

Detección de sobreexpresión de receptores folatos en muestras cervicales mediante sensor
cuántico de dióxido de titanio

Laura Melissa Medina Medina

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Director

David Miranda

Doctor en Química Aplicada

Codirectores

Jairo Corso Salamanca

Ginecólogo oncólogo

Adriana González

Ginecóloga

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización Ginecología y Obstetricia

Bucaramanga

2026

Agradecimientos

A mi mamá, por apoyarme en cada paso, por escucharme y que aunque a veces no entienda mucho de lo que le estoy hablando encuentra la palabra precisa para ayudar en los momentos que la residencia ha pesado de más; a mis compañeros y amigos de residencia a quienes les debo esos momentos de desahogo y lágrimas, esas risas inoportunas sobre nuestras desgracias y ese café para poder quejarnos sin temor a ser juzgados. A Danna, quien me ha acompañado durante la residencia y quien ha sido un apoyo enorme, un paño de lágrimas cuando las cosas parecían salirse de control, una voz que me recuerda cada vez que dudo porque todo esto vale la pena, gracias por encontrar formas de estar y traer paz a cada momento. Al Dr. Miranda por permitirme hacer parte de este proyecto, fue todo un privilegio participar de este tipo de investigación, a Nathalia Pinzón mi compañera en este proyecto. A mis profesores, internos, estudiantes, enfermeras y todo el personal asistencial de quienes aprendí y con quienes crecí académicamente y como persona, sé que hoy que termino esta etapa y me gradúo como ginecóloga y obstetra de la UIS siendo mejor médico y persona que hace 3 años.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	11
1. Objetivos	13
1.1 Objetivo general	13
1.2 Objetivos específicos	13
2. Marco teórico	14
2.1 Cáncer de cérvix	14
2.2 Epidemiología	14
2.3 Métodos diagnósticos y tamizaje	15
2.3.1 Detección precoz y tratamiento de lesiones precancerosas	15
2.4 Sobreexpresión de receptores de folato en cáncer	16
2.5 Sobreexpresión de receptores de folato en cáncer de cérvix	16
2.6 Funcionamiento del biosensor cuántico	17
2.6.1 Mecanismo	17
2.6.2 Resultados en laboratorio	17
3. Metodología	18
3.1 Fases Metodológicas	18
3.1.1 Primera fase: Aspectos éticos y ajuste de protocolo	18
3.1.2 Segunda fase: Recolección y medición de muestras	19
3.1.3 Tercera fase: Análisis de datos y documentación	19
3.2 Población	20

3.2.1 Población a estudio	20
3.2.2 Criterios de selección.....	21
3.2.3 Criterios de inclusión.....	21
3.2.4 Criterios de exclusión	21
3.3 Variables	22
3.4 Diseño muestral	24
3.5 Consideraciones éticas	24
3.5.1 Aprobación y clasificación de riesgo.....	25
3.5.2 Principios éticos clave.....	25
4. Resultados.....	26
4.1 Protocolo de toma, procesamiento y medición de muestras.....	26
4.1.1 Toma y transporte de muestras	27
4.1.2 Procesamiento en laboratorio y conteo celular	28
4.1.3 Medición electroquímica con biosensor	28
4.2 Distribución de la muestra y captación de participantes.....	31
4.3 Análisis estadístico de los datos.....	33
4.3.1 Características sociodemográficas y clínicas.....	33
4.3.1.1 Hallazgos demográficos relevantes.....	34
4.3.1.2 Hallazgos clínicos del grupo patológico.....	34
4.4 Definición del parámetro S1	35
4.4.1 Origen del parámetro	35
4.4.2 Formulación matemática.....	36
4.4.3 Interpretación física	36

4.5 Resultados del sensor y desempeño discriminativo.....	37
4.5.1 Análisis de tendencia central y comparación bivariada.....	38
4.5.2 Análisis comparativo de S1	38
4.5.2.1 Diferencia de tendencia central.....	39
4.5.2.2 Segregación de datos.....	39
4.5.2.3 Interpretación bioquímica.	39
4.5.3 Análisis del conteo celular	40
5. Discusión.....	41
5.1 Validación de la prueba de concepto a partir de los resultados	41
5.2 Fundamentación biológica de los hallazgos	41
5.3 Factores biológicos que pueden influir en la expresión de FR	42
5.4 Limitaciones técnicas derivadas del procesamiento de la muestra	43
5.5 Conexión con avances recientes en biosensores.....	43
5.6 Implicaciones clínicas y direcciones futuras.....	44
6. Conclusiones	44
Referencias Bibliográficas	46
Apéndices.....	49

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Población a estudio	20
Tabla 2. Criterios de inclusión	21
Tabla 3. Variables	22
Tabla 4. Distribución de los grupos	32
Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de las participantes del estudio (N=20)...	33
Tabla 6. Distribución de las patologías diagnosticadas en el grupo 1 (N=10)	34
Tabla 7. Parámetro S1 por grupo (medidas de tendencia central y dispersión).....	38

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Tubo Eppendorf con muestra	30
Figura 2. Cámara de Neubauer y conteo celular.....	30
Figura 3. Celda de medición. ER: electrodo de referencia, ET: electrodo de trabajo, CE: contraelectrodo.....	31
Figura 4. Gráfica programa NOVA 2.1.5 con mediciones del blanco y una muestra	31
Figura 5. Distribución de participantes por centro asistencial.....	32
Figura 6. Gráficas de todas las mediciones realizadas posterior a su ajuste.....	37
Figura 7. Boxplot comparativo entre grupos	39
Figura 8. Boxplot comparativo de la celularidad de los grupos	40

Lista de Apéndices

	Pág.
Apéndice A. Aval de los comités de ética	49
Apéndice B Modelo consentimiento informado paciente.....	54
Apéndice C. Modelo consentimiento informado voluntaria.....	60

Resumen

Título: Detección de sobreexpresión de receptores folatos en muestras cervicales mediante sensor cuántico de dióxido de titanio*

Autor: Laura Melissa Medina Medina**

Palabras clave: Neoplasias del Cuello Uterino; Receptores de Folato; Biosensores; Dióxido de Titanio; Impedancia Eléctrica

Descripción:

El cáncer de cuello uterino continúa siendo un desafío relevante en salud pública, especialmente en países de ingresos bajos y medios donde persisten barreras para el acceso oportuno al tamizaje. La sobreexpresión del receptor de folato alfa (FR α) en lesiones premalignas y malignas lo posiciona como un biomarcador atractivo para métodos diagnósticos alternativos. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de un biosensor cuántico de dióxido de titanio (TiO₂), funcionalizado con ácido fólico, para diferenciar entre células cervicales normales y células con alteraciones premalignas o malignas mediante espectroscopia de impedancia electroquímica.

Se realizó un estudio transversal de prueba de concepto con dos grupos: mujeres con diagnóstico citológico o histopatológico alterado, y mujeres con dos citologías negativas consecutivas. Cada muestra fue medida individualmente utilizando sensores de uso único, con registro pareado del blanco (PBS) para cada placa. El análisis estadístico empleó la prueba U de Mann–Whitney debido a la distribución no normal de los datos.

El parámetro electroquímico S1 mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($U = 85.0$; $p = 0.0091$), siendo menor en las pacientes con lesiones, lo cual es coherente con una mayor sobreexpresión de FR α . El conteo celular equivalente entre grupos permitió descartar la cantidad de material biológico como fuente de variación, indicando que S1 refleja diferencias biológicas genuinas.

Los resultados validan la capacidad discriminatoria preliminar del sensor de TiO₂ funcionalizado con ácido fólico, evidenciando su potencial como herramienta de triage rápido y de bajo costo para la detección temprana de alteraciones cervicales. Sin embargo, se requiere continuar el proceso investigativo mediante estudios con muestras ampliadas, correlación molecular y evaluación en escenarios reales de tamizaje para consolidar esta tecnología como un recurso clínico aplicable.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Ginecología y Obstetricia. Director: David Alejandro Miranda Mercado. Doctor en Química aplicada. Codirector: Dr. Jairo Corso Salamanca y Dra. Adriana González. Ginecólogo oncólogo y Ginecóloga

Abstract

Title: Detection of folate receptor overexpression in cervical samples using a titanium dioxide quantum sensor*

Autor: Laura Melissa Medina Medina**

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms; Folate Receptors; Biosensing Techniques; Titanium Dioxide; Electric Impedance.

Description:

Cervical cancer remains a major public health concern, particularly in low- and middle-income countries where access to timely screening is limited. The folate receptor alpha (FR α), known to be overexpressed in premalignant and malignant cervical lesions, represents a promising biomarker for innovative diagnostic strategies. This proof-of-concept study evaluated the ability of a titanium dioxide (TiO₂) quantum sensor functionalized with folic acid to distinguish normal cervical cells from those with premalignant or malignant changes using electrochemical impedance spectroscopy.

A cross-sectional study was conducted with two groups: women with altered cytological or histopathological findings, and women with two consecutive negative cytologies. Each cervical sample was analyzed individually using single-use sensors, including paired measurements with a PBS blank for each plate. Because the data showed non-normal distribution, the Mann–Whitney U test was applied.

There was a statistically significant difference in the electrochemical parameter S1 between the two groups ($U = 85.0$; $p = 0.0091$), with lower S1 values in the lesion group, consistent with increased FR α overexpression. The equivalent cellularity between groups confirmed that variations in S1 were not due to sample quantity, but rather reflected true biological differences.

These findings support the preliminary discriminative capacity of the TiO₂–folic acid sensor, suggesting its potential as a rapid, low-cost triage tool for early detection of cervical abnormalities. Further research—including larger sample sizes, molecular correlation, and evaluation in real-world screening contexts—is necessary to advance the development of this diagnostic technology.

* Degree Work

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Ginecología y Obstetricia. Director: David Alejandro Miranda Mercado. Doctor en Química aplicada. Codirector: Dr. Jairo Corso Salamanca y Dra. Adriana González. Ginecólogo oncólogo y Ginecóloga

Introducción

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) representa una de las principales patologías oncológicas a nivel mundial, con repercusión significativa en la esperanza y calidad de vida de las mujeres. A nivel mundial se estima que cada año se diagnostican más de medio millón de casos nuevos, y aproximadamente el 90% de las muertes relacionadas con el CCU ocurren en países de bajos y medianos ingresos (Bhatla et al., 2021; Siegel et al., 2023), donde el acceso al tamizaje y las medidas preventivas son limitados (Bonjour et al., 2021).

A pesar de los avances en la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), principal agente etiológico (IARC, 2007; Markowitz et al., 2018), y las mejoras en la educación preventiva, la detección temprana sigue siendo fundamental para la supervivencia y el pronóstico (Gage et al., 2014; Ministerio de Salud y Protección Social, 2014). En contextos como el de Colombia, el CCU persiste como una preocupación significativa, y aunque se ha trabajado en la promoción de la vacuna (Torrado et al., 2018) y el tamizaje, el acceso a estas pruebas puede ser notoriamente limitado, especialmente en áreas rurales (Uribe Pérez et al., 2018).

La persistencia de estas desigualdades globales y regionales resalta la necesidad de investigar y desarrollar nuevos métodos de diagnóstico que sean altamente sensibles, específicos y de bajo costo para abordar el CCU de manera efectiva. El tratamiento oportuno, impulsado por una detección temprana precisa, puede aumentar drásticamente las tasas de supervivencia.

En respuesta a esta necesidad, el grupo de investigación CIMBIOS ha enfocado sus líneas de trabajo en el desarrollo de nuevas tecnologías para el diagnóstico de diversas patologías. Como parte de este esfuerzo, se desarrolló la presente investigación, la cual se centró en evaluar la

capacidad de un sensor cuántico de TiO₂ para identificar la sobreexpresión de FR en lesiones malignas y premalignas de cérvix.

La selección de los FR como biomarcador se justifica en la literatura, donde se evidencia que estos receptores están consistentemente sobreexpresados en células cancerosas del cérvix, mientras que su expresión es baja o nula en tejidos normales (Bai et al., 2014; Elnakat, 2004). Por lo tanto, la detección de la sobreexpresión de FR, mediante el uso del sensor funcionalizado con ácido fólico (Bertel et al., 2022), ofrece una ruta prometedora para el tamizaje.

Este sensor de TiO₂ fue desarrollado y probado a nivel de laboratorio y con células de pacientes, demostrando una alta sensibilidad con un límite de detección de hasta (10^{-9}). Esta capacidad implica el potencial del sensor para identificar una sobreexpresión de receptores de folato incluso a nivel de una sola célula, lo que podría lograr la detección temprana de lesiones cervicales con mayor sensibilidad, especificidad y a un costo significativamente menor.

El presente estudio se establece como una prueba de concepto. Los hallazgos y avances desarrollados a partir del éxito en la capacidad discriminadora del sensor serán fundamentales para validar la tecnología y continuar el desarrollo posterior de esta nueva herramienta de diagnóstico.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Determinar la capacidad de diferenciar células normales de células anormales provenientes de lesiones premalignas o malignas de cérvix, a través de un sensor de nanoestructuras de dióxido de titanio (TiO₂) funcionalizado con ácido fólico.

1.2 Objetivos específicos

Definir protocolos para la obtención de muestras y toma de mediciones.

Determinar concentración de receptores folato en células obtenidas de tejido cervicouterino.

Determinar la capacidad de diferenciar células normales de anormales con el sensor.

2. Marco teórico

2.1 Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix se origina a partir de cambios de tipo displásico en las células del cuello uterino, específicamente en la zona de transformación, la cual incluye la mucosa exocervical y endocervical (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023).

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el factor etiológico fundamental, detectable hasta en el 99.7% de los cánceres de cuello uterino (Kaba et al., 2023). La progresión se explica por una infección persistente del tracto genital inferior por VPH de alto riesgo (VPHar). Aunque la mayoría de las mujeres adquieren la infección, solo un 10% se vuelve persistente, con potencial de desarrollar lesiones precancerosas (OMS, 2023).

Los tipos histológicos más comunes son: el Carcinoma de células escamosas (70%) y el adenocarcinoma (25%) (Bhatla et al., 2021).

2.2 Epidemiología

Según Globocan 2022, el cáncer de cérvix se sitúa como la novena causa de muerte a nivel mundial y la cuarta causa de cáncer en mujeres, con una tasa de 8.9 casos por 100.000 mujeres/año (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2022).

La mayoría de los casos nuevos y las muertes ocurren en países de bajos y medianos ingresos (Bhatla et al., 2021). En Colombia, la mortalidad por CCU corresponde al 7.8% del total de muertes por cáncer (Siegel et al., 2023). En Bucaramanga, la incidencia entre 2008 y 2012 se ubicó en 13 por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 7.1 por 100.000 personas al año (Uribe Pérez et al., 2018).

2.3 Métodos diagnósticos y tamizaje

Se estima que los genotipos VPH 16 y VPH 18 representan el 71% de los casos de CCU, mientras que otros tipos representan el 19% (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2007).

2.3.1 Detección precoz y tratamiento de lesiones precancerosas

Las estrategias de tamizaje incluyen la citología convencional, la citología de base líquida (CBL), las pruebas de VPH y la inspección visual con ácido acético (Bhatla et al., 2021).

Las guías colombianas establecen el siguiente esquema de tamizaje (Ministerio de Salud y Protección Social [MinSalud], 2014):

- 25 a 29 años: Citología en esquema 1-3-3 (una citología cada 3 años).
- 30 a 65 años: Pruebas de ADN de VPH en esquema 1-5-5 (cada 5 años).

Aunque la citología es efectiva, en países con recursos limitados, factores como la baja cobertura o problemas en el procesamiento de la muestra amplían el margen de error (Bhatla et al., 2021).

Se precisa una herramienta de detección precoz con bajo costo, alta sensibilidad y replicabilidad para países de bajos ingresos (Siegel et al., 2023).

2.4 Sobreexpresión de receptores de folato en cáncer

El transporte de folato es mediado por el Portador de Folato Reducido (PFR), el Transportador de Folato Acoplado a Protones (TFAP) y el Receptor de Folato (RF) (Moraes et al., 2018).

El RF presenta las isoformas alpha, beta y gamma. RF alpha y RF beta son glicoproteínas ancladas en la superficie celular, mientras que RF gamma es secretora (Desmoulin et al., 2012). Los RF unidos a la membrana median la absorción celular de folatos a través de endocitosis.

La sobreexpresión de RF alpha se ha informado en tejidos malignos, incluyendo adenocarcinomas de ovario, útero y cérvix (Elnakat & Ratnam, 2004). Los niveles de RF alpha se correlacionan positivamente con los grados y estadios del tumor (Elnakat & Ratnam, 2004).

2.5 Sobreexpresión de receptores de folato en cáncer de cérvix

La variación en la concentración extracelular de folato puede modular la expresión de RF (Desmoulin et al., 2012). Estudios *in vitro* demostraron que la regulación negativa de RF alpha suprime la proliferación y promueve la apoptosis en células de cáncer de cérvix (Bai et al., 2014).

Un estudio de 2019 concluyó que la detección mediada por receptores de folato tiene una menor sensibilidad, pero una especificidad superior que la citología y la prueba de VPH para la detección de lesiones NIC 2+, presentándolo como candidato para la detección del CCU (Zhao et al., 2020).

2.6 Funcionamiento del biosensor cuántico

El sensor cuántico consiste en una película delgada de dióxido de titanio (TiO₂) funcionalizada con AF, basado en la sobreexpresión de receptores de folato en células anormales (Bertel et al., 2022).

2.6.1 Mecanismo

El AF tiene una alta afinidad por los receptores de folato sobreexpresados en células cancerosas. El AF se une a la película de TiO₂ a través de un grupo carboxilo COOH de la porción ácido glutámico, dicha interacción es medida por el sensor (Glu) (Bertel et al., 2022).

2.6.2 Resultados en laboratorio

Mediante experimentación, se logró un nivel de detección de 10⁻⁹nM lo que sugiere la capacidad del sensor para identificar la presencia de una única célula con hiperexpresión de receptores folatos (Bertel et al., 2022)

3. Metodología

La presente investigación se estableció como un estudio transversal de prueba de concepto, con el objetivo de evaluar la capacidad discriminadora de un biosensor electroquímico. El desarrollo se dividió en tres fases metodológicas principales.

3.1 Fases Metodológicas

3.1.1 Primera fase: Aspectos éticos y ajuste de protocolo

Esta fase se centró en la preparación regulatoria y técnica del estudio.

a) Aprobación Ética: Se obtuvo el aval del Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI), así como los permisos y ajustes necesarios del Comité Técnico Científico y del Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander (HUS). Se formalizó la inclusión del consultorio privado del Dr. Jairo Corso como sitio de toma de muestras.

b) Ajuste del Sensor: Se realizaron pruebas preliminares in vitro del biosensor utilizando líneas celulares (HeLa) y proteínas modelo. Estas pruebas fueron esenciales para validar el correcto funcionamiento del sensor y para ajustar los parámetros críticos del proceso de medición electroquímica que se aplicarían posteriormente a las muestras clínicas.

c) Protocolo de Muestreo: Se estableció y estandarizó el protocolo detallado para la toma, procesamiento y medición de las muestras celulares de las participantes.

3.1.2 Segunda fase: Recolección y medición de muestras

Esta fase consistió en la adquisición y análisis primario de las muestras clínicas.

a) Recolección de muestras: Se recolectaron muestras cervicales de dos grupos:

- Grupo 1 (Anormal): 10 participantes con patología cervical confirmada que fueron llevadas a conización bajo criterio médico.

- Grupo 2 (Presumiblemente normal): 10 voluntarias con los dos últimos reportes de citología cervicovaginal (CCV) negativos consecutivos.

b) Medición con biosensor: Se realizó la medición de la presencia de RF en las células de las muestras obtenidas utilizando el sensor cuántico de TiO₂. Para este paso, Nathalia Pinzon, estudiante de maestría en química, se encargó de fabricar y calibrar los sensores para las medidas.

c) Control por muestra: Para garantizar la integridad y evitar mediciones alteradas por saturación de receptores de AF, se empleó un sensor de uso único para cada participante. Antes de cada medición clínica, fue indispensable registrar el comportamiento electroquímico del sensor frente a una sustancia conocida como blanco, que en este caso fue una solución Buffer de PBS (Phosphate-Buffered Saline), libre de proteínas, con el objetivo de restar la señal de fondo intrínseca de cada placa.

d) Almacenamiento de datos: Los datos brutos obtenidos de las mediciones electroquímicas fueron almacenados para su posterior procesamiento y análisis estadístico.

3.1.3 Tercera fase: Análisis de datos y documentación

Esta fase se enfocó en el tratamiento estadístico y la comunicación de resultados.

a) Análisis y cruce de datos: Se realizó un riguroso análisis y cruce de la información, mediante el uso del algoritmo desarrollado por el profesor David Miranda, que permitió tener los parámetros de los modelos que describen los datos experimentales, con el fin de poder hacer un post procesamiento de ellos y extraer el parámetro S1. Este paso fue crucial para estandarizar las mediciones y lograr un adecuado procesamiento de los datos, dada la variabilidad asociada al uso de múltiples placas sensoras y al control de la señal de PBS.

b) Conclusión y documentación: Finalmente, se procedió a la interpretación de los datos, la elaboración de conclusiones sobre la capacidad discriminatoria del sensor y la creación del informe final del proyecto.

3.2 Población

La población de estudio fueron mujeres en edad reproductiva incluidas en programas de tamización de CCU mediante la realización de CCV.

3.2.1 Población a estudio

El estudio se dividió en dos grupos clínicos presentados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Población a estudio

Grupo	Criterio clínico	Sitio de muestreo
Grupo 1	Mujeres en edad reproductiva con reporte citológico o histopatológico alterado que fueron programadas para conización bajo criterio médico.	Hospital Universitario de Santander (HUS) y

Grupo	Criterio clínico	Sitio de muestreo
Grupo 2	Mujeres en edad reproductiva con dos reportes seriados de citología cervicovaginal (CCV) negativos para malignidad.	Consultorio Dr. Jairo Corso (Clínica Foscal).

3.2.2 Criterios de selección

- Grupo 1: Mujeres en edad reproductiva que asistieron a la realización de una conización programada en los sitios de muestreo establecidos.
- Grupo 2: Mujeres en edad reproductiva con dos reportes seriados de CCV negativos para malignidad que aceptaron participar como voluntarias del estudio.

3.2.3 Criterios de inclusión

Tabla 2.

Criterios de inclusión

Grupo 1	Grupo 2
Mujeres en edad reproductiva. Reporte citológico o histopatológico de lesión intraepitelial de alto grado.	Mujeres en edad reproductiva. Reporte de últimas dos CCV negativas para malignidad.

3.2.4 Criterios de exclusión

Muestras que presenten errores o fallas documentadas en el proceso de toma, procesamiento, embalaje o medición

3.3 Variables

Tabla 3.

Variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo	Medición	Valores de medición
Sociodemográficas				
Edad de la paciente	Años cumplidos para el momento de la intervención	- Cuantitativa - Discreta - De razón - Independiente	Edad en años tomado de la cédula de ciudadanía y registrado en la historia clínica	-Niñas (9-14) años -Adolescentes (15-19 años) -Mujeres jóvenes (20-24 años) -Adultas (25+ años)
Nacionalidad	Corresponde a país de nacimiento de la paciente	-Cualitativa -Nominal -Dicotómica -Independiente	Información registrada en la historia clínica	- Colombiana - Extrajera
Departamento de residencia	Departamento de Colombia en el cual reside la paciente	-Cualitativa -Nominal -Politómica independiente	Información registrada en la historia clínica	- Santander - César - Bolívar - Antioquia - Norte de Santander - Otro
Sector de procedencia	Área geográfica en la cual está ubicada la residencia de la paciente	-Cualitativa -Nominal -Politómica independiente	Información registrada en la historia clínica	- Urbano - Rural
Estrato socioeconómico	Clasificación de inmueble de residencia	-Cualitativa -Ordinal - Independiente	Información registrada en la historia clínica	1 2 3 4 5+
Escolaridad	Nivel educativo logrado	-Cualitativa -Ordinal -Independiente	Información registrada en	- Analfabeta - Primaria - Secundaria

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo	Medición	Valores de medición
	por la paciente al momento de la atención		la historia clínica	- Técnica - Profesional
Seguridad Social	Tipo de afiliación al régimen en Salud	-Cualitativa -Nominal -Politómica - independiente	Información registrada en la historia clínica	- Subsidiado - Contributivo - Especial - No asegurado
Estado civil	Estado de vinculación a cónyuge	-Cualitativa -Nominal -Politómica -independiente	Información registrada en la historia clínica	- Soltera - Casada - Unión libre -Viuda
Factores de riesgo	Eventos relacionados con riesgo de cáncer de cérvix	-Cualitativa -Nominal -Politómica -independiente	Información registrada en la historia clínica	-Vacunación VPH
Historia ginecobstetricia				
Reportes previos CCV	Reporte escrito CCV	-Cualitativa -Nominal -Politómica -Independiente	Reporte de citologías cervicovaginales previas	-Negativo -ASCUS -LSIL -HSIL -In situ -AGC
Antecedente de conización	Haber sido llevada a conización en algún momento de su vida	-Cualitativa -Nominal -Dicotómica -Independiente	Información registrada en la historia clínica	-Si -No
Desenlaces				
Reporte histopatológico	Resultado entregado en reporte de histopatología	-Cualitativa -Nominal -Politómica -Independiente	Reporte histopatológico	-Negativo -Displasia de bajo grado (NIC I) - Displasia moderada (NIC II) -Carcinoma escamocelular in situ (NIC III)

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo	Medición	Valores de medición
				-Carcinoma escamocelular infiltrante -Adenocarcinoma de cérvix

3.4 Diseño muestral

Dado que el presente estudio se estableció como una prueba de concepto para evaluar la capacidad discriminatoria del biosensor, se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

La muestra total consistió en 20 participantes, divididas en dos grupos de 10 mujeres, con el objetivo de analizar y comparar los resultados electroquímicos y definir la capacidad del sensor para diferenciar células normales de células anormales:

- Grupo 1 (n=10): Mujeres con patología cervical confirmada (reporte citológico o histopatológico alterado) que fueron programadas para conización.
- Grupo 2 (n=10): Voluntarias presumiblemente sanas con dos reportes seriados de citología cervicovaginal negativos para malignidad.

3.5 Consideraciones éticas

La investigación se adhirió a los principios éticos establecidos en el Informe Belmont (Respeto por las personas, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia), y a la normativa colombiana, principalmente la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social.

3.5.1 Aprobación y clasificación de riesgo

El protocolo obtuvo el aval del Comité de Ética en Investigación Científica (CEINCI) de la UIS y los comités institucionales correspondientes. Según el Artículo 11 de la Resolución 008430, esta investigación fue clasificada como de riesgo mínimo, al tratarse de un estudio transversal en el que la toma de muestras no implicó riesgos mayores a los habituales.

3.5.2 Principios éticos clave

1. Respeto por las personas y confidencialidad:

- Todas las participantes tomaron la decisión de participar de forma voluntaria y firmaron un Consentimiento informado previo, donde se detallaron los procedimientos, riesgos, beneficios y opciones disponibles.

- Se garantizó la confidencialidad y el anonimato de las participantes, cumpliendo con la Ley Estatutaria 1581 de 2012 (Protección de Datos Personales). La información clínica se obtuvo mediante un formulario anónimo y fue tratada usando un algoritmo de codificación conocido solo por los investigadores, garantizando la reserva de la identidad.

2. Beneficencia y no maleficencia:

- La motivación del estudio se centró en la beneficencia al buscar el desarrollo de técnicas de tamizaje de CCU más asequibles.

- El principio de no maleficencia se garantizó por la clasificación de riesgo mínimo. Se implementaron medidas estrictas de bioseguridad (acorde a las directrices COVID-19) y

capacitación del personal, asegurando que los procedimientos no implicarán riesgos mayores que los cotidianos.

3. Justicia y seguridad:

- Se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión sin discriminación, respetando el derecho a la intimidad y la propiedad intelectual de los datos.
- La disposición adecuada de los residuos de riesgo biológico y químico se realizó mediante la ruta sanitaria certificada de las instituciones involucradas (HUS y Clínica Foscal).
- Se estableció una gestión del proceso detallada para el tratamiento de los datos, incluyendo la obtención mediante consentimiento, el almacenamiento anonimizado (por un máximo de 10 años) y la manipulación exclusiva por el equipo investigador.

4. Resultados

4.1 Protocolo de toma, procesamiento y medición de muestras

Durante la primera fase metodológica, se estableció un protocolo estandarizado para la toma, transporte, procesamiento y medición de las muestras celulares cervicales de las participantes. Este protocolo garantizó la uniformidad de las condiciones experimentales entre el grupo 1 y el grupo 2.

4.1.1 Toma y transporte de muestras

1. Verificación: Se confirmó que la participante cumplía con los criterios de inclusión y no presentaba criterios de exclusión.

2. Consentimiento: Se explicó el estudio y el proceso de toma de muestra, procediendo a la firma del consentimiento informado.

3. Obtención de muestra: La participante fue colocada en posición de litotomía. Tras la colocación del espéculo vaginal, se pudo utilizar ácido acético al 5% si fue necesario para facilitar la remoción del exceso de moco cervical.

- Técnica: La muestra celular se obtuvo mediante fricción mecánica sobre el exocérvix y el endocérvix utilizando un hisopo o cepillo citológico.

- Preservación: La cabeza del instrumento utilizado (hisopo/cepillo) se almacenó inmediatamente en un tubo Eppendorf con 1 cc de PBS. (Figura 1)

- Conización (Grupo 1): Para las participantes del Grupo 1, la muestra para el biosensor se tomó antes del procedimiento de conización cervical. Posteriormente, se procedió a la conización y al embalaje de la pieza quirúrgica para su estudio histopatológico definitivo.

4. Refrigeración y Traslado: Todas las muestras se refrigeraron inmediatamente después de la toma en una cava y se mantuvieron en cadena de frío durante el traslado al laboratorio del grupo CIMBIOS hasta el momento de la medición.

4.1.2 Procesamiento en laboratorio y conteo celular

1. Decantación: Se extrajeron las cabezas de los hisopos/cepillos de los tubos Eppendorf y se dejaron reposar las muestras para permitir la decantación de moco y posible sangre.

2. Conteo celular: Se tomó una alícuota de 10 microlitros (μL) para realizar el conteo celular en un microscopio óptico utilizando una cámara de Neubauer. (Figura 2)

4.1.3 Medición electroquímica con biosensor

El proceso de medición electroquímica se estandarizó rigurosamente para todas las muestras clínicas, implementando un sistema de control estricto para mitigar la variabilidad inherente de las placas de TiO₂ y asegurar la fiabilidad de los datos, el cual se detalla a continuación:

1. Uso exclusivo e individualizado del sensor: Cada medición clínica se llevó a cabo en una placa independiente de TiO₂ funcionalizada con AF. Esto garantizó la ausencia de contaminación cruzada, la saturación previa de los receptores de AF, y permitió una comparación directa de la señal de la muestra con su respectiva señal de referencia o blanco obtenida en esa misma placa.

2. Medición del blanco (PBS): Para establecer la señal de referencia de cada sensor, se depositaron 50 μL de una solución estéril de PBS en la celda de medición (Figura 3). Tras un periodo de incubación de 30 minutos, la placa se lavó con 500 μL de PBS. Posteriormente, se depositaron nuevamente 3 mL de PBS y la celda fue trasladada a la caja de Faraday. Se utilizó un

potenciostato (operado mediante el programa NOVA 2.1.5) para realizar y registrar la primera medición de Espectroscopia de Impedancia Electroquímica (EIE).

3. Adición e incubación de la muestra clínica: Se tomó una segunda alícuota de 50µL de la muestra clínica (previamente procesada y con el conteo celular registrado) y se depositó en la misma celda de medición que ya había sido expuesta y medida con la solución blanco. La muestra se dejó incubar por 30 minutos sobre la superficie del sensor para facilitar la interacción y la unión de los receptores de folato presentes en las células cervicales con el ligando AF inmovilizado.

4. Medición final de la muestra: Transcurrido el tiempo de incubación, la muestra clínica fue extraída, y la celda se lavó rigurosamente con 500 µL de PBS para eliminar células no adheridas y material biológico suelto. Se depositaron 3 mL de PBS en la celda y esta fue ubicada nuevamente en la caja de Faraday para registrar la medición final de EIE.

5. Finalización y procesamiento de datos: Una vez obtenidos los espectros de impedancia para el blanco y la muestra, en el programa NOVA 2.1.5 (Figura 4), el procesamiento físico se dio por finalizado. Los materiales y muestras biológicas se desecharon de inmediato conforme a los protocolos de bioseguridad establecidos. El análisis de datos se centró en el parámetro S1, el cual fue obteniendo a partir de procesar los datos experimentales con un software desarrollado por el profesor David Miranda, que permitió extraer la información ya organizada con el fin de obtener ese valor, derivado de la diferencia y normalización de las señales Muestra - Blanco.

Figura 1.

Tubo Eppendorf con muestra



Figura 2.

Cámara de Neubauer y conteo celular

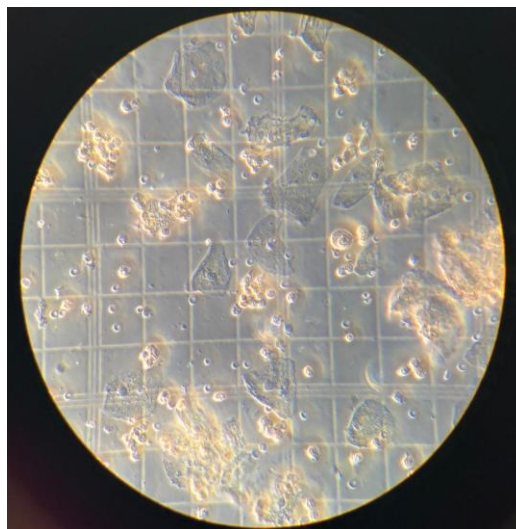


Figura 3.

Celda de medición. ER: electrodo de referencia, ET: electrodo de trabajo, CE: contraelectrodo

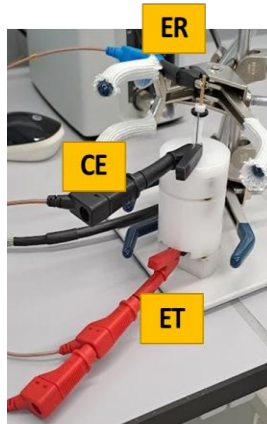
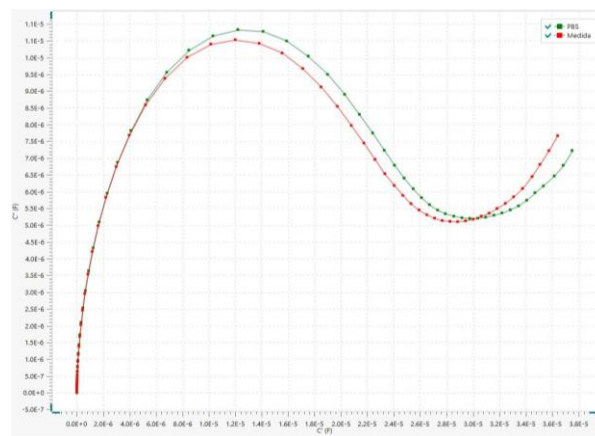


Figura 4.

Gráfica programa NOVA 2.1.5 con mediciones del blanco y una muestra



4.2 Distribución de la muestra y captación de participantes

Se captaron un total de 20 mujeres que cumplieron con todos los criterios de inclusión definidos en la Metodología. La muestra se distribuyó equitativamente en dos grupos de estudio:

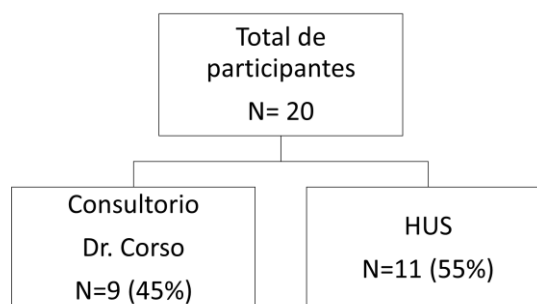
Tabla 4.*Distribución de los grupos*

Grupo	Criterio principal	Tamaño muestral (N)
Grupo 1	Lesión cervical confirmada o sospechosa (llevadas a conización)	10
Grupo 2	Voluntarias presumiblemente sanas (dos citologías negativas consecutivas)	10

Las mediciones electroquímicas se llevaron a cabo en placas de TiO₂ de uso único para cada muestra, asegurando que la respuesta del sensor se comparara con el blanco correspondiente.

La captación de las participantes se realizó en dos centros asistenciales del área metropolitana de Bucaramanga, según la siguiente distribución:

- Hospital Universitario de Santander (HUS): 55% (N=11)
- Consultorio Dr. Jairo Corso (Clínica FOSCAL): 45% (N=9)

Figura 5.*Distribución de participantes por centro asistencial*

4.3 Análisis estadístico de los datos

4.3.1 Características sociodemográficas y clínicas

Se realizó un análisis univariado de las características sociodemográficas y clínicas de las participantes en ambos grupos. Las variables cuantitativas se presentan utilizando la mediana y el Rango Intercuartílico (RIQ), o la media y la Desviación Estándar (DE), según su distribución. Las variables cualitativas se presentan en cifras absolutas (N) y relativas (%).

El análisis de las participantes reveló que la totalidad de la muestra provenía de Colombia y del departamento de Santander. Las características de los grupos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5.

Características sociodemográficas y clínicas de las participantes del estudio (N=20)

Característica	Unidad de Medida	Grupo 1 N=10	Grupo 2 N=10
Edad	Mediana [RIQ] (años)	35.0 [29.0 - 47.0]	28.5 [26.0 - 30.0]
Área de Residencia	Rural	5 (50.0%)	1 (10.0%)
	Urbana	5 (50.0%)	9 (90.0%)
Estrato Socioeconómico	Mediana [RIQ]	3.5 [3.0 - 4.0]	4.0 [4.0 - 4.0]
Régimen de Salud	Contributivo	5 (50.0%)	8 (80.0%)
	Subsidiado	5 (50.0%)	2 (20.0%)
	Casada	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Estado Civil	Soltera	4 (40.0%)	6 (60.0%)
	Unión Libre	4 (40.0%)	4 (40.0%)
CCV/Histopatología	CCV Negativa	N/A	10 (100.0%)

4.3.1.1 Hallazgos demográficos relevantes.

- Edad: La edad de las participantes del grupo 1 fue de 35 años (Mediana), con un rango amplio de 23 a 57 años, reflejando la edad típica de presentación de lesiones cervicales. Para el grupo 2, la mediana fue de 28.5 años (Rango: 25 - 32), siendo un grupo más joven y homogéneo.
- Área de residencia: El grupo 1 mostró una distribución equitativa de procedencia rural (50%) y urbana (50%), mientras que el grupo 2 fue predominantemente urbano (90%).
- Estrato socioeconómico y régimen de salud: El grupo 2 tendió a concentrarse en estratos más altos y en el régimen contributivo (80.0%), en contraste con el grupo 1, que mostró una división igualitaria entre el régimen contributivo y subsidiado (50.0%).

4.3.1.2 Hallazgos clínicos del grupo patológico. El detalle de las patologías en el grupo 1 se referencia en la Tabla 6, información indispensable para interpretar los resultados del sensor:

Tabla 6.

Distribución de las patologías diagnosticadas en el grupo 1 (N=10)

Diagnóstico Histopatológico / Citológico	Frecuencia absoluta (N)	Frecuencia relativa (%)
Carcinoma (Invasivo)	1	10.0%
Carcinoma <i>in situ</i> / NIC III	7	70.0%
NIC I	1	10.0%
ASCUS	1	10.0%
Total	10	100.0%

La mayoría de las pacientes del grupo 1 presentaban lesiones de alto grado o malignidad: el 80.0% correspondió a carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo. Esta alta concentración de

lesiones avanzadas en el grupo patológico sugiere una población con una alta probabilidad de sobreexpresión de receptores de folato, lo que es óptimo para la prueba de concepto del biosensor.

4.4 Definición del parámetro S1

Para la interpretación correcta de los resultados, es necesario definir la naturaleza del parámetro S1. Este valor no es una medición directa, sino un índice sin una dimensión física asociada que cuantifica la variación neta de la impedancia eléctrica atribuible exclusivamente a la interacción biológica sobre la superficie del sensor (Miranda & Bueno, 2019).

4.4.1 Origen del parámetro

En la espectroscopia de impedancia electroquímica (EIE), la señal obtenida depende tanto de las características propias de la interfaz electrodo-solución como de la muestra biológica. Para aislar el efecto biológico (la unión de células al ácido fólico), se aplicó un procesamiento diferencial descrito en la metodología:

- 1) Medición Basal (*C'PBS*): Registro de la impedancia de la solución PBS en el sensor.
- 2) Medición de Muestra (*C'muestra*): Registro de la impedancia tras la incubación con las células cervicales en el mismo sensor.

4.4.2 Formulación matemática

El parámetro S1 se deriva matemáticamente de la diferencia y normalización de estas señales. Físicamente, esto se puede expresar mediante la relación de cambio en la respuesta de impedancia:

$$S1 = \frac{C_{muestra} - C_{PBS}}{C_{muestra} \times C_{PBS}}$$

Donde:

- $C' muestra$ = parte real de la impedancia medida en presencia de células.
- $C' PBS$ = impedancia basal del sistema.

Este cálculo elimina las variaciones intrínsecas de fabricación de cada placa de dióxido de titanio TiO₂., asegurando que el valor resultante corresponda únicamente a la biomasa adherida y no al ruido de fondo del dispositivo.

4.4.3 Interpretación física

El fundamento físico de S1 radica en la resistencia a la transferencia de carga

- Las células con sobreexpresión de FR se unen a la superficie funcionalizada con AF.
- Esta unión crea una capa biológica que bloquea o dificulta el flujo de electrones en la interfaz del electrodo, lo que se traduce en un incremento de la impedancia

En consecuencia, el parámetro S1 muestra con valores más bajos (o negativos) una mayor saturación de la superficie por células patológicas, correlacionándose con la sobreexpresión de receptores folato observada en el grupo 1.

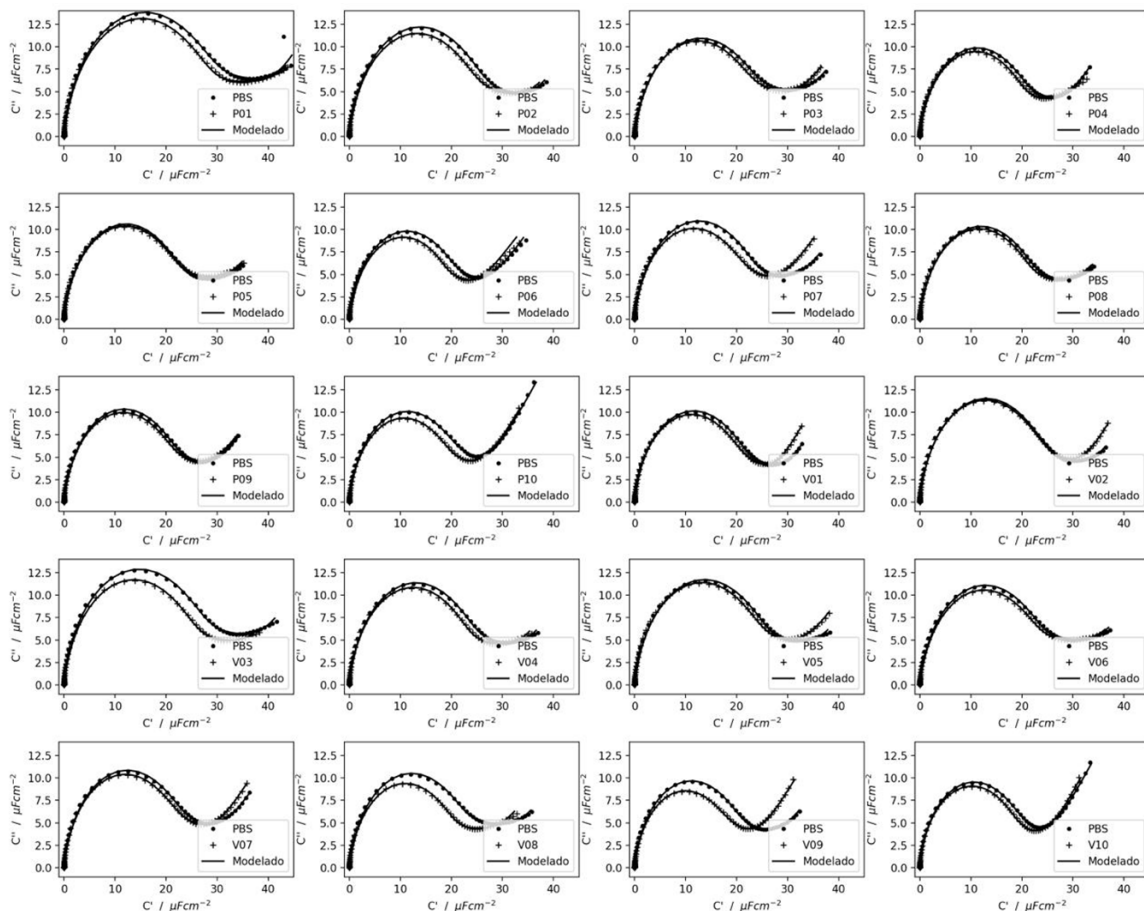
4.5 Resultados del sensor y desempeño discriminativo

El parámetro electroquímico clave, S1, se procesó comparando la medición de la muestra de células con su correspondiente blanco en la misma placa, lo que garantiza la precisión de la señal neta Figura 6.

Tras el ajuste, se evaluó la normalidad mediante la prueba de Shapiro–Wilk, evidenciándose distribución no normal en ambos grupos, por lo cual se empleó la prueba no paramétrica U de Mann–Whitney.

Figura 6.

Gráficas de todas las mediciones realizadas posterior a su ajuste



4.5.1 Análisis de tendencia central y comparación bivariada

Los resultados de la comparación entre el grupo 1 y el grupo 2 mostraron una diferencia estadísticamente significativa:

$$U = 85.0; p = 0.0091$$

Esta diferencia valida la capacidad del sensor para distinguir entre los grupos. El grupo 1 mostró valores significativamente menores de S1 en comparación con el grupo 2. Esta reducción en S1 se interpreta como la señal directa de la sobreexpresión de FR en las células patológicas, lo que incrementa la unión del AF en la superficie del TiO₂. En la Tabla 7 resume las medidas de tendencia central y dispersión para el parámetro S1 en ambos grupos.

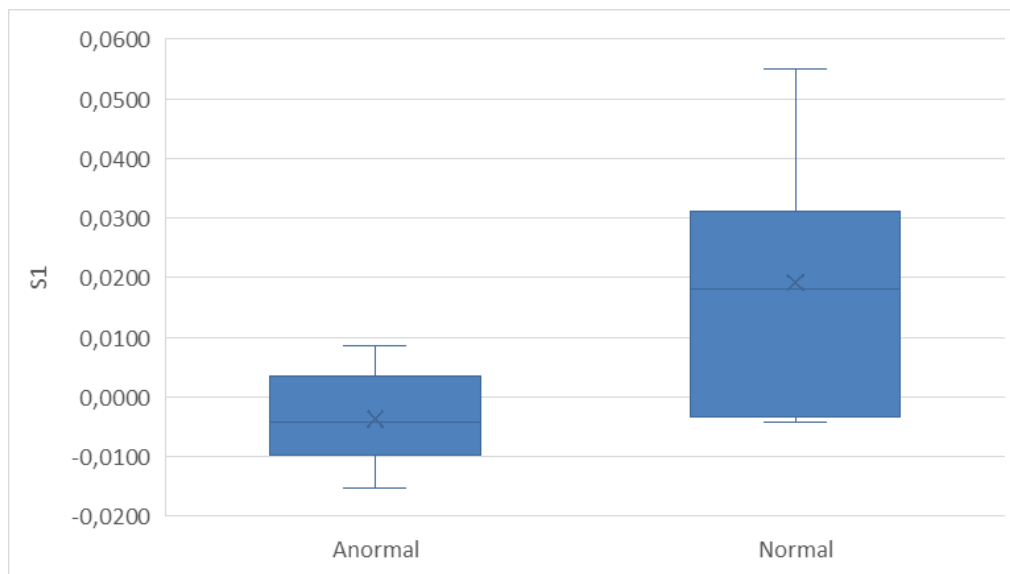
Tabla 7.

Parámetro S1 por grupo (medidas de tendencia central y dispersión)

Grupo	Media	DE	Mediana	Rango
Grupo 1 (Anormales)	-0.0047	0.0121	-0.0042	[-0.015 a 0.005]
Grupo 2 (Normales)	0.0153	0.0153	0.0144	[-0.005 a 0.055]

4.5.2 Análisis comparativo de S1

Los valores de S1 se representaron mediante un boxplot comparativo entre ambos grupos.

Figura 7.*Boxplot comparativo entre grupos*

4.5.2.1 Diferencia de tendencia central. La mediana del grupo 1 (-0.0042) es notoriamente más baja que la del grupo 2 (0.0144).

4.5.2.2 Segregación de datos. El gráfico muestra una clara segregación de los datos: la mayor parte del grupo 1 presenta valores negativos de S1, mientras que la mayor parte del grupo 2 presenta valores positivos. Las cajas (que representan el 50% central de los datos) prácticamente no se solapan, lo que visualmente respalda la diferencia significativa ($p = 0.0091$).

4.5.2.3 Interpretación bioquímica. Esta reducción en S1 en el grupo 1 se interpreta como la señal directa de la sobreexpresión de FR en las células cancerosas. La fuerte unión del AF en la superficie del TiO₂ con los FR celulares incrementa la impedancia de transferencia de carga, resultando en un valor de S1 significativamente menor.

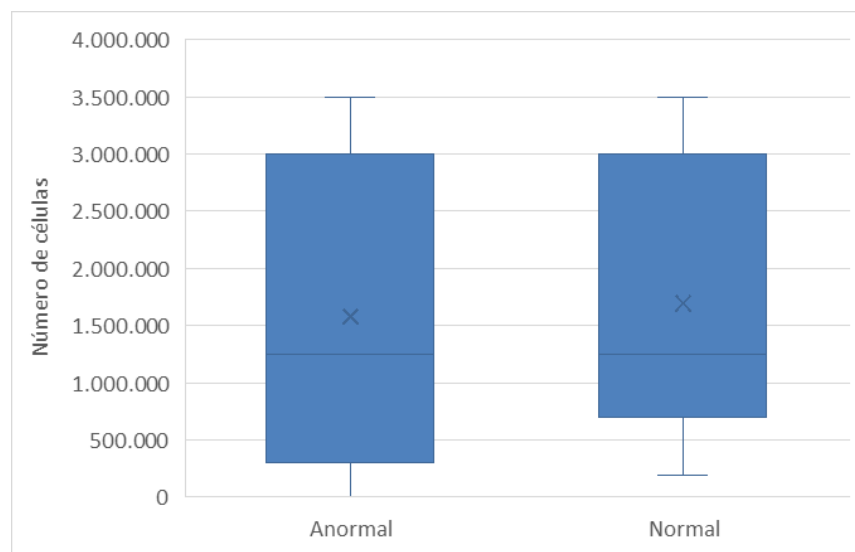
4.5.3 Análisis del conteo celular

Al comparar y analizar el conteo celular se evidenció que la cantidad de material biológico (número de células) identificado en las mediciones fue equivalente entre los grupos, con medianas prácticamente idénticas, centradas alrededor de 1 '250.000 y con una variabilidad de las muestras (longitud de la caja y bigotes) comparable, lo que permitió asegurar que cualquier diferencia en la señal electroquímica se debiera a la calidad biológica y no a la cantidad celular.

Esto valida la relevancia del protocolo de preparación de la muestra, eliminando la concentración celular como un factor de confusión en la interpretación del parámetro S1.

Figura 8.

Boxplot comparativo de la celularidad de los grupos



5. Discusión

5.1 Validación de la prueba de concepto a partir de los resultados

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el biosensor cuántico de TiO₂ funcionalizado con ácido fólico es capaz de discriminar entre muestras cervicales provenientes de mujeres con lesiones premalignas o malignas y aquellas de mujeres con citologías negativas. La diferencia significativa observada en el parámetro S1 ($p = 0.0091$) respalda la validez de la prueba de concepto y confirma que la interacción entre el AF y los FR sobreexpresados en células anormales genera una señal electroquímica diferenciable.

La estandarización del proceso de medición, que incluyó la utilización de sensores de uso único y la comparación directa con un blanco de PBS en cada placa, garantiza que el valor de S1 aisle la señal biológica real, cancelando el ruido de fondo y las variaciones intrínsecas de fabricación de cada sensor. Además, el conteo celular equivalente entre grupos descarta que la diferencia electroquímica se deba a una mayor o menor cantidad de células analizadas.

5.2 Fundamentación biológica de los hallazgos

El fundamento biológico del sensor se sostiene en evidencia reciente que confirma que el FR α se encuentra sobreexpresado en carcinomas escamosos y adenocarcinomas de cuello uterino, actuando como un marcador asociado a proliferación, metabolismo aumentado del folato y mantenimiento de la actividad tumoral (Chen et al., 2020; Ren et al., 2022).

En este estudio, la gran mayoría de las participantes del grupo patológico presentaban lesiones de alto grado o carcinoma invasivo, condiciones en las que la sobreexpresión del FR α es particularmente alta. Esto coincide con la disminución marcada en el valor de S1 observada en dicho grupo.

El comportamiento electroquímico registrado refuerza la hipótesis de que la formación del complejo célula-ligando sobre la superficie del sensor bloquea la transferencia de carga en la interface, esto incrementa la resistencia del sistema, lo cual se traduce matemáticamente en la disminución significativa del parámetro S1 observada en el grupo 2.

5.3 Factores biológicos que pueden influir en la expresión de FR

Aunque los hallazgos fueron consistentes, la expresión del FR α no es exclusiva de células malignas. Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden inducir su sobreexpresión, lo que debe considerarse en etapas posteriores de validación del sensor:

- Procesos inflamatorios crónicos (cervicitis): pueden inducir proliferación epitelial y aumentar transitoriamente la expresión del receptor (Yang et al., 2017).
- Ciclo menstrual: durante la fase proliferativa puede haber mayor actividad metabólica del epitelio (Ren et al., 2022).
- Variaciones nutricionales: la deficiencia de folato puede modular la regulación del receptor de forma compensatoria (Karki et al., 2023).

Estos elementos sugieren que un resultado “positivo” del sensor debe interpretarse con cautela y siempre contextualizado en la historia clínica de la paciente.

5.4 Limitaciones técnicas derivadas del procesamiento de la muestra

A pesar del estricto protocolo utilizado, la espectroscopia de impedancia electroquímica es sensible a la composición de la matriz de la muestra:

- Moco cervical residual: puede alterar la constante dieléctrica local, afectando la interacción con la superficie del sensor.
- Contaminación por sangre o proteínas plasmáticas: puede generar un efecto de fouling (bioincrustación) inespecífico sobre la película de TiO₂, creando una barrera física que altera la impedancia basal independientemente de la expresión de receptores.
- Heterogeneidad celular: las muestras cervicales contienen diversos tipos celulares con densidades variables de FR.

Estas limitaciones son esperables en estudios de prueba de concepto y deberán abordarse mediante optimizaciones futuras en filtrado, purificación o estandarización de la muestra clínica.

5.5 Conexión con avances recientes en biosensores

La aplicación de materiales nanoestructurados en diagnóstico oncológico ha crecido de manera exponencial en los últimos años. Los biosensores basados en impedancia, óxidos metálicos, grafeno y nanopartículas han demostrado alta sensibilidad para detectar epítomos celulares, proteínas y patrones electroquímicos cancerígenos (Morales-Narváez & Merkoçi, 2019; Bose et al., 2023).

El sensor utilizado en este estudio es coherente con estas tendencias tecnológicas, lo cual refuerza su potencial para contribuir al tamizaje de cáncer de cuello uterino en regiones con acceso limitado a pruebas tradicionales.

5.6 Implicaciones clínicas y direcciones futuras

Los resultados de esta investigación posicionan al biosensor como una herramienta prometedora para el tamizaje o diagnóstico de pacientes con lesiones cervicales. No obstante, antes de consolidarse como una herramienta diagnóstica aplicable a gran escala, se requiere la realización de estudios multicéntricos con tamaños muestrales amplios, la inclusión de lesiones de bajo grado e infecciones asociadas, correlación molecular con técnicas como RT-PCR o inmunohistoquímica y desarrollo de prototipos portátiles para uso clínico. A pesar de estas limitaciones, la consistencia estadística de los datos en esta prueba de concepto es positiva y sienta las bases para el desarrollo de una tecnología diagnóstica innovadora.

6. Conclusiones

Las siguientes conclusiones se derivan de la evaluación de la capacidad discriminadora del sensor cuántico de TiO₂ funcionalizado con AF para la detección de la sobreexpresión de FR en muestras cervicales:

1. Se estableció un protocolo robusto, que permitió la realización de mediciones consistentes y definió un flujo de trabajo adecuado para el sensor.
2. En la investigación precursora a esta, se obtuvieron las concentraciones diferentes de receptores de folato humano comercial, con lo cual se hizo una curva de calibración y ello permitió verificar el rango de las mediciones a realizar en células humanas, el cual fue consistente con lo esperado. Sin embargo, no se determinó una concentración absoluta de receptores de folato, la variación del parámetro S1 permitió inferir diferencias en la expresión del receptor entre muestras normales y patológicas.
3. El biosensor cuántico de TiO₂ funcionalizado con AF demostró capacidad discriminatoria para diferenciar entre muestras cervicales con lesiones premalignas o malignas y muestras sin alteraciones, mediante el análisis del parámetro electroquímico S1.
4. La disminución significativa del valor S1 en el grupo patológico respalda el fundamento biológico del biomarcador, en concordancia con la sobreexpresión conocida del receptor de folato alfa en lesiones de alto grado y cáncer de cuello uterino.
5. El sensor se perfila como una herramienta de triage o diagnóstico rápida, económica y potencialmente útil en contextos con limitaciones de acceso a métodos diagnósticos tradicionales como citología y pruebas de VPH.
6. La diferencia observada no estuvo influenciada por la cantidad de material celular, pues ambos grupos presentaron conteos celulares equivalentes, fortaleciendo la interpretación de que el parámetro S1 refleja la calidad biológica de la muestra.
7. Aunque la prueba de concepto es sólida, se requiere validación adicional mediante estudios con mayor tamaño muestral, correlaciones moleculares y análisis frente a condiciones fisiológicas y patológicas que puedan modular la expresión del receptor.

Referencias Bibliográficas

- Bai, L. X., Ding, L., Jiang, S. W., et al. (2014). Folate receptor alpha promotes tumor cell proliferation and is a novel target for treatment in cervical cancer. *Oncology Reports*, 32(4), 1622–1630.
- Bertel, L. S., Medina, L. M., Miranda, D., et al. (2022). *Quantum biosensor of titanium dioxide functionalized with folic acid for the detection of cervical cancer*.
- Miranda, D. A., & Bueno, P. R. (2019). Chemical hardness of mesoscopic electrochemical systems directly analyzed from experimental data. *J. Phys. Chem. C*, 123(35), 21213–21223. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b04020>
- Bhatla, N., Aoki, D., Ng, T. Y., et al. (2021). Cancer of the cervix uteri: FIGO Cancer Report 2021. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 155(S1), S101–S117.
- Bose, S., Peppas, N. A., & Mikos, A. G. (2023). Nanotechnology-enabled biosensors for cancer diagnosis: Advances, challenges and future directions. *Nature Reviews Bioengineering*, 1(2), 120–138.
- Chen, H., Zhu, L., Sun, Q., et al. (2020). Folate receptor α : A potential driver of tumor growth and a novel therapeutic target in cervical cancer. *Cancer Science*, 111(2), 685–699.
- Desmoulin, S. K., Săndulescu, O., & Găman, D. A. (2012). Folate receptors and transporters: Mechanisms and roles in cancer. *Pharmaceutical Sciences*, 68(2), 175–182.
- Elnakat, H., & Ratnam, M. (2004). Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms. *Frontiers in Bioscience*, 9, 3321–3333.

- International Agency for Research on Cancer. (2007). *Cervical cancer screening* (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10).
- International Agency for Research on Cancer. (2022). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*.
<https://gco.iarc.who.int/today/>
- Kaba, M., Cokuk, N., & Apaydin, M. O. (2023). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 20(4), 382–391.
- Karki, K., Sinha, D., & Chakraborty, S. (2023). Folate metabolism and folate receptors in cancer biology: A re-emerging therapeutic target. *Frontiers in Oncology*, 13, 1182734.
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). *Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino*. Bogotá, D.C., Colombia.
- Morales-Narváez, E., & Merkoçi, A. (2019). Graphene oxide as an optical biosensing platform. *Advanced Materials*, 31(24), 1805043.
- Ren, L., Wu, J., Zhang, X., & Li, X. (2022). Overexpression of folate receptor alpha in cervical cancer and its diagnostic value. *Journal of Gynecologic Oncology*, 33(4), e49.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Wagle, N. S. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48.
- Uribe Pérez, Z., Sierra, & Ruiz. (2018). Tendencia de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, Bucaramanga, 2003–2012. *Revista de Salud Pública*, 20(4), 438–445.
- Zhang, Q., Lin, S. Y., Shi, Z., et al. (2021). Folate receptor-targeted biosensors in gynecologic oncology: Molecular basis and clinical applications. *Biosensors & Bioelectronics*, 192, 113497.

Zhao, Y., Li, M., Li, Y., et al. (2020). Folate receptor-mediated tumor detection: A candidate for cervical cancer screening. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 3349–3356.

Apéndices

Apéndice A. Aval de los comités de ética



4110

Bucaramanga, 04 de octubre de 2024

Estudiante
LAURA MELISSA MEDINA MEDINA
Especialización en Ginecología y Obstetricia
Departamento de Ginecología
Facultad de Salud

Cordial Saludo.

Asunto: Aval Comité de Ética: “Detección de sobreexpresión de receptores folatos en muestras cervicales mediante sensor de cuántico dióxido de titanio”.

El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI) en reunión celebrada bajo la modalidad presencial el día 04 de octubre de 2024, según consta en el Acta N° 26 evaluó el proyecto del asunto y al respecto conceptúa que, emite **AVAL** con relación a los aspectos éticos de su proyecto de investigación y en concordancia con la normatividad vigente (Ley 23 de 1981, Ley 1581 de 2012, Ley 1751 de 2015 y Resolución 1995 de 1999) así como las demás normas que las complementen, deroguen o modifiquen, la Institución en donde se desarrollará la presente investigación al ser la responsable de la custodia y tratamiento de la información, deberá expedir el correspondiente aval u autorización sobre el manejo de aquella, del tal forma que se garanticen los derechos a la privacidad e intimidad entre otros de los sujeto de investigación.

Se solicita emplear las estrategias que considere necesarias para verificar que el consentimiento informado ha sido comprendido por los participantes. De otra parte, adoptar los mecanismos necesarios para garantizar la confidencialidad de la información recabada. Todo ello amparado en lo reglamentado en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 del Congreso de la República de Colombia, por la cual se dictan disposiciones para la protección de datos personales, Decreto 1377 de 2013 “Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 de 2012”, en la Resolución de Rectoría 1227 del 22 de agosto de 2013, sobre el tratamiento de datos personales.

En caso de presentarse cualquiera de las siguientes circunstancias, solicitamos lo informe al correo comitedetica@uis.edu.co:

- Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo investigador.
- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo, las cuales deben ir aprobadas, mediante acta, por su Especialización.
- Reporte de cualquier eventualidad que usted considera deba conocer el CEINCI-UIS.
- El informe debe ser enviado al correo: ceinci.seguimientos@uis.edu.co
- Informe de avance sobre los aspectos éticos, según guía y procedimiento que podrá consultar en la sección “Documentación CEINCI” en el enlace: <https://uis.edu.co/uis->

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Centro, Carrera 19 - calle 35 - 02, Piso 2.
PBX: (607) 6344000 Ext. 3808, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: comitedetica@uis.edu.co <http://www.uis.edu.co>



4110

[ceinci-es/](https://uis.edu.co/uis-ceinci-es/), este informe debe enviarse a la mitad del desarrollo de la investigación y al finalizar la misma según el cronograma establecido en el Formato FIN.65 (<https://uis.edu.co/uis-ceinci-es/>). El informe debe ser enviado al correo: ceinci.seguimientos@uis.edu.co

Finalmente, nos permitimos señalar que, durante el proceso de seguimiento que realiza el CEINCI se verificará el cumplimiento de las consideraciones éticas.

En nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los aspectos éticos durante la investigación.

Atentamente,

DANIEL RAFAEL MIRANDA ESQUIVEL
Presidente

ALICIA NATALI CHAMORRO MUÑOZ
Secretaria Ad-hoc

Copia: Profesore David Alejandro Miranda Mercado (Escuela de Física), director del proyecto de investigación.
Profesora Sonia Osma Zambrano (Departamento de Ginecología) Asesora epidemiológica del proyecto de investigación.

Profesor Miguel Ángel Alarcón Nivia, coordinador del Posgrado de la Especialización en Ginecología y Obstetricia.

Archivo Comité de Ética en Investigación Científica.

Tabla de trazabilidad de la propuesta de investigación:

R	Ev	C	Ec	R2	Ev2	C2
28/5/24	14/6/24	P	25/6/24	25/9/24	4/10/24	A

Convenciones de la tabla de trazabilidad:

R: Remisión de documentos o respuesta del investigador.

Ev: Evaluación del CEINCI.

C: Concepto del CEINCI.

Ec: Entrega de carta del CEINCI al investigador.

A: Aprobado.

P: Pendiente.

Elaboró: Nini Johana Buitrago

Revisó y aprobó: Alicia Natali Chamorro y Daniel Miranda.

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Centro, Carrera 19 - calle 35 - 02, Piso 2.
PBX: (607) 6344000 Ext. 3808, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: comitedetica@uis.edu.co <http://www.uis.edu.co>



4110

Bucaramanga, 22 de agosto de 2025

Estudiante
LAURA MELISSA MEDINA MEDINA
Especialización en Ginecología y Obstetricia
Departamento de Ginecobstetricia
Facultad de Salud

Asunto: "Detección de sobreexpresión de receptores folatos en muestras cervicales mediante sensor de cuántico dióxido de titanio".

Apreciada investigadora, cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación Científica (CEINCI), en sesión presencial celebrada el 22 de agosto de 2025, según consta en el Acta N.º 16, informa que analizó la solicitud presentada mediante comunicación escrita referente al nuevo lugar de recolección de muestras. Tras la revisión, el CEINCI conceptúa lo siguiente:

- Se avala la solicitud.

El Comité permanecerá atento para resolver cualquier inquietud adicional que pueda surgir en relación con esta decisión y agradece su compromiso con la transparencia y la claridad en sus actuaciones.

Atentamente,


DANIEL RAFAEL MIRANDA ESQUIVEL
Presidente


LEIDY JOHANNA RUEDA DÍAZ
Secretaria

Copia: Profesor David Alejandro Miranda Mercado, director de la propuesta de investigación
Archivo Comité de Ética en Investigación Científica.

Elaboró: Andrea Acelas
Revisó y aprobó: Leidy Rueda y Daniel Miranda.

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Centro, Carrera 19 - calle 35 - 02, Piso 2.
PBX: (607) 6344000 Ext. 3808, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: comitedetica@uis.edu.co <http://www.uis.edu.co>



www.hus.gov.co

Bucaramanga, 04 de julio de 2025

PARA: LAURA MELISSA MEDINA
Investigadora Principal

ASUNTO: Concepto de Evaluación del Comité de Ética en Investigación

Cordial saludo,

Con la presente, me permito dar respuesta a su solicitud de evaluación para la propuesta de investigación denominada: "DETECCIÓN DE SOBREENPRESIÓN DE RECEPTORES FOLATOS EN MUESTRAS CERVICALES MEDIANTE SENSOR DE CUÁNTICO DE DIÓXIDO DE TITANIO", del cual Usted es la Investigadora Principal. El Comité Técnico Científico de Investigación mediante (Acta No 05 del 28 de mayo de 2025) y el Comité de Ética en Investigación mediante (Acta No 06 del 13 de junio de 2025) conceptúa lo siguiente:

Decisión tomada:

Su proyecto fue **Avalado** para su ejecución dentro de la institución en consenso por los integrantes del Comité de Ética en Investigación mediante Sesión Ordinaria, desde una perspectiva de pertinencia y calidad bioética. Debe ser de su conocimiento, que como Investigador Principal tiene la responsabilidad de:

- La ejecución de su proyecto está condicionada y/o limitada por los reglamentos generales y específicos de la ESE HUS, garantizando que, durante la investigación, se cumpla con las normas específicas del servicio donde se desarrollará el proyecto de investigación y no se impacte de manera negativa en las actividades.
- Usted como investigador principal deberá realizar previo al inicio de la investigación, la socialización del proyecto con las directivas, coordinadores o líderes del servicio o proceso, si fuese necesario.
- Deberá informar al proceso de investigación qué personal del equipo de investigación externo a la institución, realizará funciones de recolección de datos y/o ejecutará intervenciones; con el fin de coordinar la realización del proceso de inducción general y específica institucional, propio para investigadores.
- Deberá remitir el Informe de Avance del Proyecto, transcurridos 6 meses o el 50% de avance a partir de esta notificación, para ello se requiere diligenciar el formato "Informe de Avances de Investigaciones" (GID-INV-FO-09).
- Una vez finalizado el proyecto, deberá remitir en el formato institucional, el "Informe Final de Proyectos de Investigación GID-INV-FO-15", debidamente diligenciado, remitiéndolo para su evaluación vía correo electrónico al Comité Técnico Científico de Investigación.
- Finalmente, si a la fecha de finalización del proyecto y de emisión del informe final, su proyecto cuenta con productos de nuevo conocimiento o de apropiación social derivados del proyecto tales como (Artículo, Capítulo de Libro, Libro, Ponencias, entre otros), deberá adjuntar copia de estos en dicho informe.

Se recomienda que en el proceso de sometimiento de los productos realice de forma correcta la Filiación Institucional como "Hospital Universitario de Santander".

Atentamente,


JULIET PAOLA LIZARAZO DELGADO
Secretaria Comité de Ética en Investigación
E.S.E. Hospital Universitario de Santander

Proyecto: Neidy Johanna Villamizar Méndez – Apoyo Nivel Técnico – Sortesalud 

www.hus.gov.co

Hospital universitario de Santander. NIT. 900006037-4

Ventanilla Única: Cra. 33 #28-126

Proceso Investigación

Bucaramanga

PBX: (7) 6912010 EXT. 178

Bucaramanga, 29 de mayo de 2025

PARA: LAURA MELISSA MEDINA
Investigadora Principal

ASUNTO: Concepto de Evaluación del Comité Técnico Científico

Cordial saludo,

Mediante la presente, me permito dar respuesta al sometimiento de su solicitud de evaluación de la propuesta de investigación denominada: "Detección de sobreexpresión de receptores folatos en muestras cervicales mediante sensor de cuántico de dióxido de titanio", del cual Usted es la Investigadora Principal. El Comité Técnico Científico de Investigación (CTCI) mediante (Acta No 05 del 28 de mayo de 2025) conceptúa lo siguiente:

Decisión tomada:

Aprobado el protocolo y la documentación sometida, desde una perspectiva de calidad metodológica, pertinencia y factibilidad, en consenso por los integrantes del CTCI mediante Sesión Ordinaria.

La ejecución del proyecto está **condicionada y/o limitada** por la respuesta final de Aval del Comité de ética de Investigación, estancia a la cual pasa su propuesta para ser evaluada desde una perspectiva bioética y de protección del bienestar de los sujetos de investigación en la ESE HUS.

Atentamente,



MARISELA MARQUEZ HERRERA
Presidente delegada Comité Técnico Científico de Investigación
E.S.E. Hospital Universitario de Santander

Proyecto: Neidy Johanna Villamizar – Apoyo Nivel Técnico – Sortesalud

www.hus.gov.co
Hospital universitario de Santander. NIT. 900006037-4
Ventanilla Única: Cra. 33 #28-126
Servicio de Información y Atención al Usuario

Proceso Investigación
Bucaramanga
PBX: (7) 6912010 EXT. 178
Correo Electrónico: investigacion@hus.gov.co

Apéndice B Modelo consentimiento informado paciente

CÓDIGO PARTICIPANTE

 CONSENTIMIENTO INFORMADO GRUPO #1**Estudio Prueba de Concepto para la Evaluación Clínica del BIOSENSOR DE SOBREEXPRESION DE REPECTOES FOLATOS DE DIOXIDO DE TITANIO en la Detección de Cáncer de Cérvix****Universidad Industrial de Santander****CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN**

En el presente documento la invitamos a participar en este estudio de investigación propuesto por el grupo de investigación CIMBIOS de la Universidad Industrial de Santander.

Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos en la realización de este estudio: (a) Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. (b) El participar en este estudio puede no beneficiar a usted directamente, pero ayuda enormemente a un beneficio colectivo, pues este estudio permite generar nuevo conocimiento para generar una técnica diagnóstica inocua, que permitirá mejorar la calidad y la expectativa de vida en las mujeres. (c) Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee. La revocación de este consentimiento no tendrá perjuicio alguno sobre la relación con los investigadores involucrados. (d) Ninguna persona involucrada en este estudio recibirá beneficios económicos como pago por su participación. (e) Este estudio no tiene ningún interés económico por parte nuestra o de la institución involucrada. (f) CONFIDENCIALIDAD: Los registros de información de cada mujer que participe serán anonimizados y custodiados por los investigadores. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de todas aquellas personas que tomaron parte en el estudio serán omitidos. (g) La naturaleza de este estudio, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier



CÓDIGO PARTICIPANTE

información importante está resumida a continuación y será explicada por el grupo investigador.
(h) Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quienes, con mucho gusto, le contestarán sus preguntas.

Cualquier información adicional usted puede obtenerla de los investigadores involucrados, o directamente con:

Laura Melissa Medina
Estudiante de Ginecología y obstetricia
Teléfono: 3164958706

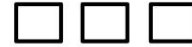
Explicación del proyecto de investigación al Individuo

Objetivo: Determinar la capacidad de diferenciar células normales de células anormales provenientes de lesiones premalignas o malignas de cérvix, de un sensor de nanoestructuras de óxido de titanio (TiO₂) funcionalizado con ácido fólico.

Procedimiento: Si usted decide participar del estudio, previo a realizar la conización, la médico LAURA MELISSA MEDINA MEDINA le explicará el procedimiento a seguir en esta investigación, el cual se encuentra descrito a continuación: Primero se llenará un formato de recolección de datos. Segundo, se le proporcionará una bata y se le pedirá que se retire su ropa interior; en posición ginecológica previo a la realización de su conización, se tomará mediante una escobilla una muestra de endocérvix y exocérvix. Tercero, se llevará a cabo la conización según el protocolo médico para ello establecido. Cuarto, la muestra recolectada será almacenada, transportada y luego será procesada en el laboratorio del CIMBIOS UIS. Quinto, los datos son almacenados de manera anónima (es decir, sin alusión al nombre real de la paciente) y para uso exclusivo de los investigadores del proyecto por un periodo máximo de 10 años. Sexto, se realiza un análisis de las medidas tomadas. Séptimo, se realiza un estudio de los resultados por la persona a cargo y el grupo de colaboración. Octavo, se presentarán los resultados obtenidos en los informes del proyecto de investigación y en revistas científicas guardando el anonimato de los sujetos de estudio.



CÓDIGO PARTICIPANTE

**Confidencialidad:**

La información que usted suministra es confidencial, solo se utilizará para fines de estudio y solo será conocida por los investigadores. Los resultados del estudio se presentarán en forma general de manera que ninguna de las participantes será identificada en forma individual. Los datos obtenidos estarán se mantendrán anonimizados mediante un código de escritura de los datos para los sujetos de estudio.

Riesgos y beneficios:

El objetivo central de la investigación es estudiar nuevas estrategias de bajo costo y resultados inmediatos para la detección temprana de cáncer de cérvix, lo cual favorece a la población en general, pero especialmente a las poblaciones rurales y de estratos bajos. La participación en este estudio se considera de riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud. Los resultados de utilizar esta prueba en esta fase del estudio son solo de interés para investigación y no influirá en el cuidado médico que usted requiera. Hasta el momento, el uso de los sensores y detectores que se implementarán en esta investigación no producen alteraciones superficiales, profundas o temporales de la piel. En esta investigación se tomarán muestras y serán procesadas en un laboratorio clínico por lo que no habrá exposición directa de la paciente a sensores y detectores.

Beneficios adicionales:

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s) adicional(s):

1. Estudiar la capacidad de detección del sensor de dióxido de titanio para la detección de sobreexpresión de receptores folatos en cáncer de cérvix. Esto permitirá el desarrollo de una nueva tecnología para realizar detección temprana del cáncer de cérvix, la cual busca beneficiar a la población femenina que padecen esta enfermedad.

Responsabilidad del paciente y precauciones:

Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones:

Manejo de los resultados: Los resultados obtenidos mediante esta técnica solo serán



CÓDIGO PARTICIPANTE

revelados cuando representen una ayuda diagnóstica para la entidad objeto de este estudio; estos resultados le serán entregados durante consulta clínica, en un informe y con asesoría médica, bioquímica y física por parte de los investigadores involucrados.

Otra información pertinente:

Autorización:

La utilización de los datos obtenidos en este estudio, nos podrán ayudar en el futuro a entender las causas y/o la evolución de esta enfermedad. Se puede dar el caso en donde usted o su familia no se beneficien directamente de estos estudios, pero tanto su familia como otros individuos afectados podrían beneficiarse. Por lo tanto, por favor marque su decisión con respecto al almacenamiento de los datos y su utilización en estudios de investigación posteriores, los cuales se limitan a estudios que se realizarán como parte de esta línea de investigación para el desarrollo de esta nueva tecnología diagnóstica:

- Autorizo utilizar los datos que fueron tomados con esta tecnología únicamente para cumplir con el objetivo de esta investigación
- Autorizo conservar los datos que fueron tomados con esta tecnología con la posibilidad de emplearlos en las situaciones señaladas a continuación:
 - En estudios complementarios de diagnóstico para mí o algún miembro de mi familia:
 - Sí NO
 - En estudios de investigación específicos para las entidades, objeto de esta toma de datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:
 - Sí NO
 - En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:
 - Sí NO
 - En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación:
 - Sí NO



CÓDIGO PARTICIPANTE

□ □ □

Si usted asistió a realizarse la conización cervical:

- Autorizo utilizar las imágenes histopatológicas que fueron tomadas únicamente para cumplir con el objetivo de esta investigación.
- Autorizo utilizar la información de mi historia clínica únicamente para cumplir con el objetivo de esta investigación.

Autorización para realizar las mediciones e inclusión voluntaria en el estudio:

Yo, _____ identificada con documento de identificación: No _____ de _____, acepto voluntariamente que se realicen mediciones sobre _____. Con el fin de realizar un estudio de _____. Así mismo, declaro que se me ha explicado el nivel de riesgo y el manejo que se le dará a los datos tomados con esta tecnología.

En caso de que usted no pueda firmar o no sepa leer, se le leerá este consentimiento informado a usted y un testigo, se tomará su huella y el testigo firmará por usted.

Sujeto de investigación: _____



Firma: _____
 Cédula: _____
 Dirección: _____
 Fecha: _____

Testigo 1:

Relación con el sujeto de investigación: _____
 Firma: _____
 Cédula: _____
 Dirección: _____
 Fecha: _____

Testigo 2:

Relación con el sujeto de investigación: _____



CÓDIGO PARTICIPANTE

Firma: _____

Cédula: _____

Dirección: _____

Fecha: _____

Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado a la participante sobre esta investigación y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Datos de contacto de los profesionales involucrados en esta investigación

David Alejandro Miranda Mercado

Teléfono: 3012310995

Adriana González

Teléfono: 3162337387

Linda Bertel

Teléfono: 3152191056

Datos de contacto comité de ética Universidad Industrial de Santander

Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander, al teléfono 6344000, extensión 3208.

Apéndice C. Modelo consentimiento informado voluntaria

CÓDIGO PARTICIPANTE

Confidencialidad: La información que usted suministra es confidencial, solo se utilizará para fines de estudio y solo será conocida por los investigadores. Los resultados del estudio se presentarán en forma general de manera que ninguna de las participantes será identificada en forma individual. Los datos obtenidos estarán se mantendrán anonimizados mediante un código de escritura de los datos para los sujetos de estudio.

Riesgos y beneficios: El objetivo central de la investigación es estudiar nuevas estrategias de bajo costo y resultados inmediatos para la detección temprana de cáncer de cérvix, lo cual favorece a la población en general, pero especialmente a las poblaciones rurales y de estratos bajos. La participación en este estudio se considera de riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud. Los resultados de utilizar esta prueba en esta fase del estudio son solo de interés para investigación y no influirá en el cuidado médico que usted requiera. Hasta el momento, el uso de los sensores y detectores que se implementarán en esta investigación no producen alteraciones superficiales, profundas o temporales de la piel. En esta investigación se tomarán muestras y serán procesadas en un laboratorio clínico por lo que no habrá exposición directa de la paciente a sensores y detectores.

Beneficios adicionales:

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s) adicional(s):

- 1) Estudiar la capacidad de detección del sensor de dióxido de titanio para la detección de sobreexpresión de receptores folatos en cáncer de cérvix. Esto permitirá el desarrollo de una nueva tecnología para realizar detección temprana del cáncer de cérvix, la cual busca beneficiar a la población femenina que padecen esta enfermedad.

Responsabilidad del paciente y precauciones:

Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones:

Manejo de los resultados:

Los resultados obtenidos mediante esta técnica solo serán revelados cuando representen una ayuda diagnóstica para la entidad objeto de este estudio; estos resultados le serán entregados



CÓDIGO PARTICIPANTE

durante consulta clínica, en un informe y con asesoría médica, bioquímica y física por parte de los investigadores involucrados.

Otra información pertinente:

Autorización:

La utilización de los datos obtenidos en este estudio, nos podrán ayudar en el futuro a entender las causas y/o la evolución de esta enfermedad. Se puede dar el caso en donde usted o su familia no se beneficien directamente de estos estudios, pero tanto su familia como otros individuos afectados podrían beneficiarse. Por lo tanto, por favor marque su decisión con respecto al almacenamiento de los datos y su utilización en estudios de investigación posteriores, los cuales se limitan a estudios que se realizarán como parte de esta línea de investigación para el desarrollo de esta nueva tecnología diagnóstica:

- Autorizo utilizar los datos que fueron tomados con esta tecnología únicamente para cumplir con el objetivo de esta investigación
- Autorizo conservar los datos que fueron tomados con esta tecnología con la posibilidad de emplearlos en las situaciones señaladas a continuación:
 - En estudios complementarios de diagnóstico para mi o algún miembro de mi familia:
 - SÍ NO
 - En estudios de investigación específicos para las entidades, objeto de esta toma de datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:
 - SÍ NO
 - En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:
 - SÍ NO
 - En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación:
 - SÍ NO



CÓDIGO PARTICIPANTE

Si usted asistió a realizarse la conización cervical:

- Autorizo utilizar las imágenes histopatológicas que fueron tomadas únicamente para cumplir con el objetivo de esta investigación.
- Autorizo utilizar la información de mi historia clínica únicamente para cumplir con el objetivo de esta investigación.

Autorización para realizar las mediciones e inclusión voluntaria en el estudio:

Yo, _____ identificada con documento de identificación: No _____ de _____, acepto voluntariamente que se realicen mediciones sobre _____. Con el fin de realizar un estudio de _____. Así mismo, declaro que se me ha explicado el nivel de riesgo y el manejo que se le dará a los datos tomados con esta tecnología.

En caso de que usted no pueda firmar o no sepa leer, se le leerá este consentimiento informado a usted y un testigo, se tomará su huella y el testigo firmará por usted.



Sujeto de investigación: _____
 Firma: _____
 Cédula: _____
 Dirección: _____
 Fecha: _____

Testigo 1:

Relación con el sujeto de investigación: _____
 Firma: _____
 Cédula: _____
 Dirección: _____
 Fecha: _____



CÓDIGO PARTICIPANTE

Testigo 2:

Relación con el sujeto de investigación: _____

Firma: _____

Cédula: _____

Dirección: _____

Fecha: _____

Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado a la participante sobre esta investigación y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Datos de contacto de los profesionales involucrados en esta investigación

David Alejandro Miranda Mercado

Teléfono: 3012310995

Adriana González

Teléfono: 3162337387

Linda Bertel

Teléfono: 3152191056

Datos de contacto comité de ética Universidad Industrial de Santander

Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander, al teléfono 6344000, extensión 3208.