

Reacción a cuerpo extraño por implantación de un microchip

Foreign body reaction to microchip implantation

Dra. Sandra Moreno Correa,^I MSc. Freddy Moreno Gómez,^I MSc. Sebastián Medina Cárdenas^{II}

^I Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia.

^{II} Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: en la actualidad se implantan de forma subcutánea, microchips RFID pasivos, en animales y seres humanos con diferentes fines médicos, forenses y comerciales. No obstante, y pese a que la técnica de implantación se encuentra avalada y certificada, existe controversia ante la posibilidad de generar neoplasias, a partir de la reacción a cuerpo extraño como mecanismos de respuesta del huésped.

Objetivo: describir el origen y desarrollo de la reacción a cuerpo extraño por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo y su posible asociación con lesiones neoplásicas.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura a través de PubMed, para obtener las publicaciones que describieran las respuestas histológicas (reacción a cuerpo extraño), de los tejidos peri-implantares durante la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo, mediante técnicas histológicas convencionales y técnicas inmunohistoquímicas.

Resultados: se obtuvieron 21 publicaciones que describen las lesiones de los tejidos periimplantares, de los cuales, cuatro establecieron lesiones neoplásicas de origen mesenquimático (fibrosarcomas, histiocitoma fibroso maligno, Shwanoma maligno, sarcoma anaplásico y sarcoma histiocítico).

Conclusiones: de acuerdo a la literatura revisada y la evidencia científica disponible, no es posible determinar que la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo, se constituya en un factor de riesgo asociado a tumorogénesis.

Palabras clave: microchip, implantación, reacción a cuerpo extraño, inflamación, granuloma, macrófagos, células gigantes multinucleadas.

ABSTRACT

Introduction: passive RFID microchips are currently being implanted subcutaneously in both animals and humans for a variety of medical, forensic and commercial purposes. However, despite the fact that implantation techniques have been approved and certified, there is controversy about the potential development of neoplasms resulting from foreign body reaction as a mechanism of host response.

Objective: describe the origin and development of foreign body reaction to subcutaneous implantation of a passive RFID microchip and its potential association with neoplastic lesions. immunohistochemical techniques.

Methods: a systematic search of the literature was conducted in PubMed to obtain publications describing the histological responses (foreign body reaction) of peri-implant tissue following subcutaneous implantation of a passive RFID microchip by conventional histological and immunohistochemical techniques.

Results: twenty one publications were obtained describing lesions at peri-implant tissue, of which four dealt with neoplastic lesions of mesenchymal origin (fibrosarcomas, malignant fibrous histiocytoma, malignant schwannoma, anaplastic sarcoma and histiocytic sarcoma).

Conclusions: based on the literature reviewed and the available scientific evidence, it is not possible to determine that subcutaneous implantation of a passive RFID microchip is a risk factor for tumorigenesis.

Key words: microchip, implantation, foreign body reaction, inflammation, granuloma, macrophages, multinucleated giant cells.

INTRODUCCIÓN

Desde el 2004, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, *Food and Drugs Administration (FDA)*, aprobó la implantación subcutánea de microchips pasivos, activados por radiofrecuencia *Radio Frequency Identification (RFID)*, en seres humanos, tras determinar que no generan ningún impacto negativo en detrimento de la salud. Sin embargo, la investigación en animales ha puesto en evidencia que se pueden generar reacciones alérgicas, infecciones por mala asepsia durante el procedimiento de implantación subcutánea, infecciones por mal cuidado durante el post-operatorio, migración subcutánea del microchip desde el sitio de implantación, conformación de un granuloma por reacción a cuerpo extraño, y lesiones tumorales en el sitio de implantación; todas ellas asociadas a la cápsula de vidrio que contiene los dispositivos electrónicos y al recubrimiento parcial del microchip con un biopolímero sintético.^{1,2}

Pese a todo lo anterior, el uso de estos dispositivos se ha masificado dada su aplicación versátil en diferentes sectores:

En la salud:

- Implantación en pacientes con compromisos sistémicos: enfermedades cardiovasculares, enfermedades inmunológicas, síndrome metabólico, etc.; que requieran acceso inmediato a la historia clínica completa.

El clima organizacional de los recursos humanos de grandes empresas:

- Implantación para control horarios de entrada y salida, accesos restringidos a determinadas áreas, etc.

El establecimiento de la identidad:

- Implantación con fines de identificación forense para el caso de miembros de las fuerzas armadas, y personal en riesgo como miembros de la Cruz Roja, equipos de atención de desastres, etc.³

No obstante, ante la falta de investigación básica aplicada, la carencia de protocolos adecuados de investigación en modelos animales para este fin y la falta de evidencia científica fehaciente sobre el comportamiento de los biomateriales que componen este dispositivo electrónico en particular, se hace necesario diseñar estudios que permitan fundamentar su uso de forma adecuado y pertinente en seres humanos, el cual ya se encuentra aprobado y reglamentado. Por tanto, esta revisión sistemática de la literatura recopiló diferentes reportes que describen el origen y desarrollo de las respuestas histológicas (reacción a cuerpo extraño) por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo en diferentes biomodelos, para poner en evidencia la controversia actual que existe sobre la hipótesis que los microchips RFID pasivos de implantación subcutánea se constituyen en un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones tumorales en los tejidos peri-implantares en los seres humanos.

MICROCHIPS RFID PASIVOS

Los microchips RFID pasivos son dispositivos electrónicos de diez milímetros de longitud por dos milímetros de ancho que son empleados en la identificación de seres vivos (incluido los seres humanos), tras su implantación subcutánea mediante una cánula desechable de uso individual. Consisten en un artefacto de resonancia eléctrica conformado por un circuito de condensadores, una antena de recepción y transmisión, y un microchip electrónico incluidos en un cápsula biocompatible de vidrio USP tipo III, el cual al entrar en contacto con el campo electromagnético específico de baja potencia y amplitud modulada (AM) generado por un escáner a través de la antena, se activa con el voltaje inducido. Dicha resonancia fundamenta en una frecuencia que va desde 125 kHz hasta 2,4 GHz, intervalo que constituye la banda de radiofrecuencia electromagnética para fines industrial, científico y médico, *Industrial Scientific and Medical (ISM)*. En último lugar, el microchip envía el código único de identificación de 16 dígitos al mismo escáner, y en éste, el código se amplifica y se convierte en un formato digital que se descifra y presenta mediante un número único de identificación en la pantalla de cristal líquido, *Liquid Crystal Display (LCD)*, del escáner, el cual a su vez podrá estar conectado a través de un cable, *Universal Serial Bus (USB)*, a un

computador y mediante conexión a Internet, acceder por ejemplo, a una base de datos que contenga información específica.^{1,2,4}

En la actualidad se pueden encontrar en el mercado, diferentes marcas comerciales de microchips RFID pasivos encapsulados para implantación subcutánea y de uso veterinario como *Avid®*, *Allflex®*, *Destron Fearing®*, *Identipet®*, *InfoPET®*, *EasyTrac-ID®*, entre otros; y solo uno de uso en seres humanos *VeriChip™* (antes de 2009 *VeriChip® Corporation*, ahora *PositiveID®*), el cual se encuentra aprobado por la FDA⁵ y regulado por la Organización Internacional de Normalización del inglés *International Organization for Standardization (ISO)*.⁶⁻⁸

RECUBRIMIENTO DEL MICROCHIP

Los componentes electrónicos (antena, condensador y microchip) del dispositivo, se encuentran contenidos en una cápsula de vidrio bioactivo *Bioglass®* constituido principalmente por sílice, óxido de sodio, óxido de calcio y fósforo,⁹ el cual a su vez se encuentra revestido en lo parcial, a manera de una funda por un material hidrófobo, biocompatible y bioestable, altamente resistente en el medio orgánico e inorgánico, a los ácidos fuertes, a las soluciones cáusticas, a los gases y al vapor de agua. Este biomaterial consiste en un biopolímero de polipropileno poroso patentado como *Parylene C®* y comercializado con el nombre de *Biobond®*, el cual cuenta con un espesor de 0,2 micras y cuya función es la de impedir la migración de microchip dentro del tejido implantado debido al principio biológico de estimulación de los fibroblastos para la producción de fibras de colágeno, las cuales rodean al microchip a manera de una cápsula de tejido conectivo denso irregular. La migración se produce cuando el microchip RFID implantado se aleja del lugar original de implantación, lo cual dificultaría su seguimiento y por ende la optimización del cumplimiento de sus indicaciones y funciones.¹⁰

Esta propiedad antimigratoria del *Parylene C®* genera una respuesta fisiológica reconocida como reacción a cuerpo extraño, en la que el tejido conectivo desarrolla una respuesta inflamatoria que da como resultado la encapsulación y aislamiento del microchip RFID pasivo a partir de un tejido granulomatoso rico en fibra colágena, que impide la integración biológica del polímero y del vidrio con los tejidos peri-implantares.^{11,12}

Es por ello, y pensando en la estabilidad del implante, que se han desarrollado modificaciones superficiales (micro-grabados) de los microchips RFID pasivos para mejorar la interface con la matriz extracelular del tejido conectivo y lograr una integración implante-tejido que optimice significativo rendimiento del sistema biológico tisular peri-implantar. De esta forma, la FDA aprobó el *Bioglass®* y el *Parylene C®*, pese a que, si bien en diferentes reportes se ha evidenciado que los biomateriales de recubrimiento no inducen proliferación o citotoxicidad, si puede haber inflamación crónica antes la reacción a cuerpo extraño y se puede modificar la expresión génica de las células de los tejidos peri-implantares, constituyéndose en un riesgo potencial para el desarrollo de neoplasias.¹³⁻¹⁶

APLICACIONES MÉDICAS

Varios estudios han propuesto que el manejo administrativo dentro del sistema de salud y sus diferentes actores (pacientes, empleados, equipos, medicamentos y registros) se puede optimizar mediante el empleo de un sistema interconectado de

microchips RFID pasivos que permitan identificar y hacer seguimiento de los pacientes y los equipos relacionados con estos.¹⁷ Por ejemplo, existe la posibilidad de implantación subcutánea de microchips RFID pasivos en pacientes con enfermedades crónicas para su manejo intra-hospitalario y domiciliario, lo cual incluye el fácil acceso inalámbrico y en todo momento a la historia clínica completa para obtener información básica como nombre de medicamentos usados, complicaciones, alergias, protocolos farmacológicos, planes de tratamiento, etc., disminuyendo de esta forma el riesgo a suministrar medicamentos equivocados, optimizando el tiempo de atención y porque no, salvando la vida de los pacientes debido a la atención idónea y oportuna.¹⁸ Todo ello, repercutiría positivo en la prestación de servicios con elevados estándares de calidad, debido principalmente a la reducción del tiempo en la ejecución de procedimientos administrativos, a la disminución de los márgenes de error, a la pérdida de recursos e información, a la rápida identificación y asociación del paciente a su respectiva historia clínica, y a todo lo que tiene que ver con el manejo de equipos e insumos médicos.¹⁹

Otras ventajas serían la organización de los aspectos financieros relacionados, la optimización del inventario de medicamentos, equipos, material desechable y el monitoreo y mantenimiento de equipos.²⁰ Sin embargo, existen diferentes barreras de aceptación como la limitación tecnológica, la interferencia de la señal, los costos, la falta de estándares globales y la preocupación tácita sobre la invasión a la privacidad,²¹ lo que se constituye en una limitación ética de la tecnología de radiofrecuencia respecto al mantenimiento de la confidencialidad de la historia clínica.¹⁹

APLICACIONES FORENSES

Los microchips RFID de implantación subcutánea en humanos han sido fundamentales para diferentes procesos de identificación forense. Sin embargo, siempre ha existido la preocupación que de acuerdo al mecanismo de muerte y a los fenómenos cadavéricos tardíos –esqueletización–, el dispositivo puede desalojarse de su lugar de implantación, verse afectado por las altas temperaturas, el ataque de los ácidos y los medios ambientes húmedos y salinos, o perderse en la escena; de allí, que la intención de implantarlo en las prótesis dentales o en los dientes naturales cobre más fuerza.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, diferentes tipos de técnicas, etiquetas y dispositivos han sido propuestos para el marcaje de prótesis dentales debido al potencial beneficio dentro de los procesos de identificación odontológica forense de un individuo o sus restos humanos.²² Con este último propósito diferentes autores se han apropiado de la tecnología y han propuesto implantar microchips en las prótesis dentales.²³⁻²⁶ Se presenta de nuevo la posibilidad que las prótesis dentales se puedan desadaptar y verse afectada junto con el dispositivo o perderse en el lugar donde se encuentran los restos humanos,²⁷ razón por la cual algunos autores han realizado estudios que evalúan la posibilidad de implantación de los microchips en cavidades de dientes restaurados con materiales a base de resina, lo que ayudaría a solucionar el problema de la pérdida del microchip durante los fenómenos cadavéricos, a los que se hizo mención y eliminar los inconvenientes clínicos de la conformación del granuloma en el tejido conectivo como respuesta a una reacción a cuerpo extraño y la asociación del mismo, como mecanismo de lesiones neoplásicas.²⁸⁻³¹

LESIONES ASOCIADAS A LA IMPLANTACIÓN DE MICROCHIPS RFID PASIVOS

Dada la gran demanda de implantación y uso masivo de microchips RFID pasivos con fines de identificación en animales, y la posibilidad de masificar su uso en seres

humanos, surge la controversia del desarrollo de lesiones tumorales asociadas a la alteración de los tejidos periimplantares durante la implantación subcutánea. No obstante, los escasos estudios que existen en la literatura se limitan a la presentación de casos esporádicos y eventuales, los cuales fueron agrupados en el llamado "reporte Caspian", el cual hace una revisión de la literatura con el propósito de demostrar una relación causal entre la implantación subcutánea de microchips RFID pasivos y cáncer en animales domésticos y de laboratorio. Dicho reporte concluye que las neoplasias malignas a partir de los tejidos del granuloma presente en los peri-implantares, alrededor del microchip son principalmente de origen mesenquimal, con alta incidencia de metástasis y asociados a la muerte del animal; razón por la cual el informe recomienda la prohibición de la implantación subcutánea de microchips en humanos.³²

Durante la implantación subcutánea del microchip RFID pasivo, a través de una cánula, se genera una lesión inicial que altera los mecanismos homeostáticos y mantienen la integridad de los tejidos, lo cual conlleva a que se desencadenen una serie de eventos celulares que pretenden, como respuesta, reparar y cicatrizar dicha alteración durante la segunda y tercera semana desde el momento de la implantación. Estas respuestas a la lesión dependen de múltiples factores que incluyen la pérdida de continuidad de la membrana basal entre el epitelio y el tejido conectivo subyacente, la interacción de la sangre con los biomateriales del dispositivo, la formación de una matriz extracelular provisional, los diferentes grados de necrosis celular y la respuesta inflamatoria. Todos estos, con la capacidad de afectar en menor o mayor grado la formación del tejido de granulación, la reacción a cuerpo extraño y la fibrosis o desarrollo de la cápsula, esta última considerada como la resolución histológica de la lesión. Por tanto, la respuesta inflamatoria se constituye en la reacción de los tejidos vascularizados para mantener la solución biológica de continuidad, la cual se perdió por la implantación de un microchip RFID pasivo recubierto por diferentes biomateriales cuyo tamaño, forma, propiedades físicas y químicas y principalmente textura y rugosidad, serán los responsables de la duración e intensidad de dicha respuesta inflamatoria. De esta respuesta (inflamación aguda, inflamación crónica y formación de la cápsula fibrosa) surgen las características biocompatibles de los biomateriales que constituyen un dispositivo implantable.^{33,34}

REACCIÓN A CUERPO EXTRAÑO

Todo biomaterial implantado en el cuerpo puede provocar una respuesta inflamatoria en los tejidos peri-implantares, denominada reacción a cuerpo extraño, la cual depende de ciertas propiedades físicas y químicas como la forma, el tamaño, la rugosidad, el diseño, la morfología, la porosidad, la composición, los problemas de esterilidad, la duración de contacto y la degradación de la superficie del biomaterial.^{13,35} Durante la implantación, la alteración morfo-funcional inmediata de los tejidos inicialmente desarrolla un proceso inflamatorio agudo, el cual desencadena una inflamación crónica para finalmente resolverse con la formación de un granuloma en los tejidos peri-implantares.^{34,36}

La reacción a un cuerpo extraño se describe a partir de la relación, desde una perspectiva de la respuesta inmune innata, entre macrófagos, células gigantes y la interfase entre los tejidos peri-implantares y la superficie de los materiales de recubrimiento del microchip RFID, lo cual genera una respuesta inflamatoria que incluye:

1. La interacción entre la sangre y el biomaterial; adsorción de proteínas por parte del biomaterial.

2. La formación de una matriz provisional dependiente de la configuración de la superficie del biomaterial, que inicia por la formación de un trombo o coágulo inducido por la activación de cuatro sistemas que se activan en cascada como son el de la coagulación, el fibrinolítico, el del complemento y el de las quininas; los cuales al final generan la síntesis de componentes necesarios para el proceso de cicatrización y para la reacción a cuerpo extraño.
3. La inflamación aguda (infiltración de polimorfonucleares –neutrófilos- y mastocitos tisulares).
4. La inflamación crónica (infiltración de monocitos y linfocitos).
5. La reacción a cuerpo extraño propiamente dicha; adhesión de monocitos a la superficie del biomaterial, diferenciación de macrófagos, fusión de macrófagos y conformación de células gigantes.
6. La formación del tejido de granulación; proliferación y migración de fibroblastos y angiogénesis.
7. El desarrollo de una cápsula fibrosa (secreción de colágeno alrededor del biomaterial) por parte de los fibroblastos. ^{34,36-38}

ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS

Las interacciones entre los componentes de la sangre y los biomateriales del dispositivo, constituyen la primera respuesta del huésped ante la lesión, e implican una respuesta inflamatoria inicial que se activa por la herida de la vasculatura de los tejidos conectivos subcutáneos. Al ocurrir la salida de sangre de los vasos sanguíneos lesionados por el implante, se activan las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación, el sistema del complemento, el sistema fibrinolítico, el sistema de generación de quininas y la agregación plaquetaria, lo que trae consigo la conformación de trombos alrededor de los biomateriales a partir de los componentes bioquímicos (agentes mitógenos, factores quimiotácticos, citoquinas pro-inflamatorias, factores de crecimiento entre otros agentes bioactivos), estructurales (componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo) y celulares (macrófagos residentes del tejido conectivo) para que se den los procesos de cicatrización de la herida (punción por la implantación y penetración del dispositivo implantado) y la reacción a cuerpo extraño. Este proceso es reconocido como el efecto *Vroman*; mientras más rugoso sea el biomaterial, más proteínas adsorben y más se favorece la adhesión de células inflamatorias, e implica la adsorción de proteínas plasmáticas –albúmina, fibrinógeno, complemento, fibronectina, vitronectina y globulina- en la superficie de los biomateriales para conformar una matriz extracelular transitoria a partir de fibrina.^{34,36} De esta forma, inmediatamente después de generada la lesión, se producen cambios en el flujo vascular (calibre de los vasos, permeabilidad endotelial, presión coloide-osmótica, entre otros) que permiten la salida de proteínas plasmáticas y elementos figurados de la sangre hacia los tejidos lesionados a través, de un exudado que hace parte de la respuesta inflamatoria, en respuesta a una serie de mediadores químicos de la inflamación que incluyen agentes vasoactivos (histamina, serotonina, prostaciclina, endotelina, tromboxano, etc.), proteasas plasmáticas (sistema de las quininas –bradiquinina y calicreina-, sistema del complemento –C3a, C5a, C3b, C5b-C9-, sistema fibrinolítico y sistema de la coagulación; productos de la degradación de fibrina, activador de plasminógeno tisular, leucotrienos (LTB4), proteasas lisosomales (colagenasa y elastasa), radicales libres derivados de oxígeno, factores de activación de plaquetas, citoquinas pro-inflamatorias como interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF- α), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β), factor de crecimiento epitelial (EGF). Si bien todos estos elementos son secretados desde el inicio de la respuesta inflamatoria, será el tipo de

células (neutrófilos, monocitos y macrófagos) los que predominen en dicha respuesta y en diferentes momentos, los que regulen su secreción.^{34,36}

Para su unión molecular a las proteínas adsorbidas en la superficie del biomaterial, las células inflamatorias deben expresar integrinas, las cuales se relacionan con sus ligandos fibronectina y laminina, para establecer un mecanismo molecular de adhesión. Inclusive, las integrinas son fundamentales en la posterior adhesión y fusión de macrófagos para formar células gigantes, del mismo modo que son importantes en la remodelación tisular mediante la regulación de la muerte celular programada a partir del desprendimiento de las células de la matriz extracelular (anoikis).³⁹ Por tanto, la adhesión celular a un dispositivo implantado depende de las proteínas que se absorben en la superficie de los biomateriales, por lo que las mismas tienen propiedades variables para promover la unión entre las integrinas y las capas de proteínas.^{34,36,37,40}

Formación de la matriz provisional

Tras la lesión del tejido conectivo durante la implantación, la alteración de la solución de continuidad del lecho vascular, conduce al inmediato desarrollo de la matriz provisional en el lugar del implante. Esta matriz provisional consiste principalmente en la agregación de fibrina, debido a la activación de las cascadas de la coagulación y los productos pro-inflamatorios, liberados por el sistema del complemento.⁴¹ Esta red de fibrina inicia los procesos de reparación tisular a partir de la agregación plaquetaria, las cuales producen PDGF y TGF-β para reclutar fibroblastos.⁴² Del mismo modo, la red de fibrina contribuye al proceso de angiogénesis alrededor del sitio de implantación con el objetivo de amplificar las respuestas inflamatorias. Por tanto, toda la red de fibrina, fibronectina, trombospondina factores mitógenos, factores quimiotácticos y citoquinas pro-inflamatorias, se constituye en una matriz provisional que estabiliza estructural y bioquímicamente el proceso de cicatrización de la herida.³⁴

La respuesta inflamatoria aguda

Esta respuesta inflamatoria es de duración relativamente corta (desde unos cuantos minutos hasta unos pocos días) dependiendo de la extensión de la lesión. Ocurre desde el momento mismo en que el dispositivo es implantado debido a la lesión de los tejidos (daño del colágeno tipo IV de la matriz extracelular), a partir de procesos celulares y moleculares que pretenden reparar la lesión morfo-funcionalmente a través de la formación de una matriz provisional que incluye el sangrado inicial, la formación del coágulo de fibrina, el edema (exudado de líquido y proteínas plasmáticas) y la migración leucocitaria (neutrófilos y monocitos), como parte de una respuesta de cicatrización en la proximidad de los tejidos peri-vasculares del sitio de la lesión.^{34,43-45}

Respecto a la migración leucocitaria, se puede observar la migración por extravasación de polimorfonucleares neutrófilos desde el torrente sanguíneo al sitio del implante, la degranulación y liberación de histamina por parte de mastocitos para reclutar monocitos y neutrófilos (células características de la inflamación aguda). El reclutamiento de monocitos desde el torrente sanguíneo para su posterior diferenciación en el tejido conectivo peri-implantar durante los procesos de inflamación, angiogénesis, hematopoyesis, diferenciación de linfocitos y cicatrización, se produce en respuesta factores quimiotácticos como quimioquinas (citoquinas con propiedades quimio-atractivas) y citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, interleuquina 6 (IL-6) y TNF-α, los cuales a su vez guían a los macrófagos recién diferenciados al sitio del implante, en co-acción con la histamina liberada por los mastocitos. La

respuesta inflamatoria aguda generada por los biomateriales del dispositivo durante el proceso de implantación cutánea suele dar paso a la respuesta inflamatoria crónica.^{34,36,38,46,47}

En esta fase de la reacción a cuerpo extraño, la migración leucocitaria, inicialmente representada en los neutrófilos, se constituye en la característica más importante de la respuesta inflamatoria aguda.⁴⁸ Una vez lesionado el tejido por la implantación y constituida la matriz provisional, la migración leucocitaria desde el interior de los vasos sanguíneos hacia los tejidos peri-implantares, corresponde a un proceso de migración celular altamente regulado por selectinas, integrinas, moléculas de adhesión, quimioquinas, citoquinas y metaloproteasas entre otros.⁴⁹

En lo inicial, los neutrófilos interactúan con las células endoteliales al interior de los vasos sanguíneos para disminuir su velocidad de tráfico y establecer contactos estables mediados por selectinas en donde el neutrófilo rueda por la superficie interna del endotelio.⁵⁰

A continuación tiene lugar la adhesión firme de los neutrófilos a la superficie del endotelio a partir de la expresión de integrinas tras la liberación de quimioquinas. En este momento, la presencia de estas quimioquinas en la superficie endotelial, constituye un frente de movilización (gradiente de quimio-atracción) el cuál guía a los neutrófilos a pasar a través del espacio intercelular de dos células endoteliales (diapédesis) y/o a través de la célula endotelial (transmigración endotelial). Una vez fuera del vaso, los neutrófilos se localizan en el sitio de implantación para dar inicio a la fagocitosis de antígenos (micro-organismos y materiales extraños). La fagocitosis corresponde a un proceso en el que el neutrófilo u otras células fagocíticas como el macrófago o las células dendríticas, reconocen por medio de receptores, se adhieren, y modifican el citoesqueleto para endocitar el antígeno en una vesícula denominada fagosoma, el cual se fusiona con los lisosomas para constituir el fago-lisosoma y destruir al microrganismo por medio de las enzimas lisosomales. Al final del proceso la célula muere por apoptosis. El proceso ocurre de forma más eficiente cuando los antígenos son opsonizados por una serie de factores séricos reconocidos como opsoninas, dentro de las cuales, la inmunoglobulina G (IgG) y el fragmento del complemento activado 3 (C3b), se han asociado a la opsonización de las superficies de los biomateriales.

Sin embargo, si el antígeno resulta en un material extraño más grande que la célula no ocurre la fagocitosis, como es en el caso de la implantación de microchips RFID pasivos; por lo que se puede generar un proceso denominado fagocitosis frustrada, en el cual las enzimas lisosomales sintetizadas por las células fagocíticas escapan al medio extracelular.⁵¹ En este caso, la acción del neutrófilo adherido a la superficie del dispositivo implantado es liberar estas enzimas para intentar degradar el biomaterial, lo cual no ocurre debido a que el vidrio *Bioglass®* y el material anti-migratorio de recubrimiento parcial *Parylene C®* no son biodegradables. Estas enzimas pueden generar alteración de las proteínas extracelulares y generar daño en el tejido, dando así, paso al establecimiento de una respuesta inflamatoria de tipo crónico, pues el evento no es resuelto.³⁴

La respuesta inflamatoria crónica

La respuesta inflamatoria crónica es de larga duración y se limita a los tejidos peri-implantares que se encuentran en contacto con los biomateriales del dispositivo

implantado.³⁶ Ocurre después de la inflamación aguda por la presencia constante del estímulo (en este caso el dispositivo implantado). Su curso, menos organizado que la inflamación aguda, se caracteriza por la presencia de monocitos, macrófagos, células plasmáticas, linfocitos y células gigantes en la interfase entre los biomateriales del dispositivo y los tejidos peri-implantares, por la proliferación de tejido conectivo y por la angiogénesis. Finaliza con la formación de un tejido granulomatoso a partir del coágulo de fibrina, de la proliferación de fibroblastos y de la misma angiogénesis.^{34,36,38,45,52}

Durante este proceso crónico, los monocitos y los macrófagos activados se constituyen en las células más importantes, debido al gran número de productos biológicos que producen para estimular la diferenciación y reclutar células que van a remodelar los tejidos epiteliales y conectivos afectados durante la implantación, y a los tejidos conectivos peri-implantares.⁵²

La formación del tejido de granulación

Posterior a los procesos inflamatorios agudos y crónicos, se constituye un tejido de cicatrización sano (precursor de la cápsula fibrosa) caracterizado por la presencia de macrófagos, la infiltración de fibroblastos (con fenotipo de células de músculo liso o miofibroblastos) para síntesis de los componentes de la matriz extracelular y regulación de la contracción de la lesión; y la angiogénesis por gemación tras la proliferación, maduración y organización de las células endoteliales en los tejidos peri-implantares. Si bien este tejido de granulación marca el comienzo de la resolución (tres a cinco días después de la implantación) de las respuestas inflamatorias, la cicatrización depende de la intensidad y magnitud de la lesión durante la implantación. En el caso de la implantación de un microchip RFID pasivo, no se da un proceso de cicatrización final dado que la respuesta a cuerpo extraño se perpetúa, por lo que en el tejido de granulación los macrófagos activados diferencian su fenotipo a células epiteloides, que se fusionan entre sí para constituir células gigantes de cuerpo extraño que rodean al dispositivo implantado constituyendo un granuloma.⁵³

La reacción a cuerpo extraño

La reacción de cuerpo extraño es la vía que toma el tejido de granulación al no resolverse definitivo la respuesta inflamatoria crónica debido a que el dispositivo implantado no puede ser fagocitado ni degradado. Al finalizar la respuesta inflamatoria crónica, el tejido de granulación se separa de la interfase entre los tejidos peri-implantares y los biomateriales del dispositivo para constituir un granuloma, el cual cuenta con una matriz extracelular sintetizada por fibroblastos con fenotipo de miofibroblastos reclutados desde los tejidos periimplantares, abundantes vasos sanguíneos producto de angiogénesis y macrófagos. Al ocurrir la fagocitosis frustrada en lo inicial por neutrófilos (inflamación aguda) y en lo final por macrófagos (inflamación crónica),³⁴ estos últimos adquieren un fenotipo funcional de células epiteloides y empiezan a fusionarse entre sí para constituir células gigantes como un mecanismo de escape a la muerte celular programada.³⁹

La reacción a cuerpo extraño obedece entonces a los macrófagos y células gigantes multinucleadas que persisten en la interfase entre el granuloma y las superficies de los biomateriales que recubren al microchip RFID pasivo durante toda su vida útil, la cual puede extenderse más allá de los 20 años. Sin embargo, es poco lo que se conoce sobre la transición de los macrófagos hacia su posterior fusión en células gigantes,

asociado principalmente a la naturaleza la superficie de los dispositivos y su capacidad de adsorber proteínas una vez implantado.^{34,53,54} Estas células gigantes de cuerpo extraño, que marcan el paso de la reacción a cuerpo extraño, tiene origen en la fusión y multi-nucleación de los macrófagos derivados de los monocitos en un proceso regulado por la secreción de interferón gama (IFN- γ), la interacción de las integrinas con receptores de manosa y las proteínas adsorbidas (fundamental la vitronectina) por la superficie de los biomateriales, todos estos requisitos principales que deben ocurrir para que los macrófagos se fusionen. Es por esto que los biomateriales que recubren los dispositivos implantables deben proporcionar un adecuado ambiente bio-mimético que asegure la adhesión, orientación, migración y supervivencia de las células, en lo específico del macrófago, quién debe realizar la secreción de citoquinas para iniciar los procesos inflamatorios, debe fusionarse para guiar la reacción a cuerpo extraño y debe fusionarse para controlar la formación del granuloma.^{55,56}

Quizás uno de los aspectos más estudiados y característicos de una reacción a cuerpo extraño frente a un biomaterial es el reclutamiento de macrófagos y formación de células gigantes. Estos eventos celulares obedecen a la producción de citoquinas y otros factores quimiotácticos producidos durante la inflamación, a la degranulación de mastocitos (liberación de histamina) y a la liberación de factores de crecimiento, leucotrienos e interleuquinas, los cuales atraen los macrófagos a la superficie del biomaterial.⁵⁷

Para que haya fusión de macrófagos activados (células epiteloides) se requiere que los monocitos se encuentren adheridos a la superficie del biomaterial; es decir, la conformación de células gigantes a partir de la fusión de macrófagos obedece a las interacciones de las células y la matriz extracelular de los tejidos peri-implantares y de la capa de adsorción de proteínas adheridas a la superficie del dispositivo. Esta configuración de los macrófagos se organiza en dos fenotipos, el primero o la célula gigante de Langhans en donde los núcleos excéntricos se disponen en forma de herradura, y el segundo o la célula gigante de cuerpo extraño propiamente dicha en donde los núcleos centrales se encuentran desorganizados. En la actualidad se desconoce la diferencia funcional de estos dos tipos de células, inclusive poco se sabe de su actividad biológica.⁵⁸

La presencia de células gigantes multinucleadas fue descrita por primera vez por *Langhans* en 1868, al describir el granuloma por tuberculosis. Dadas sus diferencias histomorfológicas, las células gigantes de Langhans se observan en las enfermedades granulomatosas infecciosas como la tuberculosis, caracterizadas por un número relativamente pequeño de núcleos (por lo general menos de 20) dispuestos en una en la periferia del citoplasma en forma de herradura. Estas células se observan en los granulomas inmunes junto con macrófagos epiteloides, asociados a partículas digeribles y rodeadas por un collar de leucocitos mononucleares –linfocitos TCD4+ activados del perfil Th1 encargados de producir IFN- γ y TNF- α para iniciar la fusión de macrófagos para constituir células gigantes-. Mientras que las células gigantes de cuerpo extraño se observan precisamente en los granulomas formados por reacción a cuerpo a extraño más exactamente en la interfase entre el tejido peri-implantario y la superficie del dispositivo implantable, caracterizadas por tener un gran número de núcleos (más de 20) dispuestos en el citoplasma de forma irregular y estar asociadas a macrófagos y partículas no digeribles que se encuentran rodeadas por una cápsula de tejidos conectivo denso irregular rica en colágeno. En este tipo de lesiones no hay collar de mononucleares presente. Otras células consideradas como células gigantes son el osteoclasto y la célula T CD4+ inducida por el virus VIH-1 en sincitios *in vitro*.³⁴

Según la evidencia conocida hasta el momento en el granuloma inmune las células gigantes de Langhans se forman por la fusión de macrófagos inducida por linfocitos T CD4+ del perfil Th1 a partir de la expresión de IFN-γ y TNF-α, lo cual ocurre de forma similar en la reacción a cuerpo extraño.³⁴ Sin embargo, diferentes estudios han identificado dos factores que pueden explicar la formación de células gigantes de cuerpo extraño; el primero es la composición química del biomaterial de recubrimiento del dispositivo y el segundo la capacidad de adsorción de proteínas del mismo; de esta forma, se ha determinado que las cápsulas de vidrio reducen notablemente la adherencia de macrófagos, por lo que la presencia de células gigantes es casi nula.^{59,60}

La conformación de la cápsula fibrosa

La conformación de la cápsula fibrosa o fibrosis, es la última respuesta del proceso de cicatrización ante una lesión ocasionada por la implantación de un microchip RFID pasivo; es decir, ante la incapacidad local del organismo de fagocitar o degradar los biomateriales del dispositivo implantable, este los encapsula de tal forma que queda aislado de los diversos factores que generan respuesta inflamatorias; de allí que todo el proceso reparativo incluya la regeneración de los tejidos epiteliales y conectivos afectados y la sustitución en el sitio de la lesión de tejido conectivo denso irregular rico en fibra colágena tipo I y tipo II, de acuerdo a la respuesta de los diferentes linajes de células.⁵⁸

Por lo general, la reparación y posterior regeneración de los tejidos que se encuentran en la zona de la lesión y en los tejidos peri-implantares, pueden presentar diversas respuestas de acuerdo a la extensión de la lesión, de los efectos de bio-compatibilidad de los materiales que constituyen la cápsula y el recubrimiento de los microchips RFID pasivos, y de la capacidad de regeneración de las células que constituyen los tejidos implicados. Esta última se encuentra determinada por el origen de los diferentes linajes de células, de tal forma que se consideran las células estables que proliferan durante toda la vida (células de origen epitelial –células de epitelios de revestimiento y de epitelios glandulares- y células de origen mesenquimal –fibroblastos, miocitos lisos, endoteliales, osteoblastos entre otras-) y las células permanentes que no proliferan después del nacimiento (neuronas, miocitos estriados esqueléticos y miocitos estriados cardíacos). Las primeras inician los procesos de reparación a partir de respuestas inflamatorias para restituir la estructura normal de los tejidos y, en tal caso de no resolver la lesión por este medio pueden optar por la fibrosis, mientras que las segundas tratan de restituir los tejidos a partir de respuestas inflamatorias sin llegar a la fibrosis.

No obstante, ambos linajes de células pueden verse obligados a experimentar adaptaciones celulares como disminución de tamaño y fusión (atrofia), aumento de tamaño y función (distrofia), proliferación descontrolada de poblaciones celulares (hiperplasia), cambio del fenotipo de poblaciones celulares (metaplasia). Todas estas adaptaciones morfo-funcionales de las células pueden ocasionar inhibición o sobre-expresión de factores de crecimiento que modifican el microambiente de tal forma que se pueden activar procesos dirigidos hacia el aumento del crecimiento y de la proliferación celular, característicos de las neoplasias.³⁴

Neoplasias

La tumorogénesis a partir de una reacción a cuerpo extraño ha sido explicada a partir de la sola presencia física del biomaterial y la reacción que ocasiona, mas no por la

naturaleza química del mismo, es decir el curso crónico de las respuestas inflamatorias y el grado de fibrosis. Del mismo modo que está demostrado que el origen de la lesión pre-neoplásica no ocurre a partir de los monocitos, macrófagos o fibroblastos, sino de las células mesenquimáticas multipotenciales asociadas a los vasos sanguíneos y de las células que derivan de éstas, como son la célula endotelial, el miocito liso y los pericitos, dado que las células pre-neoplásicas si bien se han localizado en el sitio de implantación, no se encuentran en la interfase de los tejidos peri-implantares con la superficie de los biomateriales.⁶¹

El uso de microchips RFID pasivos implantados en animales de laboratorio (murciélagos, monos, conejos, musarañas, ratones, ratas y algunos anfibios), de uso doméstico (perros y gatos) y de uso ganadero (equinos, porcinos, ovinos y vacunos), se ha empleado con fines de identificación desde finales de 1980. Si bien es un método en lo aparente confiable (aséptico, menos doloroso, bajo costo, durable, inalterable y sin probabilidad de error humano) para identificar animales, existen reportes de la formación de neoplasias en los tejidos peri-implantares. Tal como se ha descrito, durante tres meses después de la implantación, se genera una respuesta inflamatoria que se resuelve con la encapsulación del dispositivo a través de una cápsula de tejido conectivo rica en fibras de colágeno o granuloma, lo cual no influye con el funcionamiento del microchip.

Diferentes reportes de la literatura han descrito la posterior formación de neoplasias que dan origen a tumores asociados a tejidos de origen mesenquimal. El mecanismo fisiopatológico se ha descrito como tumorogénesis inducida por reacción a cuerpo extraño,^{62,63} y consiste en una serie de eventos secuenciales y específicos que incluyen:

1. La proliferación celular y la infiltración de linfocitos durante la fase de inflamación aguda.
2. La conformación de una cápsula fibrosa alrededor del cuerpo extraño.
3. La inactivación de la actividad fagocitaria de los macrófagos durante la fase de inflamación crónica.
4. La disponibilidad de una superficie (cuerpo extraño) para el contacto directo con las células preneoplásicas, las cuales tiene su origen en las células mesenquimales multipotenciales, asociadas a la microvasculatura y que reaccionan durante la fase de inflamación aguda de la reacción a cuerpo extraño.⁶¹

Respecto a tumorogénesis a partir de microchips RFD pasivos implantados de forma subcutánea, técnicas histológicas convencionales (tinciones hematoxilina-eosina, PAS – reacción de Shift del ácido periódico- y tricrómica de Masson) han descrito lesiones mal delineadas en la región peri-implantar, sin o con restos de una cápsula de tejido conectivo, focos de necrosis y aumento en la densidad celular con núcleos de morfología pleomórfica, multilobuladas, poligonales, circulares y fusiformes, estroma fibro-vascular denso y posibilidad de presencia de células gigantes multinucleadas.⁶⁴

A partir del análisis inmunohistoquímico, se pueden aplicar diferentes anticuerpos específicos durante la técnica histológica convencional en el proceso de fijación con formaldehido o en inclusión en parafina, en la recuperación de los antígenos mediante diferentes técnicas y en la implementación de sistemas de detección de dichos antígenos,⁶⁵ con el propósito de realizar el diagnóstico diferencial de lesiones benignas

y lesiones malignas (tumores de tejidos blandos y tumores de origen no mesenquimal).⁶⁶

De esta forma, los marcadores moleculares más empleados como primera línea en este tipo de análisis son los que dependen de la morfología de las células tumorales como la miogenina (proteína reguladora miogénica que consiste en un factor de transcripción de la familia MyoD), la enolasa neuroespecífica (marcador enzimático del daño neuronal), la vimentina (filamentos intermedios expresados por células de origen mesenquimal), la actina de músculo liso (se une a la actina alfa del músculo liso), la proteína S100 (proteína ligada al transporte de calcio), la desmina (filamentos intermedios de miocitos lisos e inusualmente de fibroblastos), CD57 (proteína superficial de linfocitos T y linfocitos NK) y p53 (factor de transcripción reconocido como el “guardián del genoma” que impide que las células tumorales proliferen) entre otros. Sin embargo, estos marcadores no son específicos de una lesión tumoral en particular, razón por la cual se deben combinar entre si y poder discriminar algunas lesiones benignas poco frecuentes, tumores malignos de origen no mesenquimal y sarcomas.⁶⁷

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en PubMed (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MedLine de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), a través de la combinación de los descriptores en salud “*implanted*” y “*microchips*” combinados con los operadores booleanos “+” y “*and*”, los cuales fueron localizados en el *Medical Subject Headings* (MeSH). Se tuvieron en cuenta las publicaciones que describieran la reacción inflamatoria en los tejidos peri-implantares y su posible asociación con el desarrollo de neoplasias a partir del granuloma.

RESULTADOS

En total fueron incluidas 21 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión; las cuales fueron organizadas por año y tipo de publicación, modelo animal y número de muestra, lugar y tiempo de implantación, técnica de procesamiento y observación de las muestras, y descripción de la lesión y su asociación neoplásica ([tabla](#)). De esta forma se analizaron 13 estudios descriptivos pseudo-experimentales en los que describe la lesión de los tejidos peri-implantares como un granuloma por reacción a cuerpo extraño, de los cuales en cuatro de estos estudios se encontraron asociaciones a neoplasias de origen mesenquimático (fibrosarcomas, histiocitoma fibroso maligno, Shwanoma maligno, sarcoma anaplásico y sarcoma histiocítico). Del mismo modo se tuvieron en cuenta ocho reportes de caso, de los cuales siete tuvieron asociaciones neoplásicas de igual origen mesenquimático (fibrosarcomas, liposarcomas y sarcomas). Las técnicas empleadas para el diagnóstico de las lesiones se realizaron por métodos histoquímicos e inmunohistoquímicos.^{12,62-64,68-84}

Tabla

1. Estudios publicados en PubMed sobre los cambios histológicos de los tejidos perimplantares

Autor es y referencia	Año y tipo de publicación	Objetivo del estudio	Modelo Animal / Número de muestra	Lugar / tiempo de implantación	Técnicas de laboratorio	Técnicas de observación	Conclusiones	Asociación neoplásica
Rao y Edmondson ⁶⁸	1990 /Descriptivo Pseudo-experimental	Descripción histológica del sitio de implantación de un microc hip	Ratones / 70	Región abdominal / 2 años	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Formación de granuloma por reacción a cuerpo extraño	No reporta asociación
Ball et al ⁶⁹	1991 /Descriptivo Pseudo-experimental	Descripción histológica del sitio de implantación de un microc hip	Ratas / 40	Región interescapular / 2, 12, 26 y 52 semanas	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	No hubo reacción a cuerpo extraño	No reporta asociación
Lambooij et al ⁷⁰	1992 /Descriptivo Pseudo-experimental	Descripción histológica del sitio de implantación de un microc hip	Cerdos / 56	Base de las orejas / 6 meses	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina, van Gieson y Azan)	Microscopía óptica de luz	Formación de cápsula fibrosa alrededor de los microc hips sin signos de inflam	No reporta asociación

							acción aguda	
Gruys <i>et al</i> ¹	1993 /Descriptivo /Pseudodo-experimental	Evaluación de la biocompatibilidad de microscopios manufacturados con dos tipos de vidrio	Cerdos / No reporta	Base de las orejas / 150 días	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	No hubo reacción a cuerpo extraño. No hay diferencias significativas en el comportamiento de ambos vidrios	No reporta asociación
Mrozek <i>et al</i> ²	1995 /Descriptivo /Pseudodo-experimental	Evaluación del comportamiento de microchips implantados con fines de identificación	Con ejes / 5, cobaya s / 5, marimotas / 50, sapos / 5 y gallipatos / 12	Región interescapular / 2 meses, 2 meses, 2 años, 41 meses y 2 años	No reporta	No reporta	Los microchips emitieron el código de identificación hasta la eutanasia del animal de laboratorio	No reporta asociación
Lam mers <i>et al</i> ³	1995 /Descriptivo /Pseudodo-experimental	Evaluación del comportamiento de microchips implantados con fines de	Cerdos / 204	Base de las orejas / 4 semanas	No reporta	Observación macroscópica del lugar de implantación	Formación de cápsula fibrosa alrededor de los microchips sin signos de	No reporta asociación

		identificación					inflamación aguda	
Tillmann et al ⁷⁴	1997 / Descriptivo Pseudoeperimental	Descripción histológica del sitio de implantación de un microc hip	Ratones / 4279	Región dorso - lateral de la espalda / 55 semanas	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Formación de cápsula fibrosa alrededor de los microc hips y diagnóstico de diferentes neoplasias	Fibrosomas e histiocitoma fibroso maligno
Janseen et al ⁷⁵	1999 / Reporte de casos	Evaluación de la migración subcutánea a de microc hips manufacturados en diferentes tipos de vidrio con y sin cobertura parcial de polipropileno	Perritos / 15	Región lateral entre la cabeza y los hombros / 16 semanas	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Formación de cápsula fibrosa alrededor de los microc hips sin signos de inflamación aguda	No reporta asociación
Blanchard et al ⁷⁶	1999 / Descriptivo Pseudoeperimental	Descripción histológica del sitio de implantación de un	Ratones / 177	No reporta / 26 semanas	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Formación de granuloma por reacción a cuerpo	Sarcoma maligno (18 casos)

	imental	microchip					extraño y diagnóstico de neoplasias mesenquimales malignas	
Elcock <i>et al</i> ⁶²	2001 / Descriptivo Pseudo-experimental	Correlación toxicidad crónica y oncogénesis asociada a implantación de un microchip	Ratas / 600	No reporta / 2 años	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina). Inmunohistoquímica para vimentina, desmina, actina de músculo liso (SMA), enolasa neuroespecífica	Microscopía óptica de luz	Formación de granuloma por reacción a cuerpo extraño y diagnóstico de neoplasias mesenquimales malignas	Shwannoma maligno (3 casos), fibrosarcoma (2 casos), sarcoma anaplásico (2 casos) y sarcoma histiocítico (1 caso)
Vascerillari <i>et al</i> ⁷⁷	2003 / Reporte de casos	Descripción de neoplasias asociadas al lugar de implantación de un microchip	Perritos / 25 y gatos / 20	Región dorsal del cuello (línea media) / No reporta	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina). Inmunohistoquímica para vimentina, desmina, actina	Microscopía óptica de luz	Se diagnosticaron neoplasias mesenquimales malignas (células neoplásicas fueron	Fibrosarcoma

					de músculo liso (SMA),		positivas para vimentina) con fenotípico miofibroblástico y agrega dos linfoides periféricos	
Vascerillari et al ⁷⁸	2004 / Reporte de caso	Descripción de neoplasia asociada al lugar de implantación de un microchip	Perritos / 1	Región lateral del cuello / 1 año	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Proliferación neoplásica de células adiposas y células pleomórficas pobremente diferenciadas con núcleos hiperchromáticos y abundante citoplasma con gotas de lípidos	Liposarcoma
Vascerillari, Melchiotti y Mutinelli ⁷⁹	2006 / Reporte de caso	Descripción de neoplasia asociada al lugar	Perritos / 1	Región dorsal del cuello (línea	Histología convencional (tinción hematoxilina-	Microscopía óptica de luz	Se diagnosticó una neoplasia mesen	Fibrosarcoma

		de implantación de un microchip		media / 1 año	eosina). Inmuno histocímica para vimentina, actina de músculo liso (SMA), CD3, CD79 y CD18		quimal (fenotípico miofibroblástico positivo para SMA) maligna (células neoplásicas fueron positivas para vimentina) con necrosis multifocal y agregados linfoide periféricos (células linfoideas fueron positivas para CD18 y CD3)	
Le Calvez, Perro n-Lepage y Burnett ⁶⁴	2006 / Descriptivo Pseudodo-experimental	Descripción de neoplasias asociadas al lugar de implantación	Ratones / 1260	Región dorso - lateral de la espalda /	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina y tricrómica)	Microscopía óptica de luz	Se diagnosticaron neoplasias positivas para desmin	Fibrosarcoma (17 casos), rabdomiosarcoma (12 casos), leimiosarcoma (2 casos),

		de un microc hip		2 años	a de Masson)		a, actina de músculo liso (SMA), miogénesis y S100	histiocito ma fibroso maligno (3 casos), sarcomas no específicos (16 casos).
Daly <i>et al</i> ⁶⁰	2008 / Reporte de caso	Descripción de neoplasia asociada al lugar de implantación de un microc hip	Gatos / 1	Región interescapular / No reporta	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Lesión tumoral en el lugar de implantación asociada al microc hip	Fibrosarcoma
Linder, Hüther y Reinacher ¹²	2009 / Descriptivo Pseudoesperimental	Evaluación de la reacción a cuerpo extraño causada por los diferentes materiales que constituyen un microc hip (vidrio Bioglass, Parylene C®, polipropileno y titanio)	Ratones / No reporta	Región interescapular / No reporta	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Formación de un granuloma alrededor del microc hip inducido principalmente por el Parylene C® y el polipropileno	No reporta asociación

Gruda et al ⁸¹	2010 / Descriptivo Pseudoeperimental	Evaluación de un microchip activado por luz laser implantado en ratones con fines de identificación	Ratones / 175	Base de la oreja y base de la cola / 3 meses	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Mínima respuesta inflamatoria	No reporta asociación
Schutty Turner ⁸²	2010 / Reporte de caso	Descripción de neoplasia asociada al lugar de implantación de un microchip	Muraria / 1	Región interescapular / No reporta	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina). Inmunohistoquímica enolasa neuroespecífica, actina de músculo liso, citoqueratina, desmina, vimentina y S100	Microscopía óptica de luz	Se diagnosticó una neoplasia mesenquimal maligna positiva para enolasa neuroespecífica, actina de músculo liso, citoqueratina, desmina, vimentina y S100	Sarcoma
Caminato et al ⁸³	2011 / Reporte de caso	Descripción de neoplasia asociada al	Gatos / 1	Región lateral del cuello / 2	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina)	Microscopía óptica de luz	Se diagnosticó una neoplasia	Fibrosarcoma

		lugar de implantación de un microc hip		meses	ilina-eosina). Inmuno histquímica actina de músculo liso, desmina, vimentina, S-100, CD79, CD18 y CD3		mesenquimal maligna positiva para actina de músculo liso, desmina, vimentina y S-100 y agregados linfoideos periféricos (células linfoideas fueron positivas para CD79, CD18 y CD3)	
Sura <i>et al</i> ⁶³	2011 / Reporte de casos	Descripción de neoplasia asociada al lugar de implantación de un microc hip	Ratas topo / 2	Región dorsal del cuello (línea media) / 9 meses	Histología convencional (tinción hematoxilina-eosina). Inmuno histquímica actina de músculo liso, citoqueratina, desmina	Microscopía óptica de luz	Formación de un granuloma alrededor del microc hip. Se diagnosticó una neoplasia mesenquimal	Fibrosarcoma

Wulf <i>et al</i> ⁸⁴	2013 / Descri- ptivo Pseu- do- exper- iment- al	Descrip- ción histoló- gica del sitio de implant- ación de un microc- hip	Cab- allo s / 16	Regió- n later- al del cuell- o / No repor- ta	, vimentin a, S-100, CD79, CD18 y CD3		malign- a positiv- a para viment- ina y negati- va para actina de múscu- lo liso, desmin- a, citoqu- eratina y S- 100	No reporta asociaci- ón

DISCUSIÓN

La mayoría de investigaciones originales sobre implantación de microchips RFID pasivos empleados como método de identificación se han centrado en tres aspectos, el primero la evaluación de la interfase entre los tejidos peri-implantares y la superficie de los materiales que constituyen el recubriendo del dispositivo; los efectos que puede ocasionar el dispositivo implantable en la salud del espécimen; y el funcionamiento mecánico, electrónico y del procesamiento de datos durante el tiempo de la implantación.⁶⁹ Y dado que los biomateriales que constituyen la cápsula y la cobertura parcial del microchip RFID pasivo son los que entran en contacto con los tejidos peri-implantares, la discusión del origen y desarrollo de los cambios histológicos se centrará

en la función anti-migratoria que cumple el *Parylene C®* asociado a la respuesta inflamatoria que ocasiona, reconocida como reacción a cuerpo extraño.

El *Parylene C®* consiste en un biomaterial polimérico, termoplástico, cristalino, inerte y no biodegradable, que permite depositarse en películas muy delgadas, de allí que se emplee como material de recubrimiento de los dispositivos médicos implantables.

Si bien en la literatura especializada existen varios reportes que han evaluado la biocompatibilidad (citotoxicidad) y la respuesta inflamatoria de diferentes materiales poliméricos tanto en cultivos celulares como modelos animales,⁸⁵⁻⁸⁷ resulta evidente que el *Parylene C®* produce una reacción a cuerpo extraño en la que los tejidos peri-implantares se fibrosan y encapsulan dicho cuerpo extraño. Este evento biológico resulta del todo deseable ya que fija al microchip RFID pasivo e impide su migración, razón por la cual estos dispositivos son recubiertos por diferentes polímeros, dentro de los cuales el *Parylene C®* ha resultado ser el más efectivo debido a su rugosidad (favorece la absorción de proteínas) y a su naturaleza hidrófoba, respecto al vidrio y a otros materiales poliméricos.⁸⁸

Para la descripción histológica de los tejidos peri-implantares, el curso de la reacción a cuerpo extraño y la neoplasia asociada, se han empleado las técnicas de tinción en hematoxilina-eosina y tricrómica de Massón, esta última al ser específica para colágeno fibrilar, resulta muy útil para evidenciar la constitución de la cápsula fibrosa.

De acuerdo a los resultados que arrojó la búsqueda sistemática de literatura sobre implantación sub-cutánea de un microchip RFID pasivo, nueve estudios describieron los cambios histológicos de los tejidos peri-implantares a partir de la conformación de un granuloma por reacción a cuerpo extraño sin asociación a neoplasias. De esta forma se describieron los tejidos peri-implantares a través de preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, encontrando que, inicialmente, en los tejidos peri-implantares se observan cambios histológicos compatibles con edema y presencia de abundantes neutrófilos. Una semana después es posible evidenciar una cápsula delgada de colágeno sintetizada por fibroblastos dispuestos externamente alrededor de la cápsula; la cual, en la región del recubrimiento parcial polimérico, presentaba signos de inflamación crónica asociada a la presencia de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y neutrófilos. Dos semanas después, es posible observar células gigantes multinucleadas en los tejidos peri-implantares que definen la reacción a cuerpo extraño. Tres semanas después la cápsula de tejido conectivo se observa más gruesa y compacta, constituyendo el granuloma.

Los estudios descartan la presencia de necrosis y de cambios neoplásicos después de dos años de seguimiento.^{12,68-73,81,84} No obstante, cuatro estudios describieron neoplasias de origen mesenquimático, como es el caso de fibrosarcomas con aspecto histológico mixto definido por la presencia de fibras de colágeno desorganizadas (no forman cápsula), células fusiformes (con núcleos alargados y de aspecto vesicular) dispuestas en patrón de espinas de pescado y baja actividad mitótica; histiocitomas fibrosos malignos caracterizados por células pleomórficas y abundantes células multinucleadas gigantes del tipo Langhans, áreas de necrosis y alta actividad mitótica; Shwanoma maligno asociado a nervios periféricos de la piel; y sarcomas asociados al polímero de recubrimiento del dispositivo con áreas de necrosis con células pleomórficas, poligonales, redondeadas y fusiformes, con núcleos vesiculares e hipercómicos.^{62,64,74,76}

A partir de estos y otros reportes, se ha descrito la tumorogénesis a partir de una reacción de cuerpo extraño en dos fases, principalmente histomorfológicas, una primera que implica una reacción celular aguda con macrófagos activos, y una segunda en la que los macrófagos entran en latencia y el cuerpo extraño es encapsulado por una cápsula fibrosa; la cual se constituye en el punto crítico de la tumorogénesis. Esto se debe a que si en la primera fase la superficie de los biomateriales del cuerpo extraño prolonga el proceso inflamatorio agudo y no logra retrasar la quiescencia celular, no se conforma en la segunda fase la cápsula fibrosa, lo que aumenta el desarrollo neoplásico. Estos efectos biológicos se pueden ver evidenciados en la implantación de microchips RFID pasivos, debido a que en la reacción a cuerpo extraño se genera una respuesta inflamatoria inicialmente aguda que se resuelve muy pronto y posteriormente, una respuesta inflamatoria crónica que da paso a la conformación de la cápsula fibrosa. Del mismo modo, esta situación explica que las neoplasias asociadas a la reacción de cuerpo extraño sean principalmente de tejidos de origen mesenquimático, de crecimiento rápido, malignas y letales para la mayoría de animales de laboratorio.^{62,64}

Del mismo modo se tuvieron en cuenta ocho reportes de caso, de los cuales siete tuvieron asociaciones neoplásicas igualmente de origen mesenquimático (fibrosarcomas, liposarcomas y sarcomas). En cuanto a la reacción de cuerpo extraño derivada de la implantación subcutánea de microchips RFID pasivos en animales domésticos (perros, gatos, caballos, cerdos), los diferentes reportes coinciden que a los tres meses el dispositivo se encuentra totalmente rodeado de una cápsula fibrosa y sin signos histológicos de inflamación aguda o crónica. En los estudios en los que se encontraron neoplasias asociadas a los tejidos peri-implantares, el diagnóstico diferencial se realizó con técnicas inmunohistoquímicas encontrando que todos los tumores mostraron inmunorreactividad con vimentina (lo que indica el origen mesenquimal) y fueron negativos para desmina y actina alfa sarcomérica (lo que indica no hay componentes musculares). En casos específicos como los schwannomas malignos, estos resultaron positivos para S-100 y enolasa neuroespecífica.^{63,77,79,82}

Es importante manifestar que en ratas y ratones empleados como biomodelos de laboratorio, la conformación de neoplasias a partir de reacciones de cuerpo extraño inducidas por la implantación de dispositivos (incluidos los de uso en identificación) ocurren en menor prevalencia; sin embargo, cuando ocurren son de curso rápido, alta tasa de metástasis y desencadenan en muerte del animal. Para el caso de cobayas, hamsters, cerdos y pollos, las cápsulas fibrosas se conforman rápidamente, lo que reduce de igual forma la respuesta inflamatoria y por ende disminuye el riesgo de dar origen a neoplasias. En el caso de gatos y perros, estos son más susceptibles de desarrollar neoplasias, principalmente fibrosarcomas a partir de reacciones de cuerpo extraño; no obstante, estos tumores son benignos.^{61,62}

En cuanto a los seres humanos, no hay reportes sobre neoplasias asociadas a los tejidos peri-implantares de microchips RFID pasivos, se sabe que el proceso de conformación del granuloma y el posterior encapsulamiento fibroso tiene un ritmo mucho más lento en reacciones a cuerpo extraño.^{34,36}

Las propiedades físicas y químicas que hacen que un material sea considerado biocompatible dependen de la respuesta biológica del huésped ante la posibilidad de implantación de dispositivos con fines médicos o forenses. Estas respuestas biológicas son evaluadas de acuerdo a la magnitud y duración de las reacciones inmunológicas. Los biomateriales que constituyen la cápsula de vidrio (*Biobond®*) y el recubrimiento

polimérico (*Parylene C®*) de los microchips RFID pasivos, que pueden ser implantados de forma subcutánea en animales y seres humanos, han sido categorizados como biocompatibles, debido a que la respuesta inflamatoria aguda y crónica, definida como reacción a cuerpo extraño, se resuelve rápidamente con la formación de un granuloma y la posterior síntesis (por parte de los fibroblastos) de una cápsula de colágeno que aísla el dispositivo de los tejidos conectivos. Si bien la investigación en biomodelos animales han demostrado que cuando la respuesta inflamatoria aguda se prolonga en el tiempo, se pueden desencadenar mecanismos que conllevan a lesiones neoplásicas tumorales (principalmente de origen mesenquimal), los estudios que describen el comportamiento histológico de los tejidos peri-implantares no han arrojado suficiente evidencia científica que permita determinar que la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo se constituya en un factor de riesgo asociado a tumorogénesis a partir de la reacción a cuerpo extraño.

AGRADECIMIENTO

A *Claudia López y Juan-Felipe Manchola*, estudiantes de medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

FINANCIAMIENTO

Esta revisión sistemática de la literatura deriva del proyecto de investigación "Cambios tisulares producidos por la implantación subcutánea de un microchip RFID pasivo, recubierto con *Parylene C®* en rata Wistar", el cual fue financiado por la Convocatoria Interna de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Landt J. Shrouds of Time: the history of RFID. First edition. Pittsburg: The Association of the Automatic Identification and Data Capture Industry. 2001:1-11.
2. Roberts CM. Radio frequency identification (RFID). Computers & Security. 2006;25:18-26.
3. Masters A, Michael K. Lend me your arms: The use and implications of humancentric RFID. Electronic Commerce Research and Applications. 2006;6(1):29-39.

4. Wong KHM, Hui PCL, Chan ACK. Cryptography and authentication on RFID passive tags for apparel products. *Computers in Industry*. 2006;57:342-9.
5. Department of Health and Human Services. Class II Special Controls Guidance Document: Implantable Radiofrequency Transponder System for Patient Identification and Health Information. *Food and Drug Administration Rules and Regulations*. 2004;69(237):71702-4.
6. ISO 3166. Codes for the Representation of Names of Countries. International Organization for Standardization; 1993.
7. ISO 11784. Radio Frequency Identification of Animals: Code Structure. International Organization for Standardization; 1996.
8. ISO 11785. Radio Frequency Identification of Animals: Technical Concept. International Organisation for Standardization; 1996.
9. Hench L. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17:967-78.
- | 10. Park D, Wieser J. Summary of Field Studies Evaluating the Efficacy of BioBond[®] A Porous Polymer Sheath, on Radio Frequency Identification (RFID): Transponders to Prevent Migration from a Known Implant Site. [citado 02 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.identipet.com/docs/biobond.pdf>
11. Jansen JA, Van der Waerden JP, Gwaltier RH, Van Rooy SA. Biological and migrational characteristics of transponders implanted into beagle dogs. *Vet Rec*. 1999;145(12):329-33.
12. Linder M, Hüther S, Reinacher M. In vivo reactions in mice and in vitro reactions in feline cells to implantable microchip transponders with different surface materials. *Vet Rec*. 2009;165(2):45-50.
13. Onuki Y, Bhardwaj U, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. A review of the biocompatibility of implantable devices: current challenges to overcome foreign body response. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1003-15.
14. Kaminska M, Okrój W, Szymanski W, Jakubowski W, Komorowski P, Nosal A, et al. Interaction of parylene C with biological objects. *Acta Bioeng Biomech*. 2009;11(3):19-25.
15. Lee DS, Kim SJ, Sohn DW, Choi BK, Lee MK, Lee SJ, et al. Biocompatibility of Parylene-C as a Coating Material of Implantable Bladder Volume Sensor. *Korean J Andro*. 2010;28(3):175-83.
16. Wei L, Lakhtakia A, Roopnariane AP, Ritty TM. Human fibroblast attachment on fibrous parylene-C thin-film substrates. *Materials Science and Engineering C*. 2010;30(8):1252-9.
17. Mehrjerdi YZ. Radio frequency identification: the big role player in health care management. *J Health Organ Manag*. 2011;25(5):490-505.

18. Smith AD. Evolution and acceptability of medical applications of RFID implants among early users of technology. *Health Mark Q.* 2007;24(1-2):121-55.
19. Oztaysi B, Baysan S, Akpinar F. Radio frequency identification (RFID) in hospitality. *Technovation.* 2009;29:618-24.
20. Wamba SF. RFID-Enabled Healthcare Applications, Issues and Benefits: An Archival Analysis (1997-2011). *J Med Syst.* 2012;36(6):3393-8.
21. Yao W, Chu CH, Li Z. The adoption and implementation of RFID technologies in healthcare: a literature review. *J Med Syst.* 2012;36(6):3507-25.
22. Richmond R, Phil M, Pretty IA. Contemporary methods of labeling dental prostheses. A review of the literature. *J Forensic Sci.* 2006;51(5):1338-42.
23. Rajan M, Julian R. A new method of marking dentures using microchips. *J Forensic Odontostomatol.* 2002;20(1):1-5.
24. Ling BC, Nambiar P, Low KS, Lee CK. Copper vapour laser ID labeling on metal dentures and restorations. *J Forensic Odontostomatol.* 2003;21(1):17-22.
25. Millet C, Jeannin C. Incorporation of microchips to facilitate denture identification by radio frequency tagging. *J Prosthet Dent.* 2004;92(6):588-90.
26. Madrid C, Korsvold T, Rochat A, Abarca M. Radio frequency identification (RFID) of dentures in long-term care facilities. *J Prosthet Dent.* 2012;107:199-202.
27. Moreno F, Moreno S, Marín L. Identificación Odontológica Forense: Revisión de la Literatura y Reporte de un Caso. *USTASalud Odontológica.* 2007;6:60-6.
28. Thevissen PW, Poelman G, De Cooman M, Puers R, Willems G. Implantation of an RFID-tag into human molars to reduce hard forensic identification labor. Part I: Working principle. *Forensic Science International.* 2006;159:33-9.
29. Thevissen PW, Poelman G, De Cooman M, Puers R, Willems G. Implantation of an RFID-tag into human molars to reduce hard forensic identification labor. Part 2: Physical properties. *Forensic Science International.* 2006;159:40-6.
30. Aragón N, Moreno F, Salazar L. In vitro behavior of interfaces in human molars with an implanted passive RFID microchip and subjected to compression forces. *DYNA* 2013;80(178):5-10.
31. Moreno F, Vallejo D, Garzón H, Moreno S. In vitro evaluation of a passive radio frequency identification microchip implanted in human molars subjected to compression forces, for forensic purposes of human identification. *J Forensic Dent Sci.* 2013;5:77-84.
32. Albrecht K. Microchip-Induced Tumors in Laboratory Rodents and Dogs: A Review of the Literature 1990-2006. *Technology and Society (ISTAS).* 2010:337-49.

33. Spector M, Cease C, Tong-Li X. The local tissue response to biomaterial. *Crit Rev Biocompatibility*. 1989;5:269-95.
34. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res*. 2001;31:81-110.
35. Williams DF. Tissue-biomaterial interactions. *J Mater Sci*. 1987;22:3421-45.
36. Anderson JM, Rodríguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*. 2008;20:86-100.
37. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng*. 2005;11(1/2):1-18.
38. Luttkhuizen DT, Harmsen MC, Van Luyn MJ. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Eng*. 2006;12(7):1955-70.
39. Frisch SM, Screamton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(5):555-62.
40. Jenney CR, Anderson JM. Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behavior. *J Biomed Mater Res*. 2000;49(4):435-47.
41. Clark RA, Lanigan JM, Della P. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*. 1982;79:264-9.
42. Wahl SM, Wong H, McCartney-Francis N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem*. 1989;40:193-9.
43. Malech HL, Gallin JI. Neutrophils in human diseases. *N Engl J Med*. 1987;317:687-94.
44. Lehrer R, Ganz T, Selsted ME. Neutrophils and host defense. *Ann Intern Med*. 1988;109:127-42
45. Song E, Ouyang N, Horbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol*. 2000;204(1):19-28.
46. Tang L, Jennings TA, Eaton JW. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(15):8841-6.
47. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21.
48. Jutila MA. Leukocyte traffic to sites of inflammation. *APMIS*. 1992;100:191-201.
49. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994;76:301-14.

50. Simon SI, Green CE. Molecular mechanics and dynamics of leukocyte recruitment during inflammation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2005;7:151-85.
51. Henson PM. Mechanisms of exocytosis in phagocytic inflammatory cells. *Am J Pathol.* 1980;101:494-511.
52. Johnston RB Jr. Current concepts: Immunology. Monocytes and macrophages. *N Engl J Med.* 1988;318:747-52.
53. Rae T. The macrophage response to implant materials. *Crit Rev Biocompatibility.* 1986;2:97-126.
54. Ziats NP, Miller KM, Anderson JM. In vitro and in vivo Interactions of Cells with Biomaterials. *Biomaterials.* 1988;9:5-13.
55. Berton G, Lowell CA. Integrin signalling in neutrophils and macrophages. *Cell Signal.* 1999;11(9):621-35.
56. Reddig PJ, Juliano RL. Clinging to life: cell to matrix adhesion and cell survival. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(3):425-39.
57. Esche C, Stellato C, Beck LA. Chemokines: Key players in innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):615-28.
58. Kumar A, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease. 8th Edition. Saunders-Elsevier: Philadelphia. 2010.
59. Jenney CR, Anderson JM. Effects of surface-coupled polyethylene oxide on human macrophage adhesion and foreign body giant cell formation in vitro. *J Biomed Mater Res.* 1998;44:206-16.
60. Jenney CR, DeFife KM, Colton E, Anderson JM. Human monocyte/macrophage adhesion, macrophage motility, and IL-4-induced foreign body giant cell formation on silane-modified surfaces in vitro. *J Biomed Mater Res.* 1998;41:171-84.
61. Brand KG, Buoen LC, Johnson KH. Etiological Factors, Stages, and the Role of the Foreign Body in Foreign Body Tumorigenesis A Review. *Cancer Res.* 1975;35:279-86.
62. Elcock LE, Stuart BP, Whale BS, Hoss HE, Crab K, Millard DM, et al. Tumors in long-term rat studies associated with microchip animal identification devices. *Exp Toxic Pathol.* 2001;52:483-91.
63. Sura R, French RA, Goldman BD, Schwartz DR. Neoplasia and Granulomas Surrounding Microchip Transponders in Damaraland Mole Rats (*Cryptomys damarensis*). *Vet Pathol.* 2011;48(4):896-902.
64. Le Calvez S, Perron-Lepage M-F, Burnett R. Subcutaneous microchip-associated tumours in B6C3F1 mice: A retrospective study to attempt to determine their histogenesis. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2006;57:255-65.

65. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:170-7.
66. Brooks JS. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of soft tissue tumors. *Monogr Pathol.* 1996;38:65-128.
67. Coindre JM. Immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue tumours. *Histopathology.* 2003;43:1-16.
68. Rao GN, Edmondson J. Tissue reaction to an implantable identification device in mice. *Toxicol Pathol.* 1990;18(3):412-6.
69. Ball DJ, Argentieri G, Krause R, Lipinski M, Robison ML, Stoll RE, et al. Evaluation of a Microchip Implant System Used for Animal Identification in Rats. *Laboratory Animal Science.* 1991;41(2):185-6.
70. Lambooij E, de Groot PH, Molenbeek RF, Gruys E. Subcutaneous tissue reaction to polyethylene terephthalate-covered electronic identification transponders in pigs. *Vet Q.* 1992;14(4):145-7.
71. Gruys E, Schakenraad JM, Kruit LK, Bolscher JM. Biocompatibility of glass-encapsulated electronic chips (transponders) used for the identification of pigs. *Vet Rec.* 1993;133(16):385-8.
72. Mrozek M, Fischer R, Trendelenburg M, Zillmann U. Microchip implant system used for animal identification in laboratory rabbits, guineapigs, woodchucks and in amphibians. *Lab Anim.* 1995;29(3):339-44.
73. Lammers GH, Langeveld NG, Lambooij E, Gruys E. Effects of injecting electronic transponders into the auricle of pigs. *Veterinary Record.* 1995;136:606-9.
74. Tillmann T, Kamino K, Dasenbrock C, Ernst H, Kohler M, Morawietz G, et al. Subcutaneous soft tissue tumours at the site of implanted microchips in mice. *Exp Toxicol Pathol.* 1997;49(3-4):197-200.
75. Jansen JA, van der Waerden JP, Gwaltier RH, van Rooy SA. Biological and migrational characteristics of transponders implanted into beagle dogs. *Vet Rec.* 1999;145(12):329-33.
76. Blanchard KT, Barthel C, French JE, Holden HE, Moretz R, Pack FD, et al. Transponder-induced sarcoma in the heterozygous p53+/- mouse. *Toxicol Pathol.* 1999;27(5):519-27.
77. Vascellari M, Melchiotti E, Bozza MA, Mutinelli F. Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003;50(6):286-91.
78. Vascellari M, Mutinelli F, Cossettini R, Altinier E. Liposarcoma at the site of an implanted microchip in a dog. *Vet J.* 2004;168(2):188-90.

79. Vascellari M, Melchiotti E, Mutinelli F. Fibrosarcoma with typical features of postinjection sarcoma at site of microchip implant in a dog: histologic and immunohistochemical study. *Vet Pathol.* 2006;43(4):545-8.
80. Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, et al. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *J Feline Med Surg.* 2008;10(2):202-5.
81. Gruda MC, Pinto A, Craelius A, Davidowitz H, Kopacka WM, Li J, et al. A system for implanting laboratory mice with light-activated microtransponders. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2010;49(6):826-31.
82. Schutt LK, Turner PV. Microchip-Associated Sarcoma in a Shrew (*Suncus murinus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science.* 2010;49(5):638-41.
83. Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchiotti E, Mutinelli F. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet Dermatol.* 2011;22(6):565-9.
84. Wulf M, Wohlsein P, Aurich JE, Nees M, Baumgärtner W, Aurich C, et al. Readability and histological biocompatibility of microchip transponders in horses. *Vet J.* 2013;198(1):103-8.
85. Chang TY, Yadav VG, De Leo S, Mohedas A, Rajalingam B, Chen CL, et al. Cell and protein compatibility of parylene-C surfaces. *Langmuir.* 2007;23(23):11718-25.
86. Tomida M, Nakano K, Matsuura S, Kawakami T. Comparative examination of subcutaneous tissue reaction to high molecular materials in medical use. *Eur J Med Res.* 2011;16(6):249-52.
87. Lee DS, Kim SJ, Kwon EB, Park Ch-W, Jun SM, Choi B, et al. Comparison of in vivo biocompatibilities between parylene-C and polydimethylsiloxane for implantable microelectronic devices. *Bulletin of Materials Science.* 2013;36(6):1127-32.
88. Wei L, Lakhtakia A, Roopnariane AP, Ritty TM. Human fibroblast attachment on fibrous parylene-C thin-film substrates. *Materials Science and Engineering.* 2010;30:1252-9.

Recibido: 24 de septiembre de 2014.

Aprobado: 25 de octubre de 2014.

Freddy Moreno Gómez. Pontificia Universidad Javeriana Cali. Calle 18 No. 118-250, edificio Raúl Posada, Segundo Piso. Cali, Colombia.