



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Instituto de Fisiología

Laboratorio de Neurofisiología Integrativa



**"EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ELECTROMAGNÉTICA PULSADA
TORÁCICA SOBRE LOS NIVELES DE SATURACIÓN DE OXÍGENO
PERIFÉRICO EN RATAS JÓVENES SANAS SPRAGUE DAWLEY."**

Tesis para obtener el grado de:

LICENCIADA EN BIOMEDICINA.

Presenta:

Jennyfer Moreno García

Director de Tesis:

Dr. Elías Manjarrez López

Codirector de Tesis:

Dr. Saúl Manuel Domínguez Nicolás

Puebla, Pue. Mayo 2024

Dedicatorias

Con gratitud, dedico este trabajo a mi madre, Ma. Elena García Gómez, quien me ha criado con amor e ideales de superación constante, enseñándome a través del ejemplo que puedo lograr todo aquello que me proponga. Agradezco a mis abuelitos, María Magdalena Gómez Mejía y José Trinidad García Rodríguez, por el apoyo y amor incondicional brindado a lo largo de mi vida. También, extiendo mi reconocimiento a mis hermanos, primos y tíos, quienes siempre han sido una fuente importante de motivación.

Al Dr. Elías Manjarrez, por abrirme las puertas de su Laboratorio, transmitirme su conocimiento científico y brindarme la confianza para llevar a cabo la presente tesis. Agradezco su paciencia, tiempo y las enseñanzas que me ha ofrecido, pero sobre todo agradezco por compartirme su amor por la ciencia y contribuir significativamente a mi formación como Biomédica.

Al Dr. Saúl M. Domínguez Nicolás del Centro de Investigación de Micro y Nanotecnología de la Universidad Veracruzana, por permitirme el uso experimental del dispositivo de LF-ThMS y por enseñarme pacientemente sobre el manejo de este.

Agradezco también a la Dra. Ana Ramírez Ramírez y al Dr. Jorge Luis V. Flores Hernández por aceptar ser mis revisores de Tesis y por haber participado en mi formación académica.

A mis amigos y compañeros del Laboratorio de Neurofisiología Integrativa, especialmente al M.C. Jorge Gutiérrez Ojeda quien fue mi mentor y mano derecha para la realización experimental.

Gracias a cada uno de ustedes por formar parte de esta experiencia.

INDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	6
2.1 Anatomía del Sistema Respiratorio	6
2.2 Fisiología Respiratoria	10
2.3 Control Respiratorio	11
3. Antecedentes	15
3.1 Antecedentes generales	15
3.2 Antecedentes específicos	16
4. Justificación	20
5. Planteamiento del problema	20
6. Hipótesis Científica	21
7. Objetivos	21
7.1 Objetivo General	21
7.2 Objetivos Particulares	21
8. Material y métodos	22
8.1 Diseño del estudio	22
8.2 Ubicación espaciotemporal	23
8.3 Estrategia de trabajo	23
8.4 Muestreo	24
8.4.1 Definición de la unidad de población	24
8.4.2 Selección de la muestra	24
8.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo	25
8.4.3.1 Criterios de inclusión	25
8.4.3.2 Criterios de exclusión	25
8.4.3.3 Criterios de eliminación	25
8.4.4 Diseño y tipo de muestreo	25
8.4.5 Tamaño de la muestra	26
8.5 Definición de las variables y escalas de medición	26
8.6 Método de recolección de datos	26
8.7 Técnicas y procedimientos	27

8.8	Análisis de datos.....	28
8.9	Diseño estadístico.....	29
8.9.1	Hipótesis estadística.....	29
8.9.2	Pruebas estadísticas	30
9.	Logística	30
9.1	Recursos humanos	30
9.2	Recursos materiales	30
9.3	Recursos financieros.....	31
10.	Bioética	31
11.	Resultados	31
12.	Discusión	45
13.	Conclusión	46
14.	Bibliografía.	47
15.	Anexos	50
11.1	Definiciones operacionales	50
11.2	Definiciones conceptuales	50
11.3	Descripción de las técnicas de medición de las variables relevantes	50
11.4	Formatos de captura de datos	50

1. Resumen

De acuerdo con estudios preliminares, literatura científica y resultados obtenidos con otros dispositivos utilizados actualmente en la magnetoterapia, se sugiere que los campos magnéticos pueden afectar el comportamiento y funciones animales y humanas, por lo que su uso en el área biomédica han sido objeto de estudio con el fin de solucionar determinadas afecciones¹.

Bajo esta premisa, investigadores de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y de la Universidad Veracruzana propusieron el uso de la **Estimulación Magnética Torácica de Campo Bajo** para el aumento de los niveles de saturación de oxígeno periférico (SpO₂) en pacientes con diagnóstico de COVID-19 (Moderado a leve) que presentaban una baja en su oxigenación resultado de la infección².

Posterior a observar un aumento significativo en los niveles de SpO₂ en los pacientes, surgió el interés por investigar los procesos fisiológicos a través de los cuales la LF-ThMS logró esta mejoría. Por lo tanto, este proyecto tiene como propósito examinar el papel fisiológico de la Estimulación Magnética en los niveles de SpO₂, lo que podría ampliar las posibilidades terapéuticas en otros trastornos respiratorios que resulten en una disminución de la SpO₂. Esto a su vez promovería una recuperación más rápida y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

En el presente estudio, encontramos que la LF-ThMS provoca un aumento significativo, pero del 1 %, en los niveles de saturación de oxígeno (SpO₂) periférico en ratas jóvenes sanas de la cepa Sprague Dawley, así como un aumento del 8 % en la dilatación pupilar. Los datos referentes a la dilatación pupilar sugieren que los efectos del modesto incremento del 1 % en la SpO₂ podrían estar asociados a una activación del sistema nervioso simpático. Por lo tanto, al aplicar esta terapia en un modelo animal sano, hemos obtenido una comprensión más detallada del grado de contribución de la LF-ThMS en incrementar la SpO₂.

2. Introducción

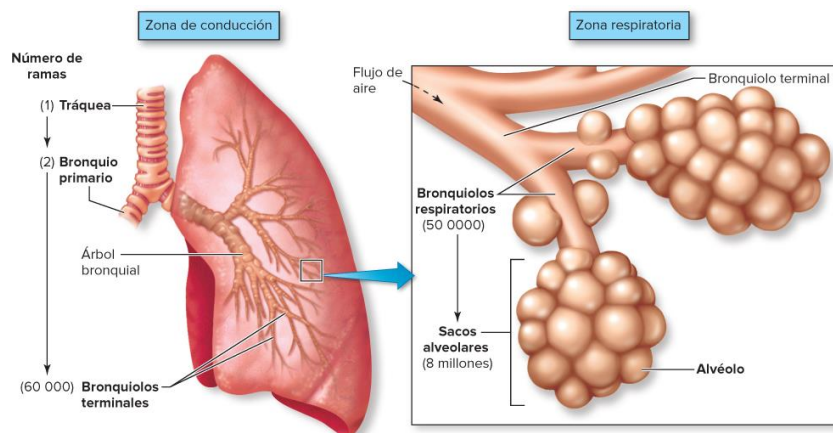
2.1 Anatomía del Sistema Respiratorio.

El sistema respiratorio permite que se lleven a cabo procesos complejos como el intercambio gaseoso. Así mismo, gracias a este sistema se posibilita la acción de otros mecanismos que eventualmente ayudan a mantener un equilibrio funcional en el organismo. Dicho esto, e independientemente de la función respiratoria, hay algunas otras actividades correlacionadas con este sistema. Por ejemplo, la regulación del equilibrio ácido/base, el llenado de las cavidades cardiacas derechas, e inclusive, este sistema permite que procesos como la risa y la fonación, ocurran con eficacia³.

De manera sistemática, podemos decir que este sistema consta estructuralmente de dos vías. Las superiores: nariz, faringe y estructuras asociadas, y las inferiores, entendidas como la laringe, la tráquea, los pulmones y bronquios. Por otra parte, funcionalmente, el sistema respiratorio se conforma de dos zonas o porciones, ambas importantes para el proceso respiratorio. En este sentido, la zona conductora se encarga de filtrar, humedecer, ajustar la temperatura del aire y transportarlo desde el exterior del organismo en dirección a la región respiratoria en donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso⁴.

FIGURA 1.

Zonas de conducción y respiratorias del sistema respiratorio.



Fuente: Stuart Ira Fox: Fisiología humana, 15e.

Vías respiratorias altas o superiores.

Cavidad nasal:

Cuando el aire entra en la cavidad nasal, compuesta por el vestíbulo externo y las fosas nasales internas, se produce un proceso inicial de filtración gracias a la presencia de pequeños vellos rígidos y cortos conocidos como vibrisas, ubicados en la parte frontal de la cavidad nasal. Posteriormente, el aire continúa su recorrido pasando por las fosas nasales, dos cavidades separadas por el tabique nasal y delimitadas por las alas de la nariz, que se comunican con el exterior a través de las narinas y con la nasofaringe mediante las coanas⁵.

Las fosas nasales presentan dos regiones distintas. La región respiratoria está revestida por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado intercalado con células caliciformes, cuya función es calentar, humidificar y filtrar el aire inspirado. Por otro lado, la región olfatoria, cubierta por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado compuesto por células olfatorias, sustentaculares y basales, se encarga de la percepción de los olores⁶.

Faringe:

La faringe, situada tras la cavidad nasal, sirve como pasaje tanto para el aire como para los alimentos, además de funcionar como cámara de resonancia vocal. Estructuralmente, la faringe se divide en tres partes anatómicas. La parte superior, conocida como nasofaringe, está mayormente revestida por epitelio respiratorio, salvo en áreas donde la úvula y el paladar blando entran en contacto durante la deglución, donde el revestimiento es de epitelio plano estratificado⁴.

La porción media de la faringe es la bucofaringe, que cumple funciones respiratorias y digestivas al tener una abertura llamada fauces que conecta la boca con la faringe, siendo así un conducto común para el paso del aire, los alimentos y los líquidos. Finalmente, la porción inferior de la laringe denominada laringofaringe, es igualmente un conducto digestivo y respiratorio, que en este caso conecta la laringe con el esófago⁴.

Vías respiratorias bajas o inferiores.

Laringe.

La primera estructura anatómica de las vías inferiores corresponde a la laringe, que se puede observar como una estructura hueca y simétrica cuyas paredes adquieren cierta rigidez por un armazón constituido por una serie de cartílagos que a su vez le permiten el resguardo de las cuerdas vocales. Así mismo, sobre la porción superior de la laringe se encuentra una estructura fibrocartilaginosa llamada epiglotis, la cual está unida a la superficie medial del cartílago tiroides y durante la deglución tiene el papel de descender para evitar el paso de alimentos o líquidos hacia las vías respiratorias inferiores⁵.

Árbol traqueobronquial.

Este consiste en un conjunto de vías ramificadas conductoras del aire inspirado hasta las vías respiratorias finales. Así pues, este conjunto de estructuras se origina en la parte dicotómica irregular de la tráquea que da como resultado ambos bronquios primarios (derecho e izquierdo) que se dividen fuera del parénquima y posteriormente en el interior de este dando lugar a los bronquios secundarios y terciarios, que finalmente se dividirán en bronquiolos terminales y respiratorios⁴.

Dicho esto, podemos mencionar que anatómicamente se distinguen dos grandes zonas, la de conducción y la zona respiratoria, donde en la primera encontraremos las vías aéreas cartilaginosas (tráquea y los bronquios principales, lobares, segmentarios y subsegmentarios) y no cartilaginosas (bronquiolos y los bronquiolos terminales)³.

Zona de conducción.

La primera estructura perteneciente a la zona de conducción es la tráquea, siendo un cilindro de unos 11 a 13 cm de longitud, cuyo diámetro varía entre 2.5 a 3.5 cm. Esta se encuentra constituida por unos 15 a 20 anillos cartilagosos en forma de herradura, abiertos en su parte posterior, donde son sellados por el músculo traqueal.

Los bronquios principales tienen una estructura semejante a la de la tráquea, excepto que los anillos cartilagosos y la luz estos, es más pequeña. En específico, el bronquio primario

derecho da origen a tres bronquios secundarios, es más ancho, vertical y corto que el izquierdo, además de que se ramifica de la tráquea formando un ángulo de unos 25°; por otra parte, el bronquio principal izquierdo se ramifica en dos bronquios secundarios mediante un ángulo de 40 a 60°. Los ya mencionados bronquios secundarios se dividen a su vez en bronquios segmentarios o terciarios y dan lugar a los segmentos pulmonares (10 en cada pulmón)⁷.

A medida que se van dando las particiones, la luz de los bronquios es más pequeña, el cartílago tiende a desaparecer y el epitelio se hace menos alto. Por consiguiente, a partir de 10 a 15 divisiones dicotómicas, aparecen los bronquiolos, cuyo promedio de diámetro es de 1 mm. En este sentido, los bronquiolos terminales o no respiratorios se particularizan por la nula presencia de estructuras cartilaginosas y glándulas subepiteliales; encontrando la presencia de una capa de músculo liso conocida como músculo de Reisseinsen y el recubrimiento por un epitelio cúbico constituido por células ciliadas y células bronquiolares no ciliadas³.

Zona respiratoria.

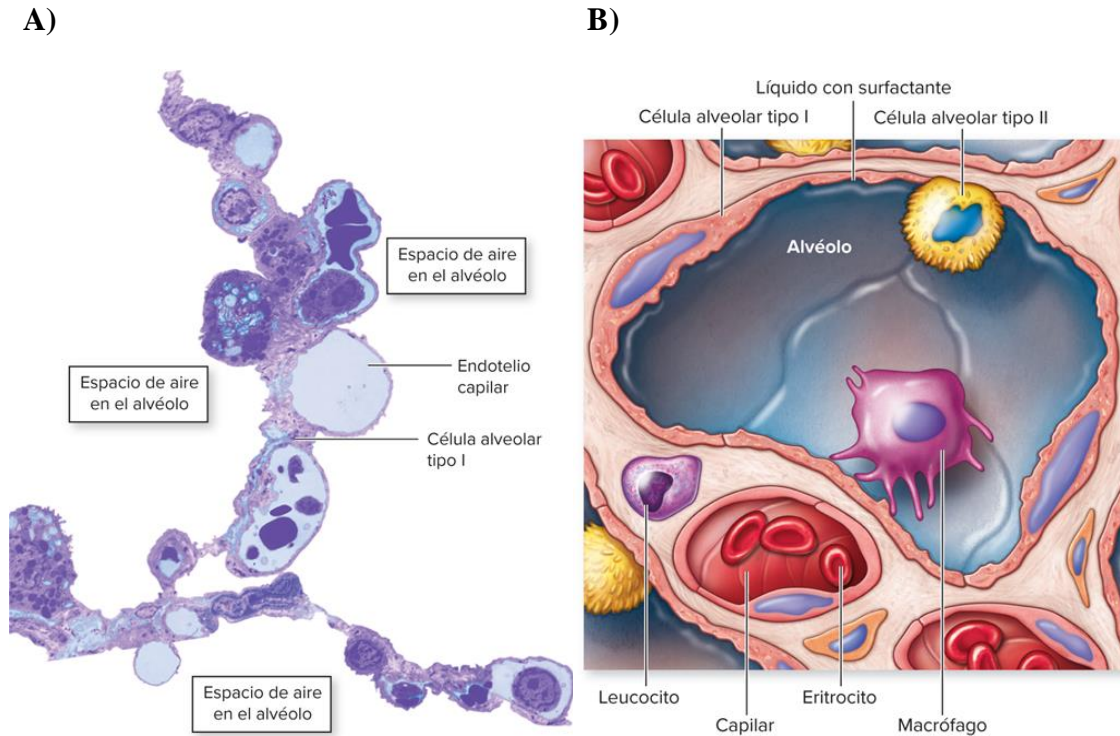
Finalmente, dando paso a la zona respiratoria hallamos la unidad respiratoria terminal que estará constituida por bronquiolos respiratorios, conductos y sacos alveolares con sus respectivos alvéolos. Un alveolo consiste en un pequeño saco de aire rodeado por una fina capa de fibras en forma de red con elasticidad. Allí se encuentran los capilares. Estos alveolos se recubren en parte interior por un epitelio, conocido como el epitelio alveolar. En conjunto, el epitelio alveolar, el tejido conectivo adyacente y los capilares, constituyen el tabique alveolar, el cual separara a cada uno de los alveolos⁵.

El epitelio alveolar está compuesto por neumocitos tipos I y II. En caso de las células de tipo I, constituyen alrededor de 95% de la superficie alveolar y contienen un núcleo pequeño, rodeado por una pequeña cantidad de citoplasma que se dispone en una capa delgada que se extiende en una superficie relativamente grande (1400 μm^2). Por otra parte, las células tipo II encargadas de sintetizar el surfactante pulmonar, constituyen el 5% restante, tienen una forma cuboidea, su superficie está recubierta por microvellosidades y su citoplasma contiene

gran cantidad de organelos, además de que actúan como precursoras de las células tipo I, dado que éstas no tienen capacidad de regeneración⁵.

FIGURA 2.

A) Micrografía electrónica de un capilar dentro de la pared alveolar. **B)** Componentes de la pared alveolar.



Fuente: Stuart Ira Fox: Fisiología humana, 15e.

2.2 Fisiología Respiratoria

El sistema respiratorio tiene como principal función el intercambio de gases entre el aire ambiental y la sangre capilar para permitir un adecuado aporte de oxígeno (O₂) en los tejidos y remoción del dióxido de carbono (CO₂). En reposo, un humano normal respira 12–15 veces por minuto, donde cada respiración contiene 6–8 L de aire que se inspiran y espiran⁹.

La respiración engloba tres procesos distintos: la ventilación, que es la entrada y salida de aire de los pulmones; el intercambio de gases entre el aire y la sangre; y la utilización de

oxígeno por parte de los tejidos durante las reacciones de liberación de energía en la respiración celular. La ventilación y el intercambio de gases entre el aire y la sangre conforman la respiración externa, mientras que el intercambio de gases entre la sangre y los tejidos, junto con la utilización de oxígeno por parte de estos, se denomina respiración interna¹⁰.

La ventilación es el proceso mecánico por el cual el aire se mueve hacia adentro y afuera de los pulmones. Cuando el aire ingresa el intercambio gaseoso ocurre en los alvéolos pulmonares, que son pequeñas bolsas de aire rodeadas por una densa red de capilares sanguíneos ubicados en los extremos bronquiales¹¹.

Debido a que la concentración de oxígeno en el aire es mayor en los pulmones que en la sangre, el oxígeno se desplaza desde el aire hacia la sangre mediante difusión. Por otro lado, el dióxido de carbono se traslada desde la sangre hacia el aire en los pulmones mediante difusión, siguiendo su gradiente de concentración. Como resultado de este intercambio gaseoso, la sangre que sale de los pulmones contiene más oxígeno y menos dióxido de carbono que la sangre que llega a los pulmones a través de las arterias pulmonares¹².

El corazón juega un papel esencial en este proceso al bombear sangre oxigenada a los tejidos y recoger la sangre desoxigenada para llevarla de regreso a los pulmones. Es un ciclo continuo que asegura que los tejidos del cuerpo reciban el oxígeno necesario y se deshagan del CO₂ acumulado¹¹.

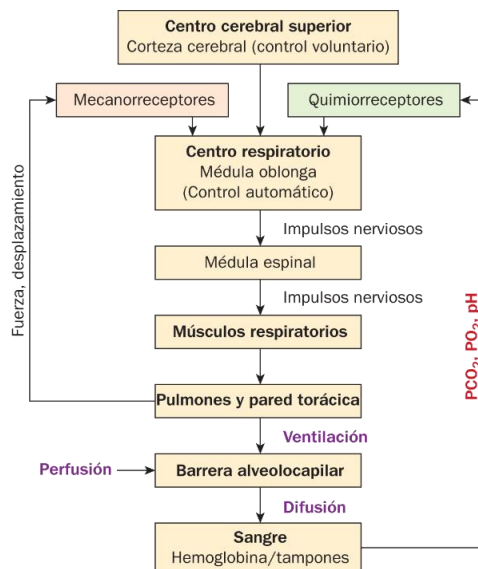
2.3 Control Respiratorio

Tanto el sistema nervioso central como el periférico participan en la regulación y control del ritmo respiratorio, por lo que el centro de la respiración consiste en una red de neuronas en la corteza y en el bulbo raquídeo que ejercen el control voluntario e involuntario respectivamente¹³.

Los impulsos nerviosos de las neuronas de estos centros regulan la actividad de los músculos respiratorios y, por tanto, la frecuencia y profundidad de la respiración.

Como lo muestra el diagrama general de control respiratorio (FIGURA 3), los mecanorreceptores y quimiorreceptores (arteriales carotídeo y aórtico) perciben los cambios físicos en los pulmones y la pared torácica, y los cambios químicos en la sangre para ajustar aún más el control de la respiración¹².

FIGURA 3. Diagrama general del control respiratorio.



Fuente: K.E. Barrett, S.M. Barman, H.L. Brooks, Jason X.J. Yuan: Ganong Fisiología Medica, 23e

Sistema Nervioso Central

La respiración se inicia de forma espontánea en el sistema nervioso central mediante un ciclo de inspiración y espiración generado por neuronas del bulbo raquídeo, las cuales pueden ajustar su actividad para satisfacer las demandas metabólicas⁷.

Dentro del SNC, el centro respiratorio comprende varios núcleos neuronales ubicados bilateralmente en el bulbo raquídeo y en el puente. El núcleo respiratorio dorsal del bulbo participa en los mecanismos básicos de la inspiración, mientras que el núcleo respiratorio ventro-lateral bulbar puede generar tanto espiración como inspiración. Además, el centro pneumotáxico o complejo de Bötzing, localizado en la parte superior dorsal del puente, interviene en el control del rango y patrón respiratorio¹³.

Sistema Nervioso Periférico

El sistema nervioso periférico (SNP) está constituido por los nervios que emergen del encéfalo y la médula espinal, es decir, por extensiones del sistema nervioso central. Estos nervios son haces de fibras nerviosas formadas por neuronas motoras o eferentes. Hay dos tipos principales de neuronas motoras:

1. **Somáticas:** Con su cuerpo celular en el SNC, cuyos axones se dirigen hacia los músculos estriados, típicamente bajo control voluntario. Transmiten impulsos a lo largo de un solo axón desde la médula espinal hasta la unión neuromuscular⁸.
2. **Autónomas:** El control motor del sistema nervioso autónomo (SNA) implica dos neuronas en la vía eferente. La neurona preganglionar tiene su cuerpo celular en la sustancia gris del encéfalo o la médula espinal. Su axón no inerva directamente el órgano efector, sino que hace sinapsis con una segunda neurona en un ganglio autónomo. Estas neuronas posganglionares pueden ser simpáticas o parasimpáticas, y se caracterizan por tener un axón que se extiende desde el ganglio autónomo hasta un órgano efector⁸.

Las respuestas procedentes de los centros de control se dirigen a los músculos involucrados en la respiración. El sistema de control voluntario en la corteza cerebral envía impulsos a las neuronas motoras respiratorias a través de los tractos corticoespinales, mientras que los impulsos de las células marcapasos en el tallo cerebral del sistema involuntario activan las neuronas motoras en la médula espinal a nivel cervical y torácico, las cuales inervan a los músculos inspiratorios. Además, las que están en la región cervical activan el diafragma mediante los nervios frénicos, y las que están en la médula espinal torácica activan los músculos intercostales externos¹⁴.

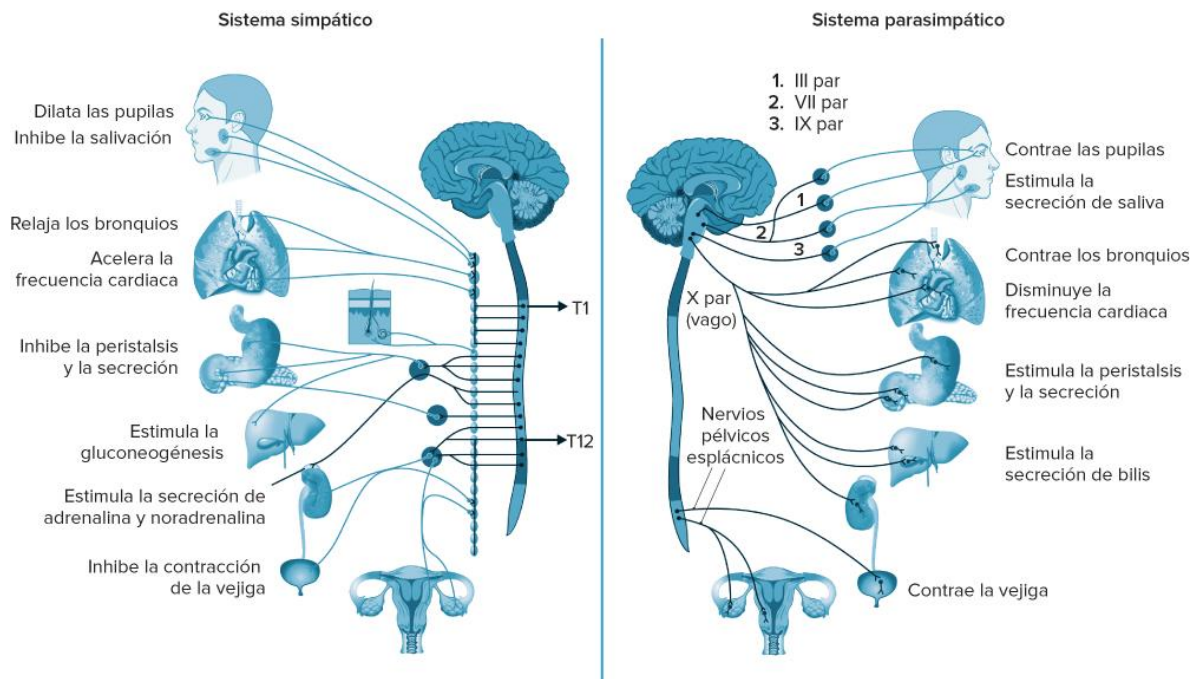
Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo regula funciones corporales involuntarias, como la respiración, la actividad intestinal, la dilatación pupilar, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el sueño, entre otras. Se compone principalmente de dos divisiones: el sistema nervioso simpático, también conocido como división toracolumbar, y el sistema parasimpático, o división craneosacral. En términos generales, la respuesta de "lucha o huida" es el resultado de la estimulación del sistema simpático, mientras que la respuesta de "descanso y digestión" se atribuye a la actividad del sistema parasimpático¹⁵.

Las neuronas preganglionares del sistema simpático se originan en los niveles torácico y lumbar de la médula espinal y proyectan axones hacia ganglios simpáticos, que están ubicados paralelamente a la médula espinal. Por otro lado, las neuronas preganglionares del sistema parasimpático se originan en el encéfalo y en el nivel sacro de la médula espinal, y envían axones hacia ganglios que se encuentran en los órganos efectores o en su proximidad⁸.

FIGURA 4.

Principales funciones evocadas de las de las divisiones del sistema nervioso autónomo.



Fuente: Modificado de Adel K. Afifi, M.D., M.S., Ronald A. Bergman, PH.D.: Neuroanatomía Funcional Texto y Atlas, 3e.

A nivel del sistema simpático (Figura 4), este puede ocasionar una respuesta de midriasis por contracción del músculo dilatador del iris que permite mayor entrada de luz a través de la pupila. Así mismo, aumenta la frecuencia, presión y contractilidad cardíaca, amplifica la velocidad de conducción, provoca vasoconstricción y broncodilatación, entre otras funciones¹⁶.

Por lado contrario, los efectos de la estimulación nerviosa parasimpática (Figura 4) son en muchos aspectos opuestos a los producidos por la estimulación simpática siendo la respuesta de una estimulación parasimpática la constricción pupilar, la disminución la frecuencia cardíaca y velocidad de conducción, la broncoconstricción y el aumento de secreción de glándulas bronquiales¹⁵.

3. Antecedentes

3.1 Antecedentes generales

La magnetoterapia se fundamenta en la aplicación de campos magnéticos al cuerpo humano para abordar ciertas afecciones mediante su interacción con células y tejidos. Existen numerosas publicaciones que destacan el uso de campos magnéticos en diversas especialidades clínicas (ver Tabla 1), respaldando así su utilidad como complemento de las técnicas terapéuticas convencionales. Los efectos de la magnetoterapia pueden variar según la intensidad del campo magnético, la duración de la exposición y el lugar de estimulación¹⁷.

Hasta la fecha, no se ha encontrado evidencia que sugiera que los campos magnéticos de baja intensidad contribuyan al desarrollo de cáncer o estén relacionados con alteraciones en el comportamiento o el aprendizaje. Por lo tanto, se consideran seguros y no provocan dolor. Sin embargo, se desaconseja su uso en pacientes con marcapasos, mujeres embarazadas durante los tres primeros meses de gestación, personas diagnosticadas con tumores malignos y aquellos con implantes de metales intraorgánicos¹⁸.

TABLA 1. Efecto de la aplicación de campos magnéticos en la clínica.

Tipo de patología	Efecto
Neurodegenerativas	Alzheimer: Pacientes con exposición a campos electromagnéticos de frecuencia entre 5 y 8 Hz experimentaron mejoría significativa en: Memoria visual, habilidad para dibujar, orientación espacial, humor, memoria a corto plazo y habilidades sociales ¹⁹ .
Cardiacas	Cardiopatía isquémica: La inclusión de la magnetoterapia en el complejo terapéutico de los pacientes con cardiopatía isquémica y osteocondrosis favorece la mejoría clínica y la normalización de los índices de la circulación sanguínea central y regional ²⁰ .
Autoinmunes	Lupus eritematoso: La aplicación del campo magnético pulsado en el tratamiento de LE es beneficiosa por sus efectos antiinflamatorios, analgésicos, su acción positiva sobre la microcirculación, la reactividad inmunológica y la capacidad de mejorar el efecto de la terapia combinada ²¹ .
Respiratorias	<p>Problemas respiratorios: El uso de campos magnéticos de baja frecuencia ayudó a prevenir y tratar a pacientes que padecen complicaciones broncopulmonares y pneumoinflamatorias²².</p> <p>COVID-19: Se implementó el uso de una sesión única de 30 minutos de estimulación magnética torácica dorsal de campo bajo (LF-ThMS) mostrándose un aumento significativo de los niveles de SpO2 en dichos pacientes².</p>

3.2 Antecedentes específicos

Enfermedades respiratorias: COVID-19.

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa causada por el virus SARS-CoV-2. Desde los primeros casos registrados en Wuhan, China, hasta su diseminación mundial, esta afección ha tenido un efecto global catastrófico, provocando más de 6 millones de muertes registradas²³.

Este coronavirus posee una envoltura lipoproteica y un genoma conformado por una hebra no segmentada de ARN de polaridad positiva que codifica para cuatro principales proteínas estructurales²⁴:

1. Glicoproteína de superficie (S o Spike): Facilita la fusión de la membrana del virus con los receptores ACE2 de las células del epitelio respiratorio y la posterior replicación viral.
2. Proteína de la envoltura (E): Tiene un papel fundamental en el ensamblaje y liberación del virus.
3. Glicoproteína de membrana (M): Proporciona la forma al virus.
4. Proteína de la nucleocápside (N): Forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético.

En caso de sus síntomas, estos pueden variar desde una enfermedad respiratoria leve autolimitada con presencia de fiebre, tos, dolor de garganta y malestar general, hasta el desarrollo de un cuadro clínico grave e inclusive crítico, caracterizado por dificultad respiratoria e inclusive una insuficiencia orgánica múltiple²⁵.

La neumonía inducida por el SARS-CoV-2 provoca el colapso de los sacos alveolares mediante la formación de edema, producto de la proliferación de células epiteliales alveolares. Esta lesión pulmonar produce hipoxia silenciosa, que se define como una baja en la saturación de oxígeno (SpO₂), en la que el paciente no experimenta dificultad respiratoria y que, si no se detecta, ocasiona daño progresivo. En estos pacientes, una baja saturación de oxígeno puede ser un signo de insuficiencia respiratoria aguda y se hace presente la necesidad de intervenciones médicas más agresivas, como la administración de oxígeno suplementario o, en casos más graves, la intubación^{23,26}.

Uso de la LF-ThMS en pacientes COVID-19

El COVID-19 ha tenido un alto impacto en la población mundial gracias a sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Ante esto y la falta de opciones terapéuticas, nace la necesidad de adquirir conocimientos fisiológicos que puedan contribuir al diseño de nuevos tratamientos o terapias dirigidas a mejorar los niveles de SpO₂ en pacientes con COVID-19². En este contexto, investigadores de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y de la Universidad Veracruzana implementaron el uso de una sesión única de 30 minutos de Estimulación Magnética Torácica Dorsal de Campo Bajo (LF-ThMS) para el aumento significativo de los niveles de SpO₂ en dichos pacientes².

El dispositivo LF-ThMS permitió la administración no invasiva del campo magnético pulsado (de 100 a 118 Hz y de 10,5 a 13,1 miliTesla), encontrando una correlación estadísticamente significativa entre la densidad, frecuencia y temperatura del flujo magnético, asociadas con los niveles reales de LF-ThMS y SpO₂ en todos los pacientes con COVID-19 que recibieron la LF-ThMS Real².

El dispositivo LF-ThMS permitió la administración no invasiva del campo magnético pulsado (de 100 a 118 Hz y de 10,5 a 13,1 miliTesla), encontrando una correlación estadísticamente significativa entre la densidad, frecuencia y temperatura del flujo magnético, asociadas con los niveles reales de LF-ThMS y SpO₂ en todos los pacientes con COVID-19 que recibieron la LF-ThMS Real².

Así mismo, los resultados arrojaron que los pacientes que inicialmente mostraban una SpO₂ baja en el tiempo 0 ($86,6 \pm 2,2$), experimentaron un aumento gradual ($92,2 \pm 3,2$) durante y después de la sesión de LF-ThMS. Por otra parte, en caso del estudio controlado no se observaron cambios estadísticamente significativos en los niveles de SpO₂ durante la estimulación simulada, pero posteriormente hubo una mejoría significativa en estos niveles de saturación en respuesta al LF-ThMS Real².

Dispositivo LF-ThMS

El dispositivo LF-ThMS (Patente mexicana Domínguez-Nicolas SM, 2020) modula la corriente alterna a un par de bobinas para generar bajas densidades de flujo e hipertermia magnéticos a partir de un circuito electrónico que limita los niveles de temperatura y densidad

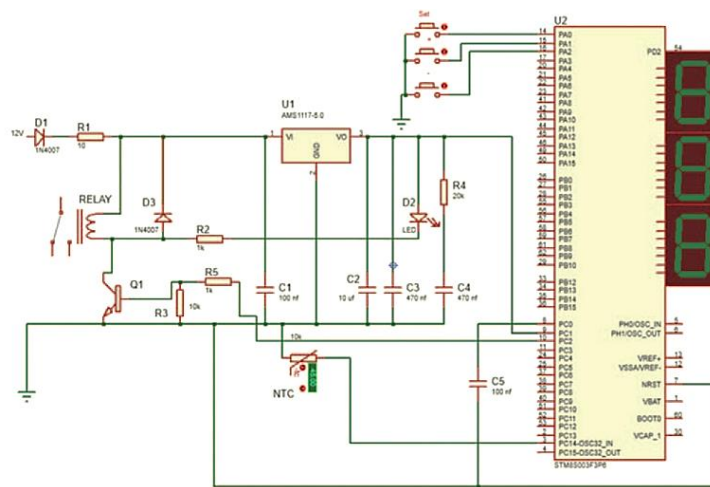
de flujo magnético hasta 44 °C y 13,1 mT para un uso seguro en el tórax dorsal en pacientes, lo que garantiza la ausencia de daños o efectos adversos².

El dispositivo consta de varios componentes, incluyendo un instrumento virtual, una placa de adquisición PCI-DAS6031 de Measurement Computing, una placa electrónica para la transición entre señales digitales y potencia, y una fuente de alimentación con capacidad de 0-15 Vcc y 6-30 A. También incluye dos anillos (bobinas) con diámetro interior de 9,5 cm y 130 vueltas. Utiliza una corriente alterna de 100 a 118 Hz para crear el campo magnético, con una amplitud pico de 8 A y una polarización de 12 Vcc mediante una fuente de alimentación regulada de 0 a 15 Vcc y 6 a 30 A².

El dispositivo LF-ThMS emite densidades de flujo magnético en el rango de 10,5 a 13,1 mT. Estos valores se calcularon tanto teóricamente mediante la ley de Biot-Savart, como experimentalmente mediante un sensor de campo magnético (475 DSP Gaussmeter, Lakeshore). Además, se incluye un sensor termopar (modelo NTC 10k) para monitorizar los cambios de temperatura causados por el LF-ThMS. Tanto el gaussímetro como el termopar contribuyen a calibrar de manera segura las densidades de flujo magnético y las temperaturas generadas².

FIGURA 1.

Circuitos electrónicos empleados en el dispositivo LF-ThMS.



Fuente: Modificado de Domínguez-Nicolas SM, Manjarrez E. (2021).

4. Justificación

El contexto actual de la pandemia de COVID-19 ha mostrado la necesidad de desarrollar terapias innovadoras que aborden las complicaciones respiratorias. En este escenario, la estimulación magnética torácica dorsal de campo bajo (LF-ThMS) ha surgido como una estrategia prometedora para mejorar los niveles de SpO₂ en los pacientes afectados por COVID-19, como se evidencia las investigaciones previas².

5. Planteamiento del problema

Durante la pandemia por COVID19, un gran número de pacientes mostraron una disminución en los niveles de SpO₂ siendo esta una de las principales complicaciones de la infección por SARS-COV2. La falta de opciones terapéuticas para contrarrestar y estabilizar esta enfermedad sistémica fueron deficientes, lo que implicó un problema de salud público a nivel mundial que se vio reflejado con un aumento en las tasas de mortalidad²³.

Ante esta problemática, emerge la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas que permitan la mejora de la salud y calidad de vida de los pacientes con COVID 19. Dicho esto, investigadores de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y de la Universidad Veracruzana propusieron el uso de la LF-ThMS, siendo pioneros en el uso de la estimulación magnética aplicada a nivel torácico para el aumento de la saturación de oxígeno en pacientes COVID19 con un cuadro moderado a leve².

Tras demostrar que la LF-ThMS provocaba un aumento en la saturación de oxígeno en los pacientes con COVID19, surge la curiosidad de indagar más en conocer los mecanismos fisiológicos a través de los cuales el LF-ThMS logro esta mejoría². Ante esto, este proyecto tendría como objetivo investigar sobre el papel fisiológico que ejerce la estimulación magnética a nivel respiratorio, lo que permitiría expandir el uso terapéutico de la terapia en otro tipo de enfermedades respiratorias que tengan como repercusión una disminución en la SpO₂ de los pacientes.

6. Hipótesis Científica

La Estimulación Magnética Torácica de Campo Bajo (LF-ThMS) provoca un aumento significativo en los niveles de saturación de oxígeno periférico (SpO₂) en ratas jóvenes de la cepa Sprague Dawley (SD).

El aumento de la variable estudiada será independiente de la presencia de una infección viral por COVID-19 y esta estará directamente relacionada con una estimulación a nivel del sistema nervioso simpático, manifestándose en respuestas fisiológicas como la dilatación de las vías respiratorias, cambios en la Frecuencia cardiaca y presencia de midriasis.

7. Objetivos

7.1 Objetivo General

Evaluar los mecanismos fisiológicos asociados con el aumento de la saturación de oxígeno periférico (SpO₂) inducido por la estimulación magnética torácica dorsal de campo bajo, esto a partir de la exposición de la LF-ThMS a ratas jóvenes Sprague Dawley sanas, sin presencia de enfermedades respiratorias o un descenso inicial en la SpO₂.

7.2 Objetivos Particulares

- 1.- Evaluar si existe un cambio estadísticamente significativo en la SpO₂ después de la LF-ThMS Real y Sham. Utilizando un oxímetro de sensor neonatal (Pulso-oxímetro NONIN 750), se realizará una comparación entre ambos grupos experimentales, esto con el fin de determinar que el aumento de la variable estudiada es o no independiente de la presencia de una infección viral por COVID-19.
- 2.- Evaluar a través de la toma de fotografías del ojo derecho de ratas SD si ocurre un aumento en el área pupilar antes, durante y después de la exposición a LF-ThMS Real. Bajo la hipótesis de que podría ocurrir una estimulación en el sistema nervioso simpático. Así mismo, determinar si el efecto es de larga duración.

3.- Evaluar a través del monitoreo de la frecuencia cardíaca si existe un aumento después de la LF-ThMS Real en comparación con el grupo LF-ThMS Sham. Esto para sustentar que el incremento de la SpO₂ es reflejo de la estimulación simpática.

Con esto se pretende contribuir significativamente al conocimiento de los mecanismos fisiológicos subyacentes a la mejora de la SpO₂ inducida por la LF-ThMS en los pacientes con COVID-19, ofreciendo una alternativa para el diseño de estrategias terapéuticas destinadas a mejorar la oxigenación.

8. Material y métodos

8.1 Diseño del estudio

Anestesia.

Las ratas fueron anestesiadas intraperitonealmente con una combinación de Xilazina (10 mg/kg), Acepromazina (1.5 mg/kg) y Ketamina (70 mg/kg). Posteriormente, en un periodo de 10 minutos se corroboró el efecto de la anestesia a través del reflejo palpebral y del reflejo de retirada para proceder a montar a la rata en el aparato estereotáxico para el registro de la SpO₂, frecuencia cardíaca, o la toma de fotografías para la medición pupilar.

Durante la experimentación se le suministraron 10 unidades de la dosis total en un intervalo de 1 hora entre dosis y dosis, esto para mantener al animal en estado de sedación.

Evaluación de la SpO₂ y FC.

Se planteó un estudio aleatorizado donde se evaluó si la LF-ThMS Real provocaba un aumento en la SpO₂ en ratas jóvenes SD (n=20). Se realizaron mediciones de los niveles de saturación con un oxímetro de sensor neonatal (Pulso-oxímetro NONIN 750) en ambos grupos experimentales (LF-ThMS Sham y Real), colocándolo en la pata inferior derecha del roedor.

El tiempo total de registro fue de 4 horas 15 minutos, divididas en 3 periodos: 1 hora control (Sin LF-ThMS), 15 minutos de LF-ThMS Sham (0 mT) o Real (aumento gradual de 1.06 V, 1.16 V, 1.30 V cada 5 minutos respectivamente) y 3 horas Post Estimulación para evaluar el

efecto a largo plazo. Cabe mencionar que en la exposición simulada (LF-ThMS Sham), las bobinas se colocaron en las mismas coordenadas, pero el generador de impulsos no se encendió.

Así mismo, además de cuantificar en este periodo de tiempo la SpO₂, se registró la frecuencia cardíaca y se monitoreo la temperatura torácica producida por la hipertermia magnética de las bobinas. La temperatura, la densidad de flujo magnético y la frecuencia del dispositivo fueron limitadas hasta 44 °C, 13.1 mT y 5 Hz respectivamente para un uso seguro en el tórax dorsal del sujeto experimental.

Medición del aumento pupilar.

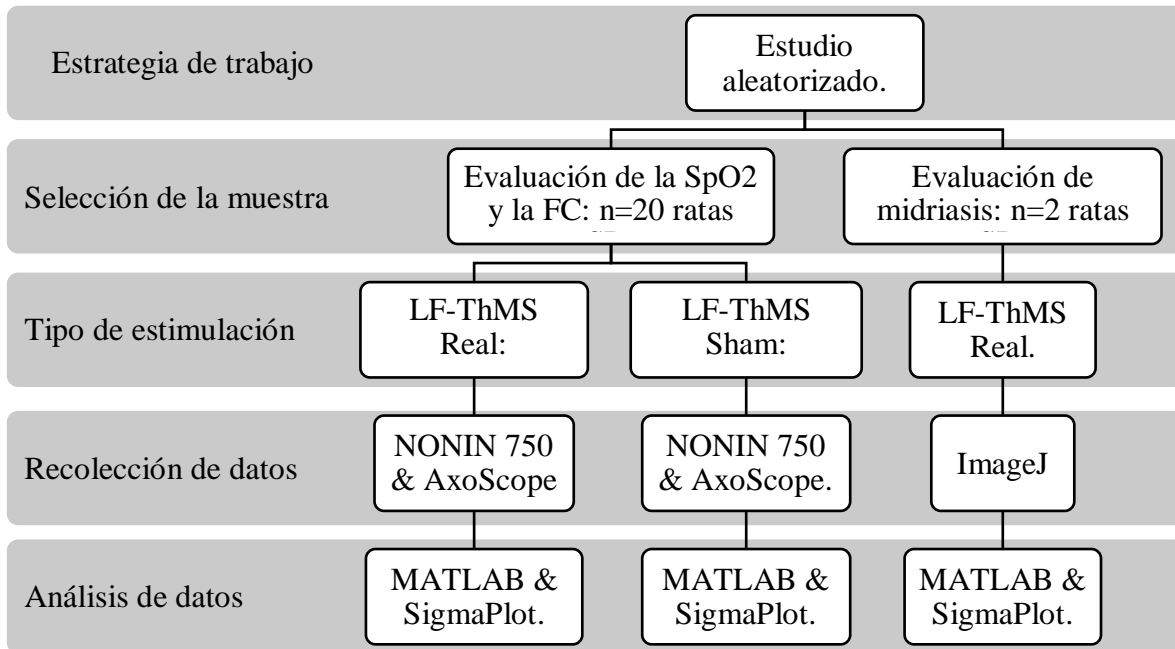
Con el fin de determinar la presencia de midriasis causada por la LF-ThMS, se tomaron 15 fotografías del ojo derecho de 2 ratas SD con una cámara fotográfica a un 0% de intensidad de zoom, y se moduló la intensidad de luz al 50% con el microscopio quirúrgicos Leica M400 E. Estas fotos se tomaron en tres momentos específicos: Antes (control), durante la exposición a LF-ThMS Real y después de la estimulación, con un total de 5 fotos en cada período.

8.2 Ubicación espaciotemporal

La planificación y realización experimental tuvo lugar en el Laboratorio de Neurofisiología Integrativa del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2022 y 2023.

8.3 Estrategia de trabajo

El siguiente esquema muestra la estrategia de trabajo planteada para la realización experimental y la obtención fiable de datos.



8.4 Muestreo

8.4.1 Definición de la unidad de población

El estudio se realizó en un grupo de n= 22 ratas adultas jóvenes de la cepa Sprague Dawley del sexo masculino. Estas contaban con una edad promedio de entre 2.5 a 3 meses y con un peso medio de 250 ± 300 gr.

8.4.2 Selección de la muestra

Para la evaluación de SpO2 y FC se dividieron las ratas (n=20) aleatoriamente en dos grupos, ambos integrados por n=10 sujetos experimentales. El primer grupo recibió LF-ThMS Real y el segundo LF-ThMS Sham.

Para determinar si existía una relación entre la estimulación magnética y el aumento en la SpO2 causada por una estimulación a nivel del sistema nervioso simpático, se hizo uso de 2 ratas proporcionados por el bioterio de la institución a las cuales se les evaluó el aumento del área pupilar durante la LF-ThMS.

8.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo

8.4.3.1 Criterios de inclusión

Los 3 criterios de inclusión contemplados dentro de la selección de las ratas Sprague Dawley usadas para la experimentación son los siguientes:

- a) Sexo: En determinados casos, las diferencias hormonales entre ambos sexos pueden influir en las respuestas a ciertos tratamientos o condiciones experimentales, por lo que para disminuir las variables de sesgo se optó por incluir únicamente machos.
- b) Edad: Para controlar la predisposición a ciertas condiciones de salud en los roedores, el promedio de edad contemplado fue de entre 2.5 a 3 meses.
- c) Peso: Un alto o bajo peso puede afectar la respuesta fisiológica general del animal, por tanto, el peso medio de inclusión fue 250 ± 300 gr.

8.4.3.2 Criterios de exclusión

Para no afectar negativamente la validez de los resultados del estudio se tomaron como criterios de exclusión la presencia de enfermedades preexistentes, así como también una edad y peso fuera de rango.

8.4.3.3 Criterios de eliminación

Se excluyen los experimentos donde hubo presencia de errores experimentales que podrían afectar la precisión de los resultados; como lo son problemas técnicos, fallos en la instrumentación, o errores humanos durante la ejecución del experimento.

Así mismo, si el modelo animal seleccionado para la experimentación en curso presenta reacciones fisiológicas anormales que pongan en riesgo su vida o en duda la fiabilidad de los resultados, el experimento será suspendido y los datos serán descartados.

8.4.4 Diseño y tipo de muestreo

Con el fin de minimizar posibles sesgos y aumentar la validez del estudio, el diseño experimental adoptado para esta investigación sigue un enfoque aleatorizado. Esto para la asignación de los sujetos de estudio a los diferentes grupos experimentales (LF-ThMS Sham y Real). Dicho esto, el tipo de muestreo utilizado en este estudio es un muestreo aleatorio simple, ya que las ratas fueron seleccionadas aleatoriamente por el Bioterio institucional.

8.4.5 Tamaño de la muestra

Se incluyeron un total de 22 ratas jóvenes de la cepa Sprague Dawley de las cuales a 20 de estas se les evaluó los niveles de SpO₂ periférico y la Frecuencia cardiaca durante la LF-ThMS Sham y Real, mientras que a los 2 restantes se les realizó la medición del área pupilar mientras recibían la estimulación magnética.

8.5 Definición de las variables y escalas de medición

- a) **SpO₂**: Representa el porcentaje de hemoglobina que está saturada con oxígeno en relación con la cantidad total de hemoglobina en la sangre. La medición de la saturación de oxígeno (SpO₂) se expresa en un rango de 0% a 100%⁸.
- b) **Frecuencia Cardíaca**: La frecuencia cardíaca medida en hertzios (Hz), indica la frecuencia de latidos cardíacos por unidad de tiempo en las ratas SD.
- c) **Área Pupilar**: Medida del cambio en el tamaño de la pupila de las ratas en tres momentos específicos durante el experimento. La escala de medición considerada para la variable fue en milímetros cuadrados (mm²).

8.6 Método de recolección de datos

En caso de la evaluación de la SpO₂ y la FC, las señales eléctricas obtenidas del oxímetro de sensor neonatal (Pulso-oxímetro NONIN 750) se amplificaron con el amplificador Astromed-Grass (Filtro pasabanda, 0.05 a 30 Hz) y fueron digitalizadas con un sistema Digidata 1440 (Dispositivos moleculares, Axon Instruments) con una frecuencia de muestreo de 10 kHz. La grabación y registro de los datos experimentales se realizó con AxoScope, mientras que para el análisis estadístico y la generación de graficas se hizo uso de Matlab y SigmaPlot.

Para la recolección de datos referente a la evaluación del aumento pupilar, el procesamiento digital de las imágenes para se realizó en el programa ImageJ, donde se obtuvieron las áreas en mm².

8.7 Técnicas y procedimientos

Montaje experimental

Una vez sedado el roedor, este fue montado e inmobilizado en posición prona en el dispositivo estereotáxico donde se procedió a colocar el oxímetro de sensor neonatal (Pulso-oxímetro NONIN 750) en la pata inferior derecha.

Las bobinas del estimulador modificadas para el roedor (diámetro 4cm), se situaron en el área dorsal a nivel torácico, colocando un trapo de algodón entre los anillos del LF-ThMS y la piel de la rata, esto para permitir la difusión homogénea del calor.

Así mismo, para el monitoreo general de salud de los roedores, se les realizó una incisión muscular (triceps) en ambas patas superiores donde se fijaron los electrodos de registro del ECG.

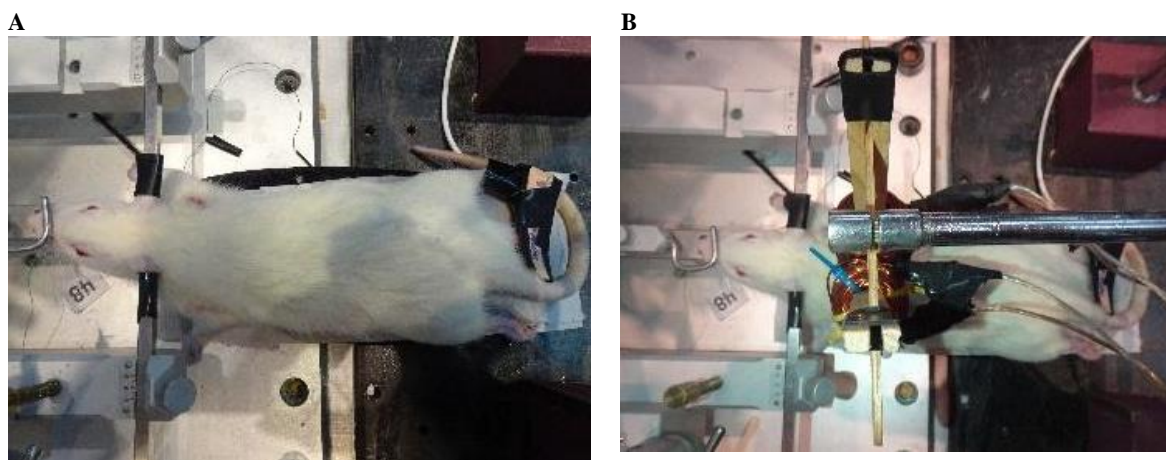


FIGURA 2. A) Montaje de rata en dispositivo estereotáxico con oxímetro en extremidad inferior derecha. B) Colocación de bobinas del LF-ThMS en área torácica dorsal.

LF-ThMS Real y Sham

De manera aleatoria se realizó la selección de las ratas pertenecientes a cada grupo y se sometieron a su respectiva estimulación (LF-ThMS Real y Sham) siguiendo los tiempos de exposición y densidades de flujo magnético correspondientes.

Tabla 2.

Tabla de referencia de valores de densidad de flujo magnético y tiempo de exposición para la LF-ThMS Real.

PERIODO EXPERIMENTAL	DENSIDAD DE FLUJO MAGNETICO	TIEMPO DE EXPOSICIÓN
1. Control	0 V	1 hora
2. Estimulación (ThMS Real)	1.06 V	5 minutos
	1.16 V	5 minutos
	1.30 V	5 minutos
3. Post Estimulación	0 V	3 horas

Para el grupo que recibió LF-ThMS Sham, los periodos y tiempos experimentales fueron los mismos propuestos para la LF-ThMS Real, pero el generador de impulsos no se encendió por lo que la densidad de flujo magnético fue de 0 V en todo momento.

Eutanasia.

Posterior a finalizar el registro, se procedió a sacrificar a las ratas por decapitación de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Norma Mexicana NOM- 062-ZOO-1999 de manipulación de animales de laboratorio.

Se suministró 10 unidades de la dosis total del fármaco (Xilazina 10 mg/kg, Acepromazina, 1.5 mg/kg y Ketamina 70 mg/kg) para garantizar su insensibilidad y reducir cualquier posible sufrimiento o estrés durante el procedimiento. Una vez que el animal estuvo sedado se colocó en posición supina y se realizó un corte rápido y preciso a nivel de la articulación cervical, separando la cabeza del cuerpo de la rata de manera rápida y certera.

8.8 Análisis de datos

El análisis de los datos obtenidos se realizó en el software MATLAB a partir de un código creado para el procesamiento de archivos en formato ABF (Axon Binary File Format) que contienen los datos de los niveles de oxigenación y frecuencia cardíaca de las ratas sometidas a LF-ThMS Sham y Real. Dicho código calcula los promedios de los valores de ambas variables para cada archivo (por minuto) y los grafica en función del tiempo.

Para la obtención del área pupilar (mm^2) antes, durante y después de la LF-ThMS Real, el procesamiento digital de las imágenes se realizó en el programa ImageJ, donde se realizó un mapeo de la pupila de las ratas.

8.9 Diseño estadístico

8.9.1 Hipótesis estadística

Evaluación de la SpO₂.

La hipótesis estadística planteada es que los niveles de SpO₂ son mayores en el grupo que recibió LF-ThMS Real en comparación con el grupo control LF-ThMS Sham, por lo que expresamos el juego de hipótesis de la siguiente manera:

Hipótesis Nula (H₀): No hay diferencia significativa en los niveles de saturación de oxígeno (SpO₂) entre los grupos "media SpO₂ después de la LF-ThMS Real " y "media SpO₂ después de la LF-ThMS Sham".

Hipótesis Alternativa (H_A): Existe una diferencia significativa en los niveles de saturación de oxígeno (SpO₂) entre los grupos "media SpO₂ después de la LF-ThMS Real " y "media SpO₂ después de la LF-ThMS Sham".

Igualmente, en caso de la evaluación de la FC se plantea que esta será mayor en el grupo que recibió LF-ThMS Real en comparación con el grupo LF-ThMS Sham.

Medición del aumento pupilar.

La medición del área pupilar de las ratas SD trabaja bajo 2 juegos de hipótesis, donde se compararán las fases experimentales "durante" "después" y vs el control ("antes"):

1) Comparación "antes" vs "durante":

Hipótesis Nula (H₀): No hay diferencia significativa en el área pupilar de las ratas en las fases experimentales “antes” y “durante” la LF-ThMS Real.

Hipótesis Alternativa (H_A): Existe una diferencia significativa en el área pupilar de las ratas en las fases experimentales “antes” y “durante” la LF-ThMS Real.

2) Comparación "antes" vs "después":

Hipótesis Nula (H₀): No hay diferencia significativa en el área pupilar de las ratas en las fases experimentales “antes” y “después” la LF-ThMS Real.

Hipótesis Alternativa (HA): Existe una diferencia significativa en el área pupilar de las ratas en las fases experimentales “antes” y “después” la LF-ThMS Real.

8.9.2 Pruebas estadísticas

Evaluación de la SpO₂.

Para evaluar si la media de los niveles de saturación de oxígeno “después” de la LF-ThMS Real es significativamente mayor que “después” de la LF-ThMS Sham, se realizó una prueba Mann-Whitney.

Medición del aumento pupilar.

Para evaluar las existencias de diferencias significativas entre las medias de al menos dos de los tres momentos experimentales (antes, durante y después de la LF-ThMS Real), realizamos un análisis de varianza de una vía (ANOVA). Posteriormente, para las comparaciones específicas entre las fases "Antes" vs. "Después" y "Antes" vs. "Durante", se utilizó el método de Holm-Sidak.

Evaluación de la Frecuencia Cardíaca.

La frecuencia cardíaca (FC) se evaluó de manera observacional generando gráficas de dispersión que representan la variabilidad en las mediciones de la variable estudiada a lo largo del tiempo, proporcionando una representación visual de las tendencias y patrones entre los grupos LF-ThMS Real y LF-ThMS Sham.

9. Logística

9.1 Recursos humanos

La planeación, montaje del equipo y realización experimental fue aprobada por el Ph.D. Elías Manjarrez López, responsable del Laboratorio de Neurofisiología Integrativa del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. La experimentación fue realizada por la alumna de Biomedicina Jennyfer Moreno García con supervisión del M.C. Jorge Gutiérrez Ojeda.

9.2 Recursos materiales

Los dispositivos usados para la recolección de datos fueron proporcionados por Laboratorio de Neurofisiología Integrativa de la presente Universidad. El dispositivo de LF-ThMS fue

construido y adaptado al tamaño del tórax de la rata por el Ph.D. Saúl M Domínguez Nicolás del Centro de Investigación de Micro y Nanotecnología de la Universidad Veracruzana.

Todos los biomodelos utilizados para la experimentación los brindó el Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo el proyecto número 0495.

9.3 Recursos financieros

Los recursos financieros para la realización de este proyecto fueron dados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México (CONACyT) y por la Vicerrectoría de investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) de la Benemérita Universidad de Puebla.

10. Bioética

Los experimentos llevados a cabo se adhirieron a los protocolos establecidos para el cuidado y la utilización ética de animales de laboratorio, tal como se especifica en la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999. Además, fueron aprobados por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, bajo el Proyecto 0495.

Control de efectos adversos

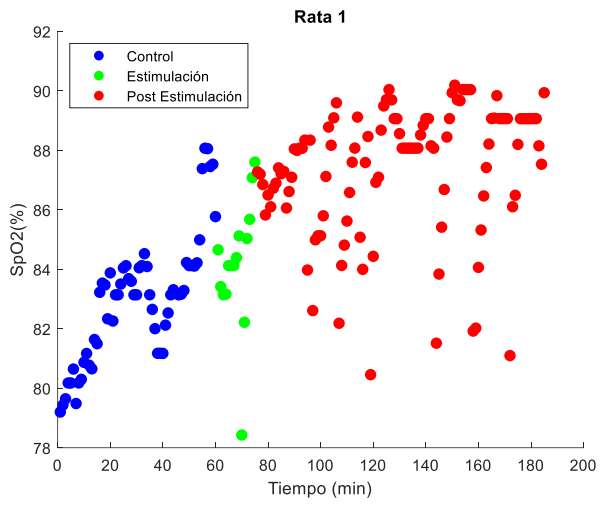
Durante la estimulación, en caso de presentarse un aumento de los niveles de temperatura y densidad de flujo magnético mayor a 44 °C y 13.1 mT, la LF-ThMS Real fue suspendida para la evasión de posibles riesgos al sujeto experimental.

11. Resultados

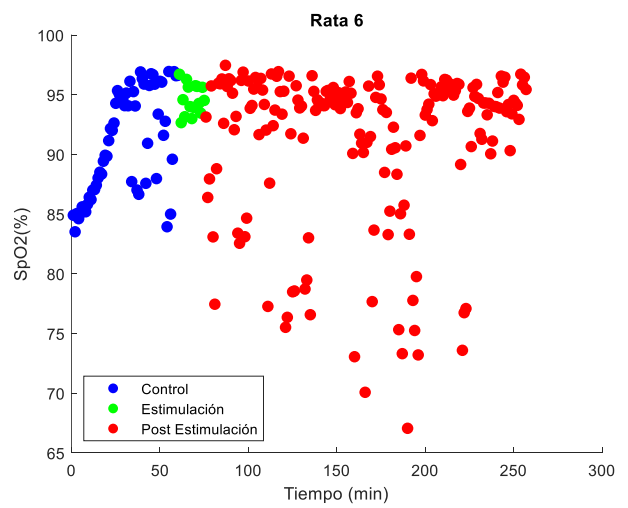
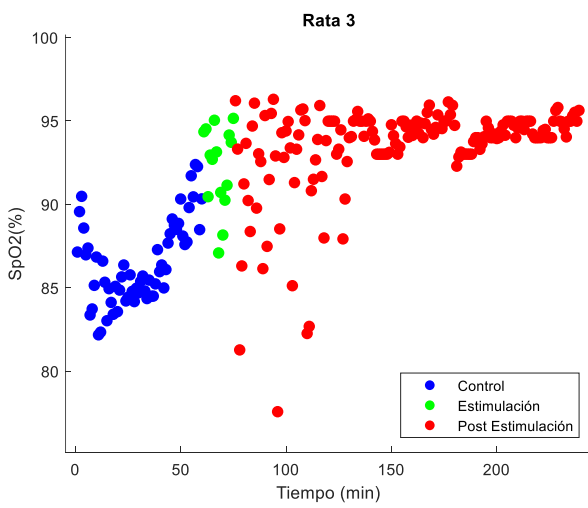
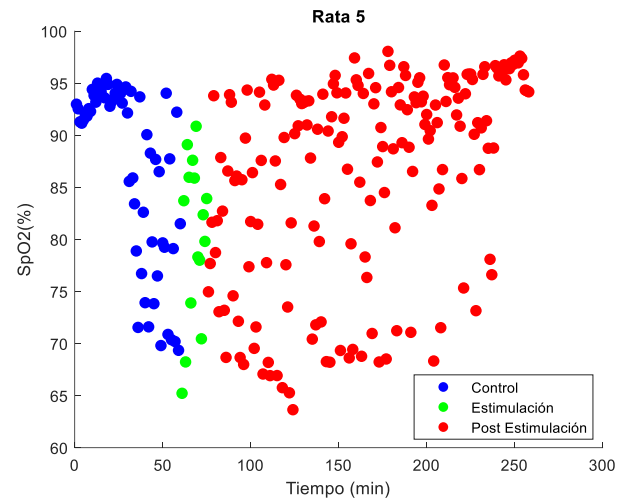
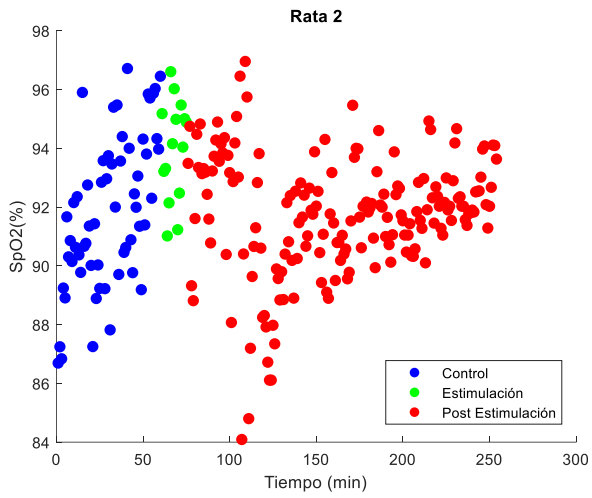
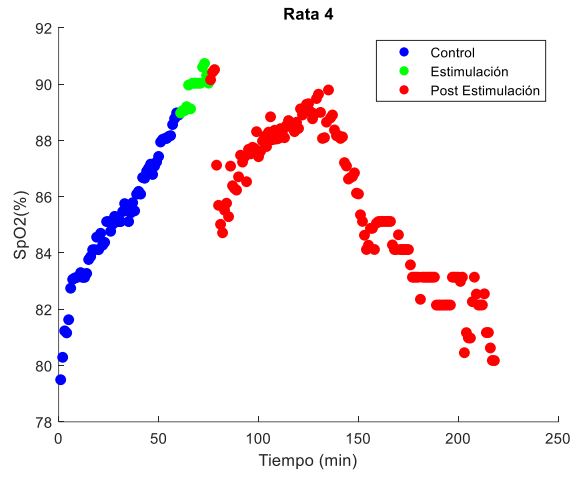
Evaluación de la SpO₂.

Las siguientes gráficas de dispersión muestran la tendencia de la SpO₂ durante los 3 tiempos experimentales (Control, Estimulación y Post Estimulación) en las ratas de la cepa Sprague Dawley. La columna izquierda corresponde a los roedores que recibieron ThMS Real, mientras que las gráficas de la columna derecha se relacionan a las ratas sometidas a ThMS Sham.

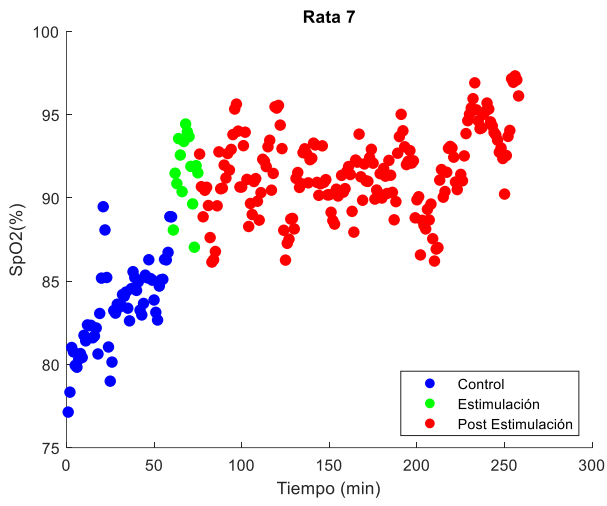
ThMS Real



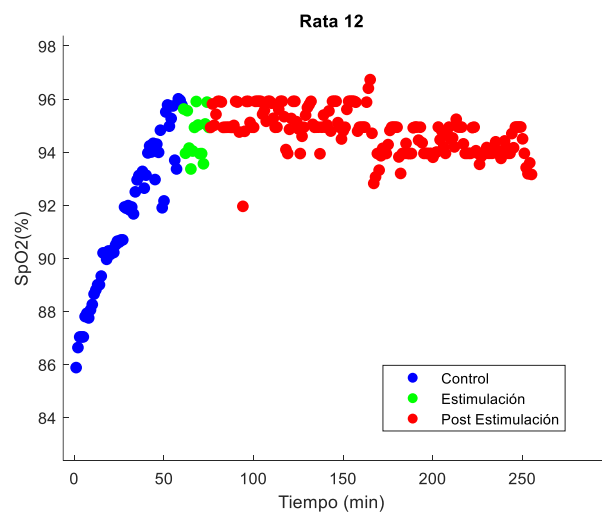
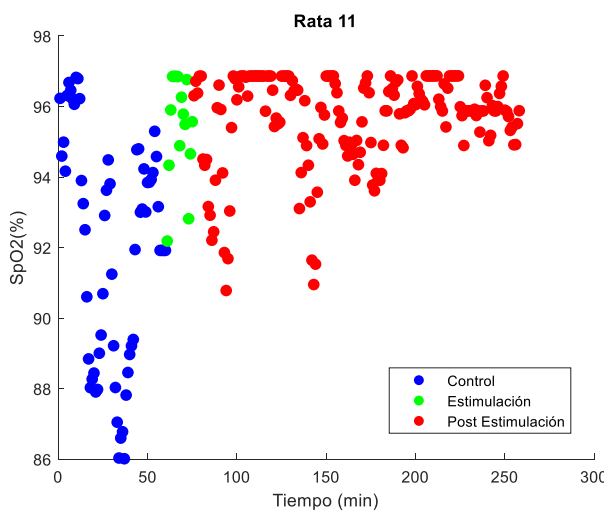
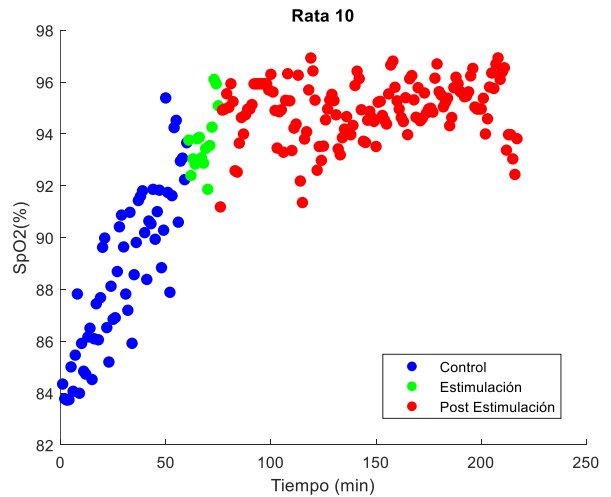
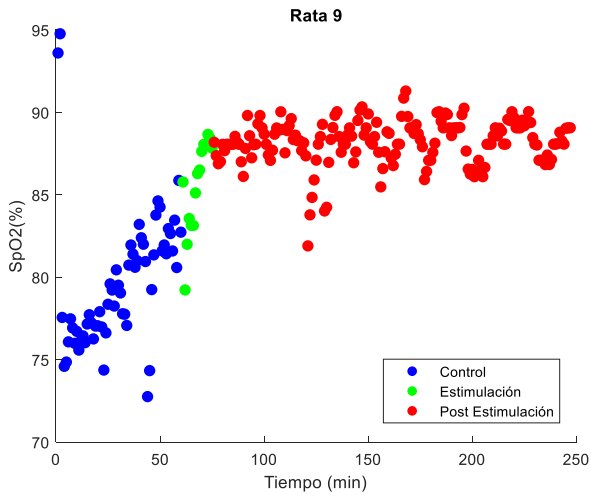
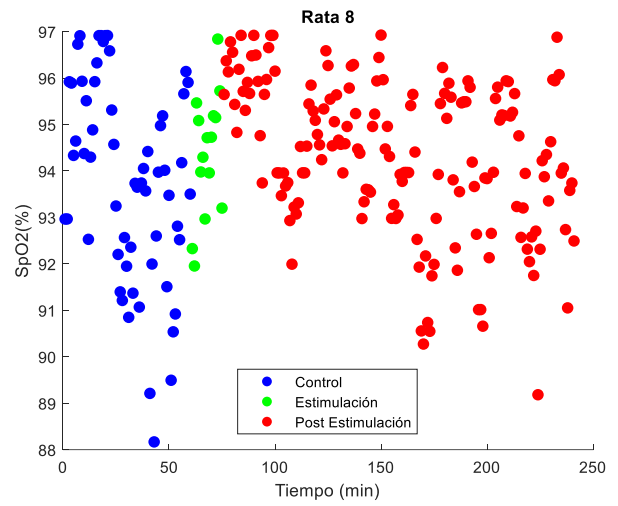
ThMS Sham



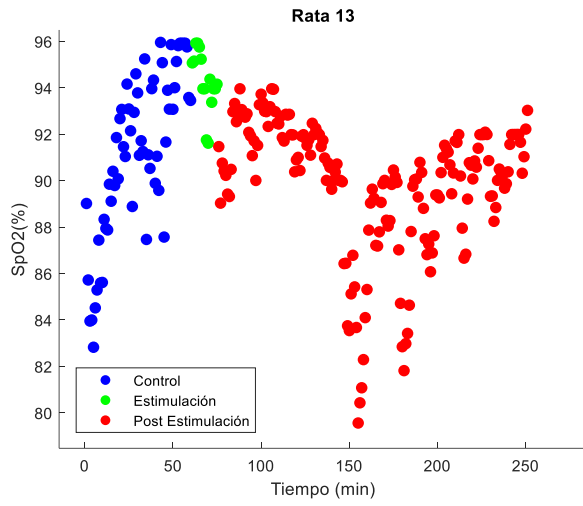
ThMS Real



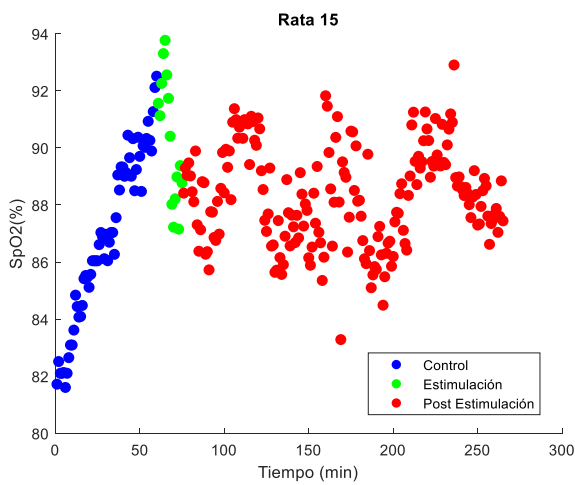
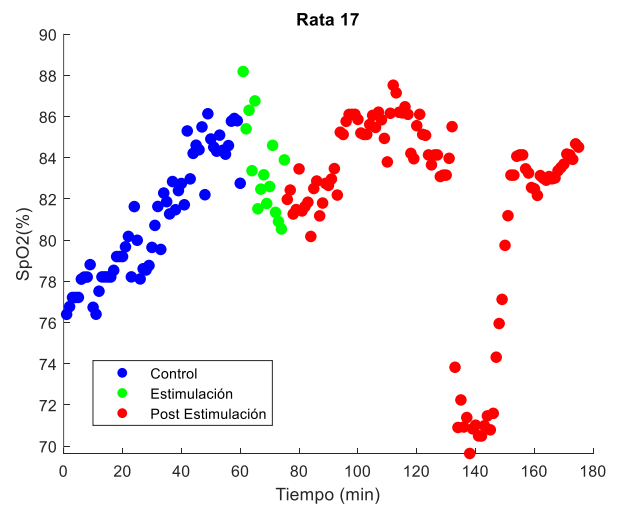
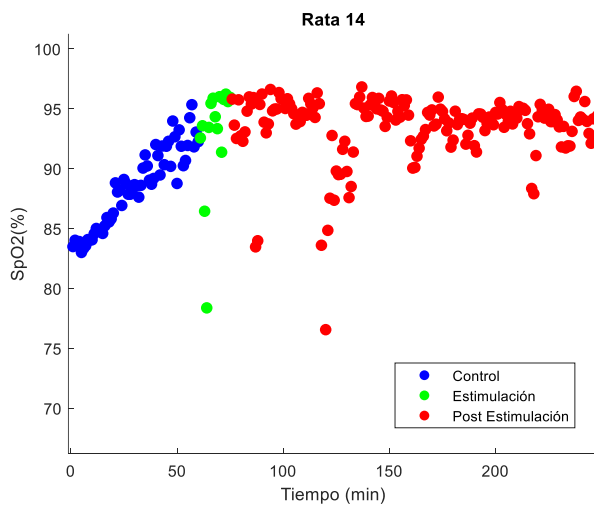
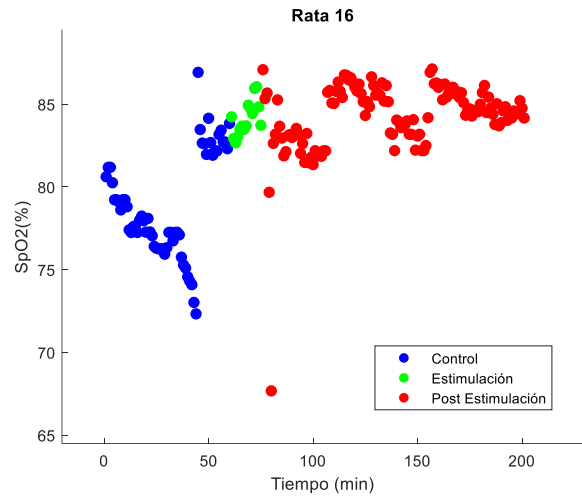
ThMS Sham



ThMS Real

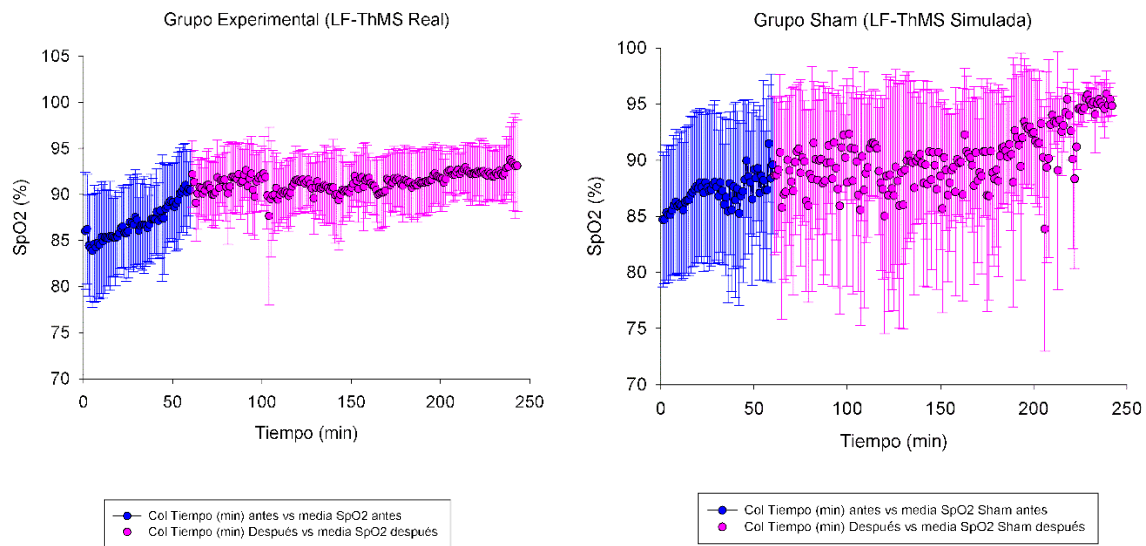


ThMS Sham



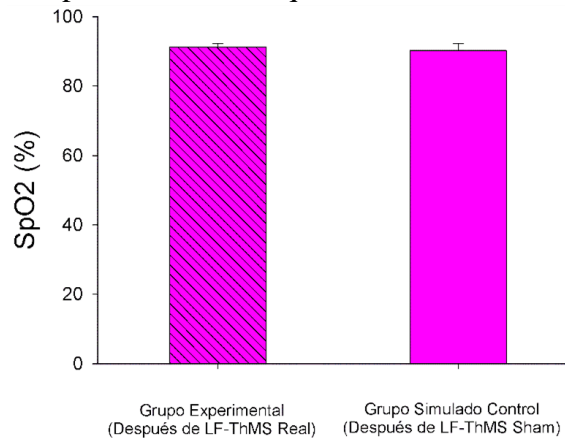
Análisis Estadístico Global.

El análisis estadístico global que incluyó el cálculo de la Media Aritmética, Desviación Estándar y Error Estándar, proporcionó las bases para la generación de gráficas representativas de los niveles de SpO2 en las ratas pertenecientes a los grupos LF-ThMS Real y LF-ThMS Sham, respectivamente.



Prueba U de Mann-Whitney.

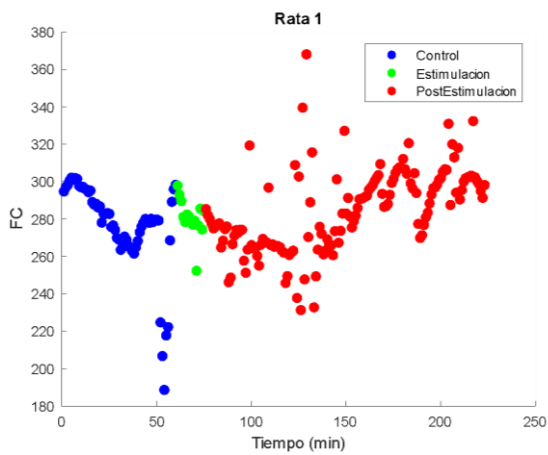
Los resultados de la prueba Mann-Whitney para la comparación entre los grupos "SpO2 después de la LF-ThMS Real." VS "SpO2 después de la LF-ThMS Sham" dieron un estadístico de prueba U de 10542.000 y un valor p de <0.001, lo que indicó diferencias estadísticamente significativas en las medias de los SpO2 de los grupos analizados. Con las medias obtenidas a partir de esta prueba ("media de SpO2 después de la LF-ThMS Real ": 0.914 y "media de SpO2 después de la LF-ThMS Sham ": 0.901) se realizó un gráfico de barras para la visualización comparativa. Observamos una diferencia del 1 % en la SpO2 después de aplicar la LF-ThMS.



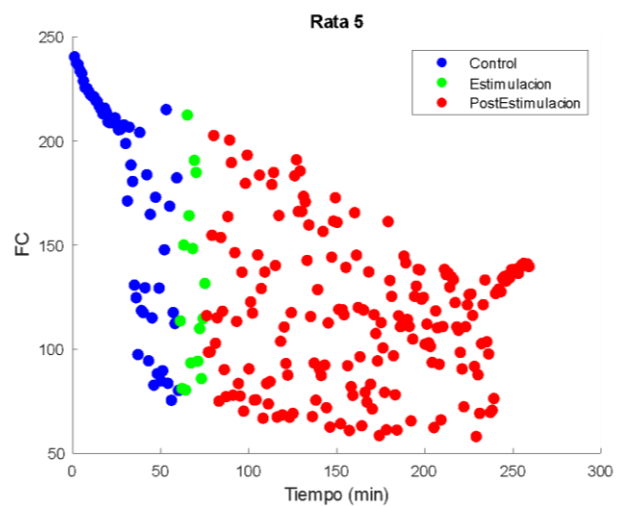
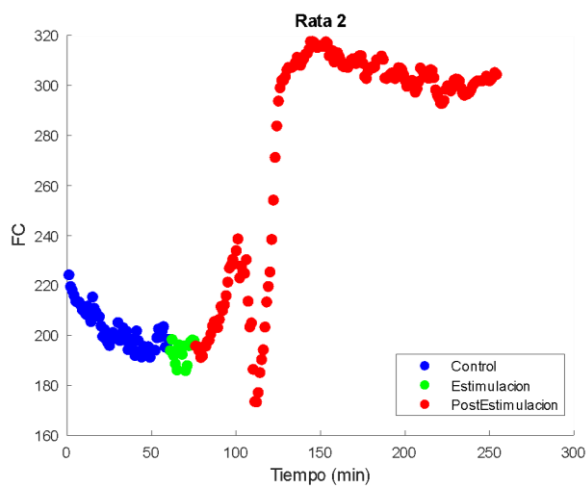
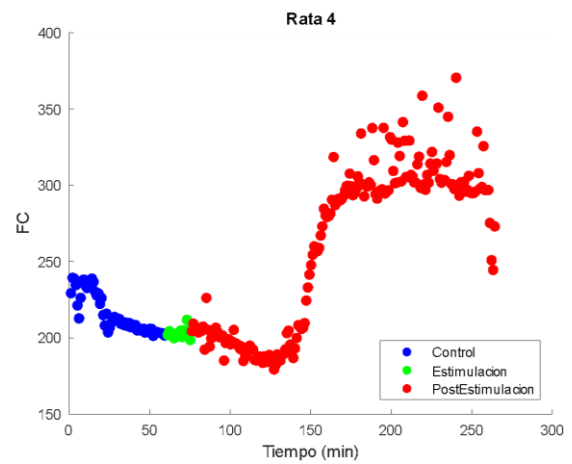
Evaluación de la Frecuencia Cardiaca.

Las siguientes gráficas de dispersión muestran la tendencia de la Frecuencia Cardiaca (FC) durante los 3 tiempos experimentales (Control, Estimulación y Post Estimulación) en las ratas de la cepa Sprague Dawley. La columna izquierda corresponde a los roedores que recibieron ThMS Real, mientras que las gráficas de la columna derecha se relacionan a las ratas sometidas a ThMS Sham.

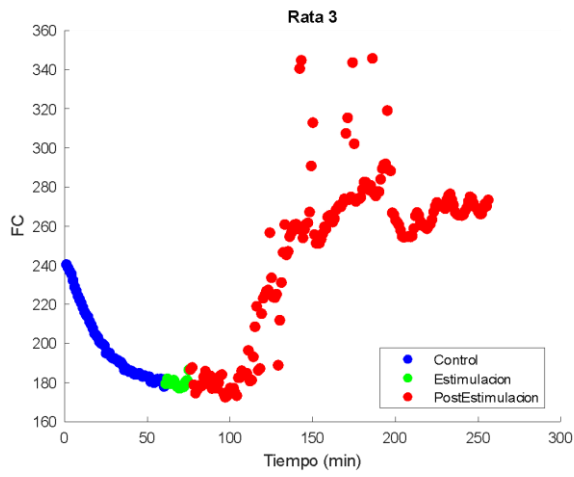
ThMS Real



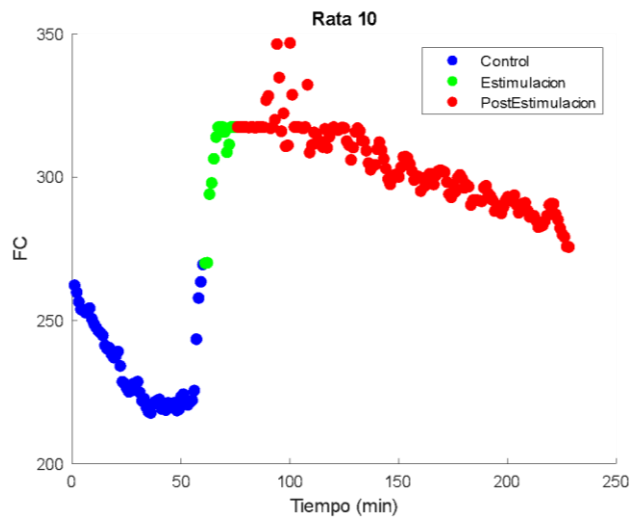
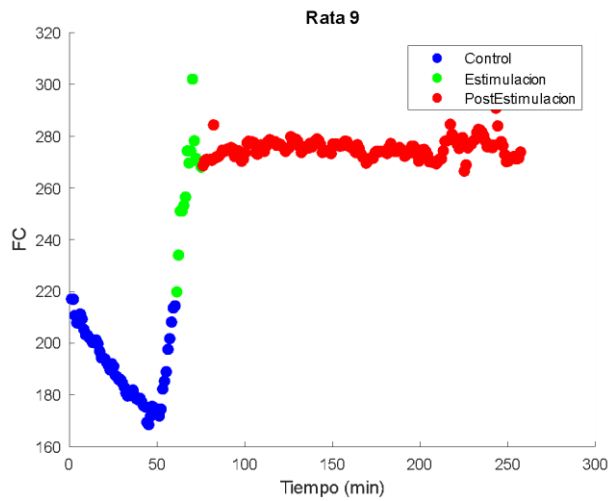
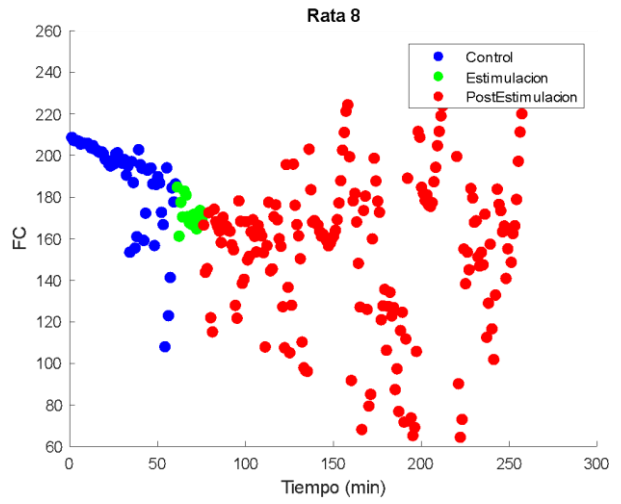
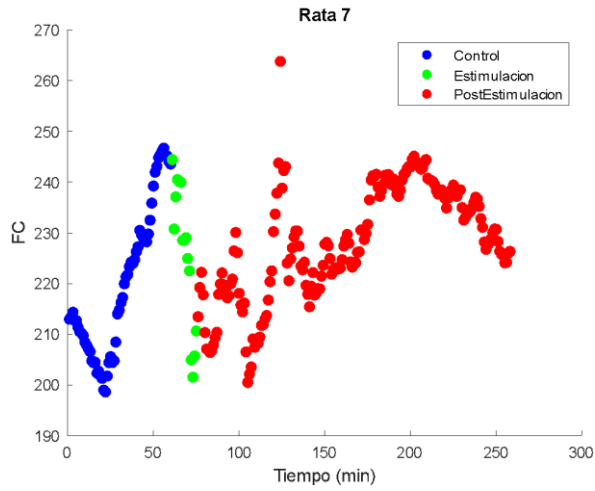
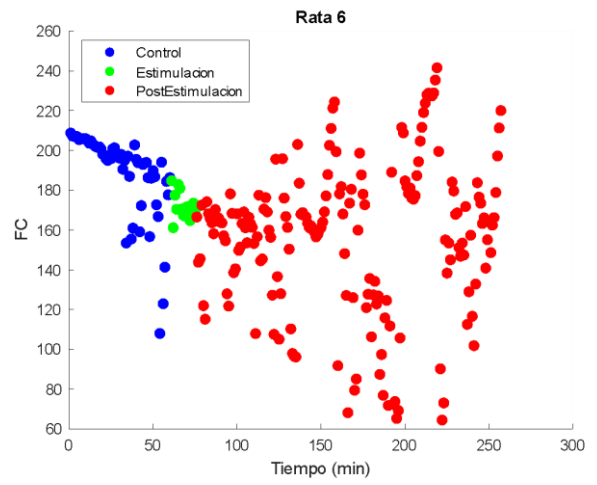
ThMS Sham



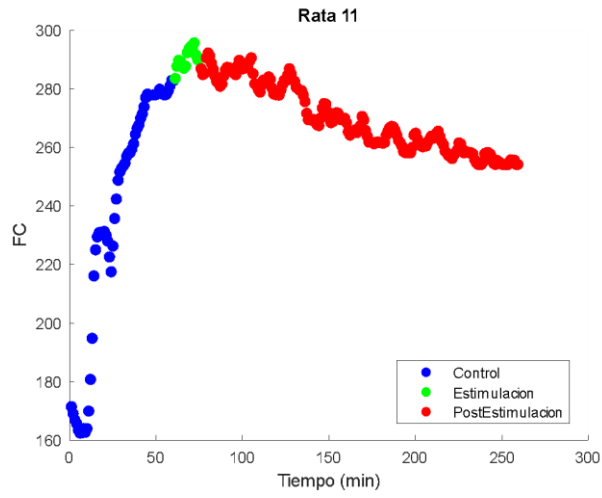
ThMS Real



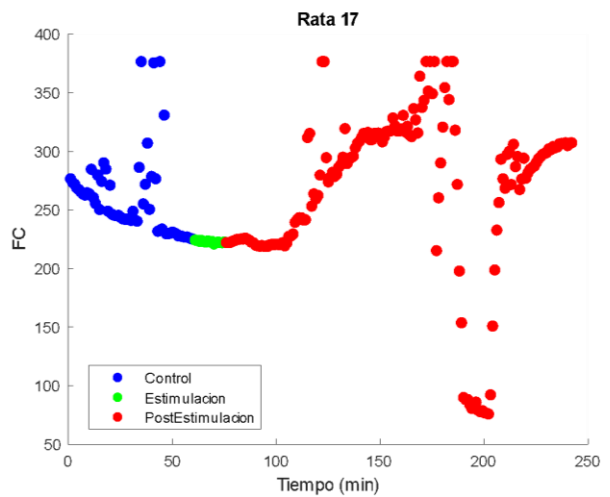
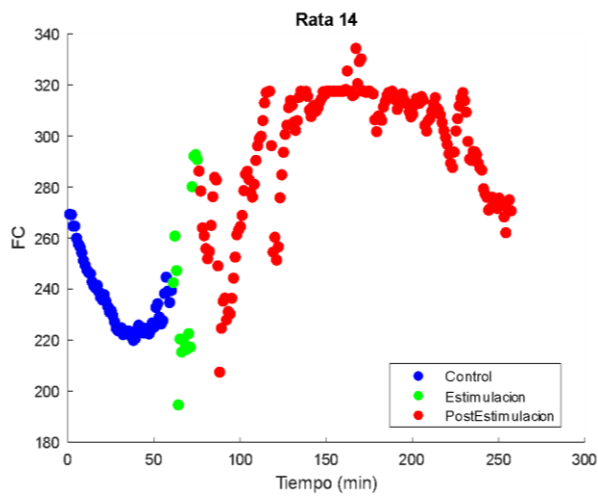
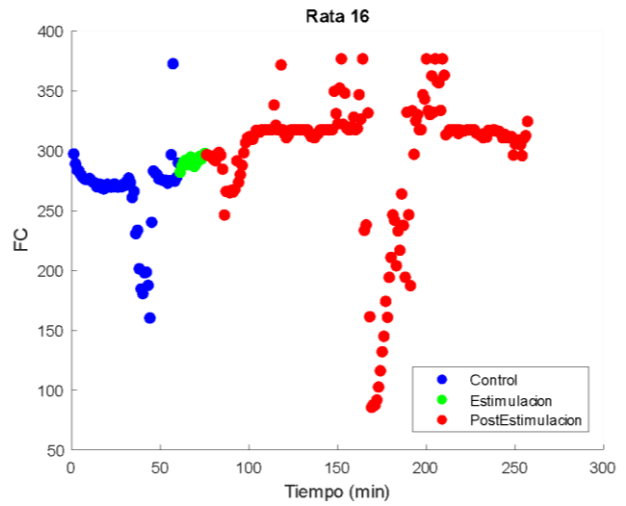
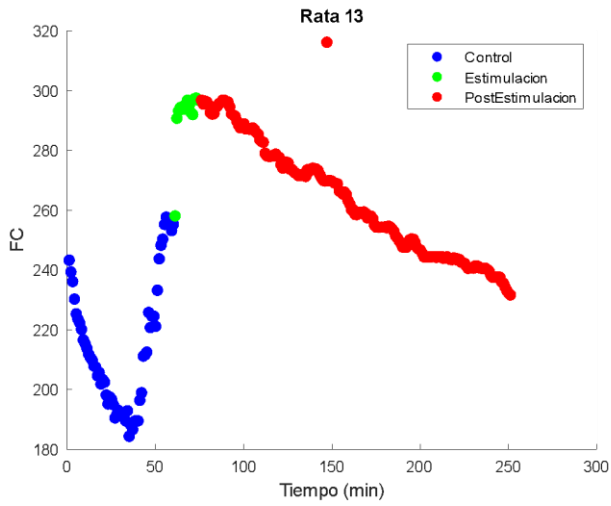
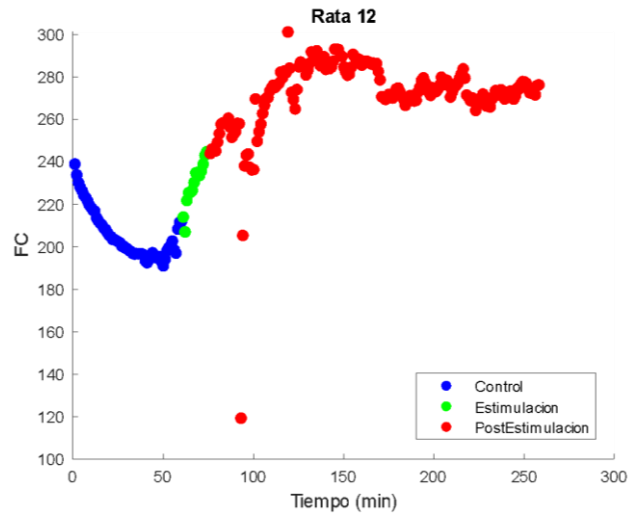
ThMS Sham



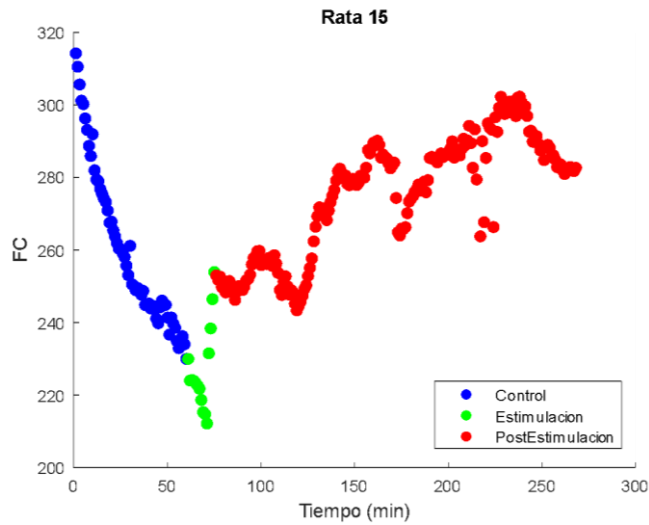
ThMS Real



ThMS Sham



ThMS Real



Evaluación del aumento pupilar.

Los datos abstraídos del procesador de imágenes ImageJ proporcionaron una evaluación cuantitativa precisa de las respuestas pupilares en los distintos momentos experimentales. La tabla adjunta presenta las áreas pupilares obtenidas durante las fases del estudio: Antes, durante y después de la aplicación de la LF-ThMS Real.

Tabla 3.

Valores del área pupilar (mm^2) de las ratas en los diferentes momentos experimentales.

Momento Experimental	Número de foto	Rata 1 Área pupilar (mm^2)	Rata 2 Área pupilar (mm^2)
Antes de la ThMS Real (Control)	1	10.166	13.67
	2	9.932	13.665
	3	10.129	13.41
	4	10.015	13.686
	5	10.043	13.576
	6	9.895	13.629
	7	10.056	13.506
	8	9.905	13.311
	9	9.837	13.243
	10	9.903	13.085
	11	9.547	13.101
	12	9.646	12.915
	13	9.664	13.26
	14	9.497	12.818
	15	9.235	13.376

Durante ThMS Real	1	10.676	14.234
	2	11.089	14.073
	3	10.595	13.514
	4	10.954	13.609
	5	10.85	13.967
	6	10.83	13.971
	7	10.91	13.726
	8	10.821	14.044
	9	10.989	14.106
	10	11.109	13.899
	11	10.915	13.756
	12	10.736	14.212
	13	11.151	13.725
	14	10.975	14.063
	15	10.875	13.874
Despues de ThMS Real	1	10.568	14.218
	2	11.012	13.792
	3	11.143	13.822
	4	11.104	14.433
	5	10.933	14.12
	6	11.279	14.268
	7	10.979	13.765
	8	11.252	14.044
	9	11.319	14.16
	10	11.029	14.138
	11	10.904	14.406
	12	10.766	14.257
	13	10.795	13.686
	14	10.544	13.702
	15	10.589	13.918

Análisis de varianza.

La prueba de ANOVA de una vía de comparación múltiple fue utilizada para evaluar las diferencias globales en el diámetro de la pupila entre las fases "antes", "durante" y "después" obteniendo que las variaciones entre estos grupos eran estadísticamente significativas ($F(2,42) = 32.992, p < 0.001$), indicando que al menos un grupo tenía una media diferente de los demás.

Comparación múltiple: Método de Holm-Sidak.

La comparación múltiple realizada entre las fases "antes" vs "durante" (diferencia de medias = 0.568, $t = 6.213, p < 0.001$, nivel crítico ajustado = 0.050) y "antes" vs "después" (diferencia de medias = 0.699, $t = 7.639, p < 0.001$, nivel crítico ajustado = 0.025) revelaron que existen diferencias significativas entre las fases comparadas vs el control ("antes"), lo cual refiere a la presencia de un aumento en el área pupilar de las ratas durante y después de la Estimulación Real.

Así mismo, los resultados obtenidos revelaron patrones en la variación del área pupilar de las ratas en respuesta a la LF-ThMS Real. En el primer individuo estudiando (Rata 1), se evidenció un incremento en el área pupilar durante la aplicación de la terapia (antes: $9.83 \pm 0.26 \text{ mm}^2$, durante: $10.89 \pm 0.15 \text{ mm}^2$, después: $10.94 \pm 0.25 \text{ mm}^2$). Resultando en un incremento de 11.2 % del área pupilar después de la LF-ThMS. En el segundo roedor (Rata 2), se observó un aumento significativo del área pupilar durante la terapia (antes: $13.35 \pm 0.27 \text{ mm}^2$, durante: $13.91 \pm 0.25 \text{ mm}^2$, después: $14.04 \pm 0.21 \text{ mm}^2$). Resultando en un incremento de 5.1 % del área pupilar después de la LF-ThMS. Por lo tanto, el promedio de incremento de dilatación pupilar después de la LF-ThMS en ambas ratas fue 8 %.

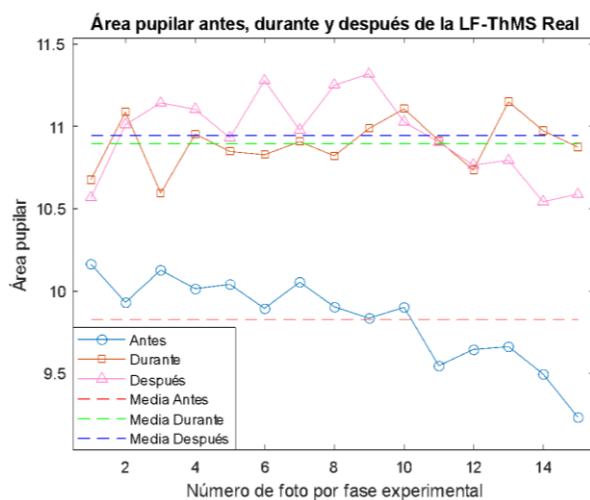
Tabla 4.

Medidas de tendencia central y variabilidad asociadas para cada sujeto experimental.

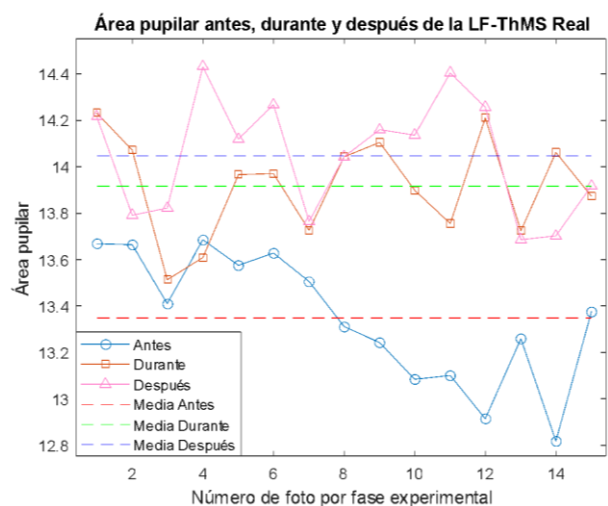
Fase Experimental	Rata 1				Rata 2			
	Media (\bar{x}) mm2	Desviación estándar (std) mm2	Max mm2	Min mm2	Media (\bar{x}) mm2	Desviación estándar (std) mm2	Max mm2	Min mm2
Antes	9.831	0.2625	10.166	9.235	13.350	0.2799	13.686	12.818
Durante	10.898	0.1566	11.151	10.595	13.918	0.2517	14.234	13.514
Después	10.947	0.2548	11.319	10.544	14.048	0.2153	14.433	13.686

Para proporcionar una visualización detallada de las variaciones en el área pupilar de cada rata durante las distintas fases experimentales, se generaron gráficas de líneas utilizando los datos de la Tabla 3.

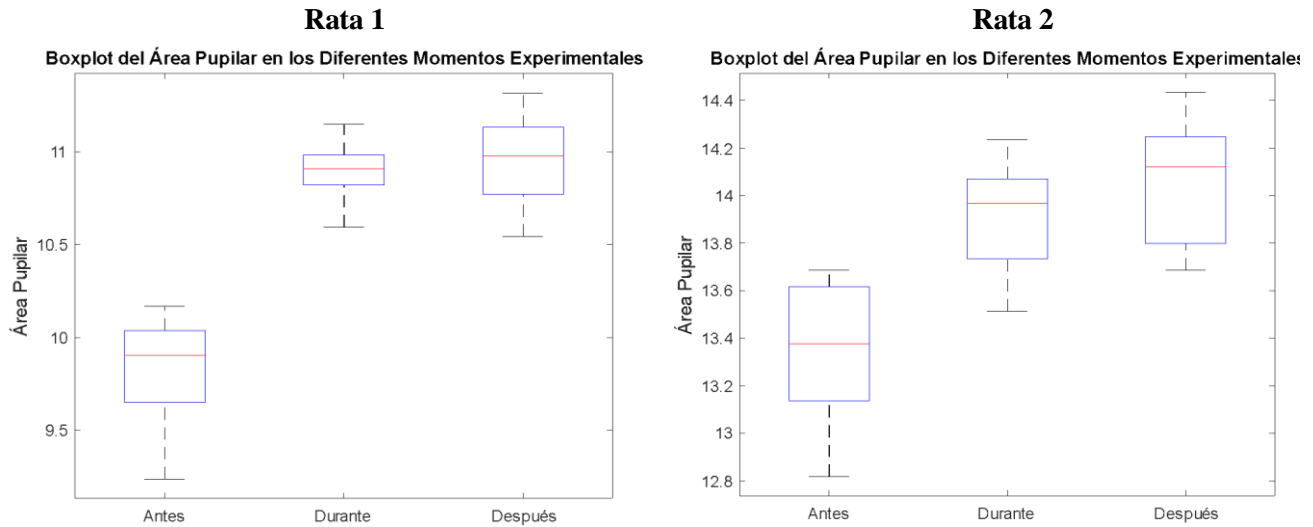
Rata 1



Rata 2



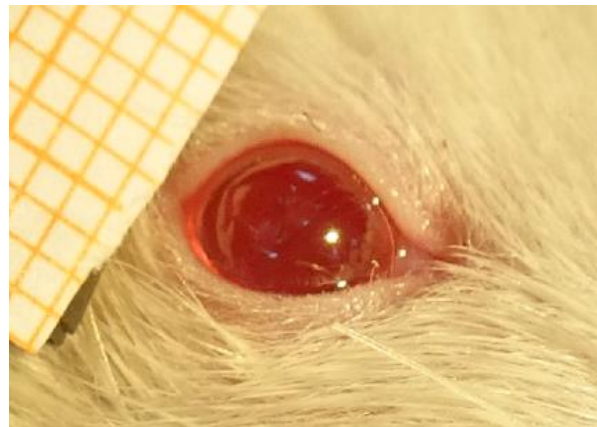
En el mismo contexto de resaltar las variaciones en el área pupilar en los distintos momentos experimentales, se realizaron Boxplot o diagramas de caja y bigotes para cada rata, donde en el eje X se encuentran los tres grupos experimentales, mientras que el eje Y representa el área pupilar en milímetros cuadrados. En estos diagramas se resalta igualmente el aumento pupilar en mm^2 a lo largo de las fases de la experimentación.



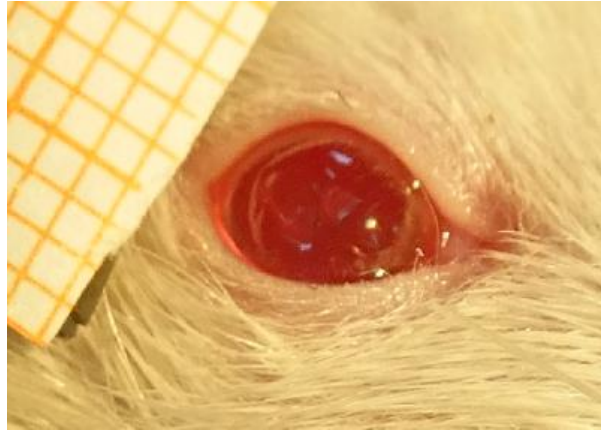
Se anexan imágenes de las pupilas de las ratas, para ofrecer una representación visual de las respuestas pupilares individuales antes (A) durante (B) y después (C) de la LF-ThMS Real.

Rata 1

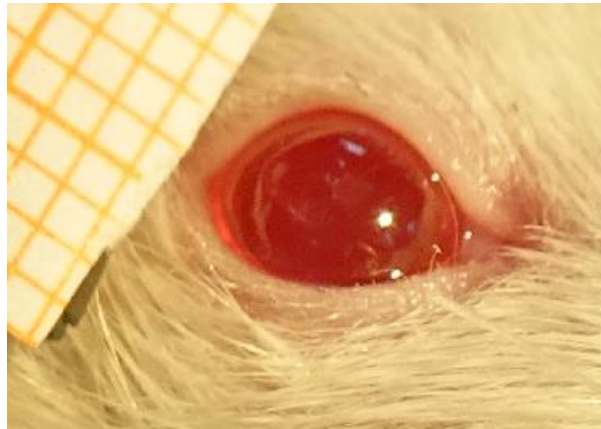
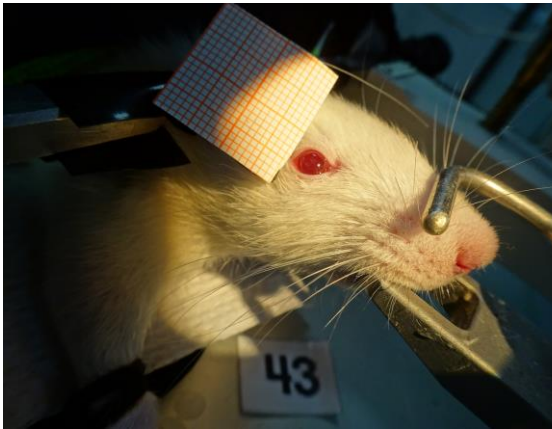
A



B

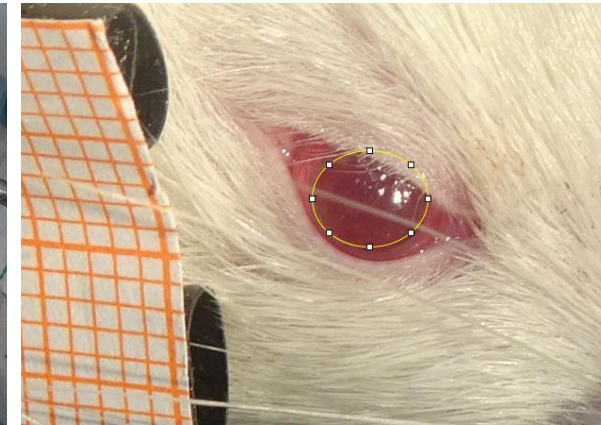
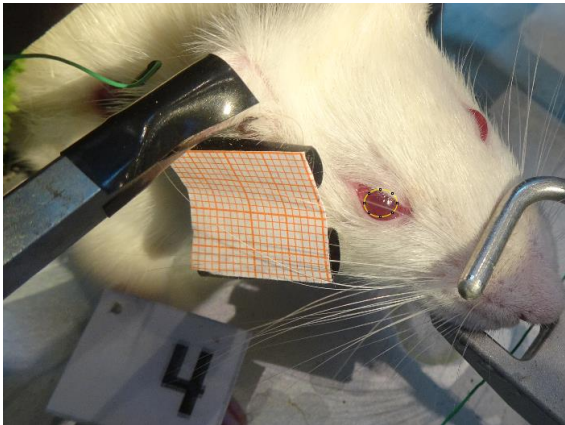


C

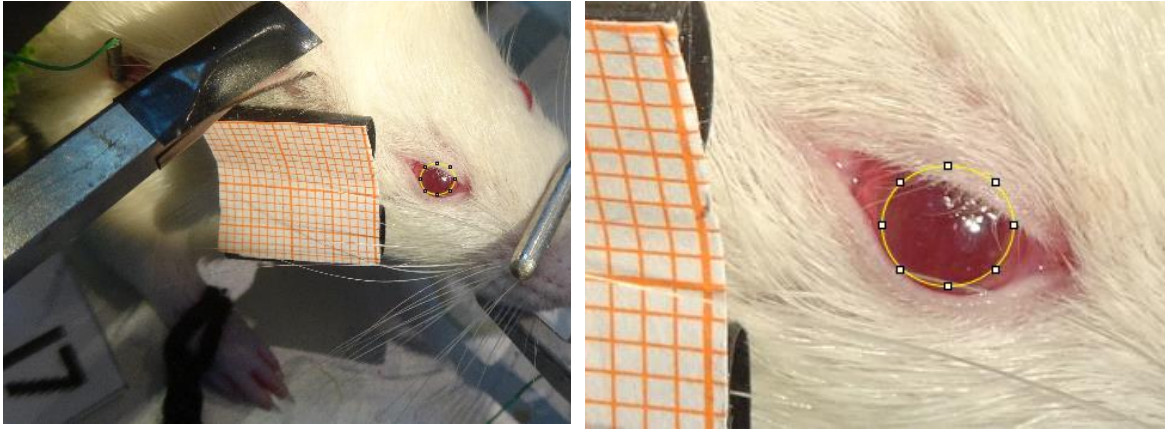


Rata 2

A



B



C

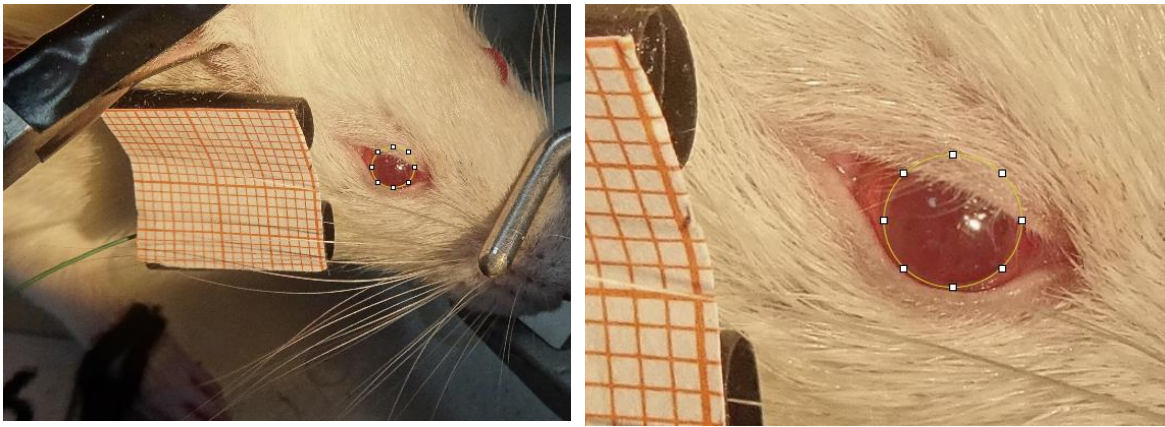


FIGURA 9.



FIGURA 9. A) Laminectomía para exposición de los ganglios de la raíz dorsal (GRD). B) La imagen muestra que la colocación de las bobinas coincide con la región de localización de los GRD.

12. Discusión

Encontramos que la LF-ThMS aplicada sobre el tórax dorsal de la rata produce un incremento del 1 % en la saturación de oxígeno SpO₂, así como un incremento del 8 % en la dilatación pupilar. Este último hallazgo sugiere que el pequeño incremento del 1 % en SpO₂ pudiera estar asociado con una activación del sistema simpático, producido por la LF-ThMS en la zona de la médula espinal a nivel del tórax.

Los hallazgos de esta tesis sugieren que el incremento en SpO₂ después de la LF-ThMS, observado por Dominguez-Nicolas y Manjarrez (2020) en pacientes COVID-19 podría explicarse en parte por una pequeña contribución del 1 % en la activación del sistema simpático. En este contexto, es posible que hay otros mecanismos fisiológicos más relevantes por los cuales la LF-ThMS logró inducir el aumento de SpO₂. En este contexto, enseguida se mencionan algunos de los posibles mecanismos que pudieran haber contribuido a elevar la SpO₂ en los pacientes con COVID-19 después de aplicar la LF-ThMS:

1. Interferencia de la hipertermia generada por el dispositivo LF-ThMS con las interacciones virus-proteína huésped.
2. Interferencia del flujo magnético de LF-ThMS con las interacciones eléctricas virus-huésped.
3. Interferencia de la hipertermia LF-ThMS con la respuesta inmune y la actividad del interferón.
4. Interferencia de LF-ThMS en la inflamación y la tormenta de citoquinas

En este sentido, las posibles causas mencionadas sobre el aumento de la SpO₂ refieren a la relación directa de la estimulación con una interferencia de la infección viral o respuesta inmune. Sin embargo, al estudiar el efecto de la LF-ThMS en ratas sanas se pudo determinar que esta estimulación tiene alteraciones inmediatas sobre el incremento de SpO₂ de manera independiente a una relación virus-huésped, pero con una contribución del 1 %. Esto es particularmente relevante, para resaltar el potencial de la terapia LF-ThMS en condiciones respiratorias más allá de la infección por COVID-19, permitiendo una comprensión de que

la utilidad terapéutica de esta técnica y su aplicación en contextos clínicos más amplios solo podría tener un efecto modesto en el incremento de SpO₂.

Así mismo, bajo el conocimiento de que la activación del sistema simpático, conocido por su papel en la regulación de la respuesta de "lucha o huida", puede ocasionar el aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción, broncodilatación, una respuesta de midriasis, entre otras funciones, se plantea que la estimulación magnética torácica dorsal de campo bajo es responsable del aumento modesto del 1 % de la SpO₂ como resultado de una estimulación a nivel del sistema nervioso simpático.

Dicho esto, el monitoreo del aumento de la saturación de oxígeno, de la frecuencia cardíaca y la respuesta de midriasis, son una fuerte herramienta para evaluar la posible estimulación simpática y lograr un mejor entendimiento de la magnitud de los efectos fisiológicos que causa la LF-ThMS en el contexto de la mejora de la SpO₂. Estos resultados abren nuevas perspectivas para el uso de este dispositivo en el área clínica.

13. Conclusión

Una de las funciones del sistema autónomo es ajustar la respiración y la circulación sanguínea de acuerdo con las demandas del cuerpo y las condiciones ambientales, lo que puede influir en la saturación de oxígeno en la sangre. Dicho esto, concluimos que el aumento del área pupilar del 8 %, la frecuencia cardíaca y la SpO₂ del 1% mostrado en las ratas sanas después de la LF-ThMS Real, sería un indicativo de la activación del sistema simpático a causa de dicha estimulación.

El modesto aumento en la SpO₂ del 1 % resultado de la estimulación magnética torácica de campo bajo en las ratas SD no denotaría su potencial uso como terapia para influir en la mejora de la función pulmonar en sujetos sin COVID-19.

14. Bibliografía.

- 1) Cook CM, Thomas AW, Keenlside L, Prato FS. Resting EEG effects during exposure to a pulsed ELF magnetic field. *Bioelectromagnetics*. 2005;26(5).
- 2) Dominguez-Nicolas SM, Manjarrez E. Low-field thoracic magnetic stimulation increases peripheral oxygen saturation levels in coronavirus disease (COVID-19) patients: A single-blind, sham-controlled, crossover study. *Medicine*. 2021;100(40):e27444.
- 3) Fortoul van der Goes TI, Valdez N. Sistema respiratorio. In: Fortoul van der Goes DI, editor. *Histología y biología celular*. 3a ed. McGraw Hill; 2017.
- 4) Tortora GJ. *Introducción al cuerpo humano: fundamentos de anatomía y fisiología*. 9ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2002.
- 5) Barberà J. Estructura y función del aparato respiratorio. In: Fernández-Tresguerres JA, Cachafeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio E, Escriche E, Juliá V, Teruel F, Pardo M, editors. *Fisiología humana*. 5a ed. McGraw Hill; 2020.
- 6) Sistema respiratorio. In: Saavedra J, Domínguez A, editors. *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular*. 2a ed. McGraw Hill; 2014.
- 7) Barman SM. Sistema nervioso autónomo. In: Raff H, Levitzky M, editors. *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. McGraw Hill; 2013.
- 8) Fisiología respiratoria. In: Fox S, editor. *Fisiología humana*. 15a ed. McGraw Hill; 2023.
- 9) Andrade PA, Bertrand NP. FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA: DIFUSIÓN DE GASES. *Neumología Pediátrica*. 2022;17(1):6–8.
- 10) Fisiología respiratoria. In: Fox S, editor. *Fisiología humana*. 14a ed. McGraw Hill; 2017.
- 11) Naureckas ET, Solway J. Alteraciones de la función respiratoria. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 21a ed. McGraw Hill; 2022.
- 12) Fisiología respiratoria. In: Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ, editors. *Ganong Fisiología médica*. 26a ed. McGraw Hill; 2020.
- 13) Escobar Izquierdo A. El binomio pulmón-cerebro. Sus relaciones fisiológicas y fisiopatológicas. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. 2005;18(1):38-42.
- 14) Abara ES, Cepeda SJ. FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA - EL CONTROL DE LA RESPIRACIÓN. *Neumología Pediátrica*. 2022;17(4):117–121.

- 15) Barohn RJ, Engstrom JW. Trastornos del sistema nervioso autónomo. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna. 21a ed. McGraw Hill; 2022.
- 16) Sistema nervioso periférico. In: Afifi AK, Bergman RA, editors. Neuroanatomía Funcional: Texto y Atlas. 3a ed. McGraw Hill; 2021.
- 17) Zayas Guillot JD (2001). Magnetoterapia, su aplicación en la medicina. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 30(4), 263-271.
- 18) Zibecchi CN (1999). Campos magnéticos pulsantes de baja frecuencia. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*.
- 19) Sandyk R (1994). Alzheimer's disease: improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *The International Journal of Neuroscience*, 76(3-4), 185–225.
- 20) Dudchenko MA, Vesel'skiĭ ISh, Shtompel' VIu (1992). Vliianie kompleksnogo lecheniia s primeniem magnitoterapii na sistemnuu gemodinamiku u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa i osteokhondrozom pozvonochnika [The effect of combined treatment with the use of magnetotherapy on the systemic hemodynamics of patients with ischemic heart disease and spinal osteochondrosis]. *Likars'ka sprava*, (5), 40–43.
- 21) Khamaganova IV, Berlin IuV, Volkov VE, Voĭnich ZV, Arutiunova ES (1995). Primenenie impul'snogo magnitnogo polia pri lechenii krasnoi volchanki [The use of a pulsed magnetic field in the treatment of lupus erythematosus]. *Terapevticheskii arkhiv*, 67(10), 84–87.
- 22) Mozhaev GA, Tikhonovskii Iiu (1992). Profilaktika i lechenie gnoĭno-vospalitel'nykh oslozhneniĭ v bronkholegochnoi sistemy pri prodlennoi IVL [The prevention and treatment of suppurative-inflammatory complications in the bronchopulmonary system during prolonged artificial ventilation]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, (4), 47–51.
- 23) Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
- 24) Dabanch J. Emergencia de Sars-Cov-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos [Emerging Sars-Cov-2. Basic information about epidemiology, origin source, structure and pathogenicity of Sars-Cov-2 for clinicians]. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(1):14–19.

- 25) Chica-Meza C, Peña-López LA, Villamarín-Guerrero HF, Moreno-Collazos JE, Rodríguez-Corredor LC, Lozano WM, Vargas-Ordoñez MP. (2020). Cuidado respiratorio en COVID-19 [Respiratory care in Covid-19]. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 20(2).
- 26) Cinesi Gómez P, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Medicina Intensiva*. 2020;44(7):429–438.
- 27) Paul Janssenweg. Manual del Operador: Modelo 7500 Pulsioxímetro Nonin. EE. UU.: Nonin Medical, Inc.; 2021.
- 28) Stone C (2010). Dificultades respiratorias. En: Stone C, Humphries RL (eds.). *Diagnóstico y tratamiento en medicina de urgencias*, 7e. McGraw Hill.
- 29) Baron RM, Massaro AF (2022). Estudio del paciente con enfermedad crítica. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J (eds.). *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 21e. McGraw Hill.

15. Anexos

11.1 Definiciones operacionales

Low-field thoracic magnetic stimulation (LF-ThMS): El dispositivo permite la aplicación de pulsos magnéticos en la región torácica dorsal a una densidad de flujo magnético de baja intensidad en un rango seguro de 10,5 a 13,1 miliTesla (mT) y una frecuencia de 5 Hz.

11.2 Definiciones conceptuales

SpO₂: La Saturación de oxígeno en sangre se utilizará como principal variable estudiada durante la estimulación magnética torácica real y simulada.

FC: La Frecuencia cardíaca o latidos cardiacos por minuto medida en las ratas SD permitió la evaluación de la estimulación simpática respuesta de la LF-ThMS.

*Ambas variables se midieron con el Pulso-oxímetro NONIN 750.

11.3 Descripción de las técnicas de medición de las variables relevantes

Oximetría de pulso

El Pulso-oxímetro NONIN 750 con sensor neonatal permitió la medición no invasiva del porcentaje de saturación de oxígeno (SpO₂) en la sangre capilar de la rata conforme el volumen fluctuaba con cada pulso^{27,28}.

Bajo longitudes de onda de 660 nm, la oxihemoglobina o hemoglobina oxigenada (HbO₂) refleja la luz con mayor eficacia que la desoxihemoglobina y de manera contraria con el espectro infrarrojo (940 nm). El oxímetro pasa estas dos longitudes de onda a través de la pata del roedor con riego sanguíneo y registra la intensidad relativa de la transmisión lumínica y a partir de esta información puede inferirse el porcentaje relativo de la SpO₂²⁹.

11.4 Formatos de captura de datos

Los archivos de las grabaciones de AxoScope fueron extraídos en formato ABF (Axon Binary File Format). Posterior al análisis preliminar en el software MATLAB, los promedios de las variables de cada archivo fueron capturadas en formato. xmlx, así como también los datos referentes al área pupilar de las ratas.