

- [29] A. Roy, F. H. Kumbhar, H. S. Dhillon, N. Saxena, S. Y. Shin, and S. Singh, "Efficient Monitoring and Contact Tracing for COVID-19: A Smart IoT-Based Framework," *IEEE Internet Things Mag.*, vol. 3, no. 3, pp. 17–23, 2020, doi: 10.1109/iotm.0001.2000145.
- [30] M. Valero, H. Shahriar, and S. I. Ahamed, "R-Mon: An mhealth Tool for Real-Time Respiratory Monitoring during Pandemics and Self-Isolation," *Proc. - 2020 IEEE World Congr. Serv. Serv.* 2020, pp. 17–21, 2020, doi: 10.1109/SERVICES48979.2020.00017.
- [31] S. Vedaei et al., "COVID-SAFE: An IoT-based system for automated health monitoring and surveillance in post-pandemic life," *IEEE Access*, vol. 8, pp. 188538–188551, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3030194.
- [32] T. Zhang, M. Liu, T. Yuan, and N. Al-Nabhan, "Emotion-Aware and Intelligent Internet of Medical Things towards Emotion Recognition during COVID-19 Pandemic," *IEEE Internet Things J.*, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1109/JIOT.2020.3038631.
- [33] M. Al-Zinati, R. Alrashdan, B. Al-Duwairi, and M. Aloqaily, "A re-organizing biosurveillance framework based on fog and mobile edge computing," *Multimed. Tools Appl.*, vol. 80, no. 11, pp. 16805–16825, 2021, doi: 10.1007/s11042-020-09050-x.
- [34] S. Ketu and P. K. Mishra, "Enhanced Gaussian process regression-based forecasting model for COVID-19 outbreak and significance of IoT for its detection," *Appl. Intell.*, vol. 51, no. 3, pp. 1492–1512, 2021, doi: 10.1007/s10489-020-01889-9.
- [35] S. J. S. Rajasekar, "An Enhanced IoT Based Tracing and Tracking Model for COVID -19 Cases," *SN Comput. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–4, 2021, doi: 10.1007/s42979-020-00400-y.
- [36] S. Ramanathan and M. Ramasundaram, "Accurate computation: COVID-19 rRT-PCR positive test dataset using stages classification through textual big data mining with machine learning," *J. Super comput.*, vol. 77, no. 7, pp. 7074–7088, 2021, doi: 10.1007/s11227-020-03586-3.
- [37] S. Shastri, K. Singh, S. Kumar, P. Kour, and V. Mansotra, "Deep-LSTM ensemble framework to forecast Covid-19: an insight to the global pandemic," *Int. J. Inf. Technol.*, vol. 13, no. 4, pp. 1291–1301, 2021, doi: 10.1007/s41870-020-00571-0.
- [38] D. S. Cruzes and T. Dybå, "Recommended Steps for Thematic Synthesis in Software Engineering," *2011 Int. Symp. Empir. Softw. Eng. Meas.*, no. 7491, pp. 275–284, 2011, doi: 10.1109/ESEM.2011.36.
- [39] "Bienvenido a ATLAS.ti 9 | ATLAS.ti." <https://atlasti.com/es/> (accessed Sep. 08, 2021).



Fuente: <https://definicion.xyz/medula-espinal/>

Reducción del dolor crónico aplicando Terapia e Implementación bioelectrónica en la medula espinal de la columna vertebral

AUTOR: UGARTE LEON Cesar Luis

Resumen

Actualmente muchos fármacos proporcionan su acción terapéutica solo en sitios específicos del cuerpo, pero se administran de manera que provocan la propagación del fármaco por todo el organismo. Esto puede provocar efectos secundarios graves. Estos se han logrado reducir significativamente, gracias a un dispositivo bioelectrónico de control. Con él, se logra reducir al máximo la administración de sustancias químicas y se maximiza el control del dolor. Todo a que el fármaco va directamente al núcleo del problema. El dolor crónico es uno de los mayores problemas de salud que afecta a la población y genera graves problemas físicos y psicológicos. De hecho, todos sabemos que cuando nos duele la cabeza aumenta nuestro nivel de estrés.

Imaginemos ahora a una persona con dolor crónico. Esta situación provoca irritación y frustración, lo que induce a un cambio en la calidad de vida. Además, puede ser el inductor de trastornos como la depresión, la ansiedad, alteración del apetito o alteración del sueño, entre otros. Todo esto conlleva a un empeoramiento, aún mayor, de la calidad de vida de la persona, repercutiendo en su vida social, familiar e incluso laboral.

Estos problemas se han reducido al mínimo en ratas gracias a avances en bioelectrónica conseguidos por un equipo multidisciplinar formado por investigadores de la Universidad de Linköping y de los Institutos Karolinska y Acreo Swedish en Suecia, informa la revista Science Advance.

La administración local desde un dispositivo implantado puede evitar estos problemas, especialmente si la velocidad de administración se puede ajustar de acuerdo con las necesidades del paciente. Recurrimos a polímeros conductores electrónica e iónica para diseñar un dispositivo que pudiera implantarse y usarse para la administración local de productos terapéuticos controlados eléctricamente. Los polímeros conductores de nuestro dispositivo permiten que los pulsos electrónicos se traduzcan en señales biológicas, en forma de flujos iónicos y moleculares, que proporcionan una forma de interconectar la biología con la electrónica.

Los dispositivos basados en polímeros conductores y polielectrolitos se han demostrado en el suministro controlado de sustancias al tejido neural, biosensores y registro y estimulación neural. Si bien proporcionan una prueba del principio de integración bioelectrónica, tales demostraciones se han realizado in vitro o en animales anestesiados. Aquí, demostramos la eficacia de un dispositivo de administración electrónico orgánico implantado para el tratamiento del dolor neuropático en un modelo animal. Los dispositivos que se implantaron en la médula espinal de ratas y, 2 días después de la implantación, se inició la administración local del neurotransmisor inhibidor ácido g-aminobutírico (GABA).

La administración altamente localizada resultó en una disminución significativa en la respuesta al dolor con dosis bajas y sin efectos secundarios observables. Esta demostración de terapia orgánica basada en bioelectrónica en animales despiertos ilustra una alternativa viable a los tratamientos para el dolor existentes, allanando el camino para futuras terapias bioelectrónicas implantadas.

Palabras claves: Terapias, dispositivo bioelectrónico, pulsos electrónicos, señales biológicas.

ABSTRACT

Currently, many drugs provide their therapeutic action only at specific sites in the body, but they are administered in a way that causes the drug to spread throughout the body. This can lead to serious side effects. These have been significantly reduced, thanks to a bioelectronic control device. With it, the administration of chemical substances is reduced to the maximum and pain control is maximized. All that the drug goes directly to the core of the problem Chronic pain is one of the major health problems that affects the population and generates serious physical and psychological problems. In fact, we all know that when our head hurts our stress level increases.

Now imagine a person with chronic pain. This situation causes irritation and frustration, which induces a change in the quality of life. In addition, it can be the inducer of disorders such as depression, anxiety, appetite alteration or sleep disturbance, among others. All this leads to an even greater worsening of the quality of life of the person, affecting their social, family and even work life.

These problems have been minimized in rats thanks to advances in bioelectronics achieved by a multidisciplinary team made up of researchers from Linköping University and the Karolinska and Acreo Swedish Institutes in Sweden, reports the journal Science Advance.

Local administration from an implanted device can avoid these problems, especially if the rate of administration can be adjusted according to the needs of the patient. We turned to ionic and electronic conductive polymers to design a device that could be implanted and used for local delivery of electrically controlled therapeutics. The conductive polymers in our device allow electronic pulses to be translated into biological signals, in the form of ionic and molecular fluxes, which provide a way to interface biology with electronics.

Devices based on conductive polymers and polyelectrolytes have been demonstrated in the controlled delivery of substances to neural tissue, biosensors, and neural recording and stimulation. While providing proof of the principle of bioelectronic integration, such demonstrations have been performed in vitro or in anesthetized animals. Here, we demonstrate the efficacy of an implanted organic electronic delivery device for the treatment of neuropathic pain in an animal model.

The devices were implanted in the spinal cord of rats and, 2 days after implantation, local administration of the inhibitory neurotransmitter g-aminobutyric acid (GABA) was started. Highly localized administration resulted in a significant decrease in pain response with low doses and no observable side effects. This demonstration of bioelectronics-based organic therapy in awake animals illustrates a viable alternative to existing pain treatments, paving the way for future implanted bioelectronic therapies.

Keywords: Therapies, bioelectronic device, electronic pulses, biological signals

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es un problema de salud importante que afecta al 30% de la población y alrededor del 7% padece dolor neuropático (1). Este tipo de dolor surge de lesiones, disfunciones u otras perturbaciones del sistema nervioso central o periférico (SNP o SNC) y se caracteriza por dolor espontáneo o respuestas de dolor amplificadas. La enfermedad a menudo provoca un sufrimiento individual considerable, así como una carga económica para la sociedad (2, 3). A pesar de una extensa investigación, el dolor neuropático sigue siendo uno de los desafíos más difíciles para los médicos, y casi la mitad de los pacientes en la práctica clínica habitual experimentan un alivio del dolor insatisfactorio (4).

Hay una variedad de factores que conducen a la baja efectividad de la farmacoterapia del dolor crónico, uno de los cuales es la administración sistémica de los fármacos. Con la administración sistémica, solo una fracción del fármaco alcanza los mecanismos diana, mientras que el resto de la dosis puede causar efectos adversos en otras partes del cuerpo.

Cuando se experimenta dolor, las señales viajan a lo largo de las neuronas sensoriales desde el sitio de la lesión, a través de la médula espinal, hasta el cerebro. La médula espinal es un punto de referencia crucial en la vía de señalización del dolor, porque está aquí, en el asta dorsal, que las neuronas sensoriales transmiten la señal del SNP al SNC y, en última instancia, al cerebro.

Un medio prometedor para interferir con la señalización del dolor y, por lo tanto, efectuar la terapia, sería administrar la terapéutica precisamente en la médula espinal, donde estas señales se transmiten entre las neuronas. De hecho, los opioides y otras sustancias se han administrado precisamente de esta manera, directamente al líquido cefalorraquídeo que rodea la médula espinal. En comparación con las terapias sistémicas, este método reduce la dosis requerida y, por lo tanto, los efectos secundarios.

Sin embargo, con esta vía de administración, no es posible apuntar a una sección limitada de la médula espinal (5), sino que la terapia se extiende a grandes partes del SNC, lo que a veces conduce a efectos secundarios graves.

En el dolor neuropático, la señalización del dolor se ha alterado. En particular, existe evidencia de que un sistema GABAérgico disfuncional (ácido g-aminobutírico) está relacionado con la aparición de dolor espontáneo y respuestas de dolor amplificadas observadas en el dolor neuropático (6, 7). El GABA es el neurotransmisor inhibidor primario en el SNC, y previamente hemos demostrado, mediante microdiálisis, que después de una lesión nerviosa, la cantidad de GABA extracelular se reduce en los cuernos dorsales correspondientes al nervio lesionado (8, 9).

El nivel reducido de GABA sugiere que la inhibición de las señales de dolor no está funcionando, lo que puede explicar en parte el dolor exagerado experimentado después de una lesión nerviosa. Para restaurar el control inhibitorio del dolor, se puede infundir en el líquido cefalorraquídeo medio líquido que contenga GABA o baclofeno, un agonista del receptor GABAB (10, 11). Sin embargo, como se discutió anteriormente, los fármacos se propagarán a grandes partes del SNC con este método y no es posible apuntar a la parte específica de la médula espinal correspondiente a la lesión nerviosa.

Aquí, sin embargo, nos propusimos lograr exactamente esta forma de focalización precisa en los lugares donde las fibras de la raíz nerviosa lesionadas ingresan a la médula espinal. Desarrollamos un dispositivo implantado que traduce la corriente eléctrica en la entrega precisa de GABA. El dispositivo exhibe la resolución espacial requerida y la falta de flujo de líquido, y fue diseñado específicamente para la anatomía de un modelo animal de dolor neuropático, el

modelo de lesión nerviosa libre (SNI) (12). En el modelo SNI, las señales de dolor se originan a partir de lesiones en las ramas del nervio ciático y de células secundarias sensibilizadas e hiperreactivas en los respectivos cuernos dorsales.

Las señales de dolor viajan a lo largo del nervio ciático y entran en la médula espinal dorsal en cuatro lugares a nivel lumbar. Por lo tanto, el dispositivo de administración fue diseñado para la administración simultánea y altamente localizada de GABA en estos cuatro puntos. El dispositivo es una variante de la bomba de iones electrónicos orgánicos (OEIP) (13-15), previamente utilizada para estimular las células in vitro con varias sustancias de señalización que incluyen iones metálicos (15) y neurotransmisores (13), así como in vivo para la modulación aguda de la función sensorial a través del neurotransmisor glutamato (14).

En comparación con los sistemas de administración de fármacos basados en difusión, los OEIP liberan el tratamiento a una velocidad controlada solo cuando se dirigen electrónicamente. Informamos aquí sobre el desarrollo y caracterización del dispositivo implantado. Además, demostramos su eficacia en la reducción de la hipersensibilidad patológica mediante la administración altamente localizada del neurotransmisor GABA en animales despiertos que se mueven libremente.

Este equipo ha diseñado un dispositivo orgánico compatible con el organismo de seres vivos que puede ser implantado en la médula espinal. Para ello, recurrieron a los polímeros conductores para elaborar una variante de una bomba de iones electrónica diseñada, previamente, por ellos mismos. Tras percibir señales de dolor, este dispositivo permite traducir la corriente eléctrica recibida en el aporte necesario de ácido gamma aminobutírico GABA.

Este dispositivo fue implantado en la espina dorsal de ratas. Dos días después de la implantación se añadió una dosis baja de GABA, un neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central que reduce el nivel de actividad de las neuronas. Los resultados mostraron una significativa reducción del dolor y no se detectaron efectos secundarios.

RESULTADOS

El diseño de un OEIP específicamente para el modelo SNI en ratas debe tener en cuenta la anatomía específica del roedor. En la rata, las

fibras del nervio ciático aferente ingresan a la médula espinal a través de las cuatro raíces dorsales en los niveles espinales L3-L6. Es en estos segmentos donde se ha observado que los niveles de GABA se reducen después de una lesión nerviosa (8). Por lo tanto, diseñamos el OEIP de tal manera que, una vez implantado, el parto se concentrara en estos cuatro segmentos de la raíz dorsal (Fig. 1).

El OEIP se basa en una capa delgada del polímero conductor poli (3,4-etilendioxitiofeno) mezclado con el polielectrolito poli (estirenosulfonato) (PEDOT: PSS) sobre un sustrato de tereftalato de polietileno (PET), encapsulado por un aislante iónico y electrónico. El PET tiene una larga historia en aplicaciones biomédicas (16, 17) y, por lo tanto, se consideró un material de sustrato viable para la aplicación dada. El PEDOT: PSS fue modelado fotolitográficamente en la configuración del canal de entrega deseada (Fig. 1), y sobreoxidado químicamente, deshabilitando la conductividad electrónica del componente PEDOT. Sin embargo, el PSS mantuvo la conductividad iónica selectiva de cationes. La tira resultante de PEDOT: PSS con patrón en PET se encapsuló.

Luego con un dieléctrico curable por ultravioleta (UV) y se montó en un extremo de un tubo flexible que formaba el depósito de la sustancia transportada (por ejemplo, GABA). Se montó un electrodo PEDOT: PSS en el otro extremo del tubo, y los extremos del tubo se sellaron mediante prensado térmico (Fig. 1A). Cuando se aplica voltaje, el electrodo PEDOT: PSS en el OEIP se oxida y el contraelectrodo PEDOT: PSS se reduce. El canal selectivo de cationes sobreoxidado forma un puente de sal que permite el transporte electroforético unidireccional de cationes (por ejemplo, GABA+) fuera del depósito a través de las salidas del canal.

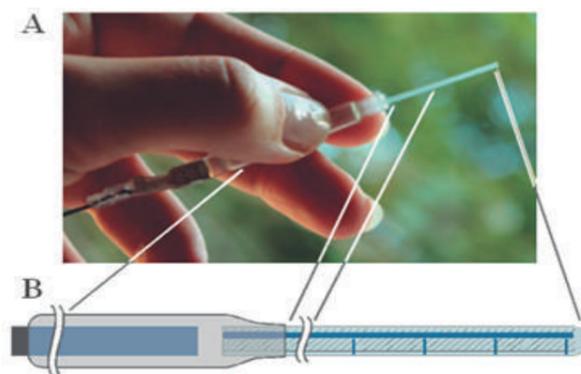
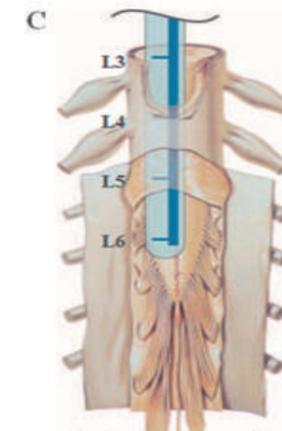


FIGURA 1. El OEIP implantado y su objetivo espinal.

(A) Fotografía del dispositivo.
 (B) Ilustración esquemática: conexión eléctrica (izquierda); depósito con electrodo interno (centro); canal de entrega y puntos de venta (derecha). Longitud total 120 mm; diámetro del depósito 6 mm, longitud 60 mm; ancho de la punta de entrega 1,2 mm, longitud 40 mm, espesor de aproximadamente 0,2 mm.
 (C) Representación de las cuatro salidas alineadas con los sitios donde los haces del nervio ciático ingresan a la médula espinal [reutilizados con permiso de (24)]. La figura muestra una médula espinal humana, pero las raíces L3-L6 se refieren a los niveles de la raíz de la médula espinal de una rata.



La geometría específica (FIGURA. 2) se logró modelando el circuito equivalente como una red de resistencias, con el objetivo de lograr una entrega simultánea desde cuatro puntos. La resistencia iónica en un canal de transporte electroforético depende de la geometría, especialmente la relación longitud / anchura, y de la movilidad del ión particular. Con estos principios en mente, diseñamos el dispositivo de modo que el canal principal que va desde el depósito a las cuatro salidas fuera significativamente más ancho que los canales de salida que conducen a los cuatro puntos de entrega (Fig. 2). La resistencia iónica de cada "dedo" de entrega, RD, basada en mediciones previas del transporte de GABA en OEIP, fue aproximadamente dos o tres veces mayor que la resistencia en los canales de suministro de GABA, RG. Considerada como una red de resistencias, esto da como resultado la entrega simultánea de GABA desde los cuatro puntos, con una tasa de entrega de dos a tres veces mayor desde el punto de entrega más cercano al depósito que el más lejano. Para verificar que los iones pudieran transportarse y liberarse electroforéticamente en los cuatro puntos de entrega,

primero probamos el transporte de H+. El depósito se llenó con una solución acuosa de HCl y el dispositivo se colocó en una solución que contenía un indicador de pH. Los resultados de este transporte se muestran en la Fig. 3. Después de que se transportaron aproximadamente 2 mC de carga, se pudo observar un cambio de color, lo que indica que H+ se entregó con éxito a través de los cuatro puntos de entrega. El retraso de tiempo se debe al hecho de que el canal de PSS se cargó inicialmente con iones distintos de H+ (principalmente Na+) de los pasos de fabricación. La tasa de entrega dos o tres veces más alta estimada para el punto de entrega más cercano al depósito se puede ver en el DpH un poco más grande en ese punto de entrega.

Debido a que el transporte de cationes unidireccional a través del canal de administración completa el circuito eléctrico en el dispositivo, la corriente integrada que pasa a través del circuito (medida a través del hardware de control) debe correlacionarse con la cantidad de iones administrados. La eficiencia de transporte de OEIP GABA puede definirse entonces como la relación entre GABA+ transportado y el número de electrones determinado a partir de la corriente de suministro integrada. Idealmente, esta eficiencia alcanza el 100% cuando toda la corriente que pasa a través del canal de PSS selectivo de cationes corresponde al transporte de GABA. Sin embargo, las membranas de intercambio iónico, como el canal de PSS hidratado, nunca son 100% permselectivas a los cationes, por lo que algunos iones negativos pueden migrar en la dirección opuesta. Además, el pH de la solución de GABA se ajustó a pH 4 para lograr una alta relación GABA+ / H+ (pKa de GABA aproximadamente 4,2), pero dada la alta movilidad de H+, es probable que se transporte algo de H+, lo que reduce la eficiencia de GABA.

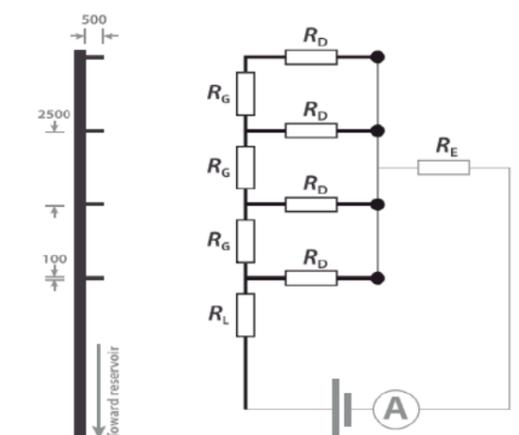


Figura 2. Geometría del dispositivo implantado. (Izquierda) El patrón del canal de entrega que va desde el depósito hasta los cuatro puntos de entrega (extremos de los "dedos"). Las dimensiones se dan en micrómetros. (Derecha) Simplificado circuito equivalente. $RL > RD > RG \gg RE$, donde RE representa la Resistencia iónica del electrolito y contra electrodo.

Utilizando espectrometría de masas, analizamos la eficiencia de dispositivos planos, no implantados, hechos de materiales similares pero con geometrías diferentes a los dispositivos utilizados en este estudio. Se encontró que la eficiencia era del $11 \pm 1\%$ (DE, 10 muestras). Para los dispositivos in vivo utilizados en este estudio, encontramos una eficiencia similar, pero una mayor variación entre muestras: $8,6 \pm 11\%$ (DE, 28 muestras). No se detectó GABA cuando no había pasado corriente a través de los dispositivos que se dejaron durante la noche en el electrolito (dos muestras), lo que demuestra la resistencia de los dispositivos a las fugas pasivas. Independientemente de las dificultades para determinar una cantidad de liberación de GABA, a la luz de la operación exitosa con el transporte de H⁺ arriba, y los resultados in vivo a continuación, está claro que cantidades significativas de la sustancia podrían transportarse exitosamente.

Comenzamos las pruebas in vivo creando el modelo de rata SNI de dolor neuropático, es decir, ligamos fuertemente y retiramos unos pocos milímetros de los muñones nerviosos distales de los nervios tibial y peroneo común, pero dejó intacta la rama sural (12). Después de la lesión nerviosa, evaluamos regularmente la sensibilidad táctil para investigar si la rata había desarrollado hipersensibilidad patológica. La hipersensibilidad táctil en ratas ha sido demostrado surgir poco después de la creación del modelo SNI, y se ha demostrado que la hipersensibilidad persiste hasta aproximadamente 6 meses (12). La prueba de sensibilidad táctil se realizó aplicando von Frey filamentos con rigidez creciente en la pata correspondiente a la lesión nerviosa, y notando con qué fuerza la rata comenzó a retirar la pata (para más detalles, consulte Materiales y métodos). Se considera que esta hipersensibilidad imita la alodinia (respuesta al dolor a estímulos como el tacto) demostrado por al menos el 20% de los pacientes que sufren de dolor neuropático. Implantamos los OEIP y los contraelectrodos en las ratas que habían desarrollado hipersensibilidad táctil, como evaluadas 2 semanas después de la lesión nerviosa. Después de la implantación de OEIP, se permitió que las ratas se recuperaran durante al menos 48 horas antes de la entrega de GABA empieza.

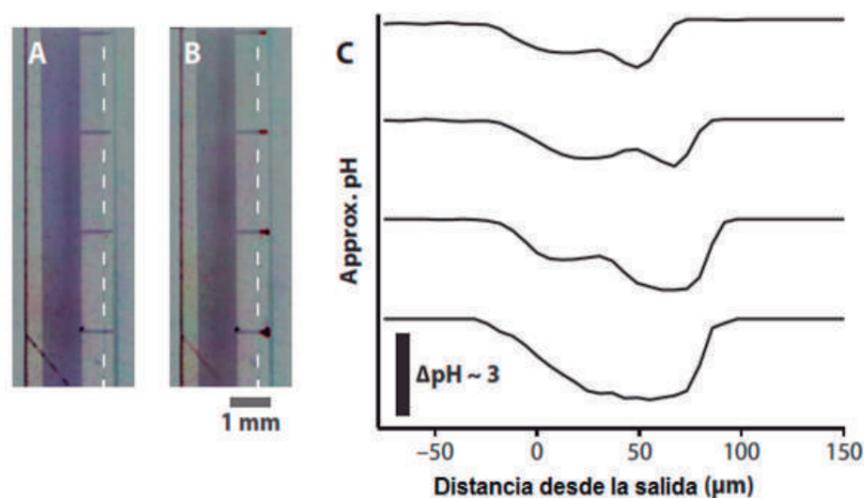


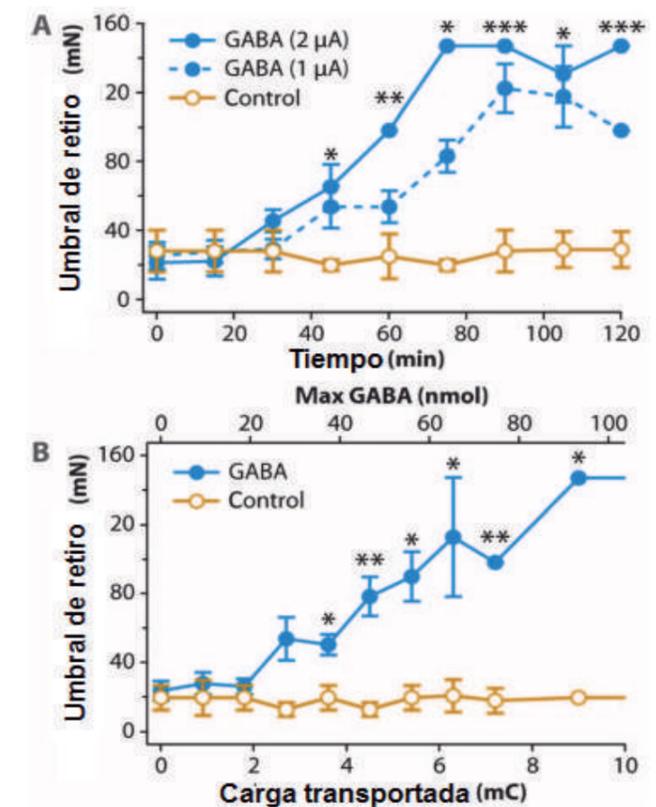
Figura 3. Demostración de administración simultánea usando pH. (A y B)

Imágenes de microscopio de la punta de administración (A) antes y (B) durante el parto de H⁺. Las líneas discontinuas indican el borde de la encapsulación, definiendo los puntos de entrega. La barra de escala se refiere tanto a (A) como a (B). Las nubes de pH más bajo se pueden ver como las regiones rojas en las puntas de administración. (C) aproximado de los Perfiles de pH en las cuatro puntas de suministro. El cambio de pH muestra la regiones muy localizadas de pH más bajo.

Se suministró una corriente constante, que producía una tasa de administración de GABA estable, y se evaluaron las respuestas de retirada a los estímulos táctiles cada 15 minutos. El experimento se repitió en siete animales separados. Como control negativo, se realizó el mismo experimento excepto que se administró H⁺ en lugar de GABA + en cuatro animales de control negativo. Los umbrales de extracción (WT) en función de la carga eléctrica suministrada, correspondiente a la entrega de GABA + o H⁺, se muestran en la figura 4. Está claro que la entrega de GABA provocó un efecto significativo, mientras que la entrega de H⁺ de control no produjo ningún cambio. en los WT. Después de aproximadamente 2 a 3 mC de administración de GABA, correspondiente a un máximo de 20 a 30 nmol de GABA (asumiendo la máxima eficacia), el efecto terapéutico se hace evidente con un claro aumento de los WT. En comparación, estudios anteriores que utilizaron inyecciones en bolo de aproximadamente 5 mmol de GABA requirieron la adición de 10 ml de solución al líquido cefalorraquídeo para lograr WT similares (10). Por lo tanto, incluso asumiendo la mayor eficiencia de transporte posible, la administración OEIP de GABA dio como resultado un aumento de WT con menos del 1% de la cantidad utilizada en la administración intratecal. Aunque hubo diferencias en el efecto entre animales, las siete ratas probadas respondieron a la administración de GABA.

Para verificar que la implantación del OEIP no había inducido ninguna lesión de la médula espinal, se examinó la sensibilidad táctil tanto del lado lesionado como del no lesionado. Para el lado no lesionado, la sensibilidad siempre fue normal, es decir, estable por encima de la fuerza de flexión de von Frey 120-mN, y no se vio alterada por el suministro de iones. Los efectos secundarios de la sobredosis de GABA (y baclofeno) son somnolencia y debilidad muscular. Se observó a las ratas del presente estudio durante todo el experimento en busca de signos de sobredosis. No observamos signos de interferencia con la Función del Motor, por ejemplo, dificultades para caminar o ralentización de la retirada de la pata, incluso con las dosis más altas de GABA.

Figura 4. Efecto terapéutico de la administración de GABA in vivo. (A) WT en función del tiempo para la administración OEIP de GABA a dos tasas de administración y administración de control de H⁺. Los asteriscos indican la importancia de múltiples comparaciones entre los tres trazos. P = 0.0024, 0.0014, 0.0286, 0.0002, 0.0113 y 0.0002 para 45, 60, 75, 90, 105 y 120 min, respectivamente. (B) WT en función de la terapéutica administrada. P = 0.0303, 0.0079, 0.019, 0.0179, 0.0079 y 0.0286 para 3.6, 4.5, 5.4, 6.3, 7.2 y 9.1 mC, respectivamente. Los datos tanto en (A) como (B) se representan como medias \pm SEM.



DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este trabajo ilustra el primer uso de un dispositivo electrónico orgánico implantado con fines terapéuticos en un animal vivo, despierto y que se mueve libremente. El dispositivo se desarrolló simultáneamente como un circuito electrónico (una red de resistencias) y como un dispositivo de entrega que se adapta a una geometría fisiológica específica. En el contexto específico del tratamiento del dolor neuropático, la OEIP se compara favorablemente con los métodos de tratamiento existentes. En comparación con la administración sistémica de productos farmacéuticos o la administración directa a la médula espinal (por vía intra-tecal o epidural), el OEIP apunta a la ubicación de los mecanismos clave de la enfermedad con una resolución espacial mucho más alta, lo que potencialmente anula los efectos secundarios comúnmente observados con las dosis sistémicas.

La terapia basada en OEIP también se compara favorablemente con la estimulación de la médula espinal (SCS), que también se puede considerar como un algoritmo de administración in vivo porque la activación eléctrica local de las neuronas da como resultado la liberación de varios neurotransmisores como GABA. Sin embargo, en la actualidad, no hay forma de controlar específicamente la cantidad y la concentración relativa "administrada" por el método SCS. Esta puede ser una de las razones por las que hay individuos que no responden tanto clínicamente como en los experimentos de SCS con animales (8, 18).

Por el contrario, una sola especie de sustancias terapéuticas puede administrarse fácilmente con el OEIP, proporcionando un medio de interacción con una vía bioquímica específica. Con una resolución espacio-temporal y una especificidad bioquímica mejoradas, la terapia basada en OEIP puede, por tanto, proporcionar ventajas significativas sobre las terapias farmacéuticas y electrofarmacéuticas actualmente disponibles. En estos experimentos in vivo iniciales, la OEIP administró un exceso de GABA para determinar la eficacia de la tecnología. Futuros experimentos pueden reducir la cantidad de GABA administrada para investigar la cantidad mínima requerida para producir un efecto terapéutico.

De hecho, con una caracterización más precisa de la eficiencia, tal experimento podría arrojar luz sobre el número específico de Moléculas de GABA necesarias para lograr el alivio del dolor. Desde la perspectiva del diseño del dispositivo, los sistemas OEIP totalmente implantados. Los sistemas se pueden desarrollar con canales de distribución y depósitos miniaturizados. La vida útil del dispositivo está limitada por la capacidad de los electrodos PEDOT. Para aumentar la vida útil, se puede implementar en el circuito un rectificador de corriente iónica basado en diodos de membrana bipolar de iones (19).

Un rectificador de corriente iónica permite el transporte de cationes unidireccional mientras alterna entre oxidar y reducir los electrodos PEDOT. Por tanto, con un rectificador incorporado al circuito, los electrodos ya no limitan la vida útil. En cambio, la cantidad de sustancia en el depósito sería el factor limitante. Colocando el depósito por vía subcutánea y ajustándolo con una membrana para puntuar con una aguja de inyección, sería posible rellenar el depósito. Este tipo de depósito rellenable es común, por ejemplo, en bombas intratecales comerciales (por ejemplo, Medtronic SynchroMed II), y el rellenado es un procedimiento de rutina.

Desarrollamos un dispositivo específicamente para ratas. Si se usara un dispositivo similar en la terapia del dolor humano, el dispositivo, por supuesto, tienen que ampliarse. Esto requeriría canales de suministro más largos, pero debido a que los canales podrían hacerse más anchos y gruesos, al depositar una película más gruesa del material selectivo de cationes, la resistencia podría adaptarse para que se necesite un voltaje de conducción más bajo. Solamente el pulso de administración inicial se vería afectado por un inicio más lento, porque el canal selectivo de cationes debe llenarse primero con la sustancia activa antes de que pueda liberarse en las salidas. Los pulsos de administración posteriores darían como resultado un inicio más rápido de la liberación de la sustancia. La geometría más grande del dispositivo también podría brindar la oportunidad de incorporar sistemas de precarga que mejoran la velocidad (13) para aumentar significativamente el rendimiento temporal.

Además, la red de resistencias básica que permite la entrega simultánea desde cuatro puntos en el presente estudio puede mejorarse incorporando circuitos iónicos activos (20) para el direccionamiento individual de los diferentes puntos de entrega. Para la implantación a más largo plazo, se podrían utilizar unidades de control que se parezcan a los dispositivos de marcapasos actuales.

Este experimento fue un experimento a corto plazo en el que queríamos verificar el efecto terapéutico de la entrega local de un OEIP. Nosotros construimos nuestros OEIP en sustratos de plástico de 200 mm de espesor que han demostrado función de dispositivo de puerto. Recientemente, Mineev comparo implantes neurales blandos con la misma elasticidad que la duramadre, con implantes de plástico más rígidos, como el nuestro, y encontraron que los implantes rígidos evocaban déficits motores en animales después de 1 a 2 semanas (21). Si bien no observamos ningún signo de lesión medular por los implantes, es posible que después de tiempos más prolongados, nuestros implantes provoquen deformaciones de la columna, como se observa en el estudio de Mineev et al. Esto significaría que tendríamos que fabricar los OEIP en sustratos más delgados y flexibles. El parileno C es un material flexible que se puede utilizar para encapsular prótesis neuronales (22) y un material que hemos utilizado para encapsular OEIP para uso in vitro (23). Puede ser posible utilizar parileno C como sustrato portador y como material de encapsulación para OEIP implantados.

Para que una sustancia se entregue con un OEIP, debe estar cargada y no ser demasiado grande (hasta la fecha, unos cientos de gramos por mol o menos).

Estos criterios en realidad se ajustan a varias moléculas que se utilizan actualmente en terapia del dolor. Por ejemplo, el baclofeno, que tiene aproximadamente el doble del tamaño de GABA (213,7 frente a 103,12 g / mol), puede, como el GABA, cargarse variando el pH y potencialmente puede transportarse con dispositivos OEIP. Esto también se aplica a los opioides como la morfina (285,34 g / mol). De hecho, estamos enfocando gran parte de nuestro esfuerzo en expandir el repertorio de sustancias del OEIP y expandir sus capacidades con nuevos materiales que permitan moléculas aún más grandes y, por lo tanto, más aplicaciones terapéuticas.

Con la comprensión cada vez mayor de la dinámica neuroquímica, nuevas técnicas para interconectar y aumentar la señalización específica las vías permitirán una gama de nuevas terapias. Vemos lo implantado el sistema OEIP descrito anteriormente como parte de una visión a largo plazo de la integración de circuitos orgánicos "iontrónicos" en la señalización fisiológica a nivel celular. Efectuar la terapia mediante la electrónica orgánica en animales despiertos que se mueven libremente es un paso importante hacia este objetivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño OEIP

El dispositivo fue diseñado para tener cuatro puntos de entrega de 100 mm de ancho separados por 2.5 mm correspondientes a los cuatro sitios donde el nervio lesionado ingresa a la médula espinal. La parte del dispositivo que se inserta por vía subaracnoidea sobre la cara dorsal de la médula espinal tenía 1,2 mm de ancho y aproximadamente 6 cm de largo. Se hizo un depósito con un tubo termorretráctil y se colocó un electrodo conectado al exterior del animal dentro del depósito. Los cables a través de la piel se colocaron a una distancia de 12 cm del lugar del parto en la región del cuello para evitar que la rata los alcanzara.

El canal de iones fue diseñado con el objetivo de tener una entrega simultánea en las cuatro salidas. Para lograr esto, el dispositivo se modeló como una red de resistencias. La resistencia iónica en el canal iónico depende de la geometría del canal, especialmente la relación longitud / ancho, y de la movilidad del ión. También hay evidencia de que los iones más grandes (es decir, más grandes que H⁺ o Na⁺) tienden a experimentar una mayor resistencia para canales más estrechos, dada la misma relación longitud / ancho. Esto se debe probablemente a un menor hinchamiento perpendicular al sustrato para canales más estrechos y, por lo tanto, a menos agua para proporcionar una conductividad iónica más alta.

Fabricación de bombas de iones orgánicos

Una película PEDOT: PSS prefabricada sobre PET (Orgacon EL-350, Agfa) se limpió con Microposit Remover 1112A (Shipley), se enjuagó en acetona

y agua desionizada y luego se horneó a 110 ° C durante 10 min. Se revistió por centrifugación una capa protectora de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) (4 mg / ml en carbonato de dietilo) sobre la superficie PEDOT: PSS (3000 rpm), y los sustratos se hornearon durante 10 min a 110 ° C antes de Microposit El fotorresistente S1805 (Shipley) se revistió por centrifugación, se horneó (110 ° C, 10 min), expuesto con un alineador de máscara (Suss MA / BA 6), desarrollado en Microposit MF-319 (Shipley), horneado (110 ° C, 10 min) y grabado con plasma O₂ / CF₄. El fotorresistente restante y el PMMA se eliminaron con acetona (60 s) y los sustratos se aclararon en agua desionizada y se secaron. A continuación, las películas con patrón PEDOT: PSS se sobreoxidaron con una solución de hipoclorito de sodio [1%, v / v (aq), 40 s]. Se imprimieron dos capas encapsulantes de dieléctrico DuPont 5018A y se curaron con UV antes de cortar las bombas de iones individuales, y se unió un tramo de tubo termorretráctil (ADW400, Kacab Teknik AB) fundiendo el extremo del tubo y presionándolo alrededor de los dispositivos. Los contactos de carbono se pintaron en tiras de PEDOT: PSS (Orgacon EL-350, Agfa) que se utilizaron como electrodos. Se colocó un electrodo (ánodo) dentro del depósito formado por el tubo termorretráctil. El otro electrodo (cátodo, contra) se colocó fuera del dispositivo, en contacto electrolítico.

Caracterización OEIP

Antes de los procedimientos de calibración y de la cirugía de implantación, los dispositivos se remojaron durante al menos 48 horas en agua desionizada. En los experimentos de transporte de protones, los depósitos se llenaron con una solución de HCl (ac) 100 mM. Los dispositivos y electrodos se colocaron en NaCl (ac) 100 mM con indicador de pH añadido (Fluka 36828, Sigma-Aldrich). Se añadió KOH para ajustar el pH de la solución de NaCl a la que se bombeaban los iones, para obtener un pH ligeramente básico cercano a 8.

Se aplicó un voltaje entre el electrodo en el dispositivo y el electrodo colocado en la solución de KOH / NaCl circundante usando un SourceMeter Keithley 2602 controlado a través de LabVIEW. En los experimentos de GABA, los depósitos se llenaron con GABA (ac) 100 mM (Sigma-Aldrich), ajustado a pH 4 mediante la adición de HCl.

Los dispositivos se colocaron en viales Eppendorf que contenían NaCl (ac) 100 mM. Se aplicó un voltaje de 40 V entre el electrodo dentro del depósito y el contraelectrodo (tira de PEDOT: PSS en PET) colocado en el vial de Eppendorf. Un Keithley 2602 SourceMeter se usó nuevamente para generar el voltaje y simultáneamente registró la corriente. Después de cantidades fijas de carga (que van de 10 a 1000 mC) a través del dispositivo, el dispositivo y el electrodo se transfirieron a otro vial de Eppendorf. Se recolectaron varias muestras de esta manera de seis dispositivos diferentes y, a partir de entonces, el contenido de GABA se analizó mediante espectrometría de masas. La eficiencia del dispositivo se estimó calculando la cantidad de GABA dividida por la cantidad de electrones que pasaron a través del circuito, y promediando los valores obtenidos de los diversos experimentos Animales y anestesia.

Los experimentos se realizaron en ratas Wistar macho (Harlan), con un peso de 250 a 350 g, de acuerdo con los protocolos aprobados por la Agencia Local Sueca de Bienestar Animal. Los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia general administrada a través de un sistema de mascarilla abierto. La anestesia se indujo con isoflurano al 4% (Forene, Abbott) y se mantuvo con 1 a 2% en una mezcla 1: 1 de aire y oxígeno a un caudal de 2 litros / min. Durante la cirugía (para la creación de la lesión nerviosa y la implantación del dispositivo, ver más abajo), la temperatura corporal se mantuvo a 37 ± 0,5 ° C mediante una almohadilla térmica automática (CMA 150, CMA Microdiálisis AB). La analgesia posoperatoria se proporcionó mediante una inyección subcutánea de carprofeno (5 mg / kg) (Rimadyl, Pfizer).

LESIÓN NERVIOSA SALVADA

Se creó un modelo de rata SNI como se describió anteriormente en detalle (12). En resumen, se incidió la piel de la cara lateral del muslo y se seccionó el músculo bíceps femoral, exponiendo el nervio ciático y sus tres ramas terminales. Después de la ligadura y extracción de 2 a 4 mm de los muñones nerviosos distales de los nervios tibial y peroneo común, el músculo y la piel se cerraron en dos capas. En animales operados de forma simulada, el procedimiento quirúrgico fue idéntico, excepto que los nervios tibial y peroneo común se dejaron intactos. En este modelo de

lesión nerviosa, alrededor del 70 al 80% de los animales desarrollan hipersensibilidad (similar al síntoma clínico "alodinia") en la pata operada a estímulos táctiles previamente inocuos con una latencia de alrededor de 1 a 2 semanas y con una duración de alrededor de 2 meses.

EVALUACIÓN DE LA CONDUCTA RELACIONADA CON EL DOLOR

Los estudios de comportamiento se llevaron a cabo en condiciones estandarizadas en una habitación tranquila separada. Después de la inducción de la lesión nerviosa, se examinó regularmente la sensibilidad en las patas traseras (al menos dos veces por semana). Se tomó la decisión final de si las ratas habían desarrollado un grado patológico de hipersensibilidad (ver más abajo) en la pata trasera lesionada 2 semanas después de la lesión nerviosa.

TRATAMIENTOS TRADICIONALES VS BIOELECTRÓNICA

En el caso del dolor neuropático, las señales que indican lesión en algún nervio, viajan a través de las neuronas desde la zona lesionada, a través de la médula espinal, al cerebro. Por ello, la médula espinal es una vía determinante de la señalización del dolor, ya que es aquí en esta zona, donde las neuronas transmiten la señal desde el sistema nervioso periférico al sistema nervioso central y de aquí al cerebro. Es entonces, cuando somos conscientes de la presencia del dolor.

Esta es una de las razones del enorme interés que despierta la aplicación de dispositivos como el diseñado por el grupo de investigadores de Suecia. La implantación en la médula espinal, supone un mecanismo prometedor para interferir de forma directa en las señales del dolor. Uno de los factores que influyen en la baja efectividad de los tratamientos farmacológicos convencionales empleados para combatir el dolor crónico, es el tipo de administración empleada. La administración de fármacos, en general, debe de realizarse a través de vías que permitan la liberación de pequeñas moléculas de una manera controlada, donde fisiológicamente sea requerido.

LOS INCONVENIENTES DE LOS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES

Como sabemos, todos los procesos de nuestro organismo suceden como una cadena de sucesos. El dolor neuropático no es diferente. Se produce porque la cascada interna que nos hace conscientes del dolor se ha visto perturbada. Concretamente, el denominado sistema GABAérgico, responsable de inhibir las señales de dolor no funciona correctamente y, en consecuencia, la respuesta al dolor se ve amplificada. Así, por ejemplo, tras la lesión de un determinado nervio, la cantidad del neurotransmisor GABA es insuficiente, por lo que la inhibición de las señales del dolor no funciona. De ahí que nosotros sintamos un dolor fuerte y permanente. Para restaurar el control e inhibición del dolor, es necesario aportar GABA en el fluido cerebroespinal de alguna manera. Así el dolor podrá volver a ser controlado.

Ahora bien, convencionalmente las terapias que introducían este neurotransmisor en el organismo lo hacían de una manera sistémica. Es decir, el fármaco llegaba a todas las partes del sistema nervioso. Como es obvio, esto reduce su impacto, lo que obliga a introducir mayor cantidad de este producto y, en consecuencia, se manifiestan graves efectos secundarios.

HIPERSENSIBILIDAD TÁCTIL

Para las pruebas de sensibilidad táctil, la rata se colocó en una jaula de observación circular de plexiglás equipada con un piso de malla metálica y se dejó que se aclimatara al ambiente durante al menos 15 minutos antes del comienzo de los experimentos. La sensibilidad táctil se evaluó utilizando filamentos de von Frey calibrados regularmente (MARSTOCK nervtest) con rigidez correspondiente a 4.9-, 7.8-, 14.7-, 25.5-, 39.2-, 44.1-, 53.9-, 68.6-, Fuerza de flexión de 83,4, 98,1, 123, 147, 181, 196, 216, 255 y 294 mN para cuantificar la sensibilidad. Los filamentos se aplicaron a la superficie plantar media de la pata trasera hasta que el filamento se doble suavemente. Una retirada enérgica de la pata trasera se consideró una respuesta positiva.

Como control, los WT también se determinaron para el mismo parte de la pata contralateral intacta. Para evitar la sensibilización nociceptiva, la prueba siempre se inició con el filamento más suave y continuó en orden ascendente de rigidez. El filamento más suave que produjo una retirada enérgica en al menos tres de cinco aplicaciones determinó el WT. Aquí, solo las ratas que habían desarrollado hipersensibilidad táctil, definida como una respuesta a un filamento correspondiente a 68,6 mN o menos, se incluyeron en los experimentos posteriores. El filamento corresponde a la respuesta a 294 mN como el nivel de corte (las ratas sanas normalmente tienen un WT superior a 294 mN) (el procedimiento se ha descrito previamente en detalle). Solo las ratas que desarrollaron hipersensibilidad táctil, como se definió anteriormente, fueron seleccionadas para la implantación de la bomba de iones.

IMPLANTACIÓN DE LA OEIP

Antes de la implantación, los depósitos de las bombas de iones se llenaron con Solución de NaCl (aq) 100 mM, y los iones de sodio se transportaron a través los dispositivos (utilizando un SourceMeter Keithley 2602) para asegurarse de que los residuos en el canal se cambian a iones de sodio. Los embalses luego se vaciaron de su solución de NaCl, se llenaron con GABA solución (100 mM, pH 4) y se selló. Las ratas estaban bajo general anestesia (similar al procedimiento descrito anteriormente) durante la implantación de los dispositivos. Después de la incisión en la piel y la disección suave de tejidos superficiales, se realizó una pequeña laminectomía a nivel T10. La duramadre y la aracnoides se abrieron cuidadosamente en una hendidura horizontal. Moda

Los embalses luego se vaciaron de su solución de NaCl, se llenaron con GABA solución (100 mM, pH 4) y se selló. Las ratas estaban bajo general anestesia (similar al procedimiento descrito anteriormente) durante la implantación de los dispositivos. Después de la incisión en la piel y la disección suave de tejidos superficiales, se realizó una pequeña laminectomía a nivel T10. La duramadre y la aracnoides se abrieron cuidadosamente en una hendidura horizontal.

El flexible de 40 mm de largo, 1,2 mm de ancho y aproximadamente 200 mm de grosor, la sección de entrega de la tira del dispositivo se insertó en la dirección caudal en el espacio subaracnoideo dorsal.

Las cuatro salidas del dispositivo se ajustaron para apuntar a los niveles vertebrales T10-T13 (es decir, cubriendo los niveles de la raíz objetivo L3-L6 de la médula espinal) ipsilateral al nervio lado lesionado. Los tejidos blandos se cerraron en capas y el depósito del dispositivo (diámetro 6 mm, longitud 60 mm) se colocó por vía subcutánea a nivel torácico cerca de los procesos espinales. El eléctrico la extensión del cable se tunelizó subcutáneamente terminando en contactos fijado a la piel del cuello. Después de la implantación de OEIP, se permitió a las ratas para recuperarse durante al menos 48 horas antes de comenzar más experimentos. Se mantuvieron en jaulas separadas para evitar daños en los contactos causado por otras ratas. Verificar que las implantaciones de OEIP no inducir lesión de la médula espinal, la sensibilidad táctil de la parte trasera no lesionada También se examinó la pata y se encontró que estaba intacta en todos los casos. Ratas con los signos de secuelas neurológicas posteriores a la cirugía fueron excluidas de los experimentos posteriores y sacrificados.

ENTREGA DE GABA

Para las pruebas de comportamiento, las ratas se colocaron nuevamente en la observación circular jaula. Los contactos de la OEIP estaban conectados a un SourceMeter (Keithley 2602) capaz de entregar una corriente constante de 1 o 2 mA. Los animales pudieron moverse libremente en la jaula durante los experimentos. Durante toda la duración (120 min) del experimento, las respuestas de abstinencia a los estímulos táctiles aplicados al nervio lesionado las patas traseras se evaluaron cada 15 min. Experimentos de control, con el OEIP entregando H⁺, se realizaron en otros animales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos utilizados en el presente estudio fueron examinados y aprobados por el comité de ética local.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los cambios de comportamiento con los tratamientos se compararon utilizando la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de la prueba post hoc de Dunn prueba para los datos correlacionados con el tiempo (Fig. 4A). La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para los datos de carga WT versus transportada (Fig. 4B).

Los datos son presentados como medias \pm SEM. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ en todas las pruebas. Los cálculos se realizaron utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Inc.).

CONCLUSIONES

Los Beneficios del dispositivo referente a los problemas psicosociales generados por este tipo de dolor crónico son tan acusados que ha motivado la investigación en mecanismos que puedan solventar todos estos problemas y ayuden a una mejora sustancial de la calidad de vida de las personas que padecen este tipo de dolencias.

Con este artefacto bioelectrónico, se ha logrado reducir la toxicidad asociada al fármaco y controlar la dosis, de esta manera se han podido eliminar los posibles efectos adversos originados como consecuencia de la ingesta masiva del fármaco.

El dispositivo diseñado por este grupo de investigadores es de gran importancia, tal y como afirma el profesor Juan R Coca de Sociología de la Universidad de Valladolid, puesto que es un primer paso para conseguir paliar los dolores crónicos y reducir el uso de fármacos convencionales. A su vez, al reducir o eliminar los graves problemas detectados en la actualidad con la terapia convencional se favorece la "reinserción" de estas personas en la sociedad.

Ejemplos de este tipo de patologías producidas por lesiones nerviosas son las ciáticas radicales. Otros ejemplos, son las neuralgias crónicas postquirúrgicas, la neuropatía diabética asociada con la diabetes mellitus o infecciones como herpes zóster (del que ya hemos hablado en un artículo anterior) y el SIDA.

La Visión de futuro en el desarrollo y aplicación de este trabajo, realizado en ratas, en un primer paso, en la implantación en humanos con nuevos artefactos bioelectrónicos que mejoren nuestra calidad de vida. Tanto es así, que el propio profesor Juan R. Coca ha quedado gratamente sorprendido por la investigación y se ha llegado a preguntar, a su vez, si los procesos de ciborgización humanos se están llevando al nivel molecular o celular lo que implicaría un salto de gigante en nuestro propio progreso.

Este sistema implantado ofrece la posibilidad de integrar un circuito orgánico en la señalización fisiológica de la célula, según han señalado los investigadores. Por lo que la capacidad de crear dispositivos capaces de realizar funciones próximas a las realizadas por los seres vivos, es un mundo fascinante con amplias expectativas de futuro.

Ahora bien, como siempre ocurre en el desarrollo de la ciencia y la tecnología, todavía queda mucho camino por recorrer. La efectividad de la terapia empleando la electrónica orgánica es un importante paso para alcanzar el objetivo. Se inicia la era de la iontrónica.



Fuente: <https://formacion.sjdhospitalbarcelona.org/es/pacientes-con-enfermedades-neurometabolicas-presentan-alteraciones-en-la-concentracion-del-neurotransmisor-gaba.html>

REFERENCIAS Y NOTAS

1. C. Toth, J. Lander, S. Wiebe, La prevalencia y el impacto del dolor crónico con síntomas de dolor neuropático en la población general. *Pain Med.* 10, 918–929 (2009).
2. M. P. Jensen, M. J. Chodroff, R. H. Dworkin, El impacto del dolor neuropático en la calidad de vida relacionada con la salud: revisión e implicaciones. *Neurology* 68, 1178-1182 (2007).
3. A. B. O'Connor, Dolor neuropático: impacto en la calidad de vida, costos y rentabilidad de la terapia. *Farmacoeconomía* 27,95–112 (2009).
4. M. Glajchen, Dolor crónico: barreras de tratamiento y estrategias para la práctica clínica. *Mermelada. Board Fam. Pract.* 14, 211-218 (2001).
5. B. M. Onofrio, T. L. Yaksh, Alivio del dolor a largo plazo producido por la infusión intratecal de morfina en 53 pacientes. *J. Neurosurg.* 72, 200-209 (1990).
6. K. A. Moore, T. Kohno, L. A. Karchewski, La lesión parcial del nervio periférico promueve una pérdida selectiva de la inhibición GABAérgica en el asta dorsal superficial de la médula espinal. *J. Neurosci.* 22, 6724–6731 (2002).
7. H. U. Zeilhofer, Pérdida de inhibición glicinérgica y GABAérgica en el dolor crónico: contribuciones de la inflamación y la microglía. En *t. Immunopharmacol.* 8.182–187 (2008).
8. C. O. Stiller, J. G. Cui, W. T. O'Connor, E. Brodin, B. A. Meyerson, B. Linderoth, Liberación de ácido g-aminobutírico en el asta dorsal y supresión de la alodinia táctil por estimulación de la médula espinal en ratas mononeuropáticas. *Neurosurgery* 39, 367–374 (1996).
9. J. Castro-Lopes, I. Tavares, A. Coimbra, GABA disminuye en el asta dorsal de la médula espinal después de una neurectomía periférica. *Brain Res.* 620, 287-291 (1993).
10. J.-G. Cui, B. Linderoth, B. A. Meyerson, Los efectos de la estimulación de la médula espinal en la alodinia evocada por el tacto implican mecanismos GABAérgicos. Un estudio experimental en la rata mononeuropática. *Pain* 66, 287-295 (1996).
11. M. Slonimski, S. E. Abram, R. E. Zuniga, Baclofeno intratecal en el manejo del dolor. *Reg. Anesth. Pain Med.* 29, 269 a 276 (2004).
12. I. Decosterd, C. J. Woolf, Lesión nerviosa libre: un modelo animal de dolor neuropático periférico persistente. *Pain* 87, 149-158 (2000).
13. K. Tybrandt, K. Larsson, S. Kurup, D. Simon, P. Kjäll, J. Isaksson, M. Sandberg, E. Jager, A. Richter-Dahlfors, M. Berggren, Traducción de corrientes electrónicas a acetilcolina precisa- señalización neuronal inducida utilizando un dispositivo de administración electroforético orgánico. *Adv. Mater.* 21, 4442-4446 (2009).
14. D. T. Simon, S. Kurup, K. Larsson, R. Hori, K. Tybrandt, M. Gojny, E. W. Jager, M. Berggren, B. Canlon, A. Richter-Dahlfors, Electrónica orgánica para la entrega precisa de neurotransmisores para modular función sensorial de los mamíferos. *Nat. Mater.* 8, 742–746 (2009).
15. J. Isaksson, P. Kjäll, D. Nilsson, N. D. Robinson, M. Berggren, A. Richter-Dahlfors, Control electrónico de la señalización de Ca²⁺ en células neuronales utilizando una bomba de iones electrónicos orgánicos. *Nat. Mater.* 6, 673–679 (2007).

16. B. Mallick, Análisis no destructivo de propiedades dieléctricas: Aplicación a microfibras de respuesta tisular irradiadas con haz de iones. *Biomed. Mater. Ing.* 24, 1425-1432 (2014).
 17. A. Metzger, Tereftalato de polietileno y el implante palatino Pillar TM: su uso histórico y durabilidad en aplicaciones médicas (Medtronic Inc., Jacksonville, FL, 2009).
 18. G. Lind, B. A. Meyerson, J. Winter, B. Linderoth, Baclofeno intratecal como terapia adyuvante para mejorar el efecto de la estimulación de la médula espinal en el dolor neuropático: un estudio piloto. *EUR. J. Pain* 8, 377–383 (2004).
 19. E. O. Gabrielsson, P. Janson, K. Tybrandt, Un rectificador de corriente iónico de onda completa de cuatro diodos basado en membranas bipolares: superando el límite de capacidad del electrodo. *Adv. Mater.* 26, 5143–5147 (2014).
 20. K. Tybrandt, R. Forchheimer, M. Berggren, Puertas lógicas basadas en transistores de iones. *Nat. Comun.* 3, 871 (2012).
 21. I. R. Mineev, P. Musienko, A. Hirsch, Q. Barraud, N. Wenger, E. M. Moraud, J. Gandar, M. Capogrosso, T. Milekovic, L. Asboth, R. F. Torres, N. Vachicouras, Q. Liu, N. Pavlova, S. Duis, A. Larmagnac, J. Vörös, S. Micera, Z. Suo, G. Courtine, S. P. Lacour, Biomaterials. Duramadre electrónica para interfaces neuronales multi modales a largo plazo. *Science* 347, 159-163 (2015).
 22. C. Hassler, R. P. von Metzen, P. Ruther, T. Stieglitz, Caracterización del parileno C como material de encapsulación para prótesis neurales implantadas. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 93, 266 a 274 (2010).
 23. A. Williamson, J. Rivnay, L. Kergoat, A. Jonsson, S. Inal, I. Uguz, M. Ferro, A. Ivanov, T. A. Sjöström, D. T. Simon, M. Berggren, G. G. Malliaras, C. Bernard, Control de la actividad epileptiforme con bombas de iones electrónicos orgánicos. *Adv. Mater.* 10.1002 / adma.201500482 (2015).
 24. M. J. Cousins, P. O. Bridenbaugh, D. B. Carr, T. T. Horlocker, Bloqueo neuronal en anestesia clínica y medicina del dolor (Wolters Kluwer, Filadelfia, ed. 4, 2008).
- Referencia bibliográfica:
25. Amanda Jonsson, Zhiyang Song, David Nilsson, Björn A. Meyerson, Daniel T. Simon, Bengt Linderoth, Magnus Berggren. Therapy using implanted organic bioelectronics. *Science Advances* (2015). DOI: 10.1126/sciadv.1500039.