



Fecha de presentación del Informe: Día Mes Año

Datos generales del Proyecto

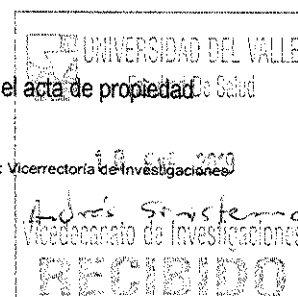
Código del proyecto: 1722			
Título del proyecto: Cambios tisulares producidos por la implantación subdérmica de un microchip RFID pasivo recubierto con Parylene C en rata Wistar			
Facultad o Instituto Académico: Facultad de Salud			
Departamento o Escuela: Escuela de Odontología – Escuela de Ciencias Básicas			
Grupo (s) de investigación: Tejidos Blandos y Mineralizados - TeBlaMi			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Diego Vallejo Becerra	16 horas/mes	16 horas/mes
	Carlos Mejia Pavony	16 horas/mes	16 horas/mes
Coinvestigadores	Freddy Moreno Gomez	16 horas/mes	16 horas/mes
	Sebastián Medina Cárdenas	40 horas/mes	40 horas/mes
Otros participantes			

1. Resumen ejecutivo:

Introducción: Con el tiempo, la tecnología RFID ha evolucionado paulatinamente en cuanto a sus aplicaciones e inserción en las actividades del ser humano, siendo totalmente versátil en cuanto a tamaño, presentaciones y composición por lo que hoy se cuenta con sistemas de microchips RFID pasivos de implantación subcutánea que han sustituido progresivamente otros tipos de sistema de identificación humana o animal. El diseño de esta tecnología implantable ha requerido que se usen revestimientos biocompatibles, específicamente polímeros como el Parylene-C® que si bien, ha mostrado eficiencia biológica *in vitro* e *in vivo*, su interacción prolongada a nivel celular y tisular continua debatible por lo que eventos como respuesta a cuerpo extraño u otro tipo de respuestas adversas relacionadas a la implantación de microchips, requiere de continua investigación en el contexto básico-biomédico y clínico.

Objetivo: Describir cuáles son los cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo en rata Wistar a partir del análisis de los cambios histológicos en el tejido conectivo peri-implantar, la epidermis adyacente y las estructuras anexas.

1 Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.





Materiales y métodos: Investigación experimental de tipo descriptivo-analítico de corte longitudinal en la cual se usaron 28 ratas Wistar como biomodelos de estudio distribuidos en tres grupos: un grupo de control (implantación de una cápsula de vidrio sin ningún tipo de recubrimiento), un grupo de intervención (implantación subcutánea de microchips RFID pasivo recubiertos parcialmente por un biopolímero comercial) y un grupo de control histológico (biomodelos que se sometieron al proceso quirúrgico sin implantación) a los cuales se les hicieron biopsias del implante y el tejido peri-implantar en diferentes tiempos para describir de forma longitudinal los cambios histológicos a través de placas histológicas teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson.

Principales resultados obtenidos: Los cambios microscópicos mas representativos fueron en la región de dermis, comparado con las otras regiones cutáneas descritas, relacionados principalmente a los grupos intervención. La presencia de cápsula fibrosa alrededor de las cápsulas de vidrio y microchips RFID implantados se dio en un 68% de los casos, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su grosor o tiempo de permanencia del implante al hacer el análisis bivariado. En el presente estudio no se encontró una concreta formación de una Respuesta Granulomatosa a Cuerpo Extraño en todos los casos de materiales implantados.

Conclusiones: La rata Wistar muestra una adecuada adaptación a materiales o dispositivos de implantación subcutánea lo que le permite tener una respuesta macroscópica y microscópica adecuada en cuanto a la latencia de dicho cuerpo extraño, dado que, en la mayoría de los casos, logra generar una respuesta fibrótica que lleva al encapsulamiento del dispositivo, sin importar el tipo de revestimiento o composición inicial que dicho cuerpo extraño tenga. En este estudio se demostró que las características de los tejidos peri-implantares, es decir, la cápsula fibrótica, el tejido conectivo peri-implantar, las células infiltrantes peri e intra capsulares y la presencia de materiales extraños extracapsulares, no tienen diferencias según el tiempo de permanencia del dispositivo implantado, ya sea este con un recubrimiento parcial de Parylene C® o en vidrio inerte denudado, lo que aparentemente, muestra seguridad en el uso del dispositivo y leves cambios histológicos subcutáneos en la región implantada.

Summary

Introduction: Over time, RFID technology has gradually evolved in terms of its applications and insertion in human activities, being completely versatile in terms of size, presentations and composition, so today we have passive RFID microchip systems. Subcutaneous implantation that have progressively replaced other types of human or animal identification system. The design of this implantable technology has required the use of biocompatible coatings, specifically polymers such as Parylene-C® which, although it has shown biological efficiency in vitro and in vivo, its prolonged interaction at a cellular and tissue level debatable by what events as a response to foreign bodies or other types of adverse responses related to the implantation of microchips, requires continuous research in the basic-biomedical and clinical context.

Aim: To describe the tissue changes produced by the subcutaneous implantation of a passive RFID microchip in Wistar rat from the analysis of the histological changes in the peri-implant connective tissue, the adjacent epidermis and the adnexal structures.

Materials and methods: Experimental research of descriptive-analytical type in which 28 Wistar rats were used as biomodels of study distributed in three groups: a control group (implantation of a glass capsule without any type of coating), a intervention group (subcutaneous implantation of passive RFID microchips partially covered by a commercial biopolymer) and a histological control group (biomodels that underwent the surgical procedure without implantation) to which biopsies of the implant and the peri-implant tissue were made Different times to longitudinally describe the histological changes through histological plates stained with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome.

Main results obtained: The most representative microscopic changes were in the dermis region, compared with the other cutaneous regions described, mainly related to the intervention groups. The presence of a fibrous capsule around the glass capsules and implanted RFID microchips occurred in 68% of the cases, although there are no statistically significant differences in their thickness or implant residence time when performing the bivariate analysis. In the present study, no specific formation of a Granulomatous Foreign Body Response was found in all cases of implanted materials.

Conclusions: Wistar rat shows an adequate adaptation to subcutaneous implantation materials or devices, which allows it to have an adequate macroscopic and microscopic response regarding the latency of said foreign body, given that, in most cases, it manages to generate a fibrotic response that leads to the encapsulation of the device, regardless of the type of coating or initial composition that the foreign body has. In this study it was demonstrated that the characteristics of the peri-implant tissues, that is, the fibrotic capsule, the peri-implant connective tissue, the peri and intra-capsular infiltrating cells and the presence of extracapsular foreign materials, do not have differences according to time. of permanence of the implanted device, either with a partial coating of Parylene C® or denuded inert glass, which apparently shows safety in the use of the device and slight subcutaneous histological changes in the implanted region.

2. Síntesis del proyecto:

1.2. Tema

La identificación se constituye como una acción que permite clasificar y ordenar una serie de elementos en conjuntos definidos que pueden ser desagrupados de acuerdo con criterios únicos que se empleen en el proceso de identificación, por lo cuál se constituye en una herramienta útil para todos los aspectos de la vida cotidiana.

La industrialización, los avances tecnológicos acelerados, la globalización y otros aspectos del postmodernismo han llevado a que el hombre interactúe con su entorno de una forma diferente. La constante modernización de las actividades básicas del hombre lleva consigo una inserción drástica de la tecnología que evoluciona en pro de la eficiencia y eficacia en el contexto donde dicha tecnología sea usada, siendo de gran relevancia en la administración de la información y la identificación personal e individual. Este hecho ha llevado a que los métodos convencionales de identificación o administración de la información (tarjetas plásticas de banda magnética o código de barras, documentación física, etc.) vayan siendo sustituidos por medios más rápidos, cómodos y fiables como los códigos QR, los chips y los sistemas NQS que emplean una tecnología denominada RFID (Radio Frequency IDentification).



Con el tiempo, la tecnología RFID ha tenido grandes cambios en cuanto a sus aplicaciones en la vida del ser humano, sus usos se remontan a la Segunda Guerra Mundial y desde entonces ha venido empleando en diversos contextos relacionados con fines de monitoreo, control e identificación de equipos, maquinaria y herramientas; monitoreo e identificación de animales domésticos, ganado y fauna salvaje; operatividad de edificios inteligentes; manejo y control de armamento; codificación y registro de productos de consumo; manejo y control de operaciones financieras, y por supuesto monitoreo e identificación de seres humanos.

Esta tecnología es totalmente versátil en cuanto a tamaño, formas, utilidades y costos por lo que hoy se tienen sistemas de microchips RFID de implantación subcutánea compuestos por una cápsula de vidrio y un revestimiento parcial de algún polímero biocompatible, encontrándose referenciado el uso de uno en particular, el Parylene C. Este biopolímero es usado buscando una retención física del microchip implantado que evite el desplazamiento del dispositivo a otras zonas del cuerpo y también para que sea fácil su ubicación al momento de escanearlo o controlar su estado clínico, además, se justifica su aplicación por la biocompatibilidad que ha demostrado en algunos tipos de dispositivos biomédicos como recubrimiento en prótesis valvulares, stents, entre otros(1–4). A pesar de que estos materiales han mostrado eficiencia biológica *in vitro* e *in vivo*(4), la interacción prolongada de estos con los diversos tejidos de la piel, específicamente con el tejido conectivo de la dermis, permanece sin ser intensivamente estudiada y hallazgos histopatológicos se han reducido a eventos casuales que no hacen parte de objetivos concretos de investigación(5,6). Las respuestas adversas a dispositivos biomédicos implantados por vía subcutánea y recubiertos parcialmente por polímeros pueden desencadenar diversas reacciones tisulares por parte del huésped: inflamación local, dolor agudo, dolor crónico, problemas en la resolución de la cicatrización de la herida, respuestas a cuerpo extraño, fibrosis en la región peri-implantar y desarrollo (en raras ocasiones) de tumores asociados al cuerpo implantado (7–9).

Teniendo en cuenta estos antecedentes y el creciente uso de los Microchips RFID pasivos de implantación subcutánea destinados a fines clínicos, el propósito de esta investigación fue describir cuales eran los cambios tisulares que se producían por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con Parylene C® en rata Wistar.

1.3. Objetivos

Los objetivos presentados dentro del proyecto de investigación fueron los siguientes:

Objetivo general:

- Determinar cuáles son los cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con *Parylene C®* en rata Wistar.

Objetivos específicos

- Determinar los cambios histoquímicos en la epidermis, dermis, tejido peri-implantar y músculo asociado producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con *Parylene C®* en rata Wistar.
- Determinar los cambios morfométricos en la epidermis, dermis, tejido peri-implantar y músculo asociado producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con *Parylene C®* en rata Wistar.

- Identificar marcadores inflamatorios en sangre producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con *Parylene C®* en rata Wistar.

Por común acuerdo de los investigadores a partir de las novedades que surgieron durante el proceso de manipulación y análisis de la muestra, se optó por modificar dichos objetivos a los siguientes:

Objetivo general

- Identificar cuáles son los cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con *Parylene C®* en rata Wistar.

Objetivos específicos

- Describir los cambios presentes en la piel de la rata Wistar a nivel de la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, pániculo adiposo y pániculo carnososo para los grupos de estudio.
- Determinar la presencia de una RGCE (Respuesta Granulomatosa a Cuerpo Extraño) secundaria a biomateriales, junto con el tipo de infiltrado inflamatorio en la región tisular peri-implantar para los biomodelos de todos los grupos y la descripción de sus principales células (control histológico, control, intervención).
- Determinar la formación histológica de una cápsula fibrosa alrededor del elemento implantado para los biomodelos de todos los grupos (control histológico, control, intervención).
- Comparar la formación de una cápsula fibrosa, la presencia de inflamación y el tipo de inflamación de acuerdo con el tipo de material de revestimiento (vidrio – *Parylene*).

Se determinó no tomar los marcadores inflamatorios en sangre por la dificultad para adquirir un volumen de sangre apropiado en las ratas sin causar un daño que pudiera exponer a la muerte a los biomodelos.

1.4. Metodología

Tabla 1. Tipo de estudio					
Naturaleza de estudio	Temporalidad	Unidad de Análisis	Asignación de la exposición	Número de observaciones por individuo	Criterios de selección de la población de estudio
Experimental	Longitudinal	Bloques parafinados	Aleatoria	Una para cada tiempo de seguimiento	Por conveniencia

Muestra. Características, tamaño y distribución



La muestra estuvo compuesta por ratas albinas (*Rattus norvegicus*) de la cepa Wistar del Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, entregadas a la edad de 5 meses, con un peso igual o mayor a 300g previo a la realización del procedimiento quirúrgico ambulatorio de implantación del microchip RFID pasivo o la cápsula de vidrio, y la punción para el grupo de control histológico. El tamaño de la muestra (N) para este estudio fue de 28 ratas Wistar. Posterior a su entrega y con el fin de cumplir el principio de la aleatoriedad, se distribuyeron los especímenes al azar entre los tres grupos muestrales contemplados dentro del estudio por medio del programa Microsoft Excel. Con base a los números dados al azar por el programa, se pudo distribuir con aleatoriedad las ratas para cada grupo (ver Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la muestra		
Grupo control histológico	Grupo control	Grupo intervención
Sin implantación	Implantación de cápsula de vidrio inerte sin ningún tipo de recubrimiento	Implantación de un microchip RFID pasivo recubierto parcialmente con Parylene C®
4	12	12

Criterios de inclusión

- Ratas de cepa Wistar de 5 meses de edad.
- Machos.
- Nutricionalmente sanos.

Criterios de exclusión

Ratas que durante o posterior al proceso de implantación subcutánea de la cápsula de vidrio, del microchip RFID pasivo o del procedimiento quirúrgico, resulten afectadas por:

- Infección en el lugar de implantación.
- Hemorragia por mala técnica de la implantación.
- Muerte espontánea del biomodelo.
- Avulsión extracorporal del dispositivo implantado.

Consideraciones éticas

Todos los biomodelos fueron manipulados de acuerdo con las normas éticas Nacionales e Internacionales reunidas en el manual de dicha Dependencia, razón por la cual, todos los investigadores que estuvieron involucrados con los animales realizaron el Curso de Inducción al Bioterio. Para verificar los protocolos y el cumplimiento de la legislación, este proyecto de investigación contó con el aval del Comité de Ética Animal de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, tanto para iniciar el proceso de investigación per se, como para presentarlo a Convocatorias Internas o Externas para financiación con el código de referencia No. 03-013 de 2013.

Trabajo de campo

El trabajo de experimentación se dividió en tres fases operativas realizadas en el Laboratorio de Histología, el Departamento de Morfología y el Bioterio de la Universidad del Valle, Sede San Fernando. Las fases fueron definidas y desarrolladas de la siguiente forma:



Fase I: Recepción de biomodelos e implantaciones.

- Entrega de especímenes en el Bioterio y asignación a los grupos definidos.
- Procedimiento de implantación subcutánea de Microchip RFID pasivo, cápsulas de vidrio y punción subcutánea sin implantación.
- Manejo de los biomodelos a partir de la entrega por parte del bioterio y asignación de los grupos (observable en la tabla 3).

Tabla 3. Manejo de la muestra luego del procedimiento de implantación					
Procedimiento	Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa	Cuarta etapa	Quinta etapa
	Implantación/punción (5 meses después de nacimiento)	Eutanasia y biopsia (2 meses después de primera fase)	Eutanasia y biopsia (4 meses después de primera fase)	Eutanasia y biopsia (6 meses después de primera fase)	Eutanasia y biopsia (8 meses después de primera fase)
Grupo Control	12	3	3	3	3
Grupo Intervención	12	3	3	3	3
Grupo Control Histológico	4	1	1	1	1
TOTAL	28	7	7	7	7

Fase II: Procesamiento histoquímico de muestras de piel

Para concertar los pasos correctos de esta fase y asegurar que todos los procedimientos fueran estandarizados, el estudiante de postgrado, cursó las asignaturas "Técnicas Histoquímicas Básicas" y "Técnicas de inmunohistoquímica" en donde realizó dos pruebas piloto:

- En la asignatura "Técnicas Histoquímicas Básicas" realizó la prueba piloto sobre el proceso de biopsia, manipulación de la muestra y procesamiento histoquímico de piel de rata Wistar, con la cual se pudo establecer los protocolos para fijación y tinción para las muestras de este estudio.
- En la asignatura "Técnicas de Inmunohistoquímica" realizó la prueba piloto sobre marcaje de VEGF en la piel de rata Wistar con herida en reparación causada por una cánula de implantación subcutánea de microchips RFID pasivos. No se obtuvieron resultados positivos en cuanto al marcaje usando el anticuerpo VEGF (Thermo Scientific™ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Ab-7, Mouse Monoclonal Antibody) para inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, por lo cual, para efectos de este estudio, no se contempló el uso de estas técnicas.

Se determinó hacer las biopsias y prepararlas para las tinciones histoquímicas de Hematoxilina-Eosina y Tricrómica de Masson. Se descartó el uso de PAS ya que su uso no ayudaba a responder ninguno de los objetivos planteados.

Fase III: Análisis histopatológico descriptivo

Observación y análisis histopatológico

Se realizó una observación al microscopio óptico de luz de 222 placas (111 correspondientes a las tenidas con Hematoxilina-Eosina y 111 con Tricrómica de Masson) con ayuda de una especialista en Anatomía patológica y patología clínica. Se planeó una secuencia de toma de fotografías digitales para cada una de las variables definidas, desde la porción más excéntrica de la muestra hacia el interior, así: epidermis, dermis papilar, dermis reticular, panículo carnoso, tejido celular subcutáneo, tejido adiposo blanco (panículo adiposo parcial) tejido peri-implantar, región de implante (que corresponde al lugar donde se halló la cápsula fibrosa, siempre y cuando esta se haya formado). En un formato en Excel, se consignó el resto de variables a estudiar (tiempo de permanencia implantado, infiltrado inflamatorio, células relacionadas a RGCE, etc).

Toma de imágenes digitales

Se adquirieron las imágenes digitales por medio del software Leica Application Suite versión 4.7 (LASV4.7) usando los objetivos de 4X, 10X y 40X. El análisis del espesor de la cápsula fibrosa se realizó con el programa *Image Pro plus*. Previo a la toma de imágenes digitales por medio del microscopio Leica DM2700 con cámara integrada

Análisis estadístico a posteriori

El análisis *a posteriori* se definió haciendo el análisis univariado donde se determinó para las variables cuantitativas sus medidas de tendencia central y dispersión, como el promedio y la desviación estándar. El análisis bivariado se hizo teniendo en cuenta la variable "Tiempo de implantación" y la variable "Grupo de estudio" por medio del test exacto de Fisher. En la variable "grosor de cápsula fibrosa" se utilizó la prueba de Shapiro Wilks para determinar el cumplimiento de los principios de normalidad y posterior, se usaron los test de Mann Whitney y Kruskal Wallis. Se definió que existirían diferencias estadísticas a un valor $p < 0.05$.

1.5. Resultados obtenidos

A continuación, se muestran los principales resultados

Los cambios presentados en la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, panículo adiposo y panículo carnoso para los grupos de estudio mostraron mayor variabilidad en la dermis, presentando variaciones en la cantidad de tejido conectivo y su distribución en la muestra. No hay cambios relevantes en el resto de las regiones. La información de la dermis se describe en la tabla 4.

Grupo	Dermis (Test exacto de Fisher)		Total	Valor p
	Alterada	Sin alteraciones		
C	12	0	12	0.0000
	36.36	0.00	32.43	
I	21	0	4	10.81
	63.64	0.00	10.81	

CH	0	4	21
	0.00	100.00	56.76
Total	33	4	37
	100.00	100.00	100.00

Tabla 4. Cambios en la dermis entre los grupos de estudio. $p < 0.05$. C: Control; CH: Control Histológico; I: Intervención

Se observó que los cambios que presentaron las muestras respecto a la dermis son estadísticamente significativos ($p = 0.0000$) y hace entender que la presencia de un dispositivo implantado cambia las condiciones de normalidad de la piel.

Presencia o ausencia de una cápsula fibrosa derivada del proceso de implantación/punción en región subcutánea interescapular y distribución en cada grupo

Cápsula fibrosa	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Presente	25	67.57	67.57
Ausente	12	32.43	100.00
Total	37	100.00	

Tabla 5. Determinación de la presencia o ausencia de una cápsula fibrosa

Se encontraron en casi el 70% de la muestra la presencia de una estructura fibrilar continua o interrumpida, de forma oval-irregular y grosor variable, compuesta por células en forma de huso, alargadas de límites poco distinguibles compatibles con fibroblastos y aparentemente infiltradas por células mononucleares y en algunos casos polimorfonucleares. Un hallazgo relevante de esta cápsula, que formaba un tejido con características de ser tejido conectivo denso irregular, era la variable cantidad de capilares intra-capsulares que eran apreciables (Figura 1).

Grupo	Material			Total
	Mic/Pary	Mic/Vidrio	Vidrio	
C	0	0	7	7
I	11	7	0	18
CH	0	0	0	0
Total	11	7	7	25

Tabla 6. Distribución por grupos de la aparición de una cápsula fibrosa. C: Control; CH: Control Histológico; I: Intervención

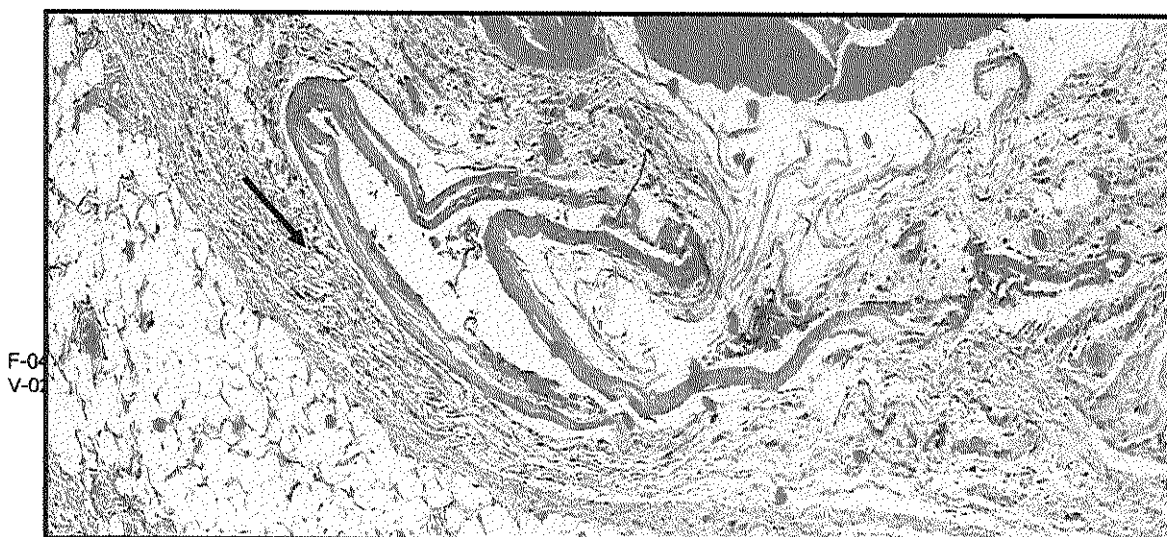


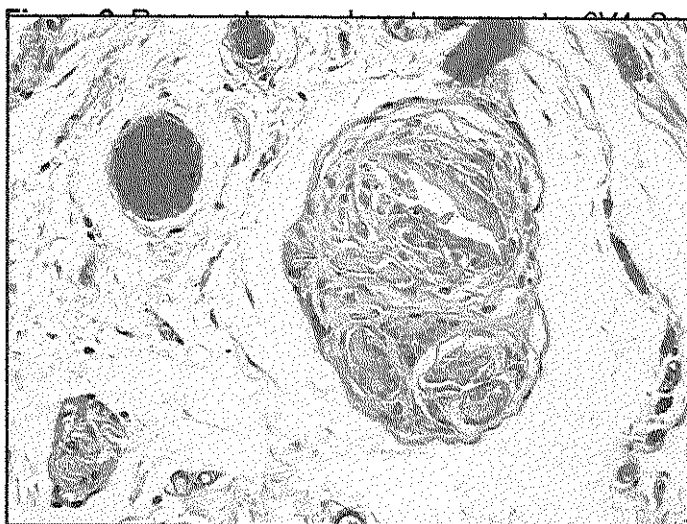
Figura 1. Muestra de piel teñida con Hematoxilina-Eosina donde se observa presencia de estructura acidófila continua compatible con una cápsula fibrosa. Reconstrucción asistida con el módulo Image Buldier del programa LASV4.7. Flecha=Tejido peri-implantar. Objetivo 10X.

Evidencia de características histológicas compatibles a la formación de una RGCE secundaria a biomateriales

RGCE secundaria a biomateriales	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Si	4	10.81	10.81
No	21	56.76	67.57
No aplica	12	32.43	100.00
Total	37	100.00	

Tabla 7. Presencia o ausencia de RGCE secundaria a biomateriales

Un porcentaje pequeño de la muestra total mostró el desarrollo de una reacción celular compatible a una RGCE secundaria a biomateriales; los criterios para determinar dicha compatibilidad fueron que: se encontrara un material birrefringente en el tejido conectivo peri-implantar, una formación celular compuesta principalmente por células de tipo macrófago, células epitelioides, linfocitos alrededor de dicho material birrefringente, la formación de células gigantes de cuerpo extraño. Las cuatro muestras que dieron positivo a una RGCE secundaria a biomateriales, exhibieron al menos dos de las características mencionadas previamente. Complementan las Figuras 2, y 3.



Se observa que el material central tiñe altamente eosinófilo y su organización difiere de estructuras similares como los folículos pilosos de este biomodelo.

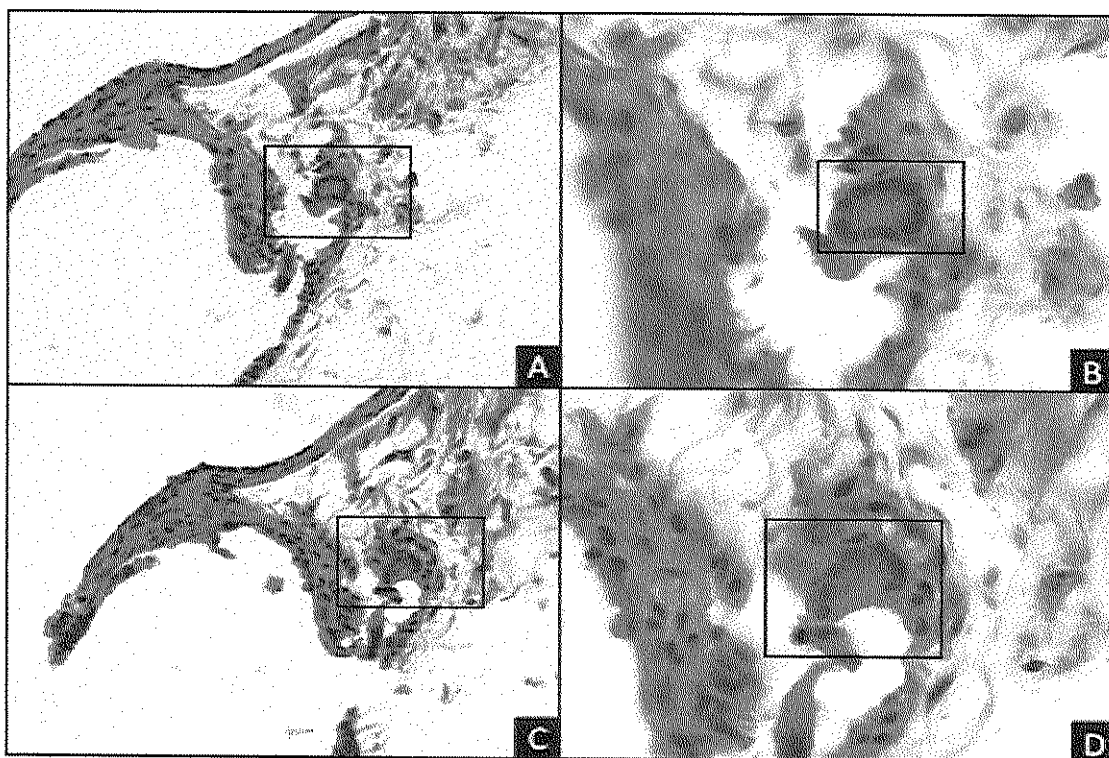


Figura 3. Respuesta granulomatosa muestra 6P4M. Observe la altacelularidad en la banda acidófila que representa a la cápsula fibrosa y en su próxima se observan células con varios núcleos en disposición de herradura compatible con célula gigante multinucleada de cuerpo extraño (recuadro negro). Objetivo 40X: A, C. Objetivo 100X: B, D.

Análisis bivariado para distribución de las variables dependientes de interés en relación a la variable independiente "grupo de experimentación"

Presencia de cápsula fibrosa e inflamación peri-capsular para los tres grupos de estudio

Grupo	Cápsula fibrosa		Total	Valor p	Inflamación peri-capsular		Total	Valor p
	Ausente	Presente			Ausente	Presente		
C	5	7	12	0.002	5	7	12	0.002
I	41.67	28.00	32.43		41.67	28.00	32.43	
	3	18	21		3	18	21	
	25.00	0.00	56.76		25.00	72.00	10.81	
CH	4	0	4		4	0	4	
	33.33	72.00	10.81		33.33	0.00	10.81	
Total	12	25	37		12	25	37	
	100.00	100.00	100.0		100.00	100.00	100.00	

Tabla 7. Presencia de cápsula fibrosa e inflamación peri-capsular $p < 0.05$ C: Control; CH: Control Histológico; I: Intervención

Fue coincidente la presencia de una cápsula fibrosa y la presencia de inflamación pericapsular, es decir, en 100% de los casos de formación de una respuesta fibrótica de este tipo se encuentran signos celulares de inflamación en los tejidos circundantes o dentro de la estructura. De igual forma, se encontró un valor p significativo ($p = 0.002$) tanto para la presencia de cápsula e inflamación peri-capsular entre grupos, es decir, que el comportamiento que tuvo cada grupo no es dado al azar, y hay factores condicionantes y particulares para cada grupo, que permiten que la diferencia en la respuesta tisular se pueda dar.

Tipo de infiltrado inflamatorio según densidad celular presente para los tres grupos de estudio

Grupo	Tipo inflamación			Total	Valor p
	CL	CM	NA		
C	5 27.78	2 28.57	5 41.67	12 32.43	0.021
I	13 72.22	5 71.43	3 25.00	21 56.76	
CH	0 0.00	0 0.00	4 33.33	4 10.81	
Total	18 100.00	7 100.00	12 100.00	37 100.00	

Tabla 8. Tipo de inflamación según densidad celular para los tres grupos de estudio $p < 0.05$. C: Control; CH: Control Histológico; I: Intervención; CL: Crónico Leve; CM: Crónico Moderado; NA: No aplica.

Con un nivel de confianza del 95%, se pudo determinar que existen diferencias significativas entre el tipo de inflamación que se encuentra en los biomodelos de los tres grupos de estudio, encontrándose una mayor frecuencia de inflamación crónica leve (48.6%) que inflamación crónica moderada. La baja cantidad de biomodelos del grupo control histológico y la ausencia de una inflamación tisular localizada, podría estar influenciando este resultado.

Análisis bivariado para distribución de las variables dependientes de interés en relación a la variable independiente "tiempo de implantación"

Se realizó el test exacto de Fisher, teniendo en cuenta que a un valor $< p = 0.05$ sería estadísticamente significativo, teniendo en cuenta las variables: dermis, presencia de cápsula fibrosa, presencia de inflamación peri-capsular y tipo de inflamación. Ninguno de los resultados expuestos a continuación presentó significancia estadística, por lo cual se puede considerar que la variable tiempo de implantación no representa una variable de gran relevancia para la generación de cambios tisulares originados por un cuerpo extraño implantado a nivel subcutáneo.

1.6. Principales conclusiones y recomendaciones



Se acepta la hipótesis nula de que no se observan cambios histológicos por medio de técnicas histoquímicas que constituyan un factor de riesgo la generación de respuestas granulomatosas de tipo cuerpo extraño secundarias a un biomaterial, sea este el vidrio o el Parylene C® como polímero de revestimiento debido a que los hallazgos que se encontraron no tuvieron una significancia estadística. Por otra parte, la rata Wistar muestra una adecuada adaptación a materiales o dispositivos de implantación subcutánea lo que le permite tener una respuesta macroscópica y microscópica adecuada en cuanto a la latencia de dicho cuerpo extraño, dado que, en la mayoría de los casos, logra generar una respuesta fibrótica que lleva al encapsulamiento del dispositivo, sin importar el tipo de revestimiento o composición inicial que dicho cuerpo extraño tenga. Esto está relacionado al hecho de una escasa formación de respuestas granulomatosas de tipo cuerpo extraño secundario a biomateriales visto en el presente estudio, si bien se pueden producir, es limitada su frecuencia.

Además, a pesar de darse un encapsulamiento fibrótico, los microchips RFID pasivos funcionan correctamente sin importar su latencia en el sitio implantado. Teniendo en cuenta esto y el anterior punto, desde el punto de vista biológico y administrativo, es plausible el uso de Microchips RFID pasivos como método seguro de identificación. Eventualmente, esta plausibilidad podría ser extrapolable a otros individuos como a los seres humanos.

Se recomienda que:

- Describir y evaluar la respuesta tisular en plazos de tiempo más cortos, como el primer mes de implantación y organizar grupos de observación y análisis macroscópico y microscópico distribuidos en las cuatro semanas iniciales posterior al procedimiento.
- Utilizar otras técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas que permitan la identificación de otros parámetros que no se tuvieron en cuenta en este trabajo como la formación de otras familias colágenas, la expresión de factores de angiogénesis vascular, entre otras.
- Por la inminente inmersión futura de esta tecnología a la vida cotidiana de todos los seres humanos, se recomienda en lo posible, contar con voluntarios humanos para hacer un estudio similar donde se puedan describir los cambios del tejido conectivo dérmico y estructuras anatómicas anexas en la presencia de un cuerpo extraño tipo microchip RFID pasivo recubierto parcialmente con Parylene C® u otros polímeros biocompatibles.

3. Productos:

Tabla. Cantidad y tipo de productos pactados en el Acta de Trabajo y Compromiso y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS	No. de PRODUCTOS PRESENTADOS
Productos de nuevos conocimientos		
Artículo completo publicado en	0	1



revistas A1 o A2				
Artículo completo publicados en revistas B	1		1	
Artículo completo publicados en revistas C	1		0	
Libros de autor que publiquen resultados de investigación	0		0	
Capítulos en libros que publican resultados de investigación	0		0	
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados	0		0	
• Prototipos y patentes	0		0	
• Software	0		0	
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial	0		0	
Normas basadas en resultados de investigación	0		0	
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado	0	0	0	0
Semillero de Investigación	0	0	0	0
Estudiantes de maestría	1	1	1	1
Estudiantes de doctorado	0	0	0	0
Productos de divulgación				
Publicaciones en revistas no indexadas	0		3	
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales 2	No. de ponencias internacionales 0	No. de ponencias nacionales 3	No. de ponencias internacionales 0
Propuesta de investigación				
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.	0		0	



Tabla. Detalle de productos.

Para cada uno de los productos obtenidos y relacionados en la tabla anterior, indique la información solicitada para cada uno, anexando copia de las respectivas constancias. Como anexo a esta guía encontrará el instructivo para instructivo para la revisión de informes finales y productos

Tipo de producto:	Tesis (Soporte A1 y A2 – Acta de sustentación).
Nombre General:	Cambios tisulares producidos por la implantación sub-cutánea de microchips RFID pasivos con Parylene C® en piel de rata Wistar.
Nombre Particular:	Cambios tisulares producidos por la implantación sub-cutánea de microchips RFID pasivos con Parylene C® en piel de rata Wistar.
Ciudad y fechas:	Cali, Colombia. 06 de septiembre de 2016.
Participantes:	Sebastián Medina Cárdenas, Freddy Moreno Gómez, Carlos Mejía Pavony.
Sitio de información:	Biblioteca Mario Carvajal – Universidad del Valle // Biblioteca Sede San Fernando – Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Artículo (Soporte B)
Nombre General:	Revista Revista Universitas Odontologica (Año 2014). Vol: 33. Núm: 71. Págs: 19-28
Nombre Particular:	Artículo: “Técnicas, etiquetas y dispositivos de marcaje de prótesis dentales empleados en odontología forense como medio de identificación. Revisión sistemática de la literatura”
Ciudad y fechas:	Bogotá, Colombia. 13 de Julio de 2015
Participantes:	Sebastián Medina Cárdenas, Diego Vallejo Becerra, Freddy Moreno Gómez
Sitio de información:	Repositorio digital de la revista: https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/14236
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

	Artículo (Soporte C)
--	----------------------



Tipo de producto:	
Nombre General:	Revista Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas (Año 2015). Vol: 34. Núm: 1. Págs: 80-92
Nombre Particular:	Reacción a cuerpo extraño por implantación de un microchip
Ciudad y fechas:	Ciudad de La Habana, Cuba. 25 de octubre de 2014.
Participantes:	Sebastián Medina Cárdenas, Freddy Moreno Gomez, Sandra Moreno Correa.
Sitio de información:	Repositorio digital de la revista: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol34_1_15/ibi09115.htm
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Memorias de presentación (Soporte D) y ponencia (Soporte E)
Nombre General:	IX Congreso Colombiano de Morfología. Revista Revista Médica de Risaralda. (Año 2013). Vol: 19. Supl: 2. Págs: 58
Nombre Particular:	Cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con Parylene C® en rata Wistar
Ciudad y fechas:	Pereira, Colombia. 02 de noviembre de 2013
Participantes:	Diego Vallejo, Sebastián Medina, Carlos Mejia, Freddy Moreno
Sitio de información:	Página web Revista Médica de Risaralda: https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/9260/5780
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Memorias de presentación (Soporte F) y ponencia (soporte G)
Nombre General:	X Congreso Colombiano de Morfología. Revista Revista de Investigaciones Universidad del Quindío. (Año 2014). Vol: 1. Núm: 26. Supl: 1 Págs: 110-111
Nombre Particular:	Origen y desarrollo de la respuesta a cuerpo extraño por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo: Revisión sistemática de la literatura.
Ciudad y fechas:	Armenia, Colombia. Diciembre de 2014.
Participantes:	Sebastián Medina, Freddy Moreno, Sandra Moreno, Diego Vallejo.
	Repositorio virtual:



Sitio de información:	http://academia.uniquindio.edu.co/academia/eventos/morfologia/
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Memorias de presentación (Soporte H) y ponencia (Soporte I)
Nombre General:	XII Congreso Colombiano de Morfología. Revista Salutem Scientia Spiritus. (Año 2016). Vol: 3. Supl: 1. Págs: 142-143
Nombre Particular:	Estandarización de la técnica de implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo en un biomodelo de rata Wistar.
Ciudad y fechas:	Cali, Colombia. Enero-Junio 2017.
Participantes:	Sebastián Medina, Diego Vallejo, Carlos Mejía, Freddy Moreno
Sitio de información:	Página de la Revista SSP: http://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/issue/view/111
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Premio (Soporte J)
Nombre General:	Cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con Parylene C® en rata Wistar
Nombre Particular:	Cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo recubierto con Parylene C® en rata Wistar
Ciudad y fechas:	Pereira, Colombia. 02 de noviembre de 2013
Participantes:	Diego Vallejo, Sebastián Medina, Carlos Mejía, Freddy Moreno
Sitio de información:	Soporte entregado a la Vicedecanatura de Investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle – Nota de la Facultad e su medio escrito.
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Premio (Soporte K)
Nombre General:	XII Congreso Colombiano de Morfología. Estandarización de la técnica de implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo en un biomodelo de rata Wistar.



Nombre Particular:	Estandarización de la técnica de implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo en un biomodelo de rata Wistar.
Ciudad y fechas:	Cali, Colombia. Octubre 2016.
Participantes:	Sebastián Medina, Diego Vallejo, Carlos Mejía, Freddy Moreno
Sitio de información:	Soporte entregado a la Vicedecanatura de Investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle
Formas organizativas:	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.

Tipo de producto:	Artículo en revista no indexada (Soporte L)
Nombre General:	Revista Salutem Scientia Spiritus (Año 2016). Vol: 2. Núm: 1. Págs: 21-28
Nombre Particular:	Reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño secundaria a biomateriales y su respuesta inmunológica: Revisión sistemática de la literatura.
Ciudad y fechas:	Cali, Colombia. 2016
Participantes:	Claudia-Lopez, Juan Felipe Manchola, Sebastián Medina, Sandra Moreno.
Sitio de información:	Mencionar el sitio en el cual quedará disponible el documento con los resultados del proyecto en extenso. Ejemplo: Biblioteca Central, Centro de Documentación, etc.
Formas organizativas:	Pontificia Universidad Javeriana Cali – Universidad del Valle

Tipo de producto:	Estudiante de Maestría
Nombre General:	Trabajo de investigación para optar por el título de magister en ciencias biomédicas. Cambios tisulares producidos por la implantación sub-cutánea de microchips RFID pasivos con parylene c® en piel de rata Wistar
Nombre Particular:	Cambios tisulares producidos por la implantación sub-cutánea de microchips RFID pasivos con parylene c® en piel de rata Wistar
Ciudad y fechas:	Cali, Colombia. Agosto 2017.
Participantes:	Sebastián Medina, Freddy Moreno, Carlos Mejia
Sitio de información:	Biblioteca San Fernando – Universidad del Valle
Formas	Grupo de investigación Tejidos Blandos y Mineralizados – Teblami.



organizativas:

4. Impactos actual o potencial:

El desarrollo de esta investigación generó la formación de un Magister en Ciencias Biomédicas: Sebastián Medina Cárdenas, vinculado al postgrado a través de la supervisión académica del Grupo de Investigación Tejidos Blandos y Mineralizados TEBLAMI. Adicionalmente, la revisión y trabajo de investigación se socializaron en diferentes eventos académicos nacionales (mencionados en este documento) y los resultados de dicha revisión de literatura dio lugar a dos publicaciones en revistas Indexadas y homologadas.

Los resultados de este proyecto fortalecieron el proceso de investigación del Grupo TEBLAMI y dieron lugar a la creación temporal de una línea de investigación que podría ser retomada por algún futuro estudiante.

La presente versión del informe contiene las observaciones de los evaluadores:

Firma del investigador principal

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

*Por favor presente su informe impreso y en formato digital en hoja tamaño carta, letra arial 11,
con espacios de 1 1/2*