

Abstract

Este artículo plantea y desarrolla la hipótesis METFI (Modelo Electromagnético Toroidal de Forzamiento Interno) aplicada a la extensión biológica y cognitiva. Partiendo de la premisa de que la Tierra puede conceptualizarse —en un marco teórico operacional— como un sistema electromagnético con geometría toroidal y fuentes internas de forzamiento, exploramos cómo patrones toroidales aparecen en biología a distintas escalas: desde la torsión cardíaca y los campos biomagnéticos, pasando por los patrones de campo asociados a la actividad cerebral, hasta estructuras y procesos subcelulares (microtúbulos, condensados coherentes y vesículas extracelulares). Integramos resultados experimentales y revisiones sobre bioelectricidad, biomagnetismo, exosomas y modelos de coherencia (Fröhlich) para proponer mecanismos plausibles de acoplamiento entre campos toroidales globales y sistemas biológicos toroidales locales. Finalmente, discutimos implicaciones para la cognición extendida y la organización morfofuncional, así como propuestas operativas para su seguimiento experimental fundamentado en técnicas biomagnéticas y análisis de señal bioeléctrica.

Palabras clave METFI; toroidal; bioelectricidad; biomagnetismo; exosomas; microtúbulos; condensados coherentes; magnetoencefalografía; magnetocardiografía; seguimiento.

Introducción — propósito y marco

La noción de geometría toroidal en sistemas físicos aparece en campos tan diversos como la física de plasmas, la geofísica y la electrodinámica. METFI formaliza una hipótesis operativa: la Tierra, entendido como un sistema electromagnético con fuentes internas significativas, puede desarrollar patrones de campo con geometría toroidal que ejercen forzamientos (forzamiento interno) sobre procesos físicos y biológicos. Esta propuesta no pretende sustituir modelos geofísicos convencionales; más bien, ofrece un marco conceptual para explorar cómo la forma y la dinámica de campos electromagnéticos —cuando adoptan topologías toroides o análogas— podrían interactuar con sistemas biológicos que, a su vez, exhiben estructuras y procesos toroidales a distintas escalas.

En este contexto, el presente artículo se centra en la “extensión biológica y cognitiva”: cómo entidades biológicas (células, órganos, redes neuronales) reflejan o responden a patrones toroidales y cómo estos acoplamientos podrían influir en la organización de la información biológica. Proponemos mecanismos de acoplamiento físico y bioinformacional —anclados en hallazgos de bioelectricidad, biomagnetismo y biogénesis de vesículas— y sugerimos vías experimentales para su seguimiento.

METFI: elementos conceptuales y operativos

METFI combina tres ideas operacionales:

1. Topología del campo: los campos electromagnéticos internos pueden adquirir configuraciones toroides estables o metastables debido a condiciones de contorno, rotación diferencial y conductividades heterogéneas.

2. Forzamiento interno: estas configuraciones no son meramente pasivas; generan forzamientos sobre fluidos conductores, conducciones eléctricas locales y gradientes iónicos que pueden modular procesos fisio-biológicos.
3. Acoplamiento multi-escala: sistemas biológicos con geometría o dinámica toroidal (o rotacional/torsional) pueden resonar o sincronizarse con esos patrones, produciendo una retroalimentación (feed-back) que estabiliza o modifica la configuración de campo.

Esta arquitectura teórica permite plantear hipótesis testables: p.ej., que regiones cardíacas que generan torsión mecánica y corrientes integradas producen campos biomagnéticos con topologías específicas que pueden interactuar con campos externos de baja frecuencia; o que redes neuronales con patrones oscilatorios determinados pueden presentar campos magnéticos detectables y susceptibles de sincronización en presencia de forzamientos toroides ambientales.

Evidencia en biología macroscópica: corazón y cerebro

El corazón como generador de campo y estructura toroidal funcional

El corazón no es únicamente un émbolo: su contracción incorpora torsión helicoidal (torsión ventricular) que condiciona la mecánica y la dinámica eléctrica del miocardio. La despolarización sincronizada de millones de miócitos produce corrientes macroscópicas que generan un campo magnético detectable (magnetocardiograma, MCG). Este campo es la señal biomagnética más intensa generada por el cuerpo y se ha medido ampliamente con técnicas sensibles. La geometría de la contracción y la arquitectura helicoidal del miocardio sugieren la presencia de patrones rotacionales y anulares en las corrientes, compatibles con componentes toroides locales. ([PubMed](#), [PMC](#))

Implicación METFI: un campo toroide global que varíe lentamente (fracciones de Hz hasta mHz) podría modular, por acoplamiento inductivo y por cambios en los gradientes iónicos locales, parámetros de fase y sincronía cardíaca, y viceversa: la actividad cardíaca organizada podría contribuir a la energía y topología del campo regional.

El cerebro: campos, oscilaciones y geometría de flujo

La actividad neuronal produce corrientes que generan campos eléctricos y magnéticos medibles por EEG y MEG. La MEG registra campos magnéticos cerebrales en el rango de femtotesla a picotesla y es especialmente sensible a corrientes sincrónicas en dendritas corticales. Estos campos no son homogeneizados: muestran patrones espaciotemporales complejos y bandas frecuenciales (delta, theta, alfa, beta, gamma) que pueden presentar estructuras rotacionales locales y propagaciones ondulatorias curvilíneas. La teoría y práctica de MEG y su interpretación proporcionan una base técnica para estudiar cómo patrones de campo con componente rotacional pueden surgir en redes neuronales. ([PMC](#))

Implicación METFI: redes neuronales cuya actividad presenta vorticidad o componentes rotacionales podrían resonar con forzamientos externos toroides si existe coincidencia frecuencial o estructural, provocando modulaciones en la sincronía inter-áreas y, por tanto, en procesos cognitivos de alto nivel.

Escalas subcelulares: microtúbulos, coherencia y Fröhlich

4.1. Microtúbulos y estructuras filamentosas

Los microtúbulos son elementos citosqueléticos con propiedades eléctricas y mecánicas. Estudios recientes han explorado su papel más allá del soporte estructural, considerando funciones en conducción de señales, organización espacial y resonancia mecano-electromagnética. Bajo ciertas condiciones, los arreglos de microtúbulos pueden exhibir patrones de coherencia y modos vibracionales discretos que favorecen acoplamientos locales de campo. ([PMC](#))

4.2. Condensados coherentes y la hipótesis de Fröhlich

La hipótesis de Fröhlich propone que sistemas biológicos podrían sostener modos coherentes de vibración poblacional (condensados) que facilitan transporte y coordinación. Investigaciones teóricas y experimentales han revisado la plausibilidad de estos estados, definiendo regímenes débiles y fuertes de condensación y mostrando posibles efectos sobre cinética química y organización molecular. La noción de estados coherentes extiende la posibilidad de que estructuras subcelulares presenten modos colectivos que se comportan como “antenna resonantes” frente a campos externos. ([PNAS](#), [ScienceDirect](#))

Implicación METFI: microtúbulos o agregados proteicos en regímenes de coherencia podrían responder selectivamente a forzamientos electromagnéticos con frecuencias y geometrías compatibles, actuando como mediadores de acoplamiento desde el campo ambiental hacia la maquinaria bioquímica.

Exosomas y comunicación intercelular como vector bioinformacional

Las vesículas extracelulares (exosomas) son transportadoras de cargo molecular (ARN, proteínas, lípidos) y constituyen un mecanismo robusto de comunicación intercelular. Su biogénesis, liberación y captura permiten la transferencia de información funcional entre células y tejidos, y su papel en modulación inmunológica, desarrollo y patología está fuertemente documentado en revisiones amplias. ([PMC](#), [Nature](#))

En el contexto METFI, los exosomas pueden funcionar como unidades de acoplamiento bioinformacional: cambios en estados bioeléctricos o en patrones de campo locales podrían modificar la composición y la tasa de liberación de exosomas, que a su vez reconfiguran redes celulares a distancia. Así, la comunicación por vesículas actúa como un puente entre la variación de campo (física) y la reconfiguración molecular (bioinformación).

Biomagnetismo, detección y seguimiento experimental

Herramientas existentes: MEG, MCG y magnetometría de ultra alta sensibilidad

Las técnicas de magnetometría biomédica (SQUID, magnetómetros ópticos, sensores de estado sólido) permiten registrar los campos magnéticos generados por el corazón y el cerebro con alta resolución temporal y espacial relativa. La literatura técnica sobre MEG y MCG proporciona protocolos para aislar y caracterizar patrones de campo y sus componentes rotacionales. Estas herramientas son la base para el seguimiento experimental de hipótesis METFI a escala orgánica. ([PMC](#))

Diseño de protocolos operativos de seguimiento

Un programa experimental riguroso podría articular:

- Registro simultáneo MEG + MCG en sujetos o modelos animales, buscando correlaciones de fase y coherencia entre oscilaciones cerebrales y componentes cardíacos con métricas de vorticidad espacial.
- Análisis frecuencial extendido (de mHz a Hz) para capturar componentes lentos o infralentos, combinando técnicas de separación de fuentes (beamforming) para identificar patrones espaciales toroides.
- Muestreo de exosomas en sangre/fluido extracelular en ventanas temporales sincronizadas con las mediciones biomagnéticas, analizando cambios en carga molecular (miRNA, proteínas) y correlacionándolos con variaciones de campo.
- Estudios in vitro sobre cultivos neurales y cardíacos expuestos a campos con topologías toroides controladas para evaluar cambios en expresión génica, liberación de exosomas y organización microtubular.

Estos pasos no buscan probar una verdad metafísica, sino articular señales empíricas y medidas reproducibles que permitan evaluar la existencia de acoplamientos significativos entre campos toroides y procesos biológicos.

Implicaciones para la cognición extendida y organización morfofuncional

Si los acoplamientos descritos son robustos y replicables, entonces la cognición puede concebirse parcialmente como un proceso distribuido que integra no solo redes neuronales internas sino también señales biofísicas externas y locales. Esto recupera una versión ampliada de la cognición extendida: además de

herramientas y entornos, la red de campos electromagnéticos y los vectores de comunicación molecular (exosomas) formarían parte del sustrato de organización y memoria corporal.

En términos morfofuncionales, la cooperación entre resonancias subcelulares coherentes, liberación dirigida de exosomas y patrones orgánicos toroidales podría constituir un sustrato de plasticidad coordinada que opera en escalas de tiempo que van desde segundos (oscilaciones) a horas/días (remodelado y cambios en señalización por exosomas).

Límites del marco, riesgos de interpretación y postura epistemológica

Debe subrayarse la distinción entre lo que está empíricamente demostrado y lo que es especulativo operativo. La presencia de campos biomagnéticos cerebrales y cardíacos es un hecho demostrado; la existencia de condensados coherentes biológicos y la relevancia de topologías toroides en acoplamientos multi-escala son áreas activas de investigación con apoyo teórico y evidencia indirecta. METFI propone una arquitectura integradora que debe someterse a escrutinio experimental riguroso; sus hipótesis son falsables mediante los protocolos de seguimiento propuestos.

Se debe evitar la extrapolación teleológica: la detección de correlaciones no implica causalidad global. Por ello, los experimentos propuestos enfatizan manipulación controlada (campos aplicados, bloqueo de vías de exosomas) y análisis estadístico robusto.

Conclusiones

- La bioelectricidad y el biomagnetismo proporcionan un sustrato físico real y medible en el que patrones espaciales y temporalmente coherentes pueden existir tanto en órganos como en redes neuronales. (drmichaellevin.org, [PMC](#))
- Estructuras toroidales —o dinámicas con vorticidad/rotación— aparecen en la fisiología cardíaca (torsión ventricular y MCG) y en propagaciones corticales susceptibles de generar componentes rotacionales en el campo. ([PubMed](#), [PMC](#))
- A escala subcelular, microtúbulos y teorías de condensación coherente (Fröhlich) ofrecen mecanismos plausibles para la recepción y transducción de forzamientos electromagnéticos. ([PMC](#), [PNAS](#))
- Los exosomas actúan como vectores bioinformacionales que pueden vincular cambios en estados bioeléctricos con reconfiguraciones moleculares en redes distantes. ([PMC](#))
- METFI es un marco operativo que propone el estudio sistemático del acoplamiento entre campos toroides (o componentes toroides) y procesos biológicos, mediante protocolos experimentales combinando MEG/MCG, análisis de exosomas y estudios in vitro/in vivo controlados.

Referencias

1. **M. Levin — trabajos sobre bioelectricidad y control del desarrollo.**

Resumen: Levin y colaboradores han desarrollado una línea de investigación sobre señales eléctricas endógenas que regulan el comportamiento celular y la morfogénesis; muestran manipulación experimental de voltajes de membrana que alteran crecimiento y regeneración. Citado aquí como base para la idea de que campos bioeléctricos son portadores de información organizativa. (drmichaellevin.org, [Google Académico](#))

2. **Reimers et al. / PNAS (2009) — Fröhlich condensates y clasificación de regímenes de coherencia.**

Resumen: Revisión teórica sobre los distintos regímenes de condensación fröhlichiana, con implicaciones para química y biología molecular; aporta marco para pensar en estados coherentes en sistemas biológicos. ([PNAS](#))

3. **Roth, BJ — Biomagnetism: The First Sixty Years (2023).**

Resumen: Un repaso histórico-técnico sobre medición de campos biomagnéticos, incluyendo la magnetocardiografía y magnetoencefalografía; sólido como referencia metodológica para seguimiento de campos biológicos. ([PMC](#))

4. **Singh / Braeutigam — Magnetoencephalography (MEG) revisiones/introducción (2013–2014).**

Resumen: Artículos que describen principios, limitaciones y aplicaciones de MEG como herramienta no invasiva para registrar campos magnéticos cerebrales; útil para diseñar experimentos de seguimiento. ([PMC](#))

5. **Jella et al. / Vučemić — Revisiones sobre exosomas y vesículas extracelulares (2018, 2024).**

Resumen: Revisiones comprensivas sobre biogénesis, cargo y función de exosomas en comunicación intercelular y en modulación inmune; fundamentan la propuesta de exosomas como vectores bioinformacionales. ([PMC](#))

6. **Burleson KO — cardiac torsion and electromagnetic fields (2005).**

Resumen: Descripción de la torsión ventricular y la existencia de campos electromagnéticos asociados a la actividad cardíaca, conectando mecánica y campo. ([PubMed](#))

7. **Revisión sobre microtúbulos y organización del huso (Magescas et al., 2019) y trabajos sobre resonancias microtubulares.**

Resumen: Estudios que describen la organización y dinámica de microtúbulos, y trabajos teóricos que exploran posibles modos coherentes o resonantes en arreglos citosqueléticos. ([PMC](#), [SCIRP](#))

Resumen

- METFI propone que la Tierra puede generar configuraciones de campo con topología toroidal capaces de interactuar con sistemas biológicos toroidales locales.

- El corazón y el cerebro generan campos magnéticos detectables (MCG, MEG) y presentan dinámicas con componentes rotacionales/torsionales que son plausibles puntos de acoplamiento. ([PMC](#))
- Microtúbulos y teorías de condensados coherentes (Fröhlich) ofrecen mecanismos subcelulares para recibir y transducir forzamientos electromagnéticos. ([PNAS](#), [PMC](#))
- Exosomas son vectores moleculares que pueden mediar la conversión de estados bioeléctricos en cambios de señalización intercelular a distancia. ([PMC](#))
- Recomendación operativa: implementar protocolos simultáneos MEG+MCG con muestreo de exosomas y ensayos in vitro bajo campos toroides controlados para evaluar causalidad y mecanismos. ([PMC](#))

Esquema experimental detallado (protocolo, equipamiento, análisis estadístico) para el seguimiento METFI.

Objetivo y diseño general

Objetivo principal. Evaluar si la exposición controlada a campos electromagnéticos con topología toroide (o a componentes con vorticidad/rotacionales) induce cambios reproducibles y dependientes de condición en: (A) patrones biomagnéticos cerebrales (MEG) y cardíacos (MCG); (B) marcadores de comunicación intercelular (exosomas — carga molecular: miRNA, proteínas); (C) correlatos subcelulares mensurables (p. ej. cambios en propiedades microtubulares in vitro).

Hipótesis operativas.

1. Exposición a campos toroides produce cambios en la coherencia/phase-locking y en la distribución espacial de campos MEG/MCG respecto a sham. (Hipótesis H1)
2. Los cambios biomagnéticos se correlacionan con variaciones en la cantidad y composición de exosomas circulantes. (H2)
3. Preparados celulares in vitro (cultivos neuronales / cardiomiocitos) muestran cambios en la organización microtubular y en la liberación de EVs cuando se exponen al mismo campo aplicado. (H3)

Diseño experimental. Estudio crossover intra-sujeto (cada participante actúa como su propio control) con 3 condiciones:

- A. **Toroide activo** (campo con topología toroidal / componente rotacional).
- B. **Campo uniforme activo** (Helmholtz — control por presencia de campo sin topología toroide).
- C. **Sham** (apareamiento de procedimiento, sin campo efectivo).

Sesiones separadas por al menos 1 semana para evitar efectos acumulativos. Medidas simultáneas: MEG (u OP-MEG), MCG/ECG, muestreo sanguíneo a tiempos prefijados y registro comportamental (pruebas

cognitivas cortas para control de estado). Paralelamente: ensayos in vitro con cultivos expuestos a las mismas condiciones de campo.

Referencias base: MEG/MCG y OPM como tecnología para biomagnetismo. ([PMC](#), [ScienceDirect](#))

Población y tamaño muestral (estimación y cálculo)

Población (in vivo). Adultos sanos, 20–45 años, sin historia neurológica o cardíaca relevante, sin implantes metálicos o marcapasos, no embarazadas.

Cálculo de tamaño muestral (resumen y pasos). Se propone detectar un tamaño de efecto medio ($d = 0.5$) para comparaciones intra-sujeto (paired design). A continuación cálculo aproximado (dos alternativas: paired y dos grupos independientes) — aritmética explicada paso a paso:

- Parámetros estadísticos estándar escogidos: $\alpha = 0.05$ (bilateral), potencia $1 - \beta = 0.80$.
- Valores críticos (tablas normales): $Z_{\{\alpha/2\}} = 1.96$; $Z_{\{\beta\}} = 0.84$.
- **Caso 1 — diseño pareado (paired):** fórmula aproximada $n \approx (Z_{\{\alpha/2\}} + Z_{\{\beta\}})^2 / d^2$.
 - Suma Z: $1.96 + 0.84 = 2.80$.
 - Cuadrado: $2.80^2 = 7.84$.
 - $d^2 = 0.5^2 = 0.25$.
 - $n \approx 7.84 / 0.25 = 31.36 \rightarrow$ redondear a **32 sujetos**.
- **Caso 2 — diseño entre grupos independientes (por si se prefiriera):** $n_{\text{per_group}} \approx 2 * (Z_{\{\alpha/2\}} + Z_{\{\beta\}})^2 / d^2$.
 - $2 * 7.84 = 15.68$.
 - $15.68 / 0.25 = 62.72 \rightarrow$ **63 sujetos por grupo**.

Para un estudio crossover pareado se suelen adoptar valores conservadores por pérdidas y variabilidad inter-sujeto; **recomiendo reclutar 40 sujetos** para asegurar potencia efectiva después de descartes (dropout, artefactos, señales perdidas).

Equipamiento esencial y consumibles

A. Magnetometría y registro simultáneo

- Sistema MEG: SQUID-based MEG o sistema OPM-MEG (capaz de mediciones de campo cerebral); si se dispone, OPMs permiten movilidad y colocación cercana al cráneo. Referencias OPM-MEG y reviews. ([PMC](#), [Nature](#))
- Magnetocardiografía (MCG): SQUID array o magnetómetros sensibles y posicionables sobre el tórax. ([PMC](#), [Publicaciones AIP](#))
- ECG de alta calidad (registrador de 12 derivaciones sincronizado).
- Cámara de video y sistema de registro de comportamiento (timing sincronizado).

- Sala anecoica magnética / habitación con apantallamiento magnético (ideal) o, si se usa OPM, medidas con reducción de ruido ambiental + software de cancelación. ([ScienceDirect](#), [Nature](#))

B. Generación de campos y control

- Generador de señal (senoides y señales definidas, baja frecuencia) con salida para amplificación.
- Amplificadores de corriente para bobinas.
- **Bobinas toroidales diseñadas ad hoc** (bobinado toroide alrededor de un núcleo no ferromagnético o configuración anular que produzca campo con componente rotacional confinado) — y **bobinas Helmholtz** para generar campo uniforme (control). (Diseño a determinar con ingeniero electromagnético).
- Instrumentación de medida de campo (calibrador de gaussímetros/triaxiales).

C. Biología molecular & caracterización de EVs

- Centrífuga refrigerada de alta velocidad (para ultracentrifugación si procede).
- Kits/TFF (tangential flow filtration) o columnas para aislamiento inmunocaptura de exosomas (OptiPrep/gradientes de densidad aconsejados). ([PMC](#), [beckman.com](#))
- Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) para conteo y tamaño.
- Microscopía TEM para morfología exosomal.
- Western blot / ELISA — anticuerpos anti-CD63, CD9, TSG101.
- Kits para extracción de miRNA y análisis por qPCR y/o secuenciación pequeña RNA (NGS).
- Alícuotas para proteómica (LC-MS/MS) si se requieren perfiles proteómicos.

D. In vitro

- Cámaras de cultivo y incubadores para mantener condiciones.
- Placas con soportes ferromagnéticamente neutros para exponer cultivos (neurales primarios, cardiomiocitos iPSC derivados) dentro de bobinas.
- Microscopio confocal / superresolución para evaluar microtúbulos (tinción anti-tubulina, vidaact, etc.).
- Equipos para análisis de integridad microtubular (FRAP, TIRF, inmunofluorescencia).

E. Software y cómputo

- Software MEG/EEG: MNE-Python, FieldTrip, Brainstorm. ([Frontiers](#), [fieldtriptoolbox.org](#))
- Pipeline de análisis estadístico: Python (SciPy, statsmodels), R (lme4, nlme).
- Herramientas para análisis de exosomas (NTA software), y bioinformática para miRNA/NGS.

Protocolo experimental: paso a paso (in vivo, sesión tipo)

Cada sujeto realiza 3 sesiones (Toroide activo, Helmholtz uniforme, Sham) en orden aleatorizado y contrabalanceado.

Pre-sesión (72 h antes).

- Consentimiento informado, cribado clínico (ECG base, anamnesis).
- Evitar estimulantes, alcohol, sueño irregular 24 h previos.

En día de sesión (secuencia).

1. Llegada y reposo 20 min en habitación (registro de temperatura, presión arterial).
2. Colocación de ECG y marcadores de sincronía temporal.
3. Muestreo sanguíneo basal (T0) para exosomas (3–10 mL EDTA). Procesar inmediatamente o preparar para ultracentrifugación según flujo estándar. ([PMC](#))
4. Registro baseline MEG + MCG (10 min ojos abiertos, 10 min ojos cerrados).
5. Aplicación de condición (20–30 min):
 - Inicio del campo (suave ramp-up 30 s).
 - Durante exposición: tareas cognitivas cortas y reposo — registro MEG/MCG continuo.
6. Muestras sanguíneas post-exposición: inmediato (T1: 0–15 min), T2 (60 min), T3 (24 h) — para evaluar dinámica temporal de exosomas y marcadores.
7. Registro post (10–20 min) MEG/MCG para detectar persistencias.
8. Estándar de control y observación 30 min, retirada de electrodos.

Análogos in vitro.

- Exponer placas de cultivo a parámetros idénticos (señal aplicada en la misma forma, misma duración). Recoger medio a T0, T1, T2 para EVs; fijar células para imagen de microtúbulos en tiempos emparejados.

Parámetros de campo (sugerencias y seguridad)

Frecuencias objetivo. Considerar bandas infralentas/mHz–Hz: infralow (0.01–0.5 Hz), delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), y pruebas de un barrido de baja frecuencia hasta 30 Hz. La elección responde a la hipótesis METFI sobre forzamientos lentos y resonancias de redes macroscópicas.

Topologías.

- **Toroide activo:** configuración que genera componente rotacional confinado (diseño toroide).
- **Control uniforme:** Helmholtz coil (campo homogéneo sobre la región).
- **Sham:** circuito con corriente simulada pero campo cancelado (p. ej. bobinas anti-paralelas).

Amplitud / seguridad. Antes de iniciar, verificar cumplimiento con las recomendaciones de ICNIRP y comités locales de bioseguridad (consultar ICNIRP-low-frequency para límites de exposición y procedimientos). No exceder referencias aplicables para exposición general/ocupacional. ([ICNIRP](#))

Procedimiento de aislamiento y análisis de exosomas

Protocolo recomendado (resumen).

- Centrifugación diferencial para remover células y detritos (300 g 10 min; 2,000 g 20 min; 10,000 g 30 min).
- Ultracentrifugación (100,000 g 70 min) o TFF + densidad (OptiPrep) para mayor pureza. (beckman.com, [PMC](#))
- Validación: NTA para concentración/tamaño; TEM para morfología; Western blot de marcadores (CD9, CD63, TSG101).
- Extracción de RNA (kits de miRNA) y análisis por qPCR/NGS.

Cronograma de análisis. Medir: concentración EV, perfil de tamaño, expresión de marcadores proteicos y contenido de miRNA diferenciales entre condiciones y tiempos.

Preprocesado y análisis de señal (MEG / MCG)

Preprocesado.

- Remoción de artefactos (ECG/eye-blink/line noise) — ICA + regresión.
- Filtrado por bandas (infralow a gamma).
- Sincronización temporal con eventos y muestreos sanguíneos.

Análisis espacio-temporal.

- Reconstrucción de fuentes (beamforming, minimum-norm) para identificar componentes con vorticidad/rotación espacial — calcular métricas de **vorticidad espacial** y campos rotacionales locales (vector potential estimado, curl de campo estimado en mallas corticales). ([Frontiers](#))
- Time–frequency (wavelet multitaper) para medir potencia y coherencia por banda.
- Métricas de sincronía: PLV (Phase-Locking Value), coherencia, Granger/TE para direccionalidad.

Comparaciones.

- Contrastes dentro-sujeto (Toroide vs Sham; Toroide vs Helmholtz).
- Análisis de correlación con cambios en exosomas (concentración y cargas), usando modelos mixtos.

Control estadístico para múltiples comparaciones.

- Uso de **tests no paramétricos basados en permutaciones y cluster-based correction** (Maris & Oostenveld) para M/EEG. Evita aproximaciones paramétricas sobre datos con estructura temporal-espacial. ([PubMed](#), fieldtriptoolbox.org)

Análisis estadístico detallado

Modelos primarios.

1. **MEG/MCG:** cluster-based permutation test para identificar clusters espacio-temporales con diferencias entre condiciones ($p < 0.05$, 5,000 permutaciones) — seguido de estimación de tamaño del efecto en regiones de interés. ([PubMed](#))
2. **Relación campo \leftrightarrow exosomas:** Linear mixed-effects model (LMM):
 - Respuesta: concentración EV (o expresión miRNA normalizada).
 - Fijos: condición (Toroide/Helmholtz/Sham), tiempo (T0,T1,T2), interacción condición×tiempo.
 - Aleatorio: sujeto (intercepto) y, si procede, lote de procesamiento.
 - Contrastes post-hoc ajustados (Tukey).
3. **Correlaciones temporales:** correlación de Spearman entre métricas MEG (potencia en banda, PLV) y medidas exosomales; validar con modelos mixtos para controlar sujeto.

Control de falsos positivos.

- Para datos multiespaciales (MEG), cluster-permutation + control FWER.
- Para múltiples pruebas molecular/genómica (miRNA NGS): FDR (Benjamini–Hochberg), $q < 0.05$.

Análisis secundario.

- MVPA / machine learning: clasificar condiciones (Toroide vs Sham) usando features de MEG (cross-validated; stratified k-fold) y evaluar si modelo puede predecir cambios en EVs. Validación externa con bootstrapping.

Análisis in vitro y validación mecánica

Lecturas.

- Imagen cuantitativa de microtúbulos (densidad, orientación, coherencia direccional); análisis con software de filament-tracing.
- Liberación de EVs del medio y caracterización temporal igual que en vivo.
- Intervenciones farmacológicas: bloqueantes de transporte vesicular (GW4869 para inhibir nSMase2 y EV-liberación) y depolimerizadores de microtúbulos (nocodazol) para probar mediación. Cambios que se atenúen con estos bloqueos apoyan causalidad mecánica.

Estadística in vitro.

- Análisis ANOVA de medidas repetidas (condición \times tiempo) o LMM si se incluyen múltiples placas/pozos como factor aleatorio; tests post-hoc con corrección.

Control de calidad, sesgos y limitaciones

Controles críticos.

- Sham efectivo (cegar al operador y participante cuando sea posible).
- Control por campo uniforme (Helmholtz) para separar efectos por presencia de campo vs topología.
- Medidas de campo in situ con gaussímetro para confirmar que la topología y amplitud sean las esperadas.
- Randomización del orden de condiciones y registro de variables confusoras (café, sueño, ciclo circadiano).

Limitaciones anticipadas.

- Artefactos ambientales magnéticos y de movimiento (OPM reduce algunos, pero requiere calibrado). ([ScienceDirect](#))
- Efectos pequeños y heterogeneidad interindividual — necesidad de tamaño muestral conservador.
- Interpretación causal: correlación entre campo y EVs no prueba mecanismo molecular sin experimentos in vitro/inhibición.

Ética, seguridad y cumplimiento regulatorio

- Revisión por comité de ética local y aprobación IRB.
- Evaluación y cumplimiento de límites de exposición de ICNIRP para campos de baja frecuencia; documentación y registro de niveles de campo en cada sesión. ([ICNIRP](#))
- Informar a participantes sobre riesgos potenciales y mantener monitorización de signos vitales durante sesiones.

Cronograma y recursos humanos

Fases (estimadas).

- Mes 0–3: diseño e ingeniería de bobinas, validación in vitro del campo en phantoms.
- Mes 3–6: optimización y pruebas piloto en 5–8 sujetos; afinamiento de protocolos de toma de muestras y sincronía.
- Mes 6–18: reclutamiento y ejecución (40 sujetos × 3 sesiones).
- Mes 18–24: análisis de datos, biología molecular y redacción.

Equipo mínimo requerido.

- PI (neurofísico/biofísico), ingeniero electromagnético, técnico MEG/MCG, responsable de muestras biológicas, bioquímico/experto en EVs, estadístico/analista de datos.

Resultados esperados y criterios de éxito

Criterios primarios de éxito.

- Identificar clusters MEG/MCG con diferencia significativa (cluster-permutation $p < 0.05$) entre Toroide vs Sham.

- Hallar asociación estadística robusta ($p < 0.05$ FDR-corrected) entre cambios en métricas biomagnéticas y cambios en concentración/miRNA de exosomas.
- Replicación de efectos en ensayos in vitro y atenuación por bloqueos farmacológicos (evidencia mecanística).

Referencias clave para protocolo y metodología (selección con breve nota)

- **Fred et al., 2022 — Introducción a MEG.** Revisión didáctica para fundamentos y aplicaciones clínicas de MEG (uso en diseño de estudios). ([PMC](#))
- **Tierney et al., 2019 — Optically pumped magnetometers review.** Fundamento técnico y ventajas de OPM-MEG (movilidad, sensibilidad). ([PMC](#))
- **Clinical magnetocardiography review / recent advances.** Fundamento para MCG y su uso clínico-experimental. ([PMC](#), [Publicaciones AIP](#))
- **Gao et al., 2023 / reviews sobre aislamiento de exosomas.** Comparativa de métodos y recomendaciones prácticas (ultracentrifugation, TFF, inmunocaptura). ([PMC](#), [Frontiers](#))
- **Kalra et al., 2020 & Gutierrez 2023 — Propiedades eléctricas de microtúbulos.** Base para experimentos in vitro sobre resonancias microtubulares. ([PMC](#), [Nature](#))
- **Fröhlich, 1968 & posteriores revisiones sobre coherencia.** Marco teórico sobre modos coherentes en biología. ([Wiley Online Library](#), [PubMed](#))
- **Maris & Oostenveld, 2007 — Nonparametric statistical testing for EEG/MEG.** Procedimiento cluster-based permutation para datos M/EEG. ([PubMed](#))
- **ICNIRP guidelines (2010/2020) — limites de exposición.** Normativa para asegurar seguridad humana frente a campos EM. ([ICNIRP](#))

Entregables y outputs esperados

- Pipeline reproducible (scripts MNE-Python / FieldTrip) para preprocesado y estadística.
- Dataset anonimizado (MEG/MCG + ECG + metadatos) en formato BIDS-MEG.
- Banco de exosomas con metadata temporal y resultados NTA/TEM/Western/miRNA.
- Informes intermedios (piloto) y protocolo público (pre-registrado) con criterios de análisis.