



01674  
19  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**USO DE CAMPOS MAGNÉTICOS FIJOS PARA ESTIMULAR LA  
PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PERROS  
CON DISTEMPER**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA  
SALUD ANIMAL**

**P R E S E N T A**

**MARÍA DE LOURDES PÉREZ LEDESMA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**HÉCTOR SUMANO LÓPEZ**

**COMITÉ TUTORAL**

**TERESA FORTOUL VAN DER GOES**

**ROSALINDA GUEVARA GUZMÁN**

**México, D.F., 2002**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA**

**A Dios, por haberme dado fuerzas y fe en mi misma.**

**A mis padres Evelia y Natividad, por haberme inculcado el valor de ser útil y perseverante en mis metas.**

**A mi esposo Jaime, por todo su apoyo, comprensión y colaboración para realizar mi maestría.**

**".....Hay un momento en la vida en que comprendes que es tiempo de cambiar y que si no lo haces, nada será diferente.**

**Comprendes que si al equivocarte no tienes el coraje de comenzar de nuevo, la vida seguirá sin ti....."**

**Vicky Silvers**

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profunda y sincera gratitud a:

El Dr. Héctor Sumano López asesor principal del presente trabajo por su apoyo y colaboración para la realización del mismo.

Las Doctoras Teresa Fortoul Van Der Goes y Rosalinda Guevara Guzmán, miembros del Comité Tutoral, por su participación en la evaluación y en la revisión del presente estudio.

Los Doctores Lourdes Juárez Mosqueda y Gustavo Adolfo García Sánchez, por su colaboración en la revisión del presente estudio.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la ayuda presentada a través de la beca otorgada (registro No. 138284).

El M. en C. Agustín González Villanueva por su valioso apoyo, conocimientos transmitidos y útiles sugerencias en la realización del presente trabajo.

El M. en C. Jaime Arroyo Ledezma por su apoyo y colaboración en la realización del presente estudio.

El MVZ. Especialista en pequeñas especies Rafael Mercado Ramírez por su amistad y apoyo en la fase experimental del presente estudio.

Al M. en C. Rubén Ramírez Aquino por brindarme su amistad incondicional y su apoyo moral.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A la QBP. Teresa Miranda Ávila y la QFB. Graciela Pérez Almaráz por su comprensión y apoyo.

Al Lic. Humberto Ávila Gómez por su comprensión y apoyo.

Y a todas aquellas personas que amablemente me brindaron su apoyo para alcanzar esta meta.



# CONTENIDO

CAPÍTULO	PÁGINA
Índice de Cuadros	X
Índice de Figuras	XI
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1. Conceptos Pasados y Presentes de Plasticidad Cerebral (PC).	3
2.1.1. Antecedentes	3
2.1.2. Conceptos básicos de PC	4
2.1.3. Papel de los neurotransmisores.	8
2.1.4. Plasticidad en el cerebro maduro.	9
2.1.5. Formación de neuronas en el cerebro adulto.	10
2.1.6. Mecanismos subyacentes a la plasticidad cerebral.	10
2.1.7. Lesiones pre y posnatales.	11
2.2. Campos Magnéticos y Plasticidad del Sistema Nervioso.	11
2.2.1. Magnetismo.	11
2.2.2. Campos magnéticos.	14
2.2.3. Utilización de estimulación magnética transcraneal.	16
2.2.4. Campos magnéticos variables de baja frecuencia (ELFMF).	19
2.2.5. Uso de campos magnéticos en células cromafines.	19
2.2.6. Regeneración de células nerviosas utilizando campos magnéticos.	21
2.3. Lesiones Posmoquillosas.	23
2.3.1. Distemper canino.	23
2.3.2. Infección sistémica.	24
2.3.3. Signos sistémicos.	25
2.3.4. Diagnóstico.	26
2.3.5. Infección del sistema nervioso central.	27
2.3.6. Signos neurológicos.	28
2.3.7. Neuropatología del distemper.	30
2.3.8. Desmielinización aguda y crónica.	30
2.3.8.1. Patogénesis de la desmielinización aguda.	31
2.3.8.1.1. Infección de las células gliales de la sustancia blanca.	31
2.3.8.1.2. Degeneración de oligodendrocitos.	31
2.3.9. Tratamiento y control del distemper canino.	33
2.3.9.1. Tratamiento de sostén.	33
2.3.9.2. Tratamiento neurológico.	34
2.3.10. Control.	34
III. JUSTIFICACIÓN.	35
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	36
4.1. Localización Geográfica del Área de Estudio.	36
4.2. Animales de Experimentación.	36
4.3. Diseño Experimental.	36
4.4. Manejo de los Animales.	37
4.5. Diagnóstico Confirmatorio de Distemper Canino.	38

# CONTENIDO

CAPITULO	PAGINA
4.6. Descripción Físico-Matemática de los Campos Magnéticos.	38
4.7. Variables Evaluadas.	39
4.8. Análisis Estadístico.	40
V. RESULTADOS.	40
VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.	43
VII. LITERATURA CITADA.	61
VIII. ANEXOS.	70

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO	PAGINA
<b>Cuadro 1.</b> Valores morfométricos de células cromafines agregadas con procesos cultivados en presencia o ausencia de NGF y campos magnéticos de baja frecuencia.	70
<b>Cuadro 2.</b> Efectos de un campo magnético de 0.1 mT de varias frecuencias en la regeneración del nervio ciático de la rata.	71
<b>Cuadro 3.</b> Efectos de la exposición de campos magnéticos sinusoidales de 50 Hz en la regeneración del nervio ciático de la rata.	72
<b>Cuadro 4.</b> Regeneración en mm después de tres días de estímulo con campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF) bajo condiciones sin restricción contra restringidos	72
<b>Cuadro 5.</b> Regeneración después de 3 días de estimulación con campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF): orientación horizontal de las espirales contra orientación vertical.	73
<b>Cuadro 6.</b> Lesiones en el SNC provocadas por distemper canino.	74
<b>Cuadro 7.</b> Tratamiento farmacológico recomendado en infecciones respiratorias provocadas por el virus de distemper canino.	75
<b>Cuadro 8.</b> Sistema de graduación utilizado para clasificar a los pacientes caninos afectados por distemper.	76
<b>Cuadro 9.</b> Lineamientos que determinan y aseguran el bienestar animal.	77
<b>Cuadro 10.</b> Características de los pacientes afectados por distemper canino tratados con magnetos fijos.	86
<b>Cuadro 11.</b> Características de los pacientes afectados por distemper canino sin tratamiento con magnetos fijos.	86
<b>Cuadro 12.</b> Grado de severidad de secuelas nerviosas provocadas por distemper canino en pacientes tratados con campos magnéticos fijos al inicio del periodo experimental.	87
<b>Cuadro 13.</b> Grado de severidad de secuelas nerviosas provocadas por distemper canino en pacientes sin tratamiento con campos magnéticos fijos al inicio del periodo experimental.	87
<b>Cuadro 14.</b> Grado de severidad de los signos clínicos provocados por distemper canino en perros tratados con campos magnéticos fijos.	88

# ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PAGINA
<b>Figura 1.</b> Efecto del tratamiento con PEMF sobre la extensión de recuperación en video de 1-5 dedos del pie (tratamiento con PEMF de 1-5 días).	71
<b>Figura 2.</b> Diseminación del virus de distemper canino en el Sistema Nervioso.	73
<b>Figura 3.</b> Áreas del cerebro lesionadas por el distemper canino.	74
<b>Figura 4.</b> Proceso de desmielinización en el distemper canino.	75
<b>Figura 5.</b> Vista de la superficie dorsal del cráneo de un perro. Se muestra la colocación anatómica de los imanes de 2 miliGauss (0.2 microtesia)	78
<b>Figura 6.</b> Colocación de magnetos y sistema cartesiano utilizado para cuantificar el campo magnético de cada pastilla.	79
<b>Figura 7.</b> Medición de las cargas magnéticas de las pastillas utilizando una balanza y un vernier micrométrico.	80
<b>Figura 8.</b> Características magnéticas de cada pastilla utilizada. Al conocer la carga magnética de cada polo en cada una de las pastillas, se puede calcular el campo magnético generado por una pastilla con dos polo N y S o +m y -m.	81
<b>Figura 9.</b> Corte transversal de la cabeza de un perro que muestra la topografía magnética y el sistema cartesiano que valoró el aporte magnético de cada pastilla en cada región de la cabeza.	82
<b>Figura 10.</b> Vista dorsal de la cabeza de un paciente tratado con campos magnéticos fijos.	83
<b>Figura 11.</b> Representación esquemática del corte medio lateral de la cabeza de un paciente. Se muestra la distribución e intensidad de los campos magnéticos generados por las pastillas.	84
<b>Figura 12.</b> Representación esquemática de un corte transversal de la cabeza de un paciente tratado con campos magnéticos fijos. Se muestra la distribución e intensidad magnética generada por las pastillas imantadas.	85
<b>Figura 13.</b> Grado de severidad de dolor en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	88
<b>Figura 14.</b> Grado de severidad de mioclonos en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	89
<b>Figura 15.</b> Reflejos espinales en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	89
<b>Figura 16.</b> Paresia en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	90
<b>Figura 17.</b> Numero mensual promedio de convulsiones en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	90
<b>Figura 18.</b> Duración promedio mensual de convulsiones en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	91
<b>Figura 19.</b> Efecto del tratamiento con campos magnéticos fijos en la marcha de pacientes con secuelas nerviosas provocadas por distemper canino.	91
<b>Figura 20.</b> Cambios de conducta en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	92
<b>Figura 21.</b> Signos vestibulares en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.	92



## RESUMEN

El cerebro dañado tiene la capacidad de recuperarse y reformarse funcionalmente a sí mismo. La formación de dendritas y de nuevas sinapsis se conoce como plasticidad cerebral. La utilización de magnetoterapia en el proceso de regeneración neuronal es un área de intensa investigación; sin embargo, es prácticamente inexistente la aplicación de este tipo de terapias en daños neurológicos causados por virus y esto incluye a los causados por el virus del distemper canino. Así, la finalidad del presente estudio fue evaluar los efectos clínicos e indirectamente los de plasticidad cerebral, resultantes del tratamiento con campos magnéticos fijos en perros con secuelas nerviosas provocadas por el virus del distemper (*Morbillivirus paramixoviridae*) y crear un modelo matemático para definir la dosis de campos magnéticos fijos en pacientes con secuelas nerviosas provocadas por distemper canino. Se utilizaron 28 perros de edades variables con secuelas nerviosas provocadas por el virus del distemper canino. Los perros se asignaron de manera aleatoria a uno de dos grupos: grupo experimental, con aplicación de magnetos fijos (MF, n= 14), mediante la colocación de cinco pastillas imantadas con una dimensión de 6.85 Gcm<sup>3</sup>; distribuidos de la siguiente manera, en el hueso interparietal, en la cresta sagital externa, en el hueso parietal derecho, en el hueso parietal izquierdo y en la sutura interfrontal. Los imanes se mantuvieron colocados permanentemente entre 5 y 10 meses; grupo testigo, sin magnetos (SM, n= 14), ni terapia magnética o farmacológica alguna. Para la evaluación de la severidad de las lesiones neurológicas en los pacientes se elaboró una escala de clasificación. Se asignaron valores de 0 a 3, de acuerdo con la intensidad de los signos de las secuelas nerviosas. Se valoró la conducta, los signos vestibulares, paresia, convulsiones, alteraciones en la marcha, reflejos espinales, mioclono y dolor. Los datos numéricos se analizaron mediante análisis de varianza, según un diseño completamente al azar; para determinar diferencias entre medias de tratamiento se realizó la prueba de comparación de medias de Tukey. Los resultados

mostraron que la intensidad magnética generada por las pastillas fue de uno a tres Gauss, abarcando las áreas cerebrales que controlan las funciones motoras. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el grado de severidad de los reflejos espinales, paresia, alteraciones en la marcha y cambio de conducta. En todos los casos, la aplicación de campos magnéticos fijos provocó mejoría de los pacientes en los signos clínicos mencionados. Sin embargo, no se encontró diferencia ( $P > 0.05$ ) entre tratamientos en el grado de severidad de dolor, mioclonos, número de convulsiones, duración de convulsiones y signos vestibulares. Sin embargo, en el grupo MF, el mioclonos y la duración de las convulsiones mostró reducciones significativas cuando se analizó el grado de severidad en los pacientes al momento de iniciar el tratamiento con respecto al final del mismo. No se detectaron mejorías en el grupo testigo. Se concluye que la aplicación de campos magnéticos fijos a perros con secuelas nerviosas provocadas por distemper canino provoca una disminución en la severidad de los signos clínicos neurológicos relacionados principalmente con las funciones motoras y se postula la aplicación de mayores cargas magnéticas para determinar la relación dosis efecto en futuros estudios.

**Palabras clave:** Campos Magnéticos Fijos, Distemper Canino, Signos Neurológicos.

## ABSTRACT

An injured brain has, to some extent, the capacity to recover and reestablish its functionality. This phenomenon is known as brain plasticity and is brought about by the formation of dendrites and new synapses. The use of magnetic therapy in the process of neuronal regeneration has been investigated widely; nevertheless, the application of this type of therapies in neurological damages caused by virus, including those caused by the virus of canine distemper, is practically nonexistent. Therefore, the purpose of the present study was to evaluate the resulting clinical effects and indirectly assess brain plasticity, derived from the treatment with fixed magnetic fields in dogs with nervous sequels caused by the distemper virus (*Morbillivirus paramixoviridae*). Also a mathematical model was created to define the dose of fixed magnets in patients with nervous sequels caused by distemper. To that end, twenty eight dogs of variable ages, races, males and females suffering nervous sequeli caused by the above mentioned virus, were used. Dogs were randomly assigned to one of the two groups: the experimental one, treated by fixing transcutaneous magnets (MF, n = 14), using five magnetized tablets of  $6.85 \text{ Gcm}^3$ , distributed as follows: in the interparietal bone, in the external sagittal crest, in the right and left parietal bones and in the interfrontal suture: Magnets were ensured in place throughout a time period of 5 to 10 months. A control group remained untreated. The severity of neurological damages in all dogs was classified according to a previous scale using values from 0 to 3, following the intensity of the clinical signs. Behavior, vestibular signs, paresis, spinal convulsions, march alterations, reflections, mioclonus and pain, were thus assessed. Numeric data derived from the above was analyzed by means of an completely random analysis of variance; in order to determine differences between treatment mean values, Tukey test followed. Results showed that magnetic field intensity delivered in the experimental group ranged 1 to 3 Gauss, and these values reached cerebral areas that are related to the control of motor functions. Statistically significant improvements ( $P < 0.05$ ) were observed for spinal reflexes

hyperfunctions, as well as for paresis, walking disabilities and behavioral changes. No differences ( $P > 0.05$ ) were observed between groups when the severity of pain was assessed, neither mioclonus, number of convulsions, duration of convulsions and vestibular signs. Nevertheless MF-treated dogs showed a statistically significant improvement in mioclonus and in the duration of seizures when the degree of severity of these signs was compared at the beginning and at the end of the treatment. These results suggest that fixed magnetic fields delivered transcranially to dogs with central nervous system sequelae caused by distemper, is capable of causing a clinically important reduction in the severity of the neurological signs related mainly to motor functions. Delivery of higher magnetic doses and an study of dose response is here proposed as follow up. from this trial.

**Key words:** Fixed Magnetic Fields, Canine Distemper, Neurological Signs.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. INTRODUCCIÓN.

Se ha documentado que el cerebro dañado tiene la capacidad de recuperarse y reformarse funcionalmente a sí mismo. Desde el siglo XIX se conceptualizó la idea de que el sistema nervioso central (SNC) tenía cierta capacidad de regeneración (Paúl Broca y Fluorens; citado por Velasco, 1999). Paúl Broca y Fluorens fueron los primeros en demostrar la recuperación de funciones después de lesiones cerebrales y explicar la coexistencia de localización y reparación funcional (Velasco, 1999). Sin embargo, hasta los años 50 aproximadamente, existía la idea entre los clínicos de que la falta de capacidad de las neuronas para dividirse suponía la imposibilidad de hacer algo cuando éstas se perdían a consecuencia de una lesión cerebral (Calderón, 1989). A finales de los años 50, se observó que aunque las neuronas no se dividieran, el crecimiento de las dendritas y la formación de nuevas sinapsis daban lugar a lo que se denominó plasticidad cerebral (PC). Los estudios de PC han abierto nuevas perspectivas para la recuperación potencial de funciones cerebrales. Este término implica respuestas constructivas de las neuronas, células gliales, sinapsis y otros elementos como los neuromoduladores y los factores tróficos (Castellanos *et al.*, 1999). Se ha detectado que las ramas terminales de las arborescencias dendríticas se remodelan sin cesar, así como cambia la morfología y función de la glía y las interacciones neurona-glía (Pollock, 1995). En 1960 se detectó que la fisioterapia inducía cambios significativos en la bioquímica, anatomía y electrofisiología cerebrales y se propusieron algunas vías de reparación neuronal (Ruiz, 1994). Sin embargo, aún no se define con claridad la manera en que sucede la recuperación de muchas de las funciones. No obstante, los cambios son fundamentales para la adaptación del organismo lesionado, mediando fenómenos que van desde el aprendizaje hasta la reparación de lesiones (Velasco, 1999). El término PC se aplica en todo el SNC y sistema nervioso periférico (SNP), por lo cual existe la posibilidad de estimular la PC y acelerar la recuperación de pacientes con lesiones del SNC.

El entendimiento de los modelos, mecanismos y relevancia funcional de la plasticidad del SNC, puede conducir al diseño de estrategias eficaces para mejorar el proceso de PC (Ugawa *et al.*, 1995). Se ha identificado ya un factor de crecimiento nervioso denominado "Factor de Crecimiento Neuronal" (NGF) (Castellanos *et al.*, 1999) en el cerebro del ser humano adulto. Al mismo tiempo, han aparecido técnicas no invasivas para estudiar las funciones cerebrales. Como ejemplos se incluyen a la electroencefalografía multicanal (EEG), magnetoencefalografía (MEG), imagen de resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía de emisión de positrones (PET) y estimulación magnética transcraneal (TMS). A través de estas técnicas se ha podido evaluar la PC. Los avances en la PC han abierto nuevos caminos para el estudio de la neurociencia clínica (Cohen *et al.*, 1998.).

A pesar del gran avance de las neurociencias en años recientes, hecho que ha permitido entender cada vez más las enfermedades neurológicas y mejorar los métodos diagnósticos, todavía existen muchas limitaciones en el campo terapéutico.

Resultan de especial importancia algunos estudios publicados en los últimos años, que plantean nuevas oportunidades de tratamiento para los pacientes con afecciones del sistema nervioso. Por otro lado, la enfermedad del distemper canino se considera un modelo adecuado para manipular la plasticidad cerebral ya que es un problema de salud animal insidioso y constante, causada por un virus, el cual es capaz de provocar lesiones neurológicas que en muchas ocasiones son agudas y de sobrevivir imposibilitan al animal llevándolo a tener una calidad de vida deficiente (Greene, 1993). La finalidad del presente estudio fue evaluar los efectos resultantes del tratamiento con imanes fijos adosados al cráneo y crear un modelo matemático para definir la dosis de campos magnéticos fijos en perros con secuelas nerviosas provocadas por distemper.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA.

### 2.1. Conceptos Pasados y Presentes de Plasticidad Cerebral.

#### 2.1.1. Antecedentes.

Resulta procedente definir el concepto en el que se basa la hipótesis de este trabajo esto es, la plasticidad cerebral:

- De acuerdo con Spreen 1984 (citado por Calderón, 1989): Es la capacidad que tiene el SNC para adaptarse o cambiar ante una estimulación ambiental y su habilidad para modificar su propia organización estructural y funcional.
- De acuerdo con Contreras *et al.* (1990), es la capacidad de las redes neuronales para restituir y para generar continuamente procesos mediante ajustes funcionales de adaptación.
- De acuerdo con Cohen *et al.* (1998), es la capacidad de las redes neuronales para restituir y para generar continuamente procesos mediante ajustes funcionales de adaptación.
- De acuerdo con Velasco (1999), el cerebro dañado tiene la capacidad de recuperarse y reformarse funcionalmente a sí mismo.
- Por otra parte, García-Segura *et al.* (1999) menciona que la plasticidad puede expresarse como cambios drásticos en el tipo de transmisor liberado por una neurona.

El término PC describe la habilidad del cerebro para cambiar la plasticidad neuronal, ya que comprende una amplia variedad de fenómenos y mecanismos, incluyendo modificaciones en las características corticales.

Lo que se puede entender de las definiciones de PC es que los organismos tienen la capacidad de adecuar de alguna manera las funciones neurológicas perdidas y que esta capacidad puede ser influenciada mediante procedimientos externos, en particular la fisioterapia (Contreras *et al.*, 1990). Sin embargo, uno de los problemas puntuales de la definición de PC es la medición o caracterización de

fenómenos (Velasco, 1999); esto se debe a diversos factores, entre los que destacan:

- Diferencias en la extensión y severidad de las lesiones entre individuos.
- Falta de una metodología que permita evaluar el progreso de PC sin recurrir a métodos invasivos.
- Incapacidad para distinguir la influencia de métodos externos en la progresión de la PC.

Por lo tanto, la apreciación de que existe una forma de influir en la PC es mediante la evaluación de progreso clínico de los individuos. De tal suerte que, si se desea evaluar la eficiencia de un método o procedimiento sobre la PC, se debe practicar una lesión en el área específica en donde se conozca con precisión que no existe recuperación espontánea (Contreras *et al.*, 1990). No obstante, otra gran corriente de la investigación en neurología puede contribuir al avance de esta disciplina comprendiendo los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la recuperación y promoción de la plasticidad (Calderón, 1989).

### **2.1.2. Conceptos básicos de PC.**

Una lesión directa o indirectamente elimina neuronas, y con ello se disminuyen las sinapsis correspondientes a una o varias funciones de manera parcial o completa (Calderón, 1989). Se postula que durante la PC las neuronas viables, contiguas a la lesión aumentan el número de sus sinapsis, sustituyendo en parte la función de las neuronas afectadas. Esto es, adquieren funciones que no tenían (Calderón, 1989).

La manera en que ocurre la restitución de funciones puede ser únicamente a través del establecimiento de nuevas sinapsis, para lo cual es evidente se de el crecimiento o formación dendrítica de las neuronas sustitutas o bien mediante la aparición de otras neuronas que surjan como entidades sustitutivas a partir de tejidos adyacentes como la neuroglía o la astrogliá (Kempermann, 1998). Sin embargo, la mayoría de los estudios indican que aunque se sustituye la función, la

recuperación del área lesionada es mínima (Calderón, 1989). Se ha demostrado para funciones como aprendizaje y memoria que puede haber restitución de la función con nuevas conexiones sinápticas y extrasinápticas.

Se propone la existencia de neurotrofinas nerviosas como directamente involucradas en esta respuesta (Herkenham, 1987). De las neurotrofinas, el factor de crecimiento neuronal (NGF) es el más conocido y estudiado de los factores tróficos. Actúa en neuronas sensoriales, sinápticas, SNC, neuronas colinérgicas, evitando la apoptosis, cambios degenerativos y promueve el desarrollo neural. En el SNC es producido en condiciones fisiológicas mayoritariamente por las neuronas la síntesis neural del NGF es dependiente de la activación neuronal (Castellanos *et al.*, 1999). No obstante, como es una proteína, aún no se le ha diseñado la forma de administrarla de manera continua a los sitios lesionados dentro del SNC (Contreras *et al.*, 1990).

Algunas evidencias recientes demuestran que ciertos patrones de conexión dentro de la corteza cerebral madura no son estáticos, sino dinámicos por el uso y el almacenamiento de experiencias (García-Segura *et al.*, 1999).

Se considera que la plasticidad puede modificarse por factores ambientales, lo que apoya la idea de que pueden corregirse, hasta cierto grado, algunas lesiones físicas y funcionales dentro del encéfalo (García-Segura *et al.*, 1999). Además los mecanismos de plasticidad cerebral incluyen cambios estructurales neuronales, neuroquímicos, y de receptores. Por consiguiente se considera que es un fenómeno muy complicado para poder ser medido con precisión, ya que sus factores causales son muy numerosos para poderlos individualizar y cuantificar integralmente. Pero es indudable que en la medida que se conozcan mejor sus mecanismos de acción se podrán manipular para desencadenarlos y promoverlos (Calderón, 1989).

Una lesión elimina neuronas que antes competían por blancos sinápticos con las neuronas adyacentes. Se postula que durante la PC las neuronas de las regiones no afectadas forman más conexiones de las que normalmente hubieran llevado a cabo en el caso normal y por lo tanto cubren funciones que antes no

tenían (Kirk, 1994). Por otra parte, la pérdida de neuronas es una consecuencia normal a lo largo de toda la vida; y casi siempre, tal pérdida neuronal se acompaña por crecimiento compensatorio de ramas dendríticas de otras neuronas vecinas. Muchos de estos crecimientos dendríticos invaden los territorios previamente ocupados por neuronas muertas y con esto se forman nuevas sinapsis (Calderón, 1989).

Se ha demostrado que las nuevas asociaciones sinápticas con neuronas nuevas en el cerebro, especialmente donde residen las funciones del aprendizaje y la memoria, pueden ser tomadas como modelos de PC que se realizan por conexiones posiblemente extrasinápticas (Velasco, 1999).

Existen neuronas intermediarias y de asociación, en las cuales existe un receptor o un grupo de receptores, los cuales pueden tener múltiples efectos; ya que el sistema receptor entra en relación con el efector de tal manera que se producen estímulos nerviosos simultáneos (Leslie, 1997). Por lo tanto el sistema nervioso es un elemento funcional, imprescindible pues el estímulo que se aplica puede actuar sobre un punto determinado y el organismo puede responder a este estímulo, debido a que la conducción nerviosa influye relacionando esos dos actos biológicos, unificando un proceso fisiológico (Stevens, 1995).

En términos generales, cuando hay algún estímulo nervioso se produce un flujo de calcio hacia dentro de la terminal axónica, el cual a su vez produce que el disco sináptico se encurve más y la espina dendrítica crezca más gruesa. Esto es seguido por un aumento en la sinapsis y finalmente por la formación de nuevas sinapsis y de espinas dendríticas. Las neuronas contienen proteínas que interactúan cuando son estimuladas para transformar mecánicamente la forma de la célula y que estas interacciones ocurren solamente cuando hay una concentración suficiente de calcio dentro de las células (Calderón, 1989).

El grupo de Kempermann *et al.* (1998; citado por Velasco, 1999) del instituto Salk, coincide, en que una estimulación apropiada aumenta la posibilidad de que la plasticidad cerebral favorezca la rehabilitación, incluso por el posible aumento de la neurogénesis en las regiones comprometidas. Afortunadamente

estudios recientes demuestran la importancia de los factores neurotróficos en la plasticidad sináptica de la memoria, incluidos genes familiares del factor de crecimiento neuronal (NGF) y factores neurotróficos derivados del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NE-3) y neurotrofina-4/5 (NT 4/5) incrementan la eficacia sináptica y por lo tanto, la plasticidad cerebral (Velasco, 1999). La participación de los procesos plásticos del sistema nervioso en la conducta se relaciona con capacidades tales como el aprendizaje o la recuperación de funciones (Contreras *et al.*, 1990): Los procesos plásticos del sistema nervioso lo hacen un tejido dinámico, con expectativas continuas de nuevo crecimiento y establecimiento de nuevos sitios de contacto sináptico. Se han hecho en la actualidad intentos para precisar las características de ese dinamismo neuronal (Velasco, 1999). Hasta ahora, los datos más adelantados son algunos indicios sugerentes de capacidad regenerativa del sistema nervioso que se documentan en la literatura especializada con diversos casos clínicos.

Se han desarrollado métodos para describir la capacidad plástica del SN, algunos de ellos son: 1) Los electrofisiológicos, los cuales permiten estudiar la actividad eléctrica neuronal a través de la implantación de microelectrodos en el cerebro. 2) La de topografía estereotáxica de Horsley y Clarke, aplicada en Medicina humana con fines terapéuticos. Esta técnica consiste en introducir en el Sistema Nervioso Central uno o varios electrodos orientados hacia el punto que se desea estudiar (Ruiz, 1994).

Otro método que se ha utilizado es el "kindling", el cual es un modelo de epilepsia experimental y consiste en la estimulación repetida, eléctrica o química sobre diversas estructuras del sistema límbico que produce un incremento progresivo de su excitabilidad que se propaga a otras regiones del sistema nervioso central hasta culminar en crisis convulsivas generalizadas (Fernández *et al.*, 1996). El incremento progresivo de la excitabilidad neuronal es reflejo de un incremento de la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria y de cambios en las propiedades intrínsecas de las neuronas que están relacionadas directamente con

el efecto de los neurotransmisores liberados (excitatorio o inhibitorio; Gutiérrez, 1998).

### **2.1.3. Papel de los Neurotransmisores.**

Las neurotrofinas son proteínas endógenas y solubles; se encuentran entre las más conservadas evolutivamente y comparten entre sí un 50%-58% de homología secuencial. Estos factores tróficos, estrechamente relacionados de manera estructural y funcional, participan en la regulación de la supervivencia, crecimiento, plasticidad morfológica y síntesis de proteínas para diferentes funciones neuronales (Castellanos *et al.*, 1999).

La capacidad de las neurotrofinas para prevenir la degeneración neuronal y regular el fenotipo de neuronas periféricas y centrales, sugieren su valor como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades neurológicas (Castellanos *et al.*, 1999).

Se piensa que las neurotrofinas actúan como factores derivados de blancos que regulan la supervivencia y diferenciación de las neuronas aferentes. Recientemente, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ha mostrado aumentar rápidamente en la actividad sináptica de neuronas de cultivos de hipocampo por el mejoramiento de respuestas a estímulos excitatorios (Wu *et al.*, 1996).

Por otra parte, la neurotransmisión que se genera en el SNC, es la forma de comunicación principal, por lo que los cambios que regulan o determinan la efectividad de ese proceso definen la plasticidad cerebral y las estructuras que conforman y determinan la funcionalidad entre las múltiples conexiones sinápticas (Bajjalieth y Séller, 1995; Matthews, 1996; Bennett, 1998; Citado por Leff *et al.*, 1999).

Uno de los factores neurotróficos con acciones múltiples en el sistema nervioso central es el factor de crecimiento parecido a insulina tipo I (IGF-I), una

molécula que tiene potentes efectos tróficos sobre las neuronas y la glia en desarrollo y que actúa como neuromodulador en el cerebro adulto.

Nieto-Sampedro (1997) nuevamente sugiere que la principal fuente fisiológica de factores de crecimiento en el SNC son las células gliales, que la plasticidad del SNC, incluyendo el crecimiento axonal y la remodelación sináptica tras una lesión, está protagonizada por conjuntos glía-neurona. La composición celular del tejido glial tiene importancia primordial en el mecanismo de inhibición, determinando la forma de impedir la formación y crecimiento de las neuritas y, por ende, la regeneración. Otro aspecto es la respuesta astrocitaria a las lesiones, ya que los inhibidores endógenos de la división astrocitaria probablemente tienen un papel importante en la regulación de la composición celular del tejido glial, controlando indirectamente la expresión de los inhibidores de la neuritogénesis y, en última instancia, la supervivencia y plasticidad neuronales.

#### **2.1.4. Plasticidad en el cerebro maduro.**

La plasticidad es una característica del cerebro normal en todas las edades. Se sugiere que las ramificaciones dendríticas de las neuronas corticales pueden crecer extensamente, aún en la edad avanzada, asociando dicho crecimiento con un aumento en la extensión de las sinapsis (Calderón *et al.*, 1989).

En un estudio realizado por Carlen *et al.* (1978) empleando la tomografía axial computarizada se observó atrofia cerebral en los cerebros de ocho alcohólicos crónicos. De éstos, los cuatro que entraron en etapa de abstinencia mostraron mejoría funcional y también mostraron una reversión parcial de la atrofia. Los autores sugieren que la recuperación parcial pudo deberse al crecimiento de axones y dendritas de las neuronas que estaban dañadas pero no habían muerto por el empleo de etanol, pues al detenerse la ingesta de alcohol, la síntesis proteica volvió a tomar su ritmo normal. También se consideró que los pacientes volvieron a tener funciones cerebrales que incluyeron no sólo las somáticas y viscerales, sino también las relacionadas con la esfera mental, tales

como la elaboración del pensamiento y abstracción. Estos estudios proveen evidencia morfológica de la plasticidad en el cerebro humano maduro.

#### **2.1.5. Formación de neuronas en el cerebro adulto.**

Nottebohm (1985), demostró que pueden desarrollarse neuronas nuevas en el cerebro adulto de las aves, empleando timidinas tritadas, observó que durante períodos específicos del año se formaban nuevas neuronas en las áreas que controlan el canto en canarios hembras tratados con testosterona y en controles, esto lo llevó a encontrar evidencia de una formación considerable de nuevas neuronas en ambos grupos.

Por otro lado, las fibras nerviosas que contienen noradrenalina se originan principalmente en el locus *coeruleus* y establecen conexiones con amplias regiones de la corteza cerebral y con regiones subcorticales, como el hipocampo, estableciendo una distribución laminar, la evidencia experimental sugiere que este sistema está relacionado con el mantenimiento del nivel de alertamiento. En la asociación que hay entre el estado de alerta y el grado de activación de las neuronas noradrenérgicas del locus *coeruleus*, se ha observado que mientras más alerta está el animal, mayor actividad se registra en las neuronas de esa región (Mason, 1980., Aston J. And Bloom F. 1981; citado por Meneses y Brailowsky, 1995).

Por otra parte, se ha observado que la estimulación sensorial incrementa la actividad de estas neuronas, y este efecto depende del estado conductual del animal, apreciándose una disminución en las respuestas cuando se estimula al animal durante el aseo o durante el sueño, y una activación selectiva por estímulos relevantes (Aston *et al.*, 1994).

#### **2.1.6. Mecanismos subyacentes a la plasticidad cerebral.**

Se sugiere que la recuperación de la función cerebral puede tener una base fisiológica y anatómica, esto fundamentado en la idea de que un nuevo crecimiento neuronal o brote pueda tener el propósito funcional en la recuperación.

Goodman *et al.* (1974) reportaron la aparición de brotes colaterales después de lesiones de la corteza visual unilateral. En sus estudios indican que los brotes en el SNC pueden crecer hacia áreas denervadas parcialmente; aclaran que estos brotes ocurren como respuesta a una lesión y parecen formar una sinapsis viable.

Por otro lado, en el SNC se deben cumplir ciertos criterios para poder decir que existe un nuevo crecimiento funcional. Primeramente, se dice que los brotes deben tener regresión al área original inervada; segundo, estos brotes deben formar conexiones sinápticas funcionales en el área denervada; y tercero, demostrar que la recuperación coincide con la brotación funcional, y finalmente constatar que los nuevos brotes ayudan a reinstalar el déficit original (Calderón *et al.*, 1989).

### **2.1.7. Lesiones pre y posnatales**

La situación durante la vida fetal y en los primeros años de vida es de especial interés, puesto que en ningún otro momento el SNC es tan plástico. El cerebro del embrión está integrado por un número mayor de neuronas, muchas de las cuales morirán antes del nacimiento. Este exceso de neuronas provee opciones que ya no están posteriormente disponibles cuando el SNC ha llegado a la definición final de su población celular. Si se destruye un grupo de neuronas durante el periodo en el cual se está llevando a cabo, la muerte celular, pudiera no haber una disminución en el número total de neuronas en el SNC maduro, pero sí tener un efecto definido en los números de neuronas en regiones definidas (Calderón, 1989).

## **2.2. Campos Magnéticos y Plasticidad del Sistema Nervioso.**

### **2.2.1. Magnetismo.**

Una mirada al pasado del magnetismo nos lleva a la Grecia antigua en el año 600 AC con el conocimiento popular de las famosas piedras cargadas o magnetos que traían de las fronteras de Magnesia y que tenían la propiedad de

atraerse y repelerse entre sí. Estas rocas tienen una variedad particular de magnetita  $Fe_3 O_4$  que en su estado natural es magnética. Posteriormente hacia el 55 AC encontramos en *De Rerum natura* de Lucrecio una descripción de la atracción de estos materiales con el hierro. Plinio discutió después la propiedad que tienen los magnetos de compartir sus propiedades con el hierro o magnetizar y la utilidad de las piedras cargadas en tratamiento de enfermedades por sus virtudes médicas. Es hasta el 1200 DC que se sabe en Europa del uso que hacían los chinos del magnetismo para dirigir sus naves en el mar. Estos usaban el denominado compás o brújula consistente en una aguja de hierro magnetizada. En 1269 sale a la luz la obra *Epístola ad Sygerum de Foucaucourt militem de Magnete*, por Peter Peregrinus of Maricourt en el que se distinguen los dos polos de un magneto, como encontrarlos y la aparición incesante de nuevos y más pequeños magnetos al fragmentar un imán cualquiera. En 1589 Baptista Porta menciona en su *Magiae Naturalis Libri XX* la relación de las piedras cargadas en combinación con la hierba Garlic (*Allium Sativum*) para aliviar ciertos padecimientos en detrimento de la potencia del magneto. Posteriormente Sir Thomas Browne en su *Pseudodoxia Epidémica* conocida como *Vulgar Error*, desmiente los negativos efectos sexuales de esta combinación. Al enfocarse más al tratamiento científico moderno es en 1600 que aparece la obra *De magnete Magneticisque Corporibus et de Magno Magnete Tellure Physiología Nova* conocida como *De Magnete*, escrita por William Gilbert. En este trabajo se especifican por primera vez los distintos métodos para construir armaduras magnéticas en combinación de imanes naturales y artificiales. Esto crea una carrera en el mundo durante casi dos siglos por construir los magnetos más grandes. Fue hasta 1820 que Hans Christian Oersted como profesor de Electricidad, Galvanismo y Magnetismo en la Universidad de Copenhague encuentra una relación entre la desviación de una brújula y un alambre cercano con corriente eléctrica. Hasta entonces la electricidad y el galvanismo estaban relacionados gracias a los trabajos de Galván y Volta en Italia como los descubridores e impulsores de la pila eléctrica. Ese mismo año Biot y Savart

encontraron la relación entre una corriente eléctrica y la repulsión o atracción con uno de los polos del magneto y en Francia André Marie Ampere encontró la atracción y repulsión entre dos cables paralelos con corriente eléctrica. Gracias a los trabajos anteriores de Coulomb en Francia sobre la interacción eléctrica y a los trabajos posteriores de Laplace en el mismo país se completó la ley de fuerzas entre cables con corrientes llamada ley de Biot-Savart-Laplace que es de naturaleza vectorial, es decir, que depende de la orientación y magnitud de los alambres utilizados. Hacia 1831 en Inglaterra Michael Faraday descubrió el fenómeno de inducción magnética moviendo un imán cerca de un circuito cerrado de alambre, generando una corriente eléctrica en él sin el uso de una pila eléctrica y construyendo el primer motor eléctrico. Con estas relaciones entre la electricidad y el magnetismo aparece en la Física de ciencia del electromagnetismo que es completada por el escocés James Clerk Maxwell en 1873 con su *A Treatise on Electricity and Magnetism* y retribuida por el éxito en 1888 cuando en Alemania Hertz corrobora la naturaleza electromagnética de la luz (Wood, 1991).

Con la aparición de la asociación entre electricidad y magnetismo el estudio de los magnetos es reemplazado por los electroimanes grandes embobinados de alambre con fuertes corrientes eléctricas inventados por Joseph Henry que en 1831 logró levantar más de una tonelada de hierro (Andrade, 1974).

El magnetismo es una rama de la Física que ha tomado importancia de manera significativa en nuestra sociedad desde el siglo XIX y su utilidad en los grandes procesos industriales se consolidó durante el siglo posterior. Imanes y bobinas como generadores del magnetismo, se desarrollaron en múltiples formas y aplicaciones; desde los generadores de electricidad que abastecen a las ciudades, así como todos dispositivos electrodomésticos que sostienen la llamada vida moderna (Wood, 1991). Los usos médicos del magnetismo están asociados a los grandes aparatos de resonancia magnética, que permiten de forma sorprendente echar un vistazo al interior del cuerpo humano sin la intervención del más mínimo elemento cortante. Otra consecuencia directa del uso del magnetismo, en nuestros días es el significativo aumento de la precisión del

manejo de instrumentos quirúrgicos en los complicados micro procesos de cirugía. A pesar de estos asombrosos progresos, el magnetismo tiene mucho que dar todavía en los distintos campos de la ciencia y la técnica pues los usos de otros aspectos de este fenómeno han quedado en el olvido, más por modas de investigación que por falta e intención científica (Wood, 1991).

### **2.2.2. Campos magnéticos.**

El concepto de campo magnético apareció con Faraday para dar respuesta a la invisible interacción entre, imanes-imites, corrientes-imites y corrientes-corrientes expuestas en los fenómenos magnéticos conocidos. No se sabía si este agente invisible era materia o energía y Faraday construyó el concepto de líneas de campo para visualizar la distribución espacial e intensidad del campo magnético alrededor de un magneto o una corriente eléctrica, en semejanza a la limadura de hierro que forma "como cabellos" en las proximidades de un imán. Desde entonces las líneas de campo representan localmente la orientación de una pequeña brújula y, el número de éstas que cruzan una superficie imaginaria transversal a ellas, la intensidad del campo magnético. Lo anterior nos indica que por convención internacional en el lugar donde hay más líneas, el campo es más fuerte y donde hay menos líneas, el campo es más débil. Todos los magnetos tienen dos polos magnéticos que se etiquetan con el nombre de polo norte y polo sur por el hecho de que si se les deja orientar libremente un polo apuntara en dirección al polo norte magnético de la Tierra. En Francia a finales del siglo XVIII Coulomb encontró que si se acercan los polos contrarios de dos magnetos, estos se atraen con una fuerza proporcional a sus cargas magnéticas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que los separa. Para diferenciar unos imanes de otros se usa el concepto de carga magnética. Cada polo tiene una determinada carga magnética que es mayor en cuanto más grande sea la fuerza que un imán ejerce sobre otros. Así la ley de fuerzas se escribe  $F = kmM/r^3$ , donde  $k$  es una constante,  $m$  y  $M$  son las cargas magnéticas de ambos polos y  $r^3$  la distancia entre ellos. De esta ley, se define el campo magnético  $H$  como la fuerza

que siente cada unidad de carga magnética distante del polo en  $r^3$  y  $n$  es un vector unitario que asigna orientación radial a  $H$ , o bien  $H = nkM/r^3$  (Feynman y Leighton, 1992).

La anterior ecuación es de naturaleza vectorial, ya que el campo magnético  $H$  depende de la posición del polo, la distancia hasta él y la orientación la determina el vector unitario  $n$ . Al considerar un magneto constituido por dos polos sólo necesitamos las cargas magnéticas y algún lugar en el espacio para obtener el campo magnético en esa región. Dado que los campos magnéticos son vectores necesitamos sumar las aportaciones de ambas cargas y recordar la convención internacional de que la carga magnética en el polo sur es negativa por ello se tiene que:

$H = mD/r^3 (3\cos^2\theta + 1)^{1/2}$ , donde  $m$  es la carga magnética de cada polo,  $D$  es la distancia entre los polos,  $r^3$  es la distancia al centro del imán,  $\theta$  es el ángulo de posición ( $r^3$ ) y el eje de simetría del imán.

Esta relación muestra que el campo magnético de un magneto bipolar cae como el inverso del cubo de la distancia (Feynman y Leighton, 1992).

Por otra parte, si consideramos la fuerza magnética de dos cables paralelos con corriente eléctrica, se tendrá de acuerdo a la ley de Biot-Savart-Laplace:  $F = c i_1 i_2 L / r$ , es decir, donde  $c$  es una constante,  $i_1 L$  son las corrientes en ambos cables y  $r$  la distancia que los separa. Si se considera la fuerza sobre uno de los alambres y la comparamos con su corriente y su longitud, obtendremos otra forma de definir el campo magnético:  $H = F / i_1 L = c i_2 / r$ , es decir que el campo magnético también es la fuerza que siente cada unidad de corriente en cada unidad de longitud de un cable de muestra.

El concepto de campo magnético deja de ser una abstracción misteriosa y en lugar de representar un agente invisible entre corrientes eléctricas y magnetos, se puede normar como una cantidad física convencional al relacionarlo con fuerzas medidas con balanzas o dinamómetros. Se puede resumir que el campo magnético es una fuerza comparada con la carga magnética de un magneto permanente, o bien con la corriente que pasa por una unidad de alambre; es decir,

con la fuerza que siente cada unidad de carga o cada unidad de corriente de alguna muestra de prueba. Se puede decir que una carga magnética  $M$  en presencia de un campo magnético  $H$  sentirá una fuerza  $F = MH$  o que un alambre de longitud  $L$  que lleva una corriente  $I$  sentirá una fuerza  $F = LIH$ , debida a  $H$ .

A diferencia de los campos eléctricos que pueden ser reducidos mediante protecciones aisladoras, no existen barreras para los campos magnéticos (Moulton y Schiffers, 1986).

El campo magnético es una función directa de la intensidad de corriente que fluye por un conductor dado, y decrece con la distancia. Ambos parámetros, corriente y distancia pueden regularse en forma sencilla, pero no siempre es lo más práctico para reducir el campo magnético, ya que el consumo de energía eléctrica crece rápidamente y por tanto deben transportarse mayores cantidades de energía y resulta a veces muy cara la ampliación de los derechos de paso (Moulton y Schiffers, 1986).

Por otro lado, el campo magnético se mide en dos unidades; en el llamado sistema cegesimal es el gauss, abreviado como G, y en el sistema internacional corresponde al tesla (T). El tesla es una unidad de campo magnético 10.000 (diez mil) veces mayor que el gauss. Dada su magnitud, es frecuente la unidad de mili gauss (mG) y el microtesla ( $\mu T$ ) para describir los campos magnéticos asociados a la corriente eléctrica. En forma similar al campo eléctrico, el campo magnético depende de una variable eléctrica y de la distancia. Su magnitud está relacionada directamente con el flujo de corriente (medido en amperios) y decrece también rápidamente con la distancia (Feynman y Lerghon, 1992).

### **2.2.3. Utilización de estimulación magnética transcraneal.**

En estudios de plasticidad cerebral humana han usado estimulación magnética transcraneal (TMS) y discutido su implicación mediante la formulación de estrategias terapéuticas racionales para promover la recuperación de la funciones neurológicas (Ugawa *et al.*, 1995; Cohen *et al.*, 1998).

Se ha utilizado en neurología clínica, aplicándola en sujetos concientes con efectos colaterales mínimos (Kirkcaldie *et al.*, 1997). Se ha empleado para estimular las regiones prefrontal izquierda que muestra baja actividad en los individuos deprimidos. Los resultados clínicos indican beneficios tangibles en el corto plazo en algunos sujetos. Una dosis más alta de liberación de estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia parece producir mayores beneficios. La TMS es una tecnología promisoría. La evidencia indica que puede ser utilizada en el tratamiento de la depresión y en otros desordenes asociados con hipo metabolismo regional. La TMS repetitiva puede proporcionar un tratamiento efectivo, no invasivo y libre de fármacos para la depresión. Además una gran variedad de desordenes pueden ser tratados de manera similar (Kirkcaldie *et al.*, 1997).

La TMS también puede ser aplicada en diferentes patologías para obtener una medida de varios aspectos de la excitabilidad cortical. Estos diferentes paradigmas de la TMS, poseen información acerca de diferentes sistemas neurotransmisores, al mejorar las condiciones de patofisiología y neuropsiquiatría, en el futuro puede ser auxiliar para las intervenciones farmacológicas (Pascual-Leone *et al.*, 1999). Por otro lado la TMS modula la excitabilidad cortical, y dependiendo de los parámetros utilizados hay inhibición o facilitación de la excitabilidad cortical inducida. Estos efectos pueden ser demostrados neurofisiológicamente o por combinación con técnicas de neuroimagen y no quedan totalmente limitados al área cortical blanco del estímulo magnético transcraneal, sin embargo, afecta más a una red neural transinápticamente. La modulación de la excitabilidad cortical pueda ser usada no solo como una herramienta de investigación, sino también como una intervención terapéutica en neurología, psiquiatría y neurorehabilitación (Pascual-Leone *et al.*, 1998). Por otro lado, se han realizado estudios en los cuales observaron la influencia de la frecuencia de estimulación sobre procesos de plasticidad sináptica en el giro dentado de la rata (López *et al.*, 1999).

La TMS puede además incrementar la excitabilidad de la corteza motora en los animales y en el ser humano. Aunque, este efecto es utilizado en aplicaciones específicas, los parámetros capaces para incrementar la excitabilidad cortical podrían ser enfocados a los que son suficientes de inducir convulsiones utilizándolos con precaución (Cohen *et al.*, 1998; Pascual-Leone *et al.*, 1999).

En diversos estudios se han enfocado a la descripción de los diferentes caminos en los cuales la TMS puede ser usada para estudiar los modelos de reorganización y algunos de los mecanismos involucrados en estos cambios. La correlación entre la TMS y los estudios de neuroimagen en animales y humanos están dirigidas hacia cuestiones similares, por lo que ha sido importante identificar en cada situación si la plasticidad juega un papel benéfico o es mal adaptada en términos de compensación funcional (Cohen *et al.*, 1998).

Al aplicar la TMS, un pulso de corriente alto y breve pasa a través de una espiral de alambre. Esta corriente induce un campo magnético con líneas de flujo que corren perpendiculares a la espiral. Un campo eléctrico es inducido en los ángulos correspondientes al campo magnético. En un medio homogéneo, el campo eléctrico provocará corrientes de flujo paralelas al alambre. Cuando esas corrientes se liberan sobre el cuero cabelludo activan estructuras neurales subyacentes (Cohen *et al.*, 1998). La TMS puede ser usada de diferentes formas para estudiar la reorganización en la función cerebral; por ejemplo sobre el cerebelo con un cono doble espiral produce los mismos efectos supresivos en la corteza motora que la estimulación eléctrica, pero con menores molestias, por lo tanto, se cree que este efecto se produce por la activación de ciertas estructuras cerebrales (Ugawa *et al.*, 1995).

La TMS puede ser una herramienta útil para modificar la excitabilidad de la corteza motora del ser humano de forma predecible. En algunos estudios *in vitro*, la estimulación de 1 Hz por aproximadamente 10 minutos, está asociada con el desarrollo homosináptico. Por otra parte se ha reportado que la liberación de 0.9 Hz sobre la corteza motora resulta en un decremento en las amplitudes en los músculos de la mano contralateral donde la estimulación, a índices bajos (0.1 Hz),

no induce cambios. Ambos resultados muestran efectos similares en la estimulación cortical con frecuencias bajas sobre la excitabilidad de los tejidos neurales. El interés es que esta estimulación a baja frecuencia puede contribuir al manejo de los desordenes neurológicos asociados con incrementos en la excitabilidad, inhibición o reducción cortical (Cohen *et al.*, 1998).

#### **2.2.4. Campos magnéticos variables de baja frecuencia (ELFMF).**

Experimentos realizados sugieren que la estimulación con campos magnéticos variables de extrema baja frecuencia (ELFMF), induce transformación morfológica en células cromafines (células endocrinas derivadas de la cresta neural), con el establecimiento de una vía de señalización inducida por la exposición de ELFMF, el mecanismo puede ser el aumento de las corrientes masivas, las cuales, pueden tener relación con el fenotipo diferenciado y secreción potenciada (Drucker-Colin *et al.*, 1994; citado por Castillo, 1999).

En estudios realizados por Drucker y colaboradores (citado por Castillo, 1999), se demostró que en cultivos primarios se pueden modificar el fenotipo de las células de médula suprarrenal, y llegaron a obtener la formación de neuritas emergiendo de éstas células, aplicando pulsos de ELFMF dos horas por la mañana y dos horas por la tarde, durante siete días. Estos investigadores explican que la imagen histológica en estas condiciones muestran neuritas cuantitativas y cualitativamente semejantes a las que obtuvieron agregando al medio de cultivo del factor de crecimiento neuronal (NGF) por un mismo tiempo.

#### **2.2.5. Uso de Campos Magnéticos en Células Cromafines.**

Las células cromafines adrenales son células endocrinas derivadas de la cresta neural y están íntimamente relacionadas a las neuronas simpáticas. Estas células pueden responder al NGF *in vitro* por la expresión de características neurales. El NGF induce la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH). Intentos para inducir el crecimiento de neuritas *in vitro*, incluyen la utilización de campos magnéticos variables. El empleo de campos magnéticos de baja frecuencia (LFM)

es un método no invasivo que ha mostrado producir una variedad de efectos en nervios, músculos y otros tipos celulares (Drucker *et al.*, 1994). De esta manera, estudios realizados en cultivos de células cromafines mostraron que la estimulación con LFM induce cambios fenotípicos en células cromafines, los cuales mostraron ser similares a aquellos obtenidos en presencia de NGF. Se observó que la aplicación de NGF y la estimulación con LFM no produjeron efectos aditivos y el LFM no genera efectos de crecimiento mayores a los obtenidos con NGF (Drucker *et al.*, 1994; Cuadro 1).

Las células cromafines de la médula adrenal son susceptibles a cambios fenotípicos bajo el efecto de varios estímulos. El cambio más interesante es la apariencia de crecimiento de neuritas para las proyecciones citoplasmáticas en estas células o crecimiento de conos en estas extensiones (Feria *et al.*, 1998). En un estudio realizado con ratas recién nacidas, células cromafines fueron cultivadas y sometidas a tratamientos con NGF o ELFMF, con el propósito de comparar sus características histológicas y ultraestructurales. Se observó que el crecimiento de células en presencia de NGF muestra neuritas de proyecciones irregulares, mientras el crecimiento de células y la estimulación por ELFMF mostró extensiones neuríticas más rígidas y prevalencia de filamentos intermedios o microtúbulos. Este estudio mostró que tanto la estimulación con NGF como con ELFMF inducen diferenciación neural en células cromafines de la médula adrenal de ratas recién nacidas, principalmente caracterizada por la formación de extensiones neuríticas, la presencia de conos de crecimiento y la aparición de varicosidades en las neuritas, mostrando una estructura similar a la observada en las fibras monoaminérgicas. Se observó además, que en cultivos de células tratadas con ELFMF, predominan los microtúbulos en las neuritas. En ambos tipos de cultivos, fueron observados conos de crecimiento, filopodias en neuritas terminales y varicosidades en sus proyecciones (Feria *et al.*, 1998).

Los efectos de los campos magnéticos de baja frecuencia extrema (ELFMF) se han estudiado en una amplia variedad de sistemas y tipos de células. Entre las células estudiadas están las células cromafines y las células PC12

derivadas del feocromocitoma. En estas células, se ha demostrado que el ELFMF induce cambios morfológicos y bioquímicos similares a los producidos por el factor de crecimiento neuronal (NGF) y otros factores tróficos. Así pues, se ha demostrado que la diferenciación de las células cromafines de la rata por el NGF o el ELFMF induce cambios significativos en los rangos y niveles de catecolamina. Estos cambios probablemente reflejan el hecho de que las células cromafines se diferencian de una célula de tipo endocrino hacia una célula de tipo neuronal (Verdugo-Díaz *et al.*, 1998).

#### **2.2.6. Regeneración de Células Nerviosas Utilizando Campos Magnéticos.**

La regeneración de nervios periféricos puede ser acelerada por un gran número de agentes químicos y físicos, incluyendo la aplicación de campos eléctricos y magnéticos variables. Clínicamente, el uso de campos electromagnéticos aplicados vía espirales Helmholtz es muy atractivo por que puede ser utilizado de manera no invasiva. Walker *et al.* (1994) en un estudio realizado con ratas Sprague- Dawley, a las cuales se les realizó un corte en el nervio ciático y se les aplicó un campo magnético variable de 0.3 mT con duración de pulsos de 20 ms y una tasa de repetición de 2 Hz, durante 4 horas al día por 43 días, encontraron que la recuperación funcional después de la lesión del nervio ciático es acelerada por el uso de campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF) (Figura 1), y sugieren que este método puede ser empleado clínicamente en el manejo de lesiones nerviosas.

Adicionalmente, la estimulación magnética sobre el cerebelo del ser humano con una espiral doble provoca el mismo efecto supresivo en la corteza motora que la estimulación eléctrica, pero con mayor comodidad (Ugawa *et al.*, 1995).

Por su parte, Byers *et al.* (1998), en un estudio realizado en ratas, con el propósito de determinar si la exposición a campos electromagnéticos influye en la regeneración del nervio facial transectado de la rata, encontraron efectos benéficos de la estimulación electromagnética pulsátil en la regeneración

temprana de este nervio al utilizar una estimulación electromagnética pulsátil de 0.4 militeslas a 120 Hz, por cuatro horas al día, cinco días a la semana por ocho semanas.

Por otro lado, Rusovan *et al.* (1992), al realizar una lesión en el nervio ciático de ratas y emplear campos magnéticos sinusoidales con varias frecuencias, establecieron que los campos magnéticos estimularon la regeneración del nervio ciático y observaron que este efecto fue dependiente de la frecuencia. La máxima estimulación con campos magnéticos sinusoidales de 0.1 mT fue obtenida a 1000 Hz con un incremento en la tasa de regeneración de 24% (Cuadro 2).

De manera similar, Rusovan y Kanje (1991), al estudiar la regeneración de nervios de rata lesionados aplicando estimulación con campos magnéticos sinusoidales a 50 Hz con 0.2 o 0.4 mT, encontraron que la estimulación intermitente (4 h/ día) a 0.2 mT no afectaron la regeneración, mientras la estimulación continua con el mismo campo mejoró la distancia de regeneración evaluadas en los días 1, 2 y 3. La estimulación intermitente con 0.4 mT aumenta las distancias de regeneración en los nervios regenerados a los 3 días. En las ratas expuestas continuamente a 0.4 mT la regeneración fue mayor en todos los grupos (en los días 1, 2, 3, 4, y 6) (Cuadro 3).

De la misma manera, Sissen *et al.* (1989), utilizaron ratas a las que lesionaron en el nervio ciático y aplicaron campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF) de frecuencia de 2 Hz y densidad de flujo magnético de 0.3 mT. Encontraron que un tratamiento de 4 horas al día por 3 a 6 días aumentó la tasa de regeneración del nervio de la rata un 22 %. Observaron que la orientación de las espirales no influyo en el efecto estimuladorio (Cuadro 4 y 5). Asimismo, un tiempo de exposición de 1 hora al día por 10 días fueron igualmente efectivos en la estimulación de la regeneración del nervio. El rango de regeneración de 22 %, es un rango reportado con el tratamiento de hormonas y fármacos. Se sugiere que el PEMF puede afectar la regeneración del nervio por al menos dos mecanismos: en primer lugar, un efecto directo en el crecimiento de las neuritas, las cuales

pueden involucrar cambios de manera local; en segundo lugar, un efecto indirecto el cual puede ser una estimulación general y procesos de crecimiento (Sisken *et al.*, 1989).

Por su parte Byers *et al.* (1998), en un estudio realizado con el propósito de determinar si la exposición a campos electromagnéticos influye en la regeneración del nervio facial transectado de la rata, establecieron que la estimulación electromagnética pulsátil mejora la regeneración temprana del nervio facial transectado de la rata. Sin embargo no determinaron si la frecuencia del pulso o el tipo de onda marcan alguna diferencia.

Por otra parte, Rosen y Lubowsky (1987), en un estudio realizado con gatos, aplicando un campo magnético de 1200-G, demostraron que el uso de este campo magnético fuerte estático influye en la función sináptica central. Aunque la alteración en la disponibilidad de calcio en la sinapsis puede explicar este fenómeno, existe poca evidencia para establecer relaciones causales. Los autores mencionan que se requieren estudios a nivel celular para clarificar los mecanismos de interacción entre los campos magnéticos y función sináptica.

## **2.3. Lesiones posmoquillosas.**

### **2.3.1. Distemper Canino.**

El virus de moquillo pertenece al género *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae* y se relaciona con el virus del sarampión y el de fiebre aftosa (Greene, 1993).

Es altamente infeccioso en perros y otros carnívoros como leopardos, jaguares, pumas, leones con excepción de los gatos. Normalmente causa una enfermedad aguda, sistémica autolimitada, pero en algunos perros invade el SNC, originando encefalitis (Fenner, 1992). Es una enfermedad desmielinizante (Zurbriggen *et al.*, 1995a). El curso y las características clínicas de la enfermedad fueron descritas por primera vez por Edward Jenner en 1809 y su etiología vírica se demostró en 1909 (Fenner, 1992). Se ha demostrado que el virus del distemper

canino (VDC) persiste en el sistema nervioso central (SNC), pero los mecanismos de persistencia son poco conocidos, en los cuales intervienen; una insuficiente respuesta inmune antiviral, la superficie del antígeno de VDC modificada o reducida (Zurbriggen *et al.*, 1995a). La inflamación y la actividad viral son restringidas a ciertas lesiones; simultáneamente con esta respuesta inmune antiviral efectiva, el VDC continúa replicándose y esparciéndose en los astrocitos y otras áreas del cerebro sin mostrar una respuesta inflamatoria (Zurbriggen *et al.*, 1995b). La desmielinización en la infección por VDC se considera un modelo animal para la enfermedad neurológica asociada con *paramixovirus* en el ser humano. La infección de los oligodendrocitos no es aparente en el distemper. Los astrocitos, en lugar de los oligodendrocitos parecen ser el blanco del VDC (Zurbriggen y Vandeveld, 1983).

### **2.3.2. Infección sistémica.**

Durante una exposición natural la diseminación del virus de moquillo es por aerosoles y contacto con el epitelio del tracto respiratorio superior. A las 24 horas se multiplica en macrófagos tisulares y se distribuye por estas células, vía linfática local a tonsilas y ganglios linfáticos bronquiales. Dos o cuatro días posinoculación, el número de virus aumenta en tonsilas y ganglios linfáticos bronquiales y retrofaríngeos, encontrándose células mononucleares infectadas con moquillo en menor cantidad en otros órganos linfoides. De los cuatro a seis días posinoculación viral, la multiplicación ocurre dentro de los folículos linfoides del bazo, lámina propia de estómago e intestino delgado, ganglios linfáticos mesentéricos y células de Kupffer en el hígado. La diseminación del virus por proliferación en órganos linfoides corresponde al aumento inicial de la temperatura corporal y leucopenia, que primero es una linfopenia por daño viral tanto a los linfocitos T como a los B (Sherding, 1997; Greene, 1993).

Se presenta diseminación posterior del virus al epitelio y tejidos del SNC a los ocho o nueve días posinoculación y tal vez sea por vía hematogena, como una viremia que depende del estado inmune celular y humoral del perro. En el día

14 posinoculación, los animales con títulos adecuados de anticuerpos para virus de moquillo y buena citotoxicidad celular eliminan el virus de la mayoría de los tejidos y no muestran signos clínicos de la enfermedad. Los anticuerpos específicos IgG virus de moquillo son efectivos en la neutralización extracelular del virus, así como en la inhibición de la diseminación intercelular (Greene, 1993).

Los perros con niveles intermedios de respuesta inmune celular, con atraso de títulos de anticuerpos de los nueve a los catorce días posinoculación padecen diseminación del virus a los tejidos epiteliales. Los signos clínicos que desarrollan se resuelven con el tiempo al aumentar los títulos de anticuerpos. El virus se elimina de la mayoría de los tejidos corporales cuando aumenta el título de anticuerpos, pero persiste por periodos largos en neuronas y tegumentos, como los cojinetes plantares. La diseminación y persistencia del virus en estos tejidos puede causar los signos en SNC posteriores y la hiperqueratosis digital (cojinetes duros) que se presentan en algunos perros (Sherding, 1997; Greene, 1993).

En los perros con un estado inmunodeficiente, a los nueve a catorce días posinoculación, el virus se disemina en muchos tejidos, entre ellos piel, glándulas endocrinas y exocrinas, epitelio gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. Los signos clínicos de la enfermedad en estos perros suelen ser drásticos y muy graves (Greene, 1993).

### **2.3.3. Signos sistémicos.**

Los signos clínicos varían y dependen de la virulencia, condiciones ambientales, edad del huésped y su estado inmune; ya que tal vez, del 50% al 70% de las infecciones por moquillo son subclínicas. Por otra parte, también son frecuentes las formas benignas de la enfermedad con signos de indiferencia, fiebre e infecciones de tracto respiratorio superior. Hay secreciones oculonasales bilaterales, de serosas a mucopurulentas, disnea y tos. Además, los perros pueden desarrollar signos clínicos poco específicos. La queratoconjuntivitis seca se puede presentar después de las infecciones subclínicas o sistémicas en los

perros (Greene, 1993). También se reporta anosmia persistente como secuela en los perros que se recuperan de la enfermedad (Greene, 1993; Stefano, 1990).

El DC generalizado grave que se reconoce más a menudo y ataca a perros de cualquier edad con un deficiente estado inmune, pero es más habitual en animales sin vacunar, cachorros de 12 a 16 semanas de edad ya sin la inmunidad materna o perros jóvenes que no reciben concentraciones adecuadas de anticuerpos maternos. Después de la depresión y la anorexia hay vómito, que no se relaciona con la comida, más tarde diarrea que va de líquida a tener sangre y moco. Los animales pueden morir en forma repentina por la enfermedad sistémica, pero en muchos casos un tratamiento adecuado reduce el índice de mortalidad (Greene, 1993).

#### **2.3.4. Diagnóstico.**

El diagnóstico casi siempre depende de los signos clínicos peculiares en un perro joven entre 2 y 4 meses que tienen antecedentes de vacunaciones inadecuadas y de exposición al virus (Sherding, 1997; Greene, 1993).

En casos sospechosos son útiles:

- Biometría hemática completa para evaluar respuesta de leucocitos
- Radiografías del tórax para evaluar la presencia de neumonía

En perros que presentan con enfermedad neurológica, la cual se sospecha que se debe al CDV; es recomendable realizar análisis de:

- Líquido Cefalorraquídeo (LCR), se evalúan proteínas y se hace un conteo celular (principalmente de linfocitos).

- Virología ayuda a confirmar el diagnóstico.

Detección de cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos en células de sangre periférica (linfocitos).

- Demostración de antígeno viral por inmunofluorescencia en células sanguíneas, LCR, muestras de citología o de tejidos congelados.

- Aislamiento viral, es difícil y costoso, se realiza preferentemente en tejidos *postmortem*.

- Serología:

La demostración de títulos crecientes de anticuerpos neutralizantes séricos o un título positivo de IgM específica de CDV sugiere el diagnóstico de infección por CDV reciente, pero no lo confirma (Sherding, 1997; Greene, 1993).

El sistema de diagnóstico más útil consiste en la demostración, mediante inmunofluorescencia, del antígeno en frotis de células de la conjuntiva o pulmón, estómago, intestino y vejiga (*posmortem*) (Fenner, 1992).

### 2.3.5. Infección del sistema nervioso central.

La diseminación del virus al sistema nervioso central depende del grado de la respuesta inmune sistémica del huésped. Los anticuerpos antivirales y el resultante depósito de complejos inmunes facilitan la diseminación del virus al epitelio vascular en el SNC. El virus, ya sea libre o relacionado con plaquetas y leucocitos, entra a células endoteliales vasculares en meninges. El antígeno viral se detecta primero en los capilares del sistema nervioso, endotelio venular y procesos astrocíticos perivasculares. De estos sitios, los virus, libres o ligados a leucocitos, pueden entrar al líquido cefalorraquídeo (LCR), donde se diseminan a las estructuras periventriculares y supiales. La diseminación del virus por medio de LCR quizá explica la distribución frecuente de las lesiones en áreas subependimales como corteza cerebral (Figura 2). Por otra parte se han demostrado áreas de permeabilidad selectiva a las tinciones en el encéfalo, tales como el *tuber cinereum* y el área postrema (Jubb, 1990) y nervios ópticos, velo medular rostral, pedúnculos cerebrales y médula espinal (Appel *et al.*, 1970; Greene, 1993).

Las lesiones iniciales en la sustancia blanca son el resultado de la replicación viral en las células gliales pero no son inflamatorias. Estas lesiones se caracterizan por desmielinización y ocurren en sitios específicos, tales como el cerebelo, sistema óptico y médula espinal. La inflamación en las lesiones desmielinizantes durante la enfermedad crónica conduce a posteriores daños de la sustancia blanca (Appel *et al.*, 1970; Tipold *et al.*, 1992).

El tipo de lesiones que se producen en el curso de la infección dentro del SNC depende de numerosos factores, que incluyen edad e inmunocompetencia del huésped, tiempo de exposición y propiedades neurotropas e inmunosupresoras del virus (Appel *et al.*, 1970). Tanto la encefalitis aguda o crónica se pueden presentar de manera independiente o bien las lesiones de fase aguda progresan a la forma crónica en los animales que sobreviven (Greene, 1993).

La diseminación viral a través del SNC se extiende por la tardanza en la respuesta del huésped al virus, entonces el daño es amplio. El antígeno viral no se detecta en el SNC de perros que se recuperan o padecen deficiencias neurológicas estáticas, pero persiste en los que sufren encefalitis progresiva crónica (Greene, 1993).

#### **2.3.6. Signos neurológicos.**

Estas manifestaciones suelen empezar una a tres semanas después de que el animal se recupera de la enfermedad sistémica; sin embargo, no hay forma de predecir cual va a desarrollar afecciones neurológicas; no obstante y sólo con bases empíricas, ciertos rasgos de enfermedad sistémica anuncian la incidencia de las secuelas neurológicas. La dermatitis impetiginosa en cachorros rara vez se relaciona con la enfermedad de SNC, mientras que los perros que padecen hiperqueratosis nasal y digital por lo general sufren varias complicaciones neurológicas. Además, sean agudos o crónicos, los signos neurológicos progresan en forma típica. Reportándose en perros recaídas crónicas de deterioro neurológico con recuperaciones intermitentes y un episodio agudo posterior de disfunción neurológica (Greene, 1993).

Cualquier región del SNC puede afectarse por el virus del moquillo. Es típica la afección difusa o multifocal del SNC y los signos pueden ocurrir durante, después o en ausencia de signos multisistémicos (Sherding, 1997).

Las complicaciones neurológicas conciernen al pronóstico y recuperación de la enfermedad, ya que los signos neurológicos varían de acuerdo al área del

SNC que se afecta. La hiperestésia y la rigidez cervical resultan de la inflamación de las meninges. Crisis convulsivas, signos cerebelosos y vestibulares, paraparesia, tetraparesia con ataxia sensorial y mioclono, son frecuentes. Las convulsiones pueden ser de cualquier tipo, y depende de la región del cerebro anterior que dañe el virus, como la crisis de masticación que a menudo se desarrolla en perros con polioencefalomalasia del lóbulo temporal. Sin embargo, las lesiones por otras causas en la misma región producen signos similares (Greene, 1993).

La encefalitis aguda predominante destruye la sustancia gris (neuronas), en tanto que la encefalomiелitis no supurativa subaguda o crónica afecta en particular la sustancia blanca (desmielización). En algunos perros la afección del SNC puede ocurrir como la única manifestación aparente de infección (Sherding, 1997). Por ejemplo en la afección del cerebro medio y cerebelo se presentan signos como ataxia y anormalidades de la marcha; si hay encefalitis aguda se presentan convulsiones generalizadas, movimientos mandibulares conocidos como masticando chicle, marcha anormal, caminar en círculos, cambios de comportamiento, mioclonos; y si se encuentra afectada la médula espinal se presentarían alteraciones de la marcha, reflejos espinales anormales, paresia y propiocepción anormal (Cuadro 6).

El mioclono, el cual es una contractura involuntaria de los músculos en forma simultánea, puede presentarse sin otros signos neurológicos y refleja irritación local de las neuronas motoras inferiores. Las contracciones rítmicas se presentan mientras el perro está despierto o, muchas veces mientras duerme. Los mecanismos neuronales para que se origine el mioclono son irritación local de las neuronas motoras inferiores de la médula espinal o núcleos nerviosos craneales (Greene, 1993).

En general las áreas del cerebro lesionadas son el lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo posterior, surco cerebral lateral, lóbulo occipital, el cerebelo, tronco encefálico y en especial el área motora (Sherding, 1997; Figura 3).

### **2.3.7. Neuropatología del distemper.**

La variabilidad de la neuropatología es amplia debido a la evolución de las lesiones cuando la enfermedad progresa. En la mayoría del distemper espontáneo así como en estudios experimentales, las cepas llamadas desmielinizantes, tales como la R252 y la A75/17, el virus causa lesiones multifocales en la sustancia blanca así como en la gris del SNC. En la sustancia gris, las neuronas infectadas con VDC pueden conducir a necrosis neural y después polioencefalomalacia. Está ampliamente demostrado que las lesiones de la materia blanca son caracterizadas por pérdida selectiva de vainas de mielina. Por lo tanto, la patogénesis de la desmielinización y las lesiones que se provocan no son sólo responsables de varios signos neurológicos severos (Vandeveldel y Zurbriggen, 1995). La desmielinización es evidente alrededor de 21 a 24 días después de la infección (De Lahunta, 1995).

### **2.3.8. Desmielinización aguda y crónica.**

Estudios patogénicos consideran una etapa crónica y aguda en el desarrollo de la desmielinización inducida por el VDC. Las lesiones desmielinizantes iniciales ocurren alrededor de las 3 semanas y se desarrollan durante un periodo de inmunosupresión masiva, en ausencia de una respuesta inmune inflamatoria local (Vandeveldel y Zurbriggen, 1995). Dependiendo del grado y rapidez de la recuperación inmune, el animal puede morir rápidamente o puede recuperarse después de desarrollar una enfermedad subclínica leve o constante (De Lahunta, 1995). Un número intermedio de animales se recuperan lentamente o parcialmente y tienden a desarrollar una enfermedad crónica o constante relacionada con la progresión de las lesiones desmielinizantes como un resultado de reacciones inmunopatológicas (Vandeveldel y Zurbriggen, 1995).

### **2.3.8.1. Patogénesis de la desmielinización aguda.**

#### **2.3.8.1.1. Infección de las células gliales de la sustancia blanca.**

Las lesiones iniciales en la mielina se desarrollan durante un periodo de inmunosupresión severa y no presentan inflamación. Varios estudios inmunocitoquímicos recientes en los trabajos de hibridación *in situ* experimental y espontáneo han mostrado claramente que la desmielinización coincide con la replicación del VDC en las células gliales de la sustancia blanca. La explicación obvia para el fenómeno de desmielinización puede ser la infección de los oligodendrocitos, los cuales son las células productoras de mielina (Figura 4). Por otra parte se ha demostrado que la mayoría de las células infectadas son los astrocitos; estudios por microscopía electrónica muestran que la infección oligodendroglial es poco frecuente. Por técnicas de hibridación *In situ*, se estableció que los oligodendrocitos en cultivos de cerebro infectados con VDC contienen RNAm de VDC correspondiente a todos los genes virales, a pesar del hecho del que estas células no producen proteína viral. Estos estudios demuestran que el VDC causa una infección restringida del oligodendrocito, lo cual puede provocar el fenómeno de desmielinización (Vandeveldel y Zurbriggen, 1995).

#### **2.3.8.1.2. Degeneración de oligodendrocitos.**

La proliferación y diferenciación de los oligodendrocitos es un proceso complejo que implica una gran variedad de moléculas que interaccionan según un programa específico de desarrollo. Los oligodendrocitos, no sólo son las células encargadas de mielinizar axones en el SNC, sino que también participan activamente en diversos procesos, incluidas las respuestas inmunológicas intracerebrales mediadas en parte, a través de receptores de citoquinas presentes en la superficie de estas células.

Por otro lado, el VDC virulento en los cultivos de células de cerebro canino (DBCC) causan una infección no citolítica, la cual alcanza confluencia a alrededor de tres semanas posinfección; entre 20 y 30 días posinfección. Estudios

ultraestructurales revelan una microvacuolación, pérdida de organelos y una degeneración de oligodendrocitos. Los cambios ultraestructurales son precedidos por una disfunción metabólica de estas células, se ha observado que la actividad de sulfotransferasa, una enzima específica de los oligodendrocitos, disminuye notablemente, en etapa temprana, después de la infección. Cambios similares de los oligodendrocitos han sido también descritos en lesiones de desmielinización *in vivo*. La degeneración de los oligodendrocitos es el resultado directo de la infección restringida de VDC (Higgins *et al.*, 1989; Vandeveld y Zurbriggen, 1995).

En un estudio realizado por Botteron *et al.* (1992), demostraron que en la infección por DC existe un complejo inmunológico a nivel de los procesos celulares que induce degeneración oligodendroglial en cultivos de células cerebrales particularmente demostrando que los macrófagos estimulados actúan como células efectoras liberando factores tóxicos.

Por otra parte en un experimento en el cual infectaron con el VDC células gliales en cultivos celulares *in vitro*, mezclados de cerebros de perro y ratón neonatos, examinándolos por medio de técnicas inmunohistoquímicas, demostraron que células marcadas astrogliales y oligodendrogliales específicas, observaron pérdidas de los procesos celulares y necrosis celular. No se observó fusión entre oligodendrocitos en contraste con los cultivos caninos los oligodendrocitos de ratón permanecieron relativamente sin afectarse por la infección (Zurbriggen y Vandeveld, 1983). En otro estudio realizado con cultivos celulares de cerebro de perro infectado con el VDC y examinados ultraestructuralmente, encontrando cambios en los astrocitos y macrófagos cerebrales, la infección de los oligodendrocitos raramente vista, sin embargo su actividad disminuyó marcadamente, concluyendo que hay degeneración de oligodendrocitos y a su vez desmielinización que se produce no es debida directamente a la interacción virus-oligodendrocito, si no que es debida a los eventos inducidos por el VDC en otras células gliales (Gius *et al.*, 1990).

En cultivos de cerebro de canidos neonatos se ha encontrado que las células oligodendrogiales presentan cambios que conducen a la necrosis de la célula; sin embargo se ha demostrado que el virus de DC afecta menos a los cerebros de ratón, a pesar de ser susceptible, ya que no se observa desmielinización (Zurbriggen y Vandeveld, 1983).

### **2.3.9. Tratamiento y control del distemper canino.**

#### **2.3.9.1. Tratamiento de sostén.**

Pese a los grandes avances de investigación en distemper canino, se registran pocos cambios en las recomendaciones terapéuticas. Aunque el tratamiento no es específico, con frecuencia se obtienen beneficios que reducen la mortalidad y la única razón para rehusar el tratamiento inicial, ante la insistencia del dueño, son los signos neurológicos incompatibles con la vida. Aun sin tales signos, siempre se debe prevenir al dueño de las secuelas neurológicas que ocurren más tarde. La recuperación espontánea se observa en muchos perros con manejo sintomático de distemper sistémico no nervioso y otorga créditos inapropiados a ciertos regímenes; sin embargo, a diferencia de los signos sistémicos, los neurológicos en sí mismos, por lo general no son reversibles y a menudo son progresivos (Sherding, 1997; Greene, 1993).

Los perros con infecciones respiratorias superiores se deben mantener limpios, calientes y fuera de corrientes de aire; han de limpiarse las secreciones oculonasales. La neumonía con frecuencia se complica con infecciones bacterianas secundarias, por lo común por *Bordetella bronchiseptica* que requiere antibióticos de amplio espectro (Cuadro 7). Si hay vómito y diarrea no se administra agua ni comida, se administran soluciones isotónicas poliónicas. También el tratamiento se apoya con vitamina B para reemplazar la que se pierde por la anorexia y la diuresis, además de que estimula el apetito en forma no específica (Greene, 1993).

### **2.3.9.2. Tratamiento neurológico.**

El tratamiento de los trastornos neurológicos es menos gratificante, ya que la encefalitis multifocal es progresiva y conduce a tetraplejía, semicoma e incapacidad, por lo que se recomienda la eutanasia. A pesar del tratamiento ineficaz los perros no se sacrifican a menos que los signos progresen o cuando resulten incompatibles con la vida. Puede haber signos neurológicos de cojera, variables o temporales, en algunos perros con dosis de dexametasona que se aplica para evitar el edema de SNC (Greene, 1993).

Las crisis convulsivas, mioclonos o la neuritis óptica son tres manifestaciones neurológicas. El mioclono es intratable e irreversible, se han intentado muchas formas de tratamiento sin éxito. Se recomiendan anticonvulsivos después de iniciada la enfermedad sistémica y antes de que comiencen las crisis, aunque no se cuenta con evidencia de que estos medicamentos prevengan la entrada del virus al SNC; sin embargo, suprimen los focos de irritación causantes de los ataques y además previenen los circuitos que se habían establecido y causaban las crisis. El tratamiento con glucocorticoides en dosis antiinflamatorias alcanzan éxito variable para controlar ceguera y dilatación pupilar por neuritis óptica (Sherding, 1997; Greene, 1993).

### **2.3.10. Control.**

La primera fuente de infección es el perro enfermo, por lo que se segrega de los animales sanos, ya que eliminan el virus en secreciones una o dos semanas después de la enfermedad sistémica aguda y los que se recuperan de la enfermedad sistémica o con signos neurológicos posteriores todavía eliminan el virus (Greene, 1993). En general el virus de distemper es muy susceptible a los desinfectantes comunes, por lo que se recomienda desinfectar las áreas donde se encuentran los perros que están infectados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III. JUSTIFICACIÓN.

El virus del DC produce lesiones cerebrales permanentes, ya que estas no remiten ni mejoran de manera espontánea en ningún caso; incluyéndose aquellas lesiones de desmielinización. Por lo tanto, es factible considerar a los animales que sobreviven a la enfermedad y que quedan con trastornos nerviosos, como modelos para ensayos clínicos y de evaluación de los alcances de la terapia con microteslas

Uno de los problemas en la evaluación de la eficacia de los tratamientos neuronales o del SNC con campos magnéticos es la deficiente caracterización del estímulo magnético y su posible influencia en los diferentes niveles cerebrales. Así, que el tomar el modelo de DC canino para evaluar las mejoras clínicas que puede inducir el tratamiento con campos magnéticos fijos bien definidos. Se pretende que este trabajo pueda sentar las bases para el uso correcto de este método, así como la evaluación de su posible eficacia.

En la actualidad el uso de la estimulación magnética en la modulación del sistema nervioso central puede constituir una parte importante de la medicina alternativa debido a que posiblemente, sea de gran utilidad para mejorar las técnicas curativas tradicionales; ya que el sistema nervioso por su parte, pone en comunicación todos los órganos del cuerpo. Con base en lo anterior se planteó la siguiente hipótesis: la aplicación de campos magnéticos fijos transcraneales, mejorará los signos clínicos de las lesiones nerviosas ocasionadas por el distemper canino.

## **IV. MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **4.1. Localización geográfica del área de estudio.**

El estudio se llevó a cabo en la ciudad de México. Geográficamente se localiza al norte a 19° 36', al sur 19° 03' de latitud norte; al este 98° 57', al oeste 99° 22' de longitud oeste. El clima predominante es templado subhúmedo con lluvias en verano. Con precipitación pluvial anual de 800 a 1 200 mm. A una altura de 2800 msnm, con temperatura media anual de 21°C.

### **4.2. Animales de experimentación.**

Se utilizaron 28 perros, 17 hembras y 11 machos de razas y edades variables. A todos los animales se les realizó un diagnóstico confirmatorio para DC. Las pruebas confirmatorias fueron la detección de cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos en células conjuntivales y la detección por inmunofluorescencia. Todos los animales presentaron secuelas nerviosas de diferentes grados. El intervalo mínimo de tiempo desde la presentación de signos clínicos de la enfermedad hasta la inclusión en el experimento fue de 3 meses, pero no más de 6 meses. Ningún animal estaba bajo tratamiento médico y al examen clínico no presentaron ninguna otra condición asociada.

### **4.3. Diseño experimental.**

Como criterio de inclusión y exclusión, se evitó integrar al experimento pacientes con diagnóstico fatal (moribundos) y se integraron al experimento animales con secuelas nerviosas definidas y con diagnóstico confirmatorio de distemper. Los perros se asignaron de manera aleatoria a uno de dos grupos. Grupo experimental, con aplicación de magnetos fijos transcutáneos (MF, n= 14), mediante la colocación de cinco imanes de 2 miliGauss (0.2 microteslas) cada uno, distribuidos de la siguiente manera: en el hueso interparietal, en la cresta sagital externa, en el hueso parietal derecho, en el hueso parietal izquierdo y en la sutura interfrontal (Figura 5). Los imanes se mantuvieron colocados

permanentemente entre 5 y 10 meses, de acuerdo con el inicio del tratamiento y según cada caso. Grupo testigo, sin magnetos (SM, n= 14), ni terapia magnética o farmacológica alguna, se les colocaron placas plásticas en las mismas áreas craneales que al grupo experimental. El experimento se realizó entre los meses de marzo de 2000 a enero de 2001. Para la evaluación de la severidad de las lesiones neurológicas de los pacientes se elaboró una escala de clasificación. Se tomó como base información obtenida de la literatura (Cuadro 8). Se asignaron valores de 0 a 3, de acuerdo a la intensidad de los signos de secuelas nerviosas.

#### 4.4. Manejo de los animales.

Dentro de las responsabilidades que se adquirieron al usar los sujetos experimentales estuvo la de producirles la menor molestia o dolor durante el periodo experimental, considerando siempre que mientras no existiera evidencia en contra, todo aquello que produjera dolor en los seres humanos puede producirlo en los animales (Lab. Anim. Science, 1990, citado por Hernández, 1994). Los pacientes permanecieron con sus propietarios.

Los animales se mantuvieron en condiciones similares, se explicó a cada propietario el tratamiento y manejo que se realizaría en los pacientes. Por lo que se llevaron a cabo los siguientes lineamientos.

Se identificaron los pacientes de acuerdo con su nombre y el del propietario. Se sugirió alojamiento de acuerdo con la vida normal de cada perro y con sus costumbres habituales; se administró una dieta con base en alimento comercial para perro y se ofreció de acuerdo a lo recomendado por el fabricante; el consumo de agua fue *ad libitum*. No se aplicó ningún biológico ó fármaco. Los animales que mostraron una complicación de signos y sufrían en exceso se les realizó eutanasia (Cuadro 9).

Antes de iniciar el tratamiento, se realizó una exploración neurológica básica a cada paciente de acuerdo con lo establecido por Chrisman *et al.* (1995), Lorenz (1990) y Chandler (1986), esto con el fin de clasificar las lesiones neurológicas inducidas por el distemper. Los pacientes se clasificaron de acuerdo

a la escala descrita anteriormente; se valoró la conducta, los signos vestibulares, paresía, convulsiones, alteraciones en la marcha, reflejos espinales, mioclono y dolor.

Se indicó a los propietarios que realizaran semanalmente un reporte de los cambios observados en el paciente. Conjuntamente, se llevaron a cabo evaluaciones mensuales realizadas por dos médicos veterinarios zootecnistas calificados

Se sugirió a los propietarios que los desechos orgánicos provenientes de los perros y los desechos inorgánicos de carácter desechable utilizados para el manejo de los animales se incineraran. El material no desechable se lavó y desinfectó (fenol al 0.75%). Los pacientes muertos durante el experimento se colocaron en bolsas y se incineraron.

#### **4.5. Diagnóstico confirmatorio de distemper canino.**

El diagnóstico confirmatorio de DC se realizó mediante dos pruebas de laboratorio; la prueba de secreción ocular, basada en la detección de cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos en células conjuntivales (Halliwell, 1992) y la demostración de antígeno viral por inmunofluorescencia en células periféricas de secreciones oculares (Fenner, 1992).

#### **4.6. Descripción físico-matemática de los campos magnéticos.**

Se utilizaron imanes de pastilla de 1.0 cm de diámetro y 0.5 cm de altura. Se calculó la fuerza de su campo magnético de acuerdo con la formula  $H = 6.85/r^3 (3\cos^2\theta + 1)^{1/2}$ , donde 6.85 es la carga magnética de cada polo por la distancia entre los polos,  $r^3$  es la distancia al centro del imán,  $\theta$  es el ángulo de posición de  $r$  y el eje de la simetría del imán. El resultado fue en Oersteds, que es la unidad de campo magnético para la cual dos cargas magnéticas iguales se repelen o se atraen a una dina de fuerza, estando a un centímetro de distancia.

La evaluación de los CMF se hizo con base en la formula mencionada anteriormente. Se tomó como referencia el punto central (A) y se midieron los

ángulos formados entre cada imán, así como las distancias entre imanes (Figura 6). Para determinar la magnitud de los CMF se realizaron radiografías de la cabeza de cada paciente con el propósito de conocer la posición exacta de los imanes en el cráneo y poder desarrollar las ecuaciones necesarias para estimar dicha magnitud. Se estima que los campos magnéticos generados por los imanes en el área intercraneal fueron de 1 – 10 Gs.

La medida de las pastillas se realizó por medio de una regla y un vernier obteniendo 1.0 cm de diámetro y 0.5 cm de espesor, el material de las pastillas es de hierro imantado.

Para medir las cargas magnéticas de las pastillas imantadas se usó una balanza digital y un vernir micrométrico (Figura 7). Al aplicar la ley de fuerzas entre los polos de un imán ( $F = m^2/r^2$ ), conocida la fuerza (f) y la distancia (r) se calculó la carga magnética (m), sin olvidar la naturaleza bipolar de las pastillas:  $m = 13.7$  dinas  $cm^2$ .

Al conocer la carga magnética de cada polo en cada una de las pastillas, se calculó el campo magnético generado por una pastilla con dos polos N y S o +m y -m (Figura 8). La expresión que permite calcular H es

$$H = \frac{(13.7)(0.5)(1+3\cos^2\theta)^{1/2}}{r^3} \text{ Oersteds (1 Oersted= Gauss= Tesla / } 10^4 = 100 \text{ microteslas= } 100 \mu\text{T).}$$

Cada pastilla aportó su campo magnético a cada región de la cabeza del perro. Con los datos de cada imán (cargas y posición) se utilizó el programa de computadora AMG1 (Anexo 36) para realizar una cartografía magnética.

#### 4.7. Variables evaluadas.

Al realizar el estudio se evaluaron las siguientes variables:

- Clasificación de las lesiones según el tipo de signos que presentó el paciente. Se definieron de acuerdo con los padecimientos nerviosos presentados individualmente.

- Respuesta del paciente a los estímulos producidos por los campos magnéticos aplicados. Fue el cambio en la severidad de los signos clínicos nerviosos provocados por el virus del distemper canino.

#### **4.8. Análisis estadístico.**

Los datos se evaluaron mediante escalas numéricas de mejoría. Se utilizó un Análisis de Varianza para datos numéricos según un diseño completamente al azar. Para determinar diferencias entre tratamientos se empleó la prueba de comparación de medias de Tukey. Los datos se analizaron con el programa estadístico computacional SAS, versión 6.12 (1996).

## **V. RESULTADOS.**

Se evaluó el efecto de la aplicación de CMF en 14 pacientes, y se utilizó un mismo número de casos como grupo testigo no tratado. Los casos fueron asignados a cada grupo de manera aleatoria y el ensayo se realizó de marzo de 2000 a enero de 2001. Se logró un seguimiento de los casos en un rango de entre 5 y 10 meses. Los cuadros 10 y 11 presentan el número asignado a cada paciente, su raza, sexo, edad y la severidad del cuadro clínico posmoquilloso de acuerdo con lo estipulado en materiales y métodos (Cuadro 8).

El corte geométrico en la cabeza del perro (Figura 9) muestra la topografía magnética interna debida a la presencia de las pastillas magnéticas.

La intensidad y distribución de los campos magnéticos en la vista dorsal del encéfalo de un paciente bajo tratamiento se muestra en la Figura 10. La distribución de pastillas imantadas en la cabeza del paciente generó a nivel cerebral tres Gauss en la médula oblongada; dos Gauss en el vermis cerebeloso y un Gauss en el hemisferio cerebeloso. A nivel del lóbulo temporal derecho, lóbulo parietal y lóbulo temporal izquierdo se observan intensidades de tres, dos y un Gauss. En el lóbulo frontal, la intensidad magnética observada fue de tres, dos

- Respuesta del paciente a los estímulos producidos por los campos magnéticos aplicados. Fue el cambio en la severidad de los signos clínicos nerviosos provocados por el virus del distemper canino.

#### **4.8. Análisis estadístico.**

Los datos se evaluaron mediante escalas numéricas de mejoría. Se utilizó un Análisis de Varianza para datos numéricos según un diseño completamente al azar. Para determinar diferencias entre tratamientos se empleó la prueba de comparación de medias de Tukey. Los datos se analizaron con el programa estadístico computacional SAS, versión 6.12 (1996).

## **V. RESULTADOS.**

Se evaluó el efecto de la aplicación de CMF en 14 pacientes, y se utilizó un mismo número de casos como grupo testigo no tratado. Los casos fueron asignados a cada grupo de manera aleatoria y el ensayo se realizó de marzo de 2000 a enero de 2001. Se logró un seguimiento de los casos en un rango de entre 5 y 10 meses. Los cuadros 10 y 11 presentan el número asignado a cada paciente, su raza, sexo, edad y la severidad del cuadro clínico posmoquilloso de acuerdo con lo estipulado en materiales y métodos (Cuadro 8).

El corte geométrico en la cabeza del perro (Figura 9) muestra la topografía magnética interna debida a la presencia de las pastillas magnéticas.

La intensidad y distribución de los campos magnéticos en la vista dorsal del encéfalo de un paciente bajo tratamiento se muestra en la Figura 10. La distribución de pastillas imantadas en la cabeza del paciente generó a nivel cerebral tres Gauss en la médula oblongada; dos Gauss en el vermis cerebeloso y un Gauss en el hemisferio cerebeloso. A nivel del lóbulo temporal derecho, lóbulo parietal y lóbulo temporal izquierdo se observan intensidades de tres, dos y un Gauss. En el lóbulo frontal, la intensidad magnética observada fue de tres, dos

y un Gauss. En todos los casos, la mayor intensidad magnética se observó en el área cercana a la pastilla.

La representación esquemática del corte medio lateral del encéfalo de un paciente tratado con CMF, muestra la distribución e intensidad magnética generada por las pastillas (Figura 11). En el hemisferio o lóbulo frontal se observó una intensidad de tres, dos y un Gauss; en la corteza cerebral, un Gauss; en el lóbulo parietal se observó una intensidad de tres, dos y un Gauss; en el lóbulo occipital, un Gauss; en el cerebelo, dos y un Gauss. En todos los casos, la mayor intensidad magnética se relaciona con la cercanía de las pastillas.

La representación esquemática del corte transversal de la cabeza de un paciente canino, muestra la distribución e intensidad de los campos magnéticos generados por las pastillas (Figura 12). La intensidad magnética en el lóbulo temporal derecho fue de un Gauss, en la corteza de esa misma porción fue de dos Gauss; en el lóbulo parietal, la intensidad magnética fue de tres y dos Gauss; en el lóbulo temporal izquierdo fue de un Gauss. En todas las porciones cerebrales, se observó una intensidad magnética de un Gauss. La mayor intensidad magnética (3 Gauss) se observa en las zonas cercanas a la pastilla imantada.

En los Cuadros 12 y 13 se presentan los detalles de la clasificación de los signos clínicos que presentó cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Por referencia de estos cuadros resulta claro que entre los signos más prominentes se encuentran el cambio de conducta (severidad promedio 2.5) y las alteraciones en la marcha (severidad promedio 2), siendo el dolor el signo de menor severidad (severidad promedio 0.78).

La comparación estadística entre tratamientos mediante las pruebas de análisis de varianza y comparación de medias de Tukey, por medio del programa estadístico SAS (versión 6.12, 1996) muestra diferencias ( $P < 0.05$ ) en el grado de severidad de reflejos espinales, parestia, alteraciones en la marcha y cambio de conducta. En todos los casos, la aplicación de CMF provocó mejoría de los pacientes en los signos clínicos mencionados (Cuadro 14). Sin embargo, no se encontró diferencia ( $P > 0.05$ ) entre tratamientos en el grado de severidad de dolor,

mioclonos, número de convulsiones, duración de convulsiones y signos vestibulares. En el caso de los mioclonos y la duración de las convulsiones no se observaron diferencias entre tratamientos, no obstante, en los dos casos, dentro del grupo MF se encontraron diferencias ( $P < 0.05$ ) en el grado de severidad de estos signos clínicos en los pacientes al momento de iniciar el tratamiento con respecto al final del mismo. En ambos casos hubo mejoría.

El grado de severidad de dolor entre los grupos SM y MF no fue diferente estadísticamente ( $P > 0.05$ ; Cuadro 14), sin embargo, en ambos casos disminuyó. En el grupo MF la tendencia a disminuir fue constante, mientras que en el grupo SM se observa una disminución a partir del sexto mes (Figura 13).

No se encontraron diferencias ( $P > 0.05$ ) en el grado de severidad de los mioclonos entre grupos (Cuadro 14). Sin embargo, si se observaron diferencias ( $P < 0.05$ ) dentro del grupo MF al comparar el grado de severidad del signo clínico al inicio con respecto al final del periodo de tratamiento con campos magnéticos fijos (Cuadro 14). Se observa una marcada mejoría en este grupo (Figura 14) a partir del tercer mes de tratamiento.

Se encontraron diferencias ( $P < 0.05$ ) en el grado de severidad de los reflejos espinales entre el grupo SM y MF (Cuadro 14). El grupo MF presentó una clara disminución en el grado de severidad de este signo clínico en comparación con el grupo SM. Esta disminución se observó a partir de la cuarta semana de tratamiento con CMF (Figura 15).

Se encontraron diferencias en el grado de severidad de la paresia entre los grupos SM y MF ( $P < 0.05$ ; cuadro 14). En ambos casos se observó disminución de este signo clínico, sin embargo, en el grupo MF fue mayor. En el grupo MF, la tendencia a disminuir se observó a partir del cuarto mes de tratamiento (Figura 16).

No se encontraron diferencias ( $P > 0.05$ ) en el grado de severidad del número mensual promedio de convulsiones entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). En el grupo MF se observa una ligera disminución en este signo clínico del

cuarto mes al noveno mes, incrementándose marcadamente en el noveno y décimo mes (Figura 17).

No se encontraron diferencias ( $P > 0.05$ ) en la duración promedio mensual de convulsiones entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). Sin embargo, dentro del grupo MF, se observaron diferencias ( $P < 0.05$ ) al comparar el grado de severidad del signo clínico del inicio con respecto al final del periodo de tratamiento con campos magnéticos fijos (Cuadro 14), observándose mejoría (Figura 18) a partir del tercer mes de tratamiento.

Se encontraron diferencias estadísticas ( $P < 0.05$ ) en el grado de severidad de las alteraciones en la marcha entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). La disminución en el grado de severidad de este signo clínico en el grupo MF se observó a partir del cuarto mes de tratamiento (Figura 19).

Se encontraron diferencias ( $P < 0.05$ ) en el grado de severidad de los cambios de conducta entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). La mejoría en los animales del grupo MF se observó a partir del cuarto mes de tratamiento con campos magnéticos fijos (Figura 20).

No se encontraron diferencias ( $P > 0.05$ ) en el grado de severidad de los signos vestibulares entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). Sin embargo, se observa mejoría en los pacientes del grupo MF (Figura 21).

## VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Después de una revisión extensa de literatura<sup>1</sup> en relación al tratamiento que existe para mejorar o curar los signos neurológicos ocasionados por el DC, se encontró que no existe cura ni mejoría para estos signos clínicos con el uso de fármacos convencionales, por lo que muchos clínicos recomiendan la eutanasia (Greene, 1993). En esta enfermedad se han identificado cambios estructurales en los cuales, se ha observado degeneración de los oligodendrocitos como resultado directo de la infección restringida de VDC, sin embargo se considera que la

cuarto mes al noveno mes, incrementándose marcadamente en el noveno y décimo mes (Figura 17).

No se encontraron diferencias ( $P>0.05$ ) en la duración promedio mensual de convulsiones entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). Sin embargo, dentro del grupo MF, se observaron diferencias ( $P<0.05$ ) al comparar el grado de severidad del signo clínico del inicio con respecto al final del periodo de tratamiento con campos magnéticos fijos (Cuadro 14), observándose mejoría (Figura 18) a partir del tercer mes de tratamiento.

Se encontraron diferencias estadísticas ( $P<0.05$ ) en el grado de severidad de las alteraciones en la marcha entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). La disminución en el grado de severidad de este signo clínico en el grupo MF se observó a partir del cuarto mes de tratamiento (Figura 19).

Se encontraron diferencias ( $P<0.05$ ) en el grado de severidad de los cambios de conducta entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). La mejoría en los animales del grupo MF se observó a partir del cuarto mes de tratamiento con campos magnéticos fijos (Figura 20).

No se encontraron diferencias ( $P>0.05$ ) en el grado de severidad de los signos vestibulares entre los grupos SM y MF (Cuadro 14). Sin embargo, se observa mejoría en los pacientes del grupo MF (Figura 21).

## VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Después de una revisión extensa de literatura<sup>1</sup> en relación al tratamiento que existe para mejorar o curar los signos neurológicos ocasionados por el DC, se encontró que no existe cura ni mejoría para estos signos clínicos con el uso de fármacos convencionales, por lo que muchos clínicos recomiendan la eutanasia (Greene, 1993). En esta enfermedad se han identificado cambios estructurales en los cuales, se ha observado degeneración de los oligodendrocitos como resultado directo de la infección restringida de VDC, sin embargo se considera que la

infección oligodendroglial es poco frecuente (Vandeveld y Zurbriggen, 1995). Por otra parte se ha demostrado que la mayoría de las células infectadas son los astrocitos (Higgins *et al.*, 1989; Vandeveld y Zurbriggen, 1995).

En el presente trabajo se utilizaron como modelo de estudio las lesiones neurológicas causadas por el DC. La enfermedad provocada por este virus produce encefalitis aguda y desmielinización axonal (Lahunta, 1983; Wayne, 1993). Cuando los perros sobreviven estas lesiones imposibilitan al paciente provocando una deficiente calidad de vida. El daño neurológico que esta enfermedad ocasiona, es irreversible e incluso puede ser progresivo. En virtud de esta característica se consideró congruente utilizar pacientes que sobrevivieron a DC para valorar el uso de campos magnéticos fijos como alternativa terapéutica a las secuelas nerviosas características de esta enfermedad.

Como ya se ha mencionado las lesiones típicas de DC consisten principalmente, en la desmielinización axonal y se considera que no son muchas las destrucciones neuronales directas (Vandeveld y Zurbriggen, 1995). La ausencia de mielina conduce a una falta de sincronización del control de los impulsos nerviosos generando los signos clínicos ya mencionados. Por lo tanto si la mejoría observada depende de enmendar las lesiones señaladas, entonces los CMF promueven la mielinización de los axones lesionados por el DC. Alternativamente, los CMF pueden fomentar la plasticidad cerebral.

Por PC debe entenderse el proceso que el organismo utiliza para sustituir las funciones neuronales con las neuronas adyacentes a la lesión. Entonces los CMF no promueven la mielinización, pero si las sustituciones afectadas. Esta interrogante podrá ser estudiada posteriormente una vez que ya se sabe que hay un efecto benéfico. Dado que la mayoría de los estudios sobre PC, indican que las neuronas lesionadas no son sustituidas ni existen procesos de regeneración como tal; sin embargo la mayoría de los autores coinciden en que se realiza una sustitución de funciones, por lo que es mas probable que los CMF actúen por esta forma de sustitución.

---

<sup>1</sup> La revisión de todas las bases de datos es la información disponible en la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM, no encontrando un solo dato sobre el tratamiento neurológico exitoso para el Distemper Canino.

Si bien es cierto que en algunas investigaciones se han utilizado modelos con lesiones inducidas quirúrgicamente (Rusovan y Kanje, 1991), estos modelos no son representativos de lesiones finalmente difusas como las provocadas por el DC y a menudo requieren el sacrificio de muchos animales antes de lograr estandarizar la prueba. En contraste, el DC genera lesiones en distintas partes del SNC que pudieran en conjunto considerarse un modelo de daño neurológico. Pero sobre todo, las presentaciones clínicas no conllevan el sufrimiento innecesario asociado a establecer un modelo experimental. Aunque los daños neurológicos que provoca el VDC son variables de acuerdo con la región cerebral afectada y con ello los signos clínicos difieren hasta cierto punto en las secuelas que son característicamente constantes; por ejemplo, mioclonos, cambios de conducta, paresia, signos vestibulares, convulsiones, alteraciones en la marcha y dolor. Así, es factible considerar a las secuelas del DC como un modelo viable para valorar las ventajas y desventajas del uso de CMF fijos en el tratamiento de estas lesiones.

Se reconoce en este ensayo, la variabilidad de los sujetos experimentales, como es el caso de la edad, peso, raza, estado nutricional y condiciones generales de manejo y bienestar. Estos factores pueden considerarse una desventaja, que pudiera contribuir a generar respuestas distintas al tratamiento experimental a base de CMF. Asimismo, el no contar con un método estandarizado y previamente probado en otros modelos experimentales, para la evaluación de los cambios morfofisiológicos en los sujetos experimentales, limitó el alcance del presente estudio. Sin embargo, el hecho de que no exista un solo informe en la literatura sobre mejoría en los pacientes con DC valida la influencia terapéutica de los CMF.

Son escasos los estudios que refieren el uso de CMF. Sin embargo, si se ha intentado observar si tiene o no efecto sobre alteraciones del SNC. Por ejemplo, Rosen y Lubowsky (1987), en un estudio realizado con gatos, aplicando una campo magnético de 1200-G, demostraron que el uso de un campo magnético fuerte estático influye en la función sináptica central. Aunque la alteración en la disponibilidad de calcio en la sinapsis puede explicar este

fenómeno, existe poca evidencia para establecer relaciones causales. Los autores mencionan que se requieren estudios a nivel celular para clarificar los mecanismos de interacción entre los campos magnéticos y función sináptica. Este ensayo contribuye con la visión de que también los CMF pueden ser una opción terapéutica viable para el tratamiento de lesiones nerviosas. En este sentido, los resultados obtenidos sugieren alguna forma de regeneración axonal o sustitución funcional.

Es de destacarse que habitualmente se utilizan en la terapia con campos magnéticos (CM), aquellas técnicas inducidas por corrientes eléctricas que se caracterizan por ser variables, mientras que en este ensayo, se utilizaron CMF constantes. Sin embargo, en ambos casos no se han hecho suficientes intentos para explicar la manera en que estos CM interactúan con el cráneo y el tejido nervioso. En ese sentido, el presente ensayo pretendió sentar las bases de la interpretación CMF en dichas estructuras. La ventaja de usar CMF es evidente si se considera que es relativamente sencillo colocarlos, además de no necesitar una fuente de energía eléctrica constante. Por consiguiente, este trabajo refiere algunos de los puntos importantes que resultan del análisis clínico de los signos nerviosos y del posible mecanismo que interviene en relación a los campos magnéticos fijos utilizados. Además considerando la relevancia de la plasticidad neural como una respuesta del sistema nervioso ante las contingencias del medio y, en particular, ante los cambios drásticos o súbitos ocurrientes durante la exposición a los campos magnéticos fijos.

La literatura existente sobre la influencia de los campos magnéticos y electromagnéticos en sistemas celulares en los individuos indica que las modificaciones son poco tangibles, pero es más difícil aún encontrar explicación de los CMF sobre el efecto celular. No obstante, la diferencia más sustancial entre magnetismo y electromagnetismo consiste en que las constantes son variables en el electromagnetismo y el magnetismo estas son constantes, pero ambas forman un campo magnético. Así, si se toman las evidencias obtenidas para el

electromagnetismo, entonces se puede pensar en la reorientación de moléculas y estructuras que tengan un dipolo de manera tal que se reorganicen.

Mediante microscopia electrónica de barrido (Castillo *et al.*, 1995) encontraron la reorganización de la colágena en heridas y quemaduras a una similitud tal con el tejido normal, que especularon haber obtenido regeneración. De la misma manera se puede especular que las conducciones axonales desorganizadas pueden encontrar ejes de conducción al ser sometidas a los estímulos de los CMF.

Por otra parte, para el proceso de reparación de heridas y quemaduras de diversa gravedad se han conseguido resultados extraordinarios mediante la aplicación de campos electromagnéticos (Casaubon, 1991). Sin embargo, la manera en que se aplican estos campos hace pensar que se tratan de campos electromagnéticos (Scardino, 1998; Vodovnik, 1992). En la mayoría de estos estudios se ha encontrado un aumento significativo de la irrigación del área afectada. Es probable entonces que los campos magnéticos aplicados hayan mejorado los procesos de angiogénesis y con ello promovido la plasticidad cerebral. Sin embargo, este punto tendrá que demostrarse mediante ensayos experimentales.

La hipótesis de trabajo de este estudio fue que la aplicación de campos magnéticos fijos transcraneales, mejoraría los signos clínicos provocados por las lesiones nerviosas del DC. Por lo tanto, se consideró que la aplicación de CMF a pacientes con secuelas nerviosas de distemper canino por periodos de entre 5 y 10 meses provocaría una disminución en el grado de severidad de reflejos espinales, paresia, alteraciones en la marcha y cambio de conducta; así como en mioclonos y duración de convulsiones. En este sentido, la hipótesis resultó verdadera.

El cálculo de la intensidad y distribución de los campos magnéticos aplicados, reveló que en todos los planos revisados (Figuras 10, 11 y 12), se generó una intensidad magnética de uno a tres Gauss, la cual se distribuyó prácticamente en todas las áreas del cerebro, incluyendo aquellas responsables

de las funciones motoras. Dentro de las áreas cerebrales encargadas de las funciones motoras se encuentran el sistema piramidal, el sistema extrapiramidal y el cerebelo. En canídeos, los movimientos de las orejas, párpados y de los músculos maseteros se relacionan con el sistema piramidal. Los axones de las células piramidales descienden a través de la materia blanca del cerebro (corona radiada de la corteza motora, cápsula interna, pedúnculo cruz cerebral, fibras piramidales del puente y pirámides de la médula) y 75 % de ellos atraviesan en la decusación piramidal, descendiendo como haces lateral y corticoespinal. En los canídeos, estos axones terminan en la materia gris de la médula espinal. Por su parte, el sistema extrapiramidal incluye muchos grupos dispersos de neuronas interconectadas y relacionadas desde el punto de vista funcional que forman haces multisinápticos del cerebro a las neuronas motoras mas posteriores del tallo cerebral y médula espinal. Estos haces extrapiramidales, al unirse con el sistema piramidal, proporcionan mecanismos tónicos para ayudar al cuerpo contra la gravedad y reforzar los reflejos espinales durante el inicio de los movimientos voluntarios. El sistema extrapiramidal incluye a la corteza cerebral (lóbulos frontal y parietal) y los ganglios basales (núcleo caudado, putamen y pálido). Se incluyen tres estructuras a nivel del diencéfalo: la zona incierta, el núcleo endopeduncular y el núcleo subtalámico. El núcleo rojo, el origen mesencefálico del haz rubroespinal (HRE) se conecta con el núcleo tectamentario y la sustancia negra. A nivel del romboencéfalo, junto al núcleo olivar (O), la formación reticular inicia el haz reticuloespinal pontino facilitatorio (PRST) y el haz reticuloespinal medular (MRST). Los haces medular y pontino son de manera respectiva inhibitorios y facilitatorios para los músculos extensores contralaterales (Ruckebusch *et al.*, 1994).

Como se puede percibir, la coordinación del movimiento es una función compleja en la que intervienen por lo menos una docena de relevos neuronales. La aplicación de CMF de la manera descrita en este ensayo influye en todo el tejido nervioso, de tal manera que de una forma aun no definida lograron mejorar la coordinación de los relevos.

Es importante señalar que aunque se ha escrito mucho sobre los efectos y toxicidad de CM variables (Lacy-Hulbert *et al.*, 1998), no se han documentado efectos de la utilización de campos magnéticos fijos en la corrección de daños neurológicos. En contraste, existen datos que validan el uso de campos eléctricos o magnéticos variables como una alternativa en la regeneración de nervios periféricos. Clínicamente, el uso de campos electromagnéticos aplicados vía espirales Helmholtz es muy atractivo por que puede ser utilizado de manera no invasiva. En un estudio realizado con ratas Sprague- Dawley, a las cuales se les realizó un corte en el nervio ciático y se les aplicó un campo magnético variable de 0.3 mT con duración de pulsos de 20 ms y una tasa de repetición de 2 Hz, durante 4 horas al día por 43 días (Walker *et al.*, 1994), encontraron que se acelera la recuperación funcional después de la lesión del nervio ciático por el uso de campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF). Estos autores sugieren que este método puede ser empleado clínicamente en el manejo de lesiones nerviosas.

Rusovan *et al.* (1992), al realizar una lesión en el nervio ciático de ratas y emplear campos magnéticos sinusoidales con varias frecuencias, establecieron que los campos magnéticos estimularon la regeneración del nervio ciático y observaron que este efecto fue dependiente de la frecuencia. Se obtuvo la máxima estimulación con campos magnéticos variables sinusoidales de 0.1 mT a 1000 Hz con un incremento en la tasa de regeneración de 24%.

Rusovan y Kanje (1991) al estudiar la regeneración de nervios de rata lesionados aplicando estimulación con campos magnéticos variables sinusoidales a 50 Hz con 0.2 o 0.4 mT, encontraron que la estimulación intermitente (4 h/ día) a 0.2 mT no afectaron la regeneración, mientras la estimulación continua con el mismo campo mejoró la distancia de regeneración evaluadas en los días 1, 2 y 3. La estimulación intermitente con 0.4 mT aumento las distancias de regeneración en los nervios regenerados a los 3 días. En las ratas expuestas continuamente a 0.4 mT la regeneración fue mayor en todos los grupos (en los días 1, 2, 3, 4, y 6).

Sisken *et al.* (1989), utilizaron ratas a las cuales les realizaron una lesión en el nervio ciático y aplicaron campos electromagnéticos variables pulsátiles (PEMF) de frecuencia de 2 Hz y densidad de flujo magnético variable de 0.3 mT. Encontraron que un tratamiento de 4 horas al día por 3 a 6 días aumentó la tasa de regeneración del nervio de la rata un 22 %. Observaron que la orientación de las espirales no influyo en el efecto estimuladorio. Asimismo, un tiempo de exposición de 1 hora al día por 10 días fueron igualmente efectivos en la estimulación de la regeneración del nervio. El rango de regeneración de 22 %, es un rango reportado con el tratamiento de hormonas y fármacos. Se sugiere que el PEMF puede afectar la regeneración del nervio por al menos dos mecanismos: en primer lugar, un efecto directo en el crecimiento de las neuritas, las cuales pueden involucrar cambios de manera local; en segundo lugar, un efecto indirecto el cual puede ser una estimulación general y procesos de crecimiento.

Byers *et al.* (1998), en un estudio realizado con el propósito de determinar si la exposición a campos electromagnéticos variables influye en la regeneración del nervio facial transectado de la rata, al utilizar una estimulación electromagnética pulsátil de 0.4 mT a 120 Hz, por cuatro horas al día, cinco días a la semana por 8 semanas, establecieron que este tipo de estimulación mejora la regeneración temprana del nervio facial transectado de la rata. Por su parte, Sisken *et al.* (1995) al aplicar campos electromagnéticos de manera pulsátil a nervios ciáticos lesionados de ratas, no encontraron un efecto de este tratamiento en el índice de regeneración.

La regeneración Waleriana es responsable fisiológicamente de la regeneración del SNP y se reconoce que este es un evento que se lleva a cabo más fácilmente en comparación con el SNC (Ruckebusch *et al.*, 1994).

Dado que esta propiedad es mas difícil que la regeneración Waleriana, pudiera ser interesante realizar estudios histológicos para tratar de definir el mecanismo de acción por medio del cual se induce mejoría neurológica. Esta tarea no es fácil si se toma en cuenta la discrepancia que hay entre autores para situar donde ocurre el daño neurológico por DC, por ejemplo, Zurbriggen *et al.*

(1987) en un estudio realizado *in vitro* infectando con VDC células de cerebro de perro, observaron degeneración de los oligodendrocitos en zonas del cultivo donde ocurría replicación viral y en áreas donde no había contacto directo del virus. Así, el mecanismo por medio del cual se presenta destrucción de oligodendrocitos a pesar de no haber contacto directo del VDC se desconoce. A pesar de ello, los resultados del estudio confirman el proceso de desmielinización que ocurre *in vivo* en presencia de replicación viral en la materia blanca del cerebro del perro con DC. Al respecto, Bollo *et al.* (1986), menciona que el daño a la materia blanca del cerebro en el DC es el resultado de un proceso de inflamación provocado por la intensa replicación viral en las células gliales durante el proceso de infección del VDC. Este proceso de inflamación en las lesiones desmielinizantes esta asociado con la eliminación del antígeno viral. En perros adultos, Vandeveld *et al.* (1980) encontraron desmielinización en la materia blanca cerebral, especialmente en el cuerpo caloso, la corona radiada, la cápsula interna y la materia blanca subcortical del lóbulo occipital, parietal y frontal. Esta desmielinización estuvo acompañada de una marcada. En las lesiones tempranas de DC, la infección de las células gliales gliosis isofórmica preceden a la desmielinización y el grado de destrucción de mielina esta correlacionado con la cantidad de antígeno viral en el tejido. La desmielinización inicial en el DC esta directamente inducida por el virus, pero la naturaleza de la infección de las células gliales es desconocida (Vandeveld *et al.*, 1985).

A diferencia del presente estudio, en las investigaciones mencionados anteriormente, la aplicación de los CMV se realizó de manera intermitente y en la mayoría de los casos se emplearon espirales metálicas y los campos magnéticos se generaron por un medio eléctrico, en general, los modelos experimentales fueron diferentes de lo planteado en el presente modelo. Aparentemente, fuera de lo mencionado, no existen evidencias experimentales previas en las cuales se utilicen CMF como una terapia alterna en el tratamiento clínico de secuelas nerviosas.

No obstante, existe un notable volumen de investigación relacionada con una estructura similar a la propuesta en este estudio, pero utilizando CMV. Por ejemplo, Sandyk (1994) revisa el estado actual del uso de campos electromagnéticos para el tratamiento en la enfermedad de Alzheimer y concluye que se pueden recuperar varias funciones aparentemente perdidas.

Tyshkevich y Nikitina (1998) combinan la estimulación eléctrica y magnética e informan de notables mejorías de parálisis y paresias mediante evaluaciones electromiográficas.

Los resultados del presente estudio sugieren que la utilización de CMF en perros con secuelas nerviosas motoras provocadas por el virus del DC, disminuye los signos clínicos relacionados con funciones motoras. Es importante señalar que algunos pacientes mostraron signos evidentes de dolor (cuadros 12 y 14), por lo que se concluyó que el grado de severidad de dolor no fue afectado por el tratamiento con CMF. Esto, de acuerdo con las predicciones del alcance de los CMF, abarcan áreas relacionadas con la percepción del dolor, como son el tálamo y la corteza pre y pos-colándica (Ruckebush *et al.*, 1994). Incluso, en algunos perros aumentó el dolor al inicio del tratamiento, disminuyendo posteriormente. Esto aunado a la recuperación de las funciones motoras puede correlacionarse para postular que el efecto de CMF puede ser estimulador e inhibitorio.

A pesar de que en el presente estudio se muestra la eficacia de la terapia magnética en la disminución de la severidad de los signos nerviosos causados por el virus del DC canino, son necesarios futuros estudios en los cuales se determine a nivel macroscópico, microscópico, fisiológico, celular y bioquímico de que manera dichos campos actúan en las áreas dañadas del cerebro y provocan la mejoría observada. Por otra parte, en este estudio se utilizaron 5 magnetos distribuidos estratégicamente en la cabeza de los pacientes de tal manera que abarcaron toda el área craneoencefálica y que además generaron campos magnéticos entre 1 y 3 Gauss; por lo que será necesario evaluar dosis inferiores y superiores por distintos tiempos de aplicación. Sin embargo, los estudios aquí realizados contribuyen con la magnetoterapia en que: 1) Si ejercen un efecto

favorable cuantificable y 2) A diferencia de la mayoría de los estudios, éste se logra con CMF y no con campos magnéticos variables (electromagnetismo).

El diseño experimental de este ensayo no permite explicar el mecanismo mediante el cual las pastillas magnéticas aplicadas transcranealmente modifican e incluso mejoran las variables clínicas referidas en este trabajo. Sin embargo, resulta pertinente especular sobre algunos posibles mecanismos derivados de lo que se ha demostrado sobre electromagnetismo en la literatura. En primera instancia cabe señalar que las lesiones típicas que induce el DC pueden, sin transgredir la lógica, correlacionarse con las mejoras clínicas obtenidas en este ensayo y partiendo entonces de un análisis especulativo indirecto pero basado tanto en los hallazgos obtenidos como en lo que se conoce de electromagnetismo.

Se ha visto que la plasticidad cerebral implica respuestas de reparación de las neuronas (Smith, *et al.* 2001), las células gliales, las sinapsis y otros elementos como los neuromoduladores y los factores tróficos en condiciones fisiológicas, se sabe que cuando son estimulados los axones y las dendritas, esto implica que las sinápsis y por ende las neuronas son moldeables. Se sugiere que la principal fuente fisiológica de factores de crecimiento en el SNC son las células gliales. En condiciones fisiopatológicas, sin estimulación exógena, la plasticidad del SNC, incluyendo el crecimiento axonal y la remodelación sináptica tras una lesión, están protagonizadas por conjuntos glía -neurona (Cassatella, 1996); dado que el tejido gliótico impide la regeneración axonal en el SNC constantemente estableciendo nuevas conexiones y eliminando otras, constantemente a lo largo de toda la vida de la neurona, siendo está maleable, se sugiere que la Es bien conocido, que tras una lesión; sin embargo recientemente se ha demostrado un importante papel de la glía en la regulación de la excitabilidad neuronal y en el funcionamiento de las interacciones sinápticas en los circuitos neuronales. Estas funciones de la glia indican que interviene en la transmisión de señales y su procesamiento por el SNC (Aldskogius, 2001). Las neuronas y las células gliales producen, además de los neurotransmisores y neuromoduladores clásicos, una serie de reguladores parácrinos que pueden afectar la diferenciación, el desarrollo y la función de las

células vecinas (Ramírez y Martínez, 1999). Muchas de estas moléculas son compartidas por los sistemas nervioso, endocrino e inmune y pueden estar involucradas en la comunicación entre el cuerpo y el cerebro. Un ejemplo es el factor de crecimiento parecido a insulina tipo I (IGF-I), una molécula que tiene potentes efectos tróficos sobre las neuronas y la glía en desarrollo y que actúa como neuromodulador en el cerebro adulto (Benveniste, 1997). La síntesis de IGF-I por las neuronas y la glía presenta una regulación asociada al desarrollo y muestra diferencias específicas entre distintas áreas cerebrales (Cassatella, 1996).

Las células microgliales tienen efectos benéficos en el sistema nervioso (fagocitosis, producción de factores neurotróficos o presentación de antígenos), pero también pueden tener un papel citotóxico por la liberación de radicales libres y neurotoxinas, dependiendo del microambiente en que se encuentren (Lazar, 1999). Se ha demostrado, que la microglía interviene en un gran número de procesos clave para contribuir al mantenimiento de la homeostasis en el SNC. Este tipo celular puede resultar, por lo tanto, un objetivo idóneo para el tratamiento de distintas patologías que afectan el SN e incluso, de los procesos neurodegenerativos inducidos por el envejecimiento normal (Ramírez y Martínez, 1999). Por otra parte, los pericitos son células con funciones específicas a nivel del SNC la más importante es el control de la homeostasis de diferentes procesos, como el mantenimiento de una barrera permeable que permita el paso selectivo y controlado de los constituyentes del plasma hasta el espacio intersticial, con especial énfasis la glucosa, etc (Ramírez y Martínez, 1999). Por otra parte, la microglía, el macrófago residente del cerebro, comprende 10-20% de todas las células gliales. Además exhibe plasticidad en su morfología y apariencia, particularmente durante un daño o enfermedad. La microglía es una clase de fagocito mononuclear del cerebro y es la principal célula inmune residente del SNC. Tiene funciones similares a otros macrófagos, incluyendo la fagocitosis, presentación del antígeno y producción de citocinas, componentes del complemento, aminoácidos excitatorios (glutamato), proteinasas, radicales oxidativos y óxido nítrico. La producción de estos mediadores ocurre con el daño

del SNC por medio de una variedad de mecanismos (Benveniste, 1997). En contraste la producción de macrófagos en el SNP es rápida y en gran cantidad, sin embargo en el SNC es tardía y en poca cantidad. Los macrófagos secretan factores promotores del crecimiento axonal como: NGF, NT-3 e IL-1 , además juegan un papel importante en el mantenimiento, restauración y defensa de los tejidos, ya que después de producida una lesión su cantidad aumenta en su máxima expresión, esto sucede por el día 14 post-lesión. (Dr. Guizar, comunicación personal\*).

Después de la lesión axonal, los macrófagos rápidamente se infiltran y se activan en el sistema periférico de los mamíferos, pero esto no sucede en el sistema nervioso central (Lazar, 1999). Se utiliza la senda de la espina dorsal para estudiar factores que modulan la respuesta de los macrófagos a la degeneración de axones tanto en SNC y SNP (Raineteau y Schwab, 2001). El trauma local del SNC y la administración sistémica de un lipopolisacárido puede preparar al complejo macrófagos/ microglía, resultando en la mejor respuesta a la degeneración axonal. Esto puede ser útil en la promoción de la regeneración axonal (Lazar, 1999).

Por otro lado en algunos experimentos de trasplantes demostraron que muchos tipos de neuronas diferentes en el SNC tienen una mayor capacidad para regenerar una neurita lesionada bajo las condiciones de un ambiente local permisivo. En contraste, no hay elongación cuando la distancia de regeneración inicial es de alrededor de 1 mm en el tejido del SNC, en particular, dentro de la materia blanca. Las neuritas se adhieren a la superficie de astrocitos planos, pero también sobre oligodendrocitos maduros. Durante el análisis del crecimiento de las interacciones oligodendrocito-cono sorprendentemente se muestra que el cono de crecimiento contacta oligodendrocitos que se adhieren firmemente a la red de los procesos de los oligodendrocitos, pero estos determinan su crecimiento repentinamente. Así, el arresto en el crecimiento por los oligodendrocitos es estrictamente dependiente de los contactos de membrana entre la neurona y el oligodendrocito (Schwab, 1990). Los oligodendrocitos individuales en la materia

---

\*Dr. Gabriel Guizar Sahagún. Profesor Investigador. Neurociencias. UNAM.

blanca proveen proyecciones de mielina a numerosos axones adyacentes (Benveniste, 1997).

En un experimento donde se empleó el tracto corticoespinal, la regeneración axonal fue examinada en series completas de secciones, obteniendo el máximo de elongación excediendo de 1 mm. El número de fibras regeneradas fue siempre pequeño por el efecto de barrera de la lesión, pero probablemente también por condiciones no óptimas con referencia a factores tróficos o sustratos, evitando una eficiente regeneración (Schwab, 1990; Raineteau y Schwab, 2001).

En el SNC, la transmisión excitadora rápida está mediada predominantemente por glutamato. Aunque se ha puesto de manifiesto en numerosas ocasiones, es difícil sobrestimar la relevancia de este aminoácido en la función cerebral puesto que, por una parte, el glutamato es el transmisor en la mayoría de las sinapsis excitadoras y está involucrado en la inducción de cambios en la eficacia sináptica de larga duración; cambios que se cree corresponden a las bases celulares de la formación de memoria (Engel, *et al.* 2001). Por otro lado, el glutamato desempeña un papel crucial durante la ontogenia del sistema nervioso, participando en el crecimiento de los procesos neuronales, en la formación y eliminación de sinapsis y en el refinamiento de la conectividad en diversas áreas cerebrales. Además cuando sucede el fenómeno excitatorio eléctrico y químico, que culmina en una cascada de eventos inter e intracelulares, el glutamato se libera tras recibir un impulso eléctrico la neurona que lo contiene (Engel, *et al.* 2001). El impulso eléctrico se convierte en una señal química en la sinapsis y el glutamato que está contenido en las vesículas sinápticas, ya una vez disparado el mecanismo de su liberación atraviesa la sinapsis buscando lugares específicos para su acción. (Engel, *et al.* 2001). Las sinapsis implicadas en el procesamiento de memorias, secretan glutamato, el cual interactúa con receptores del tipo NMDA; estos receptores son proteínas localizadas en la membrana plasmática de ciertas neuronas, que actúan como detectores moleculares de coincidencia de la actividad presináptica y postsináptica posterior a un estímulo. Estos receptores solamente abren los canales iónicos que tienen acoplados, cuando hay

simultaneidad entre dos eventos: la liberación del neurotransmisor (glutamato) de las terminales presinápticas y la despolarización de la membrana de la célula postsináptica (Álvarez, 1999). El glutamato puede activar por lo menos a cuatro tipo de receptores, tres de los cuales están asociados a canales iónicos transmembranales, y el cuarto a un receptor de tipo metabotrópico (Casasola y Brailowsky, 1997). Por otro lado, el glutamato es potencialmente tóxico para las neuronas centrales. La toxicidad de estos aminoácidos excitatorios es una consecuencia de la activación excesiva de los receptores a estos aminoácidos y la noción de que esta toxicidad contribuye a la degeneración de las células cerebrales tiene lugar bajo algunas situaciones patológicas agudas (Meldrum y Garthwaite, 1991). Diferentes neuronas muestran marcadas variaciones en su vulnerabilidad a la administración de estos agonistas y pueden dañar selectivamente diferentes poblaciones de neuronas (Meldrum y Garthwaite, 1991).

Los receptores de glutamato del tipo NMDA son proteínas localizadas en la membrana plasmática de ciertas neuronas, que actúan como detectores moleculares de coincidencia de la actividad presináptica y post sináptica que subyacen al fenómeno de estimulación de larga duración. Estos receptores solamente abren los canales iónicos que tienen acoplados cuando hay simultaneidad entre dos eventos: la liberación del neurotransmisor (glutamato) de las terminales presinápticas y la despolarización de la membrana post sináptica (Casasola y Brailowsky, 1997).

Por otro lado en el SNC las citocinas pro-inflamatorias son las mediadoras del componente neural de la respuesta del organismo a las infecciones y están implicadas en procesos neurodegenerativos asociados con trauma cerebral, isquemia, alteraciones neurológicas con un componente inmunoinflamatorio, infecciones virales y enfermedades propiamente neurodegenerativas (Molina-Holgado *et al.*, 1999). Estas citocinas parecen actuar como mediadores en enfermedades desmielinizantes, el blanco final de estas citocinas son los oligodendrocitos, pero además estos pueden producir algunas citocinas como la IL-1, y mediadores inflamatorios como el óxido nítrico (Balaian, *et al.*, 2000;

Molina-Holgado *et al.*, 1999). Por tanto es crítica la elucidación de las interacciones de citoquinas y oligodendrocitos en la cascada de hechos que conducen finalmente a la desmielinización (Molina-Holgado *et al.*, 1999). Las citosinas abarcan una gran variedad de polipéptidos solubles y glicoproteínas que son en muchos caminos similares a las hormonas (pero no son necesariamente derivados endocrinos) y pueden afectar la función celular. Además participan en una gran variedad de respuestas biológicas (Cassatella, 1996). El acceso de las citosinas al SNC puede ocurrir a través de regiones del cerebro que poseen una pobre barrera de sangre cerebral. En el SNC las citosinas ejercen su función a través de la unión tradicional a sus receptores, los cuales se expresan por las células gliales y neuronales, y a través de un sistema menos tradicional tal como la modulación de la función del receptor neurotransmisor (Carlson *et al.*, 1999).

La dirección del axón es una forma especializada de movimiento celular en el cual sólo parte de la célula, el cono de crecimiento, es móvil. El cono de crecimiento neuronal expresa las moléculas de adhesión celular (CAMs), que permiten ese movimiento por la modulación de su adhesión a la matriz extracelular y a otras células (Chrisholm y Tessier, 1999). La función de las CAMs es amplia ya que intervienen en la formación del tubo neural y de las crestas neurales, así como en la migración de neuronas y células gliales (Kiss y Muller, 2001). También actúan en el crecimiento y guía axonal, ayudan a la selección del blanco, colaboran en la estabilización sináptica, en la mielinización, plasticidad y regeneración de nervios. Una función opuesta es el favorecer o evitar el movimiento o crecimiento de una célula o una membrana celular (Dr. Guizar, comunicación personal). Estas moléculas de adhesión celular son esenciales para el desarrollo de las reacciones inflamatorias e inmunes (Daniel *et al.*, 2000b). Además juegan un papel clave en la interacción entre las células extrasomales y hematopoyéticas en la medula espinal y en el tráfico de células a través del endotelio vascular (Jacobsen *et al.*, 1996). Una de estas moléculas de adhesión celular es la basal (B-CAM) la cual está asociada con un modelo de crecimiento adherente al sustrato en algunas líneas (Bernemann *et al.*, 2000). Otra es la

molécula de adhesión celular neural (N-CAM L1), la cual es importante para el desarrollo neurológico normal, se expresa mediante células presentadoras de antígenos de origen mielomonocítico (Balaian *et al.*, 2000). Existe otra molécula de adhesión celular neural-ácido policiático (PSA-NCAM), su expresión en el sistema nervioso adulto se restringe a regiones que mantienen una capacidad para plasticidad morfológica (Soares *et al.*, 2000 ; Kiss y Muller, 2001).

En general, la activación de proteínas receptoras lleva a la apertura de canales específicos para determinados iones. Este pasaje de partículas cargadas eléctricamente origina una diferencia de potencial de membrana, y también la cascada de eventos intracelulares a través de sucesivas activaciones proteicas, primero de la receptora, que a su vez activa la proteína transductora, la que activa o inactiva a la proteína amplificadora la cual cataliza la producción del segundo mensajero (o mensajeros intracelulares) (Zucker y Regehr, 2002). Dada esta condición de sincronía entre eventos pre y post sinápticos, la apertura de los canales iónicos acoplados a este receptor, permiten influjo de calcio iónico a la neurona post sináptica, el cual detona una cadena de eventos que culminan ya sea con un aumento en la liberación de neurotransmisor del elemento presináptico o con un aumento en la respuesta post sináptica (Álvarez, 1999; Zucker y Regehr, 2002). Por otra parte, algunas neuronas son capaces de una gran despolarización de la membrana (de 20-50 mV) que dura de 50-100 mseg. Otras neuronas tienen una despolarización posterior prolongada que puede llevar al comportamiento de tipo ictus (Lorenz, 1990). Esto conduce, a su vez, a la regulación de la actividad de proteínas y enzimas por mecanismos de fosforilación-desfosforilación, y que produce respuestas. El mejor conocido de los sistemas intracelulares es el sistema Adenosin-monofosfato cíclico (AMPC). Este fenómeno es básico para el engrosamiento de dendritas (Álvarez, 1999).

Otras moléculas homólogas o funcionalmente análogas poseen mas funciones y pueden actuar juntas con substratos favorables y factores quimotácticos solubles y estimulatorios para formar una red compleja de conexiones en el SNC de vertebrados superiores (Schwab, 1990). Esto inicia un

proceso que reconvierte el proceso químico en eléctrico en el segundo nervio. También desencadena una serie de consecuencias bioquímicas dentro de la segunda neurona (Schwab, 1990).

Por otra parte, se dice que existe un efecto biológico de los campos magnéticos generados por la corriente eléctrica alterna. El mecanismo se desconoce y los posibles efectos no han sido debidamente comprobados (Pujol *et al.*, 1998). La magnitud del campo eléctrico, medido usualmente como voltio/metro (V/m), está en proporción directa al voltaje y decrece a medida que aumenta la distancia dada su magnitud, es frecuente la unidad de miligauss (mG) y el microtesla (uT) para describir los campos magnéticos asociados a la corriente eléctrica (Pujol *et al.*, 1998).

En forma similar al campo eléctrico, el campo magnético depende de una variable eléctrica y de la distancia. Su magnitud está relacionada directamente con el flujo de corriente (medido en amperios) y decrece también rápidamente con la distancia. El campo magnético es una función directa de la intensidad de corriente que fluye por un conductor dado, y decrece con la distancia (Feynman, 1992).

Finalmente se concluye que el uso de CMF en perros con secuelas nerviosas causadas por DC, disminuye los signos neurológicos relacionados con las funciones motoras, este estudio es a la fecha, la única forma de terapia exitosa para el tratamiento de estos pacientes. De tal suerte, esta terapia no debe contemplarse como una alternativa clínica en el tratamiento de dichos signos, sino cómo un tratamiento verdaderamente eficaz. Es indudable que en un futuro relativamente cercano, se puedan definir con mayor precisión los cambios sinápticos y extrasinápticos que acompañan a este fenómeno y su posible relación con los procesos de plasticidad neuronal.

## VII. LITERATURA CITADA.

- Aldskogius H. 2001. Microglia in neuroregeneration. *Microscopy Res. Tech.* 54: 40-46.
- Alvarez L.F.J. 1999. Biología celular y molecular del envejecimiento neuronal. Estado actual y Perspectivas. *Salud mental*, 5: 6-15.
- Andrade G. 1974. Permanent magnets and magnetics. Cap.I. *Elisse-Books*. USA.
- Appel M.J.G. 1970. Distemper pathogenesis in dogs. *J. American Vet. Medical Assoc.*, 156: 1681- 1683.
- Aston J., Rajkowski J. Kubiak P., Alexinsky T. 1994. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J. of Neurosc.* 14: 4467-4480.
- Balaian L.B., Moehler T., Montgomery A.M. 2000. The human neural cell adhesion molecule L1 functions as a costimulatory molecule in T cell activation. *Eur. J Immunol.* 30: 938-943.
- Benveniste E.N. 1997. Cytokines: influence on glial cell gene expression and function. In: Neuroimmunoneuroendocrinology, 3era ed., *Chem. Immunol, Basel, Karger.* 69: 31-75.
- Bernemann T.M., Podda M., Wolter M., Boehncke W.H. 2000. Expression of the basal cell adhesion molecule (B-CAM) in normal and diseased human skin. *J. Cutan. Pathol.*, 27: 108-111.
- Bollo E., Zurbriggen A., Vandeveld M. and Fankhauser R. 1986. Canine distemper virus clearance in chronic inflammatory demyelination. *Acta Neuropathol.*, 72: 69-73.
- Botteron C., Zurbriggen A., Griot C. and Vandeveld M. 1992. Canine distemper virus-immune complexes induce bystander degeneration of oligodendrocytes. *Acta Neuropathol.*, 83: 402-407.
- Byers M.J., Clark F.K., Thompson C.G. 1998. Effect of pulsed electromagnetic stimulation on facial nerve regeneration. *Arch. Otoralyngol. Head Neck. Surg.*, 124: 383-389.

- Calderón G.R. 1989. Plasticidad cerebral en la clínica. *Neurología- Neuropsiquiatría- Psiquiatría*, 29: 7-21.
- Carlen S.R., Wortzman G., Halgate R.C., Wilkinson D.A., Rankin J.G. 1978. Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science*, 200: 1076-1078.
- Carlson N.G., Wieggl A.W., Chen J., Bacchi A., Rogers S.W., and Gahring L.C. 1999. Inflammatory cytokines IL- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways, *J. of Immunol.*, 163: 3963-3968.
- Casasola C., Brailowsky S. 1997. Los mecanismos pre y postsinápticos que intervienen en la inducción y mantenimiento de la potenciación a largo plazo. *Salud mental*. 3: 48-57.
- Cassatella M.A. 1996. Cytokines produced by polymorphonuclear neutrophils: molecular and biological aspects. R.G. *Landes Company*. New York, U.S.A.
- Casaubon T.E. and Sumano L.H: 1991. Eficacia de la electroestimulación. *Veterinaria México*. 22: 284-289.
- Castellanos O.M.R., Cruz A.R., Martínez M.L. 1999. Factor de crecimiento nervioso: posibilidades y limitaciones de su aplicación clínica. *Rev. Neurol.*, 29: 439-447.
- Castillo E., Sumano L. H., Fortoul T.I. and Zepeda A. 1995. The influence of pulsed electrical stimulation on wound healing in rats. *Arch. Med. Res.* 26: 185-189.
- Castillo M. S., 1999. Diferenciación fenotípica de células cromafines utilizando campos magnéticos de extrema baja frecuencia. *Tesis de Maestría. Facultad de Medicina. UNAM. México.*
- Cohen L.G., Ziemann U., Chen R., Classen J., Hallett M., Gerloff Ch., and Butefisch C. 1998. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.*, 15: 305-324.
- Contreras M.C., Marván M.L., Márquez F.C., Chacón L., Guzmán S.M.A. Barradas A., Lara H. 1990. La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. *Salud Mental*, 13: 39-44.

- Chandler E.A. 1986. Medicina y terapeutica Canina. *Acribia*. España.
- Chrisman C. L. 1995. Problemas neurológicos en pequeñas especies. *Continental*. México.
- Chisholm A. and Tessier L.M. 1999. Conservation and divergence of axon guidance mechanism. *Current Opinion in Neurobiology*, 9: 603-615.
- Daniel Y., Geva E., Amit A., Eshed-Englender T., Baram A., Fait G., Lessing J.B. 2000. Do soluble cell adhesion molecules play a role in endometriosis? *Am. J. Reprod. Immunol.*, 43: 160-166.
- De Lahunta A. 1995. Inflammatory disease of the central nervous system. In: *Veterinary Neuropathology*. Summers B.A. London. pp. 102-110.
- Drucker-Colín R., Verdugo-Díaz L., Méndez M., Carrillo-Ruiz J., Morgado-Valle C., Hernández-Cruz A. and Corkidi G. 1994. Comparison between low frequency magnetic field stimulation and nerve growth factor treatment of cultured chromaffin cells, on neurite growth, noradrenaline release, excitable properties, and grafting in nigrostriatal lesioned rats. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 5: 485-498.
- Engel D., Pahner I., Schulze K., Frahm C., Jarry H., Ahnert-Hilger G., Draguhn A. 2001. Plasticity of rat central inhibitory synapses through GABA metabolism. *J. Physiology*, 535: 473-482.
- Fenner F., Bachmann P., Gibbs J.E.P., Murphy F. A., Studdert M. J. 1992. *Virología veterinaria*. *Acribia*. España.
- Feria-Velasco A., Castillo-Medina S., Verdugo-Díaz L., Castellanos E., Orozco-Suárez S., Sánchez-Gómez C. and Drucker-Colín R. 1998. Neural differentiation of chromaffin cells in vitro, induced by extremely low frequency magnetic fields or nerve growth factors: A histological and ultrastructural comparative study. *Journal of Neuroscience Research*, 53: 569-582.
- Fernández G.A., Martínez C.A., Gortari P., Fernández M.R. 1996. La activación progresiva del sistema límbico (*Kindling*): un modelo de aprendizaje y plasticidad cerebral. *Salud Mental*, 19: 22-29.

- Feynman R. y Leighton R. B. 1992. Física. Vol.I. *Iberoamericana*. México.
- García-Segura, L.M., Naftolin, F., Hutchison, J.B., Azcoitia, I. and Chowen, J.A. 1999. Role of astroglia in estrogen regulation of synaptic plasticity and brain repair. *J. Neurobiol.* 40: 574-584.
- Greene C. E. 1993. Enfermedades infecciosas de perros y gatos. *Interamericana*. McGraw-Hill. México.
- Glaus T., Griot C., Richard A., Althaus U., Herschkowitz N. and Vandeveld M. 1990. Ultrastructural and biochemical findings in brain cell cultures infected with canine distemper virus. *Acta Neuropathol.*, 80 : 59-67.
- Golman, P.S. 1974. Plasticity and the recovery of function in the central nervous system. *Academic Press*. Nueva York.
- Gutiérrez R. 1998. Plasticidad sináptica y epileptogénesis. *Salud Mental.* 21: 51-54.
- Halliwell B. 1992. The morphologic basis in canine distemper. *Veterinary Microbiology.* 49: 356-363.
- Herkenham M. 1987. Mismatches between neurotransmitters and receptor localizations in brain: observations and implications. *Neuroscience*, 23: 1-38.
- Hernández G. R. 1994. El buen Uso de los animales de experimentación. *Gaceta Médica.* 131: 125-139.
- Higgins R.J., Child G. and Vandeveld M. 1989. Chronic relapsing demyelinating encephalomyelitis associated with persistent spontaneous canine distemper virus infection. *Acta Neuropathol.*, 77: 441-444.
- Jacobsen K., Kravitz J., Kincade P.W., Osmond D.J. 1996. Adhesion receptors on bone marrow stromal cell: in vivo expression of vascular cell adhesion molecule-1 by reticular cells and sinusoidal endothelium in normal and gamma- irradiated mice. *Blood*, 87: 73-82
- Jubb K.V.F. 1990. Patología de los animales domésticos. Tomo I. *Ed. Hemisferio Sur-AEDOS*. Barcelona, España. pp. 347-351.
- Kempermann G. 1998. Closer neurogenesis in adult humans. *Nature Medicine*, 4: 555-557.

- Kirk R.W. 1994. Manual de Urgencias en veterinaria. *Salvat*. México.
- Kirkcaldie M.T., Pridmore S.A., Pascual-Leone A. 1997. Transcranial magnetic stimulation as therapy for depression and other disorders. *Aus. NZJ. Psychiatry.*, 31: 264-272.
- Kiss JZ. And Muller D. 2001. Contribution of the neural cell adhesion molecule to neuronal and synaptic plasticity. *Rev. Neuroscience* 12: 297-310.
- Lacy-Hulbert A., Metcalfe C.J. and Hesketh R. 1998. Biological responses to electromagnetic fields. *The FASEB Journal*, 12: 395-420.
- Lahunta. 1983. Veterinary Neuroanatomy and clinical neurology. W.B. Saunders. México. pp. 191.
- Lazar D.A., Ellegala D.B., Avellino A.M., Dailey A.T., Andrus K., Kliot M. 1999. Modulation of macrophage and microglial responses to axonal injury in the peripheral and central nervous systems. *Neurosurgery*, 45: 593- 600.
- Leff P., Anton B. 1999. Proteínas y enzimas como posibles mensajeros en la comunicación química interneuronal. *Salud mental*. 22: 56-61.
- Leslie P.G., James L.H. 1997. Histología. Texto y Atlas. Interamericana. Mc. Graw-Hill. México.
- López P.J., Almaguer M.W., Jas G.J., Bergado R.J.A. 1999. Influencia de la frecuencia de estimulación sobre procesos de plasticidad sináptica en el giro dentado de la rata. *Arch. Neurocién.* 4: 9-20.
- Lorenz D.M. 1990. Diagnóstico médico de los pequeños animales. *Acribia*. España.
- Meldrum B. and Garthwaite J. 1991. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. In: The Pharmacology of the Excitatory Amino Acids. *Elsevier Science Publishers*. UK. pp. 54-62.
- Meneses O.S., Brailowsky K.S. 1995. La atención selectiva I: teorías, estructuras cerebrales y mecanismos neuroquímicos implicados. *Salud mental* 3: 40-45.
- Molina-Holgado, E., Vela, J.M., Arévalo-Martín, A., Ortiz, S., Guaza, C. 1999. Cytokine effects on oligodendrocytes: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurotoxicology, Degeneration and Protection in Brain Disease States*. *Farrand Press*, London.

- Moulton R. and Schiffers A. 1986. Can low-level 50/60 Hz Electric and Magnetic Fields cause biological effects?. *Radiation Research*, 148: 2-21.
- Nieto Sampedro M. 1997. Plasticidad: Una propiedad básica de los conjuntos neurona-glia. *Mapfre*, Madrid.
- Nottebohm, F. 1985. Neuronal replacement in Adulthood. *Acad. Scien*, 457:143.
- Pascual-Leone A., Tormos J.M., Kennan J., Tarazona F., Canete C., Catala M.D. 1998. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol*, 15: 333-343.
- Pascual-Leone A., Tarazona F., Kennan J., Tormos J.M. Hamilton R., Catala M.D. 1999. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia*, 37: 207-217.
- Pollock M. 1995. Nerve regeneration. *Curr. Opin. Neurol*, 8: 354-358.
- Pujol J., Pascual-Leone A., Dolz C., Delgado E., Dolz J.L. and Aldomá J. 1998. The effect of repetitive magnetic stimulation on localized musculoskeletal pain. *Neuro Report*, 9: 1745-1748.
- Raineteau O., Schwab ME. 2001. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat. Rev. Neuroscience*, 2: 263-273.
- Ramírez M.J. y Martínez J.M. 1999. Modificaciones morfológicas y funcionales de la microglia en respuesta a procesos neurodegenerativos en el sistema nervioso central. *Archivos neurociencia*, 4:21-34
- Rosen D.A. and Lubowsky J. 1987. Magnetic field influence on central nervous system function. *Experimental Neurology*, 95: 679-687.
- Ruckebush Y., Phaneuf L.P., Dunlop R. 1994. Fisiología de pequeñas y grandes especies. *Ed. Manual Moderno*. México.
- Ruiz L.S. 1994. Neurofisiología de los animales domésticos. *SPDF*. Córdoba, México.
- Rusovan A. and Kanje M. 1991. Stimulation of regeneration of the rat sciatic nerve by 50 hz sinusoidal magnetic fields. *Experimental Neurology*, 112: 312-316.

- Rusovan A., Kanje M. and Hansson M.K. 1992. The stimulatory effect of magnetic fields on regeneration of the rat sciatic nerve is frequency dependent. *Experimental Neurology*, 117: 81-84.
- Sandyk R. 1994. Alzheimer's disease: Improvement of visual memory and visoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *International Journal of Neuroscience*, 76: 185-225.
- Scardino M. S., Swaim S.F. and Sartin E.A. 1998. Evaluation of treatment with a pulsed electromagnetic field on wound healing, clinicopathologic variables and central nervous system activity of dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 59: 1177-1181.
- Schwab M.E. 1990. Myelin-associated inhibitors of neurite growth. *Experimental Neurology*, 109: 2-5.
- Sherding B. 1997. Manual clínico de pequeñas especies. *Interamericana Mc. Graw-Hill*. México.
- Sisken B.F., Kanje M., Lundborg G., Herbst E. and Kurtz W. 1989. Stimulation of rat sciatic nerve regeneration with pulsed electromagnetic fields. *Brain Research*, 485: 309-316.
- Sisken B.F., Jacob J.M., Walker J.L. 1995. Acute treatment with pulsed electromagnetic fields and its effect on fast axonal transport in normal and regenerating nerve. *Journal of Neuroscience Research*, 42: 692-699.
- Smith R., musleh W., Akopian G., Buckwalter G., Walsh JP. 2001. regional defferences in the expression of corticostriatal synaptic plasticity. *Neuroscience*, 106: 95-101.
- Soares S., Boxberg Y.V., Ravaille V.M., Vincent J.D., Nothias F. 2000. Morphofunctional plasticity in the adult hypothalamus induces regulation of polysialic acid-neural cell adhesion molecule through changing activity and expression levels of polysialiltransferases. *J. Neurosci.*, 20: 2551-2557.
- Stefano M. P. 1990. anatomía e histología patológica especial de los mamíferos domésticos. *Interamericana- McGraw-Hill*. México.

- Stevens A. 1995. Texto y Atlas de Histología. Interamericana- McGraw-Hill. México.
- Tipold A., Vandeveld M. and Jaggy A. 1992. Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *Journal of Small Animal Practice*, 33: 466-470.
- Tyshkevich T.G., Nikitina V.V. 1998. Magnetic and electrical stimulation in the rehabilitative treatment of patients with organic lesions of the nervous system. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 28: 594-597.
- Ugawa Y., Uesaka Y., Terao Y., Hanajima R., and Kanazawa I. 1995. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Annals of Neurology*, 37: 703-713.
- Vandeveld M., Kristensen B., Braund K.G., Greene C.E., Swango L.J. and Hoerlein B.F. 1980. Chronic canine distemper virus encephalitis in mature dogs. *Vet. Pathol.*, 17: 17-29.
- Vandeveld M., Zurbriggen A., Higgins R.J. and Palmer D. 1985. Spread and Distribution of viral antigen in nervous canine distemper. *Acta Neuropathol.*, 67: 211-218.
- Vandeveld M. And Zurbriggen A. 1995. The neurobiology of canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, 44: 271-280.
- Velasco S.M. 1999. Plasticidad cerebral, perspectivas de su desarrollo. *Archivos de Neurociencia*, 4: 98-100.
- Verdugo-Díaz L., Palomero-Rivero M., Drucker-Colín R. 1998. Differentiation of chromaffin cells by extremely low frequency magnetic fields changes ratios of catecholamine type messenger. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 46: 297-300.
- Vodovnik L., Karba R. 1992. Treatment of chronic wounds by means of electric and electromagnetic fields. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 30: 257-266.

- Walker L.J., Evans M.J., Resig P., Guarnieri S., Meade P. and Sissen S.B. 1994. Enhancement of functional recovery following a crush lesion to the rat sciatic nerve by exposure to pulsed electromagnetic fields. *Experimental Neurology*, 125: 302-305.
- Wayne F.R. 1993. Principios de clinopatología médica veterinaria. *Acribia*. España.
- Wood R. 1991. Magnetismo, de la brújula a los imanes superconductores. *Mc Graw-Hill*. México.
- Wu K., Xu J.L., Suen P.C., Levine E., Huang Y.Y., Mount H.T., Lin S.Y., Black I.B. 1996. Functional trkB neurotrophin receptors are intrinsic components of the adult brain postsynaptic density. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 43: 286-290.
- Zucker RS. And Regehr WG. 2002. Short-term synaptic plasticity. *Annu rev, Physiology*, 64: 355-405.
- Zurbriggen A. and Vandeveld M. 1983. Canine distemper virus-induced glial cell changes in vitro. *Acta Neurophatologica*, 62: 51-58.
- Zurbriggen A., Vandeveld M., Dumas M., Griot C. and Bollo E. 1987. Oligodendroglial pathology in canine distemper virus infection *in vitro*. *Acta Neuropathol.*, 74: 366-373.
- Zurbriggen A., Ulrich G.H. and Vandeveld M. 1995a. Selective spread and reduced virus release leads to canine distemper virus persistence in the nervous system. *Veterinary Microbiology*, 44: 281-288.
- Zurbriggen A., Ulrich G.H., Wagner A. and Vandeveld M. 1995b, Canine distemper virus persistence in the nervous system is associated with noncytolytic selective virus spread. *Journal of Virology*, 69: 1678-1686.

## VIII. ANEXOS.

### Anexo 1

**Cuadro 1. Valores morfométricos de células cromafines agregadas con procesos cultivados en presencia o ausencia de NGF y campos magnéticos de baja frecuencia.**

Condición	Área ( $\mu\text{m}^2$ )	Perímetro ( $\mu\text{m}$ )	Diámetro principal ( $\mu\text{m}$ )	Número de neuritas (n) <sup>a</sup>	Núcleo (n) <sup>a</sup>
Control (n=22)	1266.34±242.11	172.80±17.97	69.17±7.34	1.06±0.16	4.27±0.064
NGF (n=27)	1476.74±216.54	184.20±16.57	73.61±8.02	1.54±0.08 (50)**	3.73±0.31 (50)
LFM 2 h (n=37)	1762.93±254.10	191.63±13.58	76.07±4.88	1.30±0.05 (72)	3.48±0.48 (72)
LFM 4 h (n=28)	1692.77±244.88	199.83±13.54	83.60±5.97	1.57±0.09 (58)	3.44±0.43 (58)
LFM continuo (n=32)	1481.13±156.43	198.72±13.07	75.23±5.69	1.61±0.12 (66)	4.26±0.39 (66)
NFG+LFM 2 h (n=24)	1303.98±127.06	183.80±11.99	81.48±5.23	1.54±0.07 (46)	4.57±0.77 (46)
NFG+LFM 4 h (n=27)	1217.93±154.46	194.76±12.75	76.29±5.19	1.89±0.12 (52)***	4.88±0.79 (52)
NGF+LFM continuo (n=23)	10058.66±10.37	166.94±10.37	70.40±4.81	2.54±0.31* (48)***	6.39±0.71 (48)*

Nota: Los valores son el número medio de las medidas tomadas de dos diferentes cultivos  $\pm$  SEM o <sup>a</sup>de 4 diferentes cultivos.

\* NGF + LFM continuos vs todos los grupos P<0.05.

\*\* NGF vs control P<0.05.

\*\*\* NGF + LFM continuos vs control P<0.01 y NGF + LFM 4 h vs control P<0.01.

Fuente: Modificado de Drucker et al., 1994.

## Anexo 2.

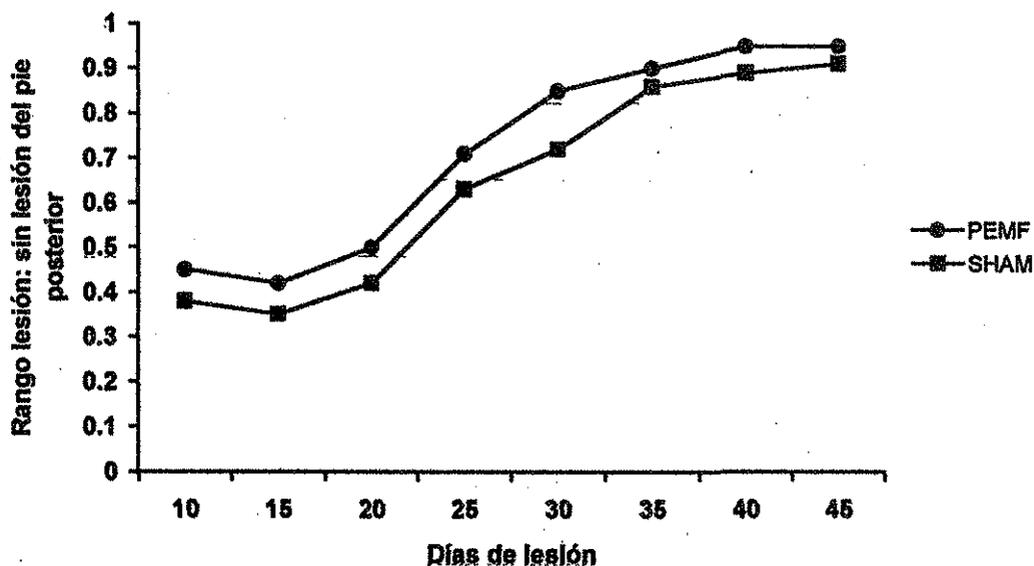


Figura 1. Efecto del tratamiento con PEMF sobre la extensión de recuperación en video de 1-5 dedos del pie (tratamiento con PEMF de 1-5 días).

Fuente: Walker et al., 1994.

## Anexo 3.

Cuadro 2. Efectos de un campo magnético de 0.1 mT de varias frecuencias en la regeneración del nervio ciático de la rata.

Frecuencia (Hz)	Distancia de regeneración <sup>a</sup> (mm)
	16.9±0.78 (12)
50	16.7±0.93 (6)
100	17.8±0.53 (6)
250	18.7±0.97 (4)***
500	18.7±0.57 (7)***
1000	20.1±1.28 (9)***
1500	17.9±0.85 (5)
2000	17.9±0.37 (4)

Nota: La regeneración fue medida después de 6 días de exposición.

<sup>a</sup> Valor medio ± SD (N). La prueba de Dunnett fue utilizada para realizar las significancias.

\*\*\* P<0.001.

Fuente: Rusovan et al., 1992.

## Anexo 4.

**Cuadro 3. Efectos de la exposición de campos magnéticos sinusoidales de 50 Hz en la regeneración del nervio ciático de la rata.**

Tratamiento (h/ día)	Campo magnético (mT)	Distancia de regeneración		
		Día 3	Día 4	Día 6
---	---	5.9+0.4 (11)	9.1+0.5 (12)	15.9+0.8 (12)
4	0.2	6.2+0.6 (3)	9.6+0.1 (3)	15.9+1.4 (3)
24	0.2	6.8+0.5 (7)***	9.9+0.6 (6)	16.9+1.1 (6)
4	0.4	6.9+0.1 (3)***	---	16.5+0.7 (3)
24	0.4	6.8+0.3 (3)**	10.8+1.2 (3)***	18.7+1.3 (3)***

Nota: Valores medios  $\pm$  D.E. (n). La prueba de Dunnet fue usada para evaluar la significancia,

\*\*\* P<0.001.

Fuente: Rusovan y Kanje, 1991.

## Anexo 5.

**Cuadro 4. Regeneración en mm después de tres días de estímulo con campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF) bajo condiciones sin restricción contra restringidos.**

	Control	PEMF
Restringidos		
Media	4.8	6.5**
D.E.	$\pm 0.5$	$\pm 0.2$
N	3	3
Sin restricción		
Media	4.6	6.5**
D.E.	$\pm 0.7$	$\pm 0.9$
N	6	6
P	n.s.	n.s.

\*\* P<0.01 con respecto a los grupos control.

n.s. = No significativo.

Fuente: Sisken et al., 1989.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Anexo 6.

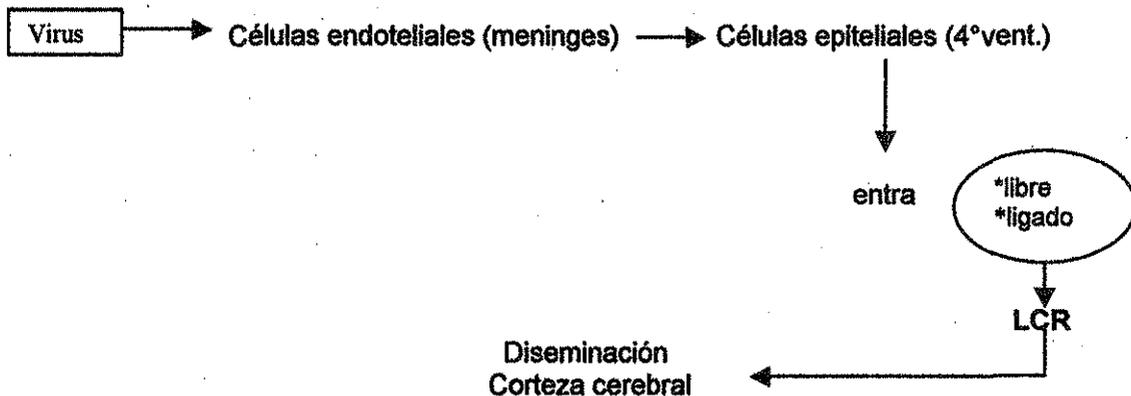
**Cuadro 5. Regeneración después de 3 días de estimulación con campos electromagnéticos pulsátiles (PEMF): orientación horizontal de las espirales contra orientación vertical.**

	Distancia de regeneración (mm)		
	Control	PEMF Horizontal	PEMF vertical
Media	4.7	6.5**	6.3***
D.E.	$\pm 0.7$	$\pm 0.7$	$\pm 0.3$
N	9	9	6

\*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.01$  con respecto al grupo control, no hay diferencia entre PEMF horizontal y vertical.

Fuente: Siskin et al., 1989.

## Anexo 7



**Figura 2. Diseminación del virus de distemper canino en el Sistema Nervioso.**

Fuente: Jubb, 1990.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

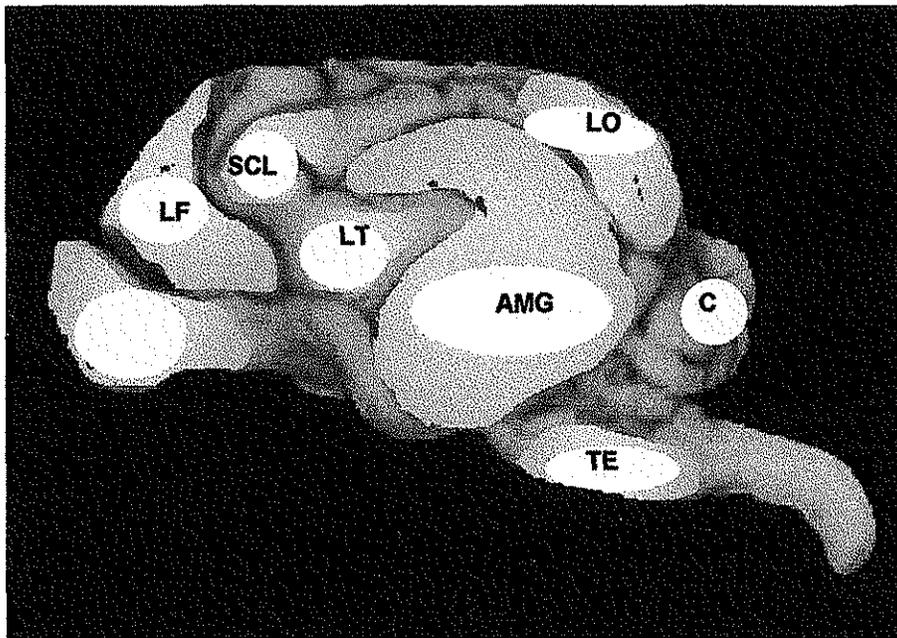
## Anexo 8.

**Cuadro 6. Lesiones en el SNC provocadas por distemper canino.**

Sitio de lesión	Signología
Cerebro medio, cerebelo y vestibular.	Ataxia y anomalidades de la marcha.
Encéfalo (encefalitis aguda).	Convulsiones generalizadas, movimientos mandibulares reconocidos como masticando chicle, marcha anormal, caminar en círculos, cambios de comportamiento. Neuropatías periféricas y craneales, incluyendo neuritis óptica. Mioclonos, caracterizados por movimientos motores rítmicos, repetidos o fasciculaciones musculares.
Médula espinal.	Alteraciones de la marcha, reflejos espinales anormales, paresia y propiocepción anormal.

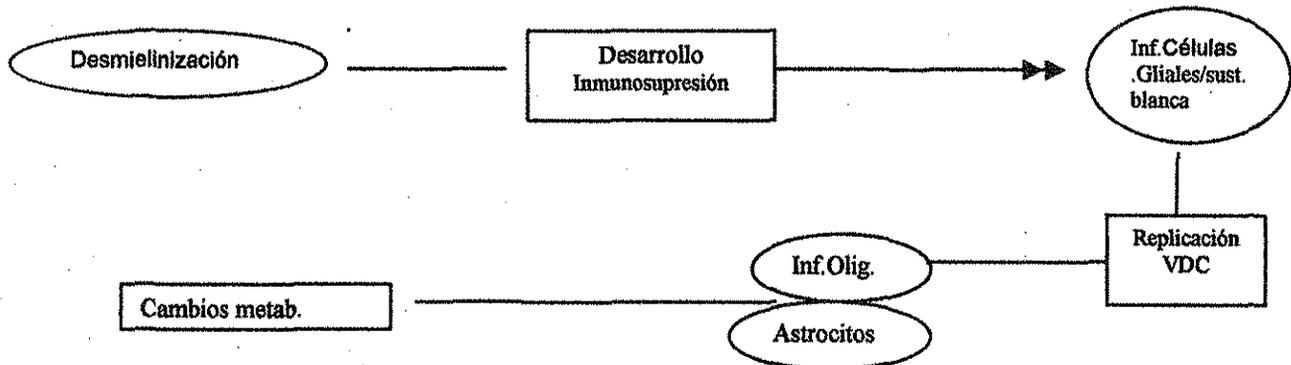
Fuente: Modificado de Sherding, 1997.

## Anexo 9.



**Figura 3.** Áreas del cerebro lesionadas por el distemper canino. Lóbulo Frontal (LF), Lóbulo Temporal (LT), Lóbulo Posterior (LP), Surco Cerebral Lateral, Lóbulo Occipital (LO), Cerebelo (C), Tronco Encefálico (TE) y Área Motora en General (AMG).

## Anexo 10.



**Figura 4. Proceso de desmielinización en el distemper canino.**

Fuente: Modificado de Vandeveld y Zurbriggen, 1995.

## Anexo 11

**Cuadro 7. Tratamiento farmacológico recomendado en infecciones respiratorias provocadas por el virus de distemper canino.**

Medicamento	Dosis <sup>a</sup> mg/ kg	Vía <sup>a</sup>	Intervalo/ horas	Duración/ días
<b>Antimicrobianos</b>				
Ampicilina, Amoxicilina.	20	VO,IV,SC	8	7
Tetraciclina <sup>c</sup>	22	VO,IV	8	7
Clorafenicol	15 a 25	VO,SC	8	7
Cefapirina	10 a 30	IM,IV,SC	6-8	3-5
<b>Anticonvulsivos</b>				
Fenobarbital		VO,IV,IM	12	pm
<b>Antiinflamatorios</b>				
Dexametasona	1 a 2			
Edema del SNC	1-2	IV	24	1
Neuritis óptica <sup>d</sup>	0.1-0.2	VO	24	3-5

<sup>a</sup>VO= Vía oral, IV = Intravenosa, SC= subcutáneo, IM= Intramuscular, pm= por razón necesaria.

<sup>b</sup>Dosis por administración a intervalos específicos.

<sup>c</sup>Evitese en perros menores de seis meses de edad por la tinción de los dientes.

<sup>d</sup>La dosis equivalente de prednisona en mg/kg es cinco veces esta dosis.

Fuente: Greene, 1993.

## Anexo 12.

**Cuadro 8. Sistema de graduación utilizado para clasificar a los pacientes caninos afectados por distemper.**

Signo	Grado de severidad			
	0	1	2	3
Dolor.	Ausencia total con o sin manipulación.	Solo bajo manipulaciones de la cabeza, tronco y/o extremidades.	Dolor esporádico sin manipulación en cualquier parte de la cabeza, tronco y/o extremidades.	Dolor continuo en cabeza, tronco y/o extremidades.
Mioclono.	Ausencia total con o sin manipulación.	Contractura muscular de la cabeza, tronco y/o extremidades bajo manipulación.	Contractura muscular intermitente de la cabeza, mandíbula (masticación de chicle) tronco y/o extremidades.	Contractura muscular continua y/o rigidez e inmovilidad en algún músculo de la cabeza, tronco y/o extremidades.
Reflejos espinales anormales.	Ausencia total con o sin manipulación.	Movimientos involuntarios a la manipulación de cualquier parte del cuello, columna y cola.	Movimientos involuntarios espaciados de cualquier parte del cuello, columna y cola.	Movimientos involuntarios continuos en cualquier parte del cuello, columna y cola.
Paresia.	Ausencia total con o sin manipulación.	Paresis ligera, se pone de pie y camina con pequeñas fallas.	Camina con dificultad cayendo frecuentemente.	Tetraparesia, se levanta con ayuda.
Crisis Convulsivas.	Ausencia total.	Parciales en cierto grupo de músculos.	Complejas contracciones de varios músculos.	Generalizadas, afectan todo el cuerpo.
Alteraciones en la marcha	Ausencia total con o sin manipulación.	Incoordinación para caminar en alguna de las extremidades.	Incoordinación intermitente y poca firmeza para mantener el equilibrio en cualquiera de las extremidades.	Incoordinación continua para mantener el equilibrio, caminata en círculos.
Cambios de conducta.	Sin cambio.	Conducta anormal bajo ciertas manipulaciones en el trato continuo.	Conducta anormal, con presencia de reacciones agresivas y/o depresivas.	Conducta anormal con reacciones continuas de agresividad o depresión.
Signos Vestibulares.	Ausencia total con o sin manipulación	Ataxia moderada, sin nistagmos, sin deficiencias propioceptivas.	Ataxia marcada, deficiencias propioceptivas, sin nistagmos.	Inclinación de la cabeza hacia cualquier lado, ataxia severa, deficiencias propioceptivas, con nistagmos.

Esta clasificación se realizó de acuerdo a la información de varios autores, tomando como base el máximo y el mínimo de complejidad de las lesiones encontradas en los pacientes utilizados en este estudio.

## Anexo 13.

**Cuadro 9. Lineamientos que determinan y aseguran el bienestar animal.**

Parámetro	FASES DEL EXPERIMENTO		
	Previa	Durante	Término
Identificación	Nombre	Tarjeta individual**	Nombre
Alojamiento	Vida normal °	Vida normal °	Vida Normal
Área vital	Libre°	Libre°	Libre°
Cama	Lienzos de tela	Lienzos de tela	Lienzos de tela
Temperatura	Ambiental	16 a 22°C	Ambiental
Humedad	Ambiental	45 a 55 %	Ambiental
Ventilación	Aire libre	15 a 20 cambios/hr. <sup>1</sup>	Aire libre
Iluminación	Ambiental	Ambiental <sup>2</sup>	Ambiental
Alimentación	Acostumbrada <sup>3</sup>	Balanceada/mantenimiento en pellets.	Acostumbrada <sup>3</sup>
Ración	<i>Ad libitum</i>	Dos al día = 25 g/kg p.v.	<i>Ad libitum</i>
Agua	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>
Aplicación de biol.	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tratamiento	Chequeo <sup>5</sup>	Colocación de imanes	Chequeo <sup>5</sup>

\*\* Se elaboraron tarjetas con los datos generales del animal y fecha del inicio del tratamiento.

° Se tomó en cuenta si el animal permanecía suelto o atado y en que tipo de instalaciones vivía.

<sup>1</sup> Estuvieron sujetos a cambios, dependiendo el tipo de lugar en que vivan.

<sup>3</sup> Se enlistó la información obtenida del tipo y cantidad de alimento que estaba acostumbrado a comer.

<sup>5</sup> Se analizaron los datos obtenidos mediante una exploración y chequeo de constantes fisiológicas así como de signos neurológicos presentes antes y después del experimento, recopilando información de los antecedentes de salud del animal.

## Anexo 14.

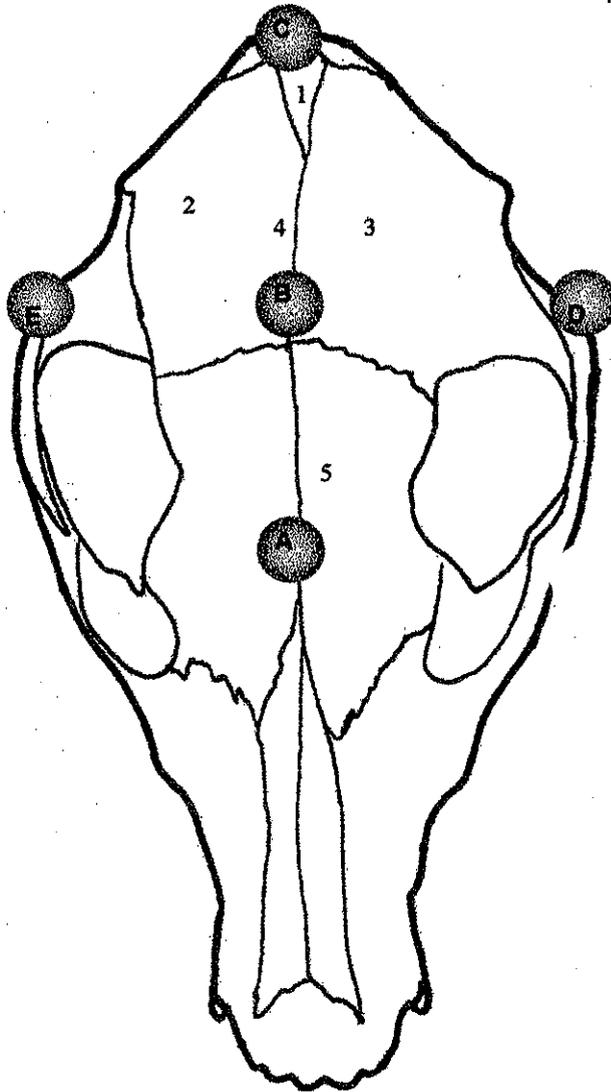


Figura 5. Vista de la superficie dorsal del cráneo de un perro. Se muestra la colocación anatómica de los imanes de 2 miligauss (0.2 microtesla). 1. Hueso interparietal; 2. Hueso parietal derecho; 3. Hueso parietal izquierdo; 4. Cresta sagital externa; 5. Sutura interfrontal. ● Indica la posición del imán.

Anexo 15.

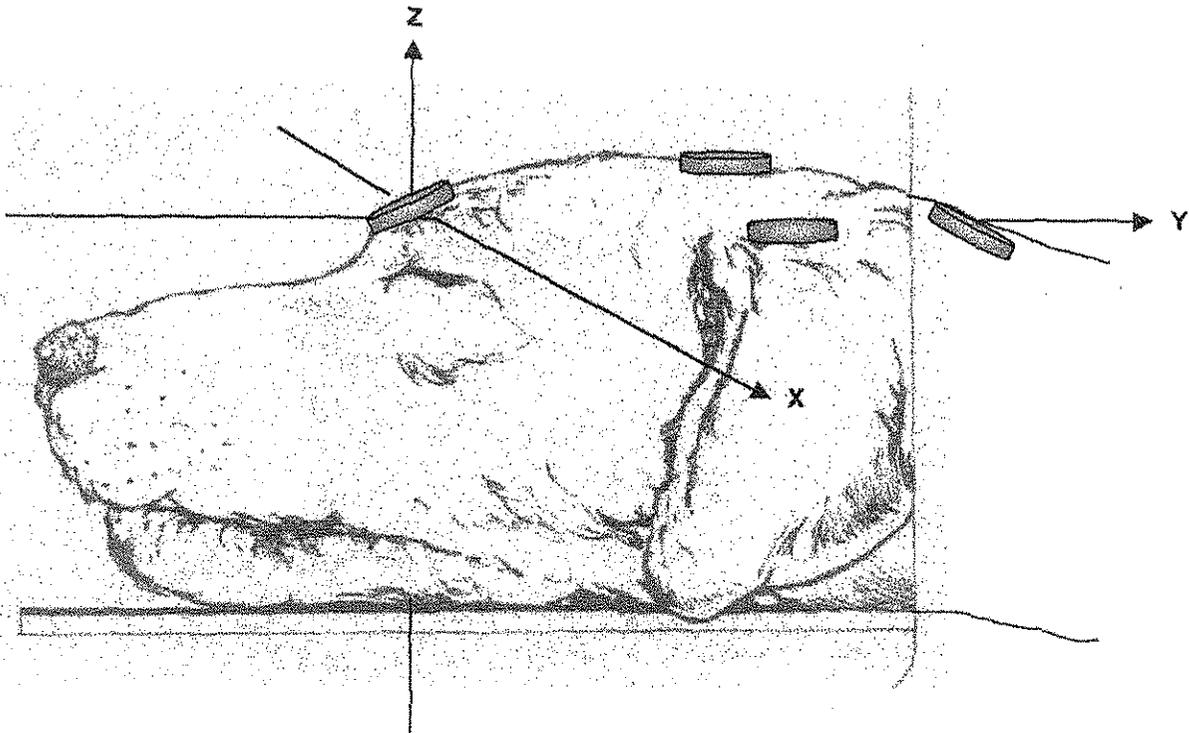


Figura 6. Colocación de magnetos y sistema cartesiano utilizado para cuantificar el campo magnético de cada pastilla.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Anexo 16.

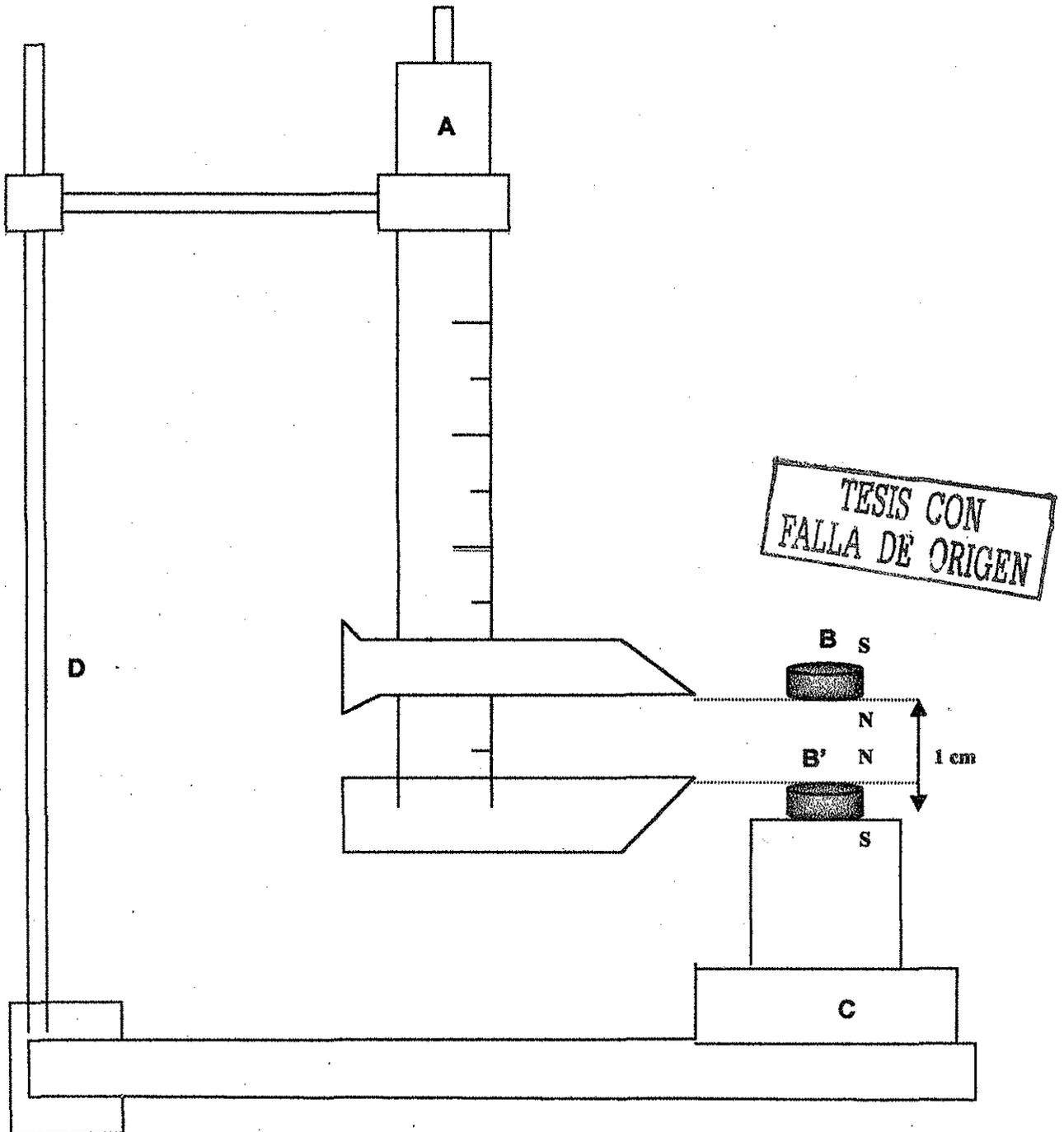


Figura 7. Medición de las cargas magnéticas de las pastillas utilizando una balanza y un vernier micrométrico. A) Vernier micrométrico. B y B' ) Pastillas imantadas. C) Balanza digital. D) Soporte universal. Dispositivo usado para determinar las características magnéticas de las pastillas imantadas usadas.

Anexo 17.

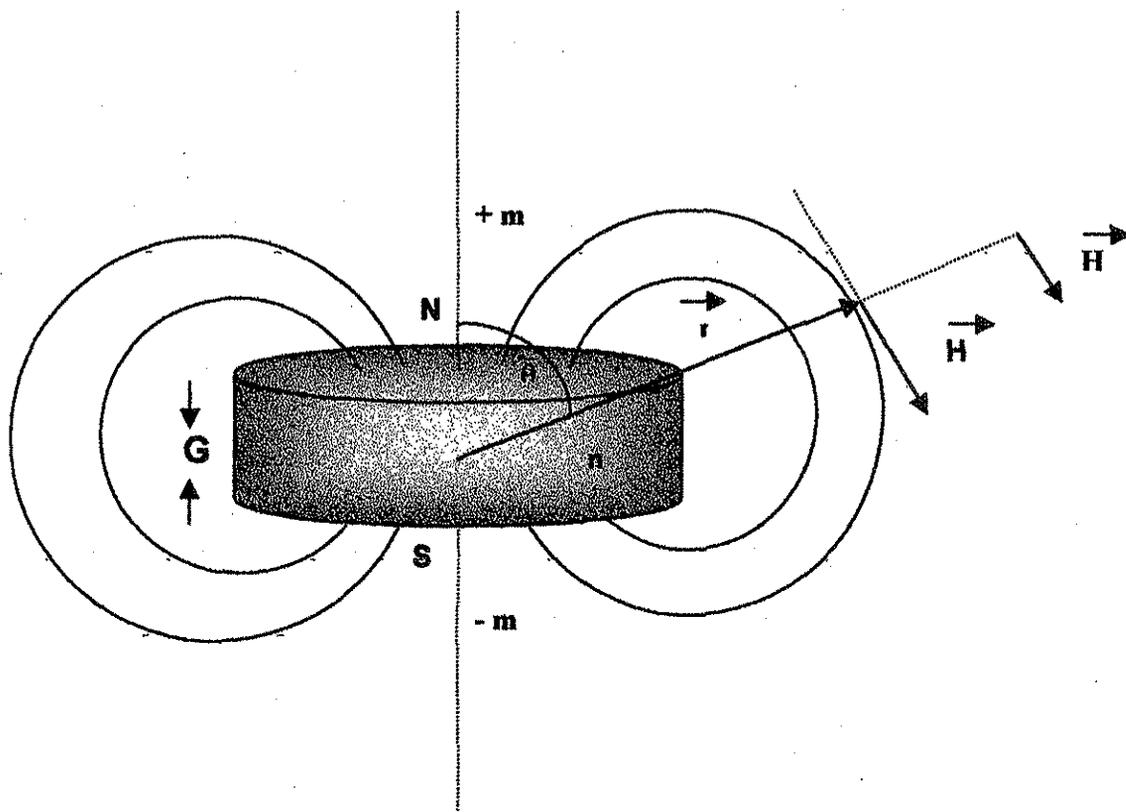
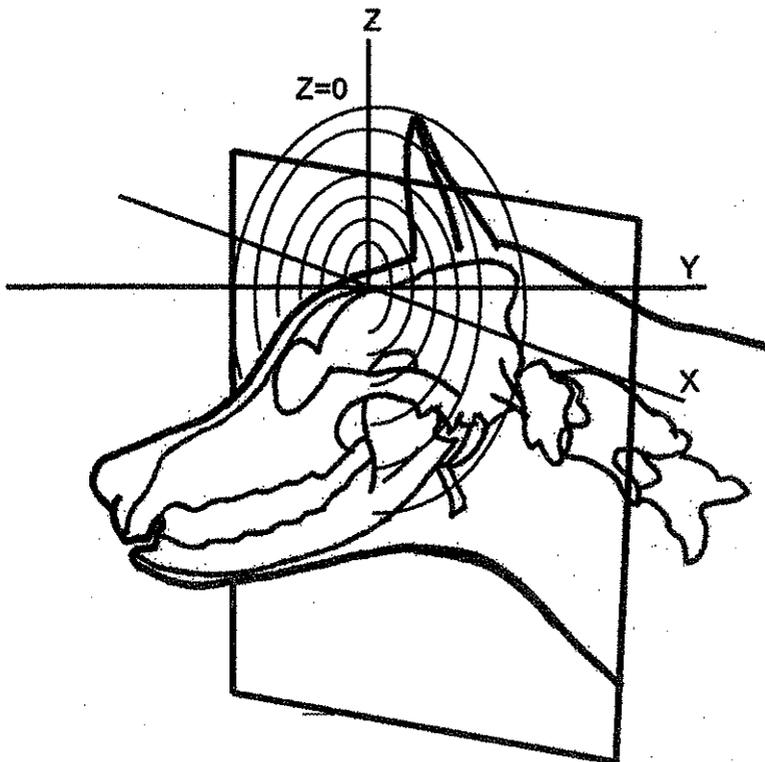


Figura 8. Características magnéticas de cada pastilla utilizada. Al conocer la carga magnética de cada polo en cada una de las pastillas, se puede calcular el campo magnético generado por una pastilla con dos polos N y S o +m y -m. (G) Es el grosor de la pastilla = 0.5 cm.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

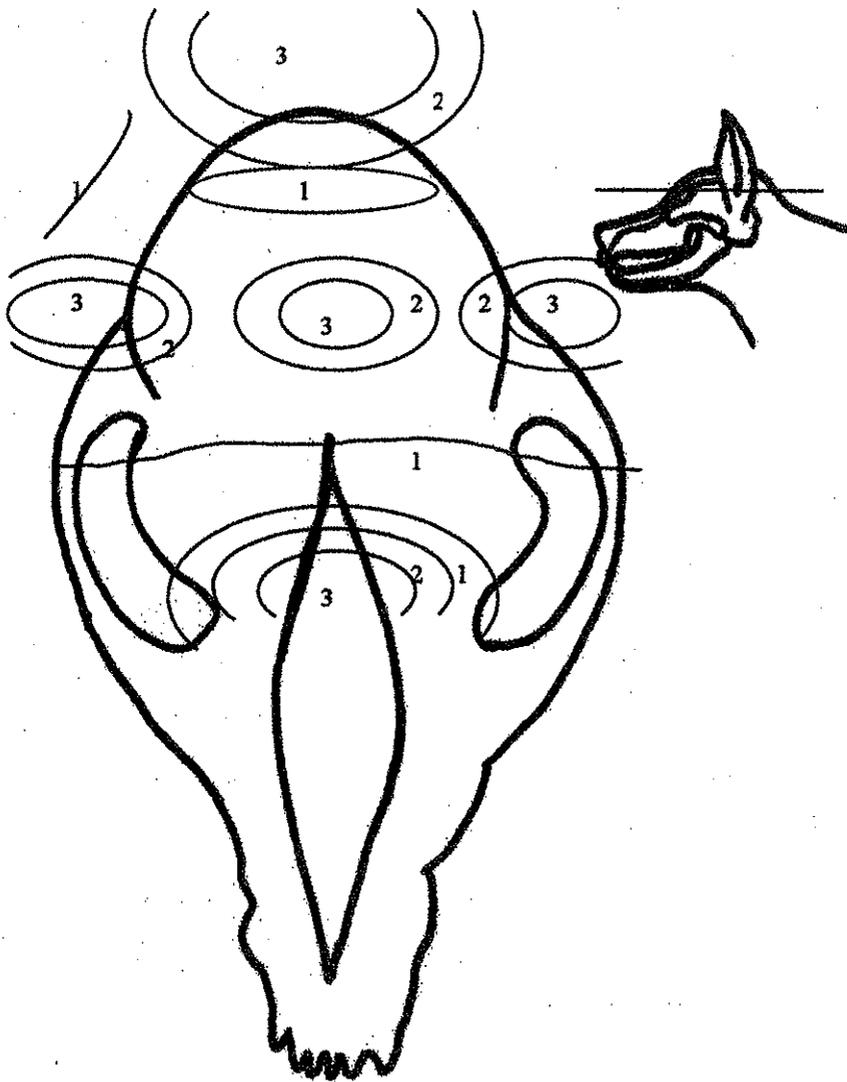
## Anexo 18.



**Figura 9.** Corte transversal de la cabeza de un perro que muestra la topografía magnética y el sistema cartesiano que valoró el aporte magnético de cada pastilla en cada región de la cabeza. Con los datos de cada uno de los imanes (cargas y posición) se utilizó un programa de computadora para realizar una cartografía magnética.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

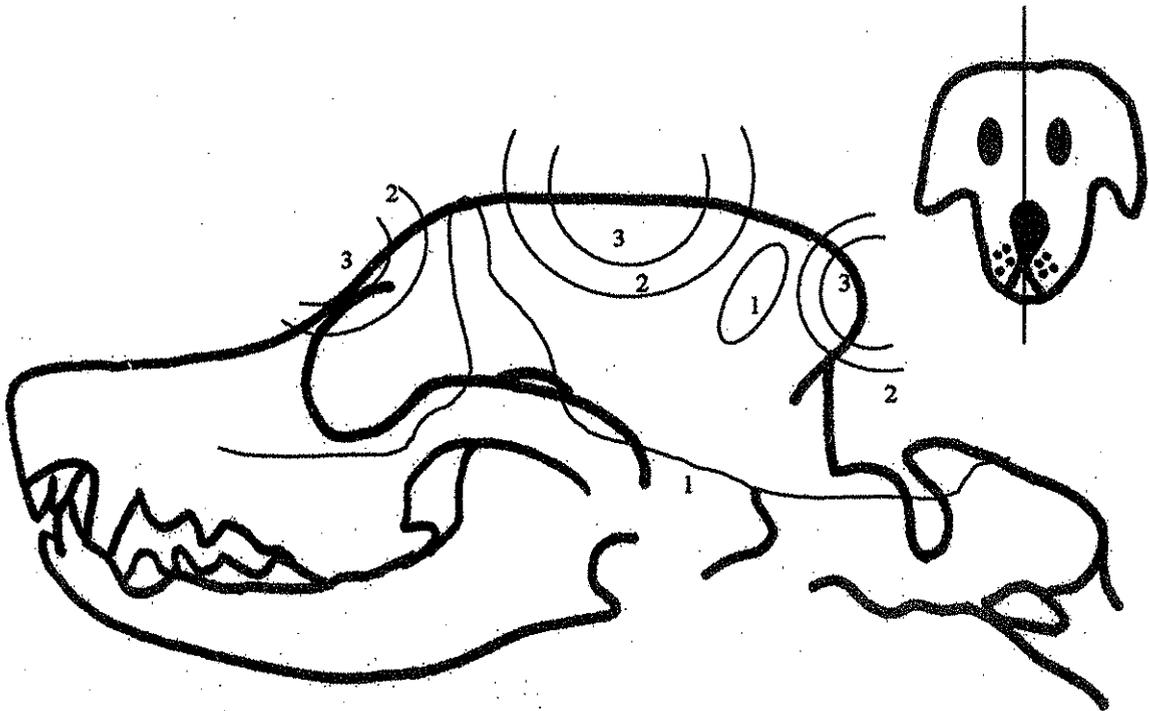
## Anexo 19.



**Figura 10. Vista dorsal de la cabeza de un paciente tratado con campos magnéticos fijos. La mayor intensidad magnética (3 Gauss) se observa en las áreas cercanas a la pastilla magnética, encontrándose en el área central del hueso frontal, así como en los huesos temporales y parietal, siendo esta homogénea. Se observa que la intensidad disminuye en las áreas lejanas a las pastillas magnéticas (2 y 1 Gauss).**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

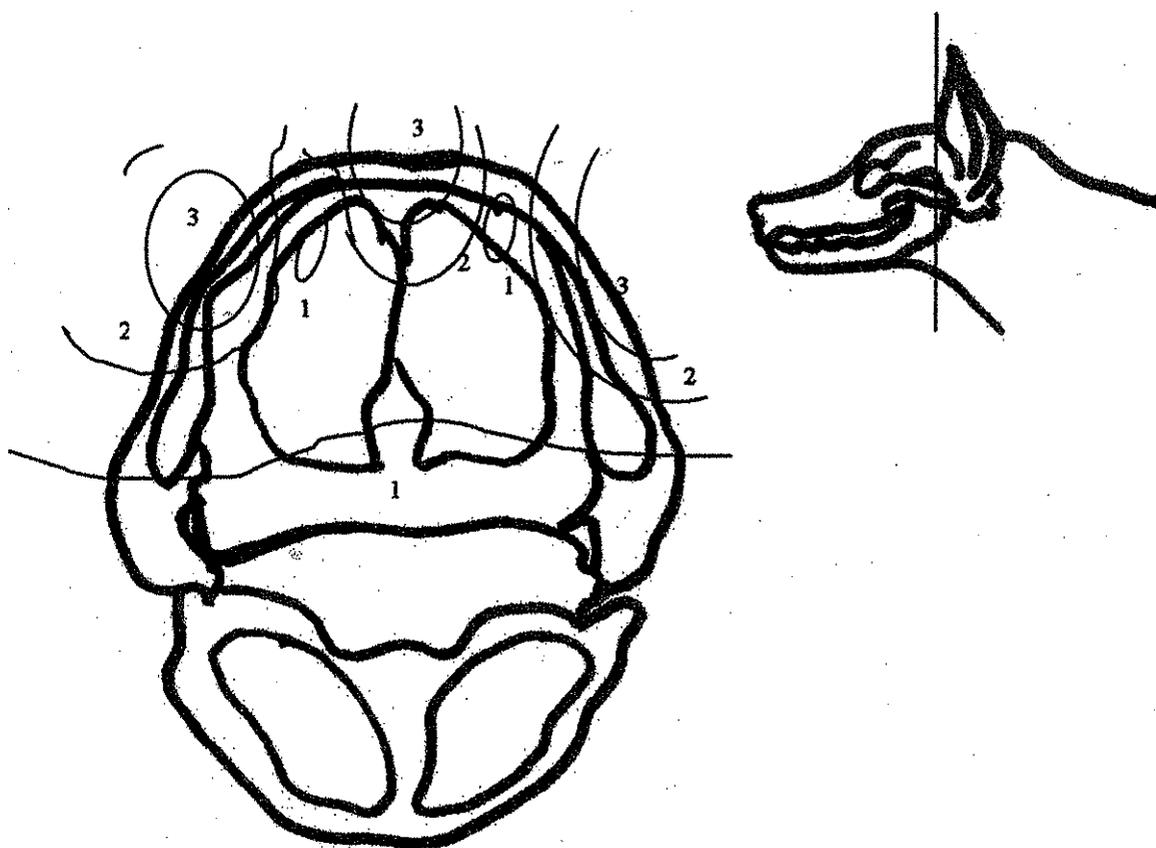
## Anexo 20.



**Figura 11. Representación esquemática del corte medio lateral de la cabeza de un paciente. Se muestra la distribución e intensidad de los campos magnéticos generados por las pastillas. La mayor intensidad de los campos (3 y 2 Gauss) se observa en el área del hueso frontal, parietal y occipital. Se sugiere que los campos magnéticos abarcan áreas del hemisferio, corteza cerebral y área visual. La menor intensidad (1 Gauss) se observa constante desde el hueso frontal al hueso occipital. Se sugiere que abarca áreas del hemisferio, corteza cerebral, cuerpo calloso y cerebelo.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Anexo 21.



**Figura 12. Representación esquemática de un corte transversal de la cabeza de un paciente tratado con campos magnéticos fijos. Se muestra la distribución e intensidad magnética generada por las pastillas imantadas. En este corte, se observa la mayor intensidad (3 Gauss) en el hueso temporal derecho, hueso parietal y hueso temporal izquierdo. Se observa que la intensidad disminuye en las áreas lejanas a las pastillas magnéticas (2 y 1 Gauss).**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Anexo 22.

**Cuadro 10. Características de los pacientes afectados por distemper canino tratados con magnetos fijos.**

Paciente	Raza	Sexo	Edad	Severidad de las lesiones al inicio del experimento.
1	Maltes	Hembra	1 año	2
2	French Poodle	Hembra	4 meses	2
3	Cocker Spaniel	Macho	7 meses	1
4	Criollo	Macho	4 meses	2
5	Pastor Bean	Hembra	2.5 años	1
6	Criollo	Macho	6 años	1
7	Rottweiler	Macho	7 meses	2
8	Maltes	Hembra	2 años	1
9	Terrier	Macho	1.3 años	3
10	Labrador	Macho	3.2 años	1
11	Pastor Alemán	Macho	2 años	3
12	Criollo	Hembra	9 meses	2
13	Pastor Alemán	Hembra	2.7 años	3
14	Criollo	Macho	1.5 años	3

## Anexo 23.

**Cuadro 11. Características de los pacientes afectados por distemper canino sin tratamiento con magnetos fijos.**

Paciente	Raza	Sexo	Edad	Severidad de las lesiones al inicio del experimento.
1	Schnauzer	Macho	8 meses	2
2	Akita	Hembra	8 meses	3
3	Cocker Spaniel	Hembra	1 año	2
4	French Poodle	Hembra	2 años	1
5	Bull Terrier	Hembra	9 meses	2
6	Maltes	Hembra	1.5 años	2
7	Pastor Alemán	Macho	3 años	1
8	French Poodle	Hembra	7 meses	1
9	Criollo	Macho	1.3 años	3
10	Maltes	Hembra	1.6 años	2
11	Cocker Spaniel	Hembra	11 meses	3
12	Rottweiler	Macho	7.5 meses	1
13	Criollo	Macho	5 meses	3
14	Criollo	Macho	2.4 años	1

## Anexo 24.

**Cuadro 12. Grado de severidad de secuelas nerviosas provocadas por distemper canino en pacientes tratados con campos magnéticos fijos al inicio del periodo experimental.**

Signo	Paciente													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Dolor	0	1	0	2	0	0	0	0	2	0	2	1	1	2
Mioclono	2	2	0	2	1	1	2	0	3	2	3	1	3	2
Reflejos espinales	0	2	1	1	1	2	2	1	2	2	3	2	3	3
Paresia	2	1	0	1	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2
Convulsiones	2	2	2	1	1	2	2	2	3	1	3	2	3	3
Alteraciones en la marcha	2	2	2	2	2	1	3	2	3	1	2	1	2	3
Cambio de conducta	3	2	2	3	2	1	3	2	3	2	3	3	3	3
Signos vestibulares	2	1	1	2	1	2	2	0	3	0	3	1	3	3

## Anexo 25.

**Cuadro 13. Grado de severidad de secuelas nerviosas provocadas por distemper canino en pacientes sin tratamiento con campos magnéticos fijos al inicio del periodo experimental.**

Signo	Paciente													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Dolor	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1	0
Mioclono	1	3	2	0	1	2	0	0	3	0	3	2	3	1
Reflejos espinales	1	2	1	1	2	1	2	2	3	2	2	2	3	0
Paresia	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2	3	2	2	1
Convulsiones	1	3	2	1	2	2	1	2	3	1	3	0	3	1
Alteraciones en la marcha	2	3	3	2	2	1	2	3	3	3	3	2	3	1
Cambio de conducta	3	3	3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2
Signos vestibulares	2	3	1	1	1	2	1	0	2	1	2	0	2	0

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Anexo 26.

**Cuadro 14. Grado de severidad de los signos clínicos provocados por distemper canino en perros tratados con campos magnéticos fijos.**

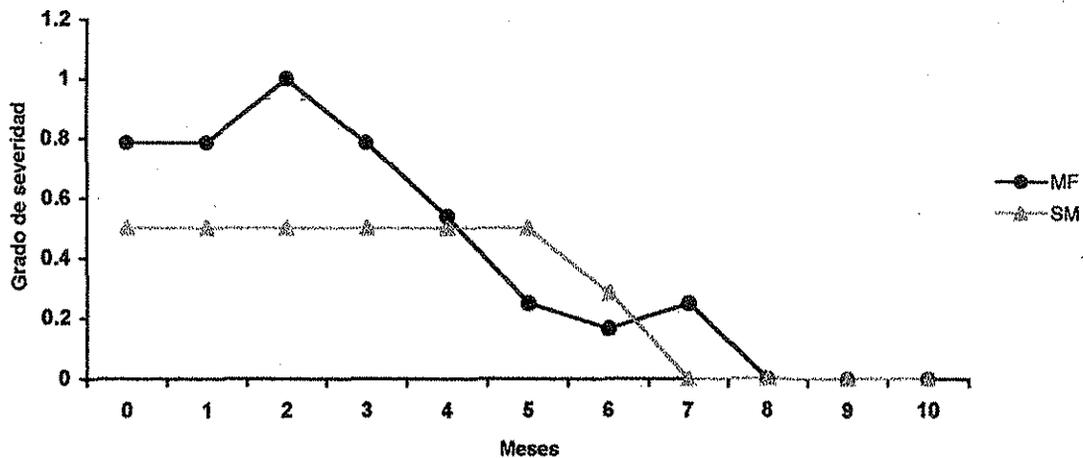
Signo Clínico	Grado de severidad			
	SM		MF	
	Inicio (Media+ D.E.)	Final (Media+ D.E.)	Inicio (Media+ D.E.)	Final (Media+ D.E.)
Dolor	0.50±0.65 <sup>a</sup>	0.50±0.65 <sup>a</sup>	0.78±0.89 <sup>a</sup>	0.42±0.64 <sup>a</sup>
Mioclono	1.50±1.22 <sup>ab</sup>	1.50±1.22 <sup>ab</sup>	1.71±0.99 <sup>a</sup>	0.50±0.51 <sup>b</sup>
Reflejos espinales	1.71±0.82 <sup>a</sup>	1.71±0.82 <sup>a</sup>	1.78±0.89 <sup>a</sup>	0.57±0.75 <sup>b</sup>
Paresia	1.78±0.57 <sup>a</sup>	1.78±0.57 <sup>a</sup>	1.50±0.65 <sup>a</sup>	0.64±0.63 <sup>b</sup>
Convulsiones (duración)	4.00±2.57 <sup>ab</sup>	4.21±2.77 <sup>ab</sup>	4.71±2.01 <sup>a</sup>	2.35±1.33 <sup>b</sup>
Convulsiones (número)	2.14±1.29 <sup>a</sup>	2.14±1.29 <sup>a</sup>	2.57±0.93 <sup>a</sup>	1.71±0.72 <sup>a</sup>
Alteraciones en la marcha	2.35±0.74 <sup>a</sup>	2.35±0.74 <sup>a</sup>	2.00±0.67 <sup>a</sup>	0.07±0.82 <sup>b</sup>
Cambio de conducta	2.71±0.46 <sup>a</sup>	2.71±0.46 <sup>a</sup>	2.50±0.65 <sup>a</sup>	1.57±0.75 <sup>b</sup>
Signos vestibulares	1.28±0.91 <sup>a</sup>	1.28±0.91 <sup>a</sup>	1.71±1.06 <sup>a</sup>	1.00±0.96 <sup>a</sup>

Filas con distinta literal son diferentes estadísticamente ( $P < 0.05$ ).

SM = Sin campos magnéticos.

MF = Con campos magnéticos fijos.

## Anexo 27.



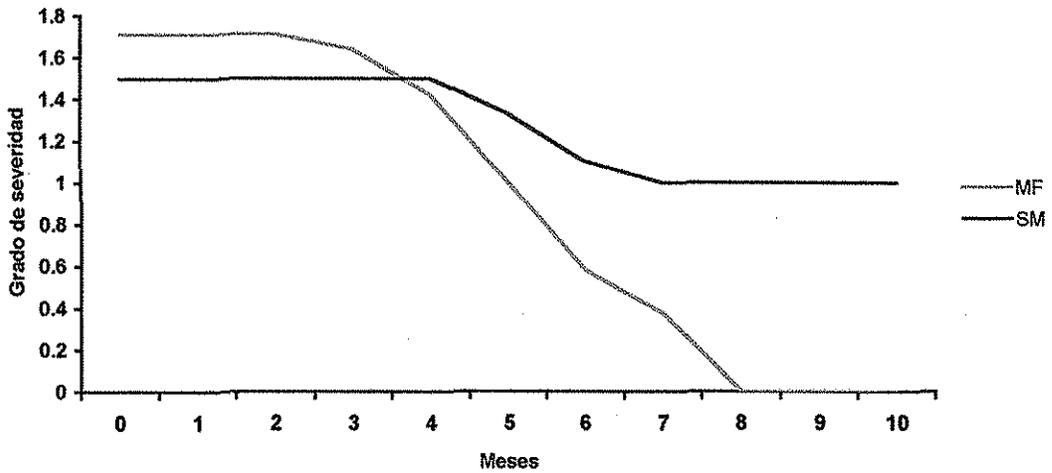
**Figura 13. Grado de severidad de dolor en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**

MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.

SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

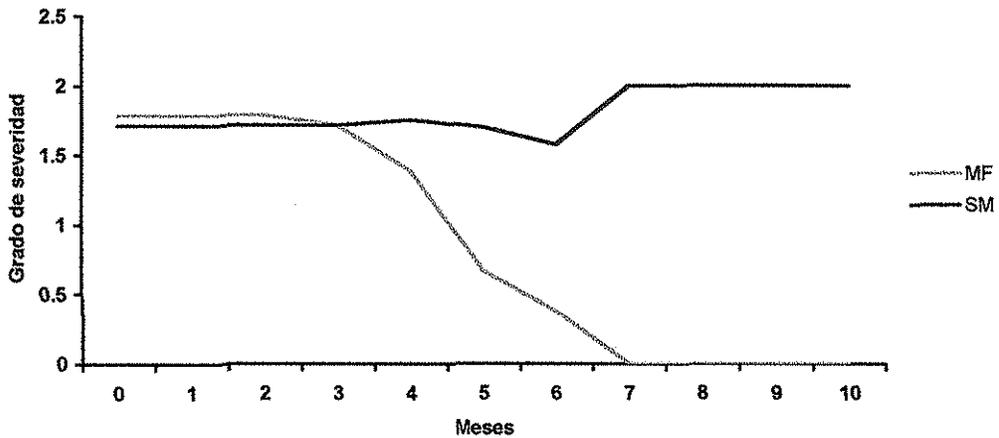
### Anexo 28.



**Figura 14. Grado de severidad de mioclonos en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**

MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

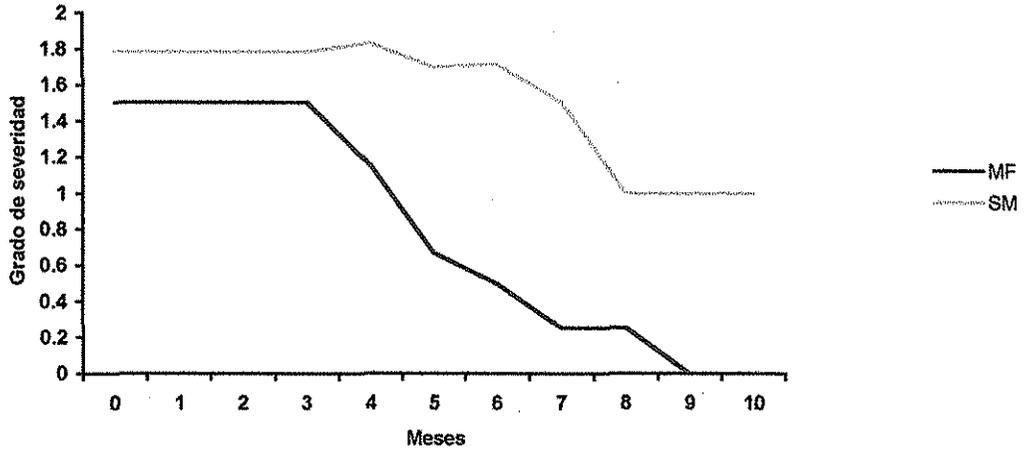
### Anexo 29.



**Figura 15. Reflejos espinales en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**

MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

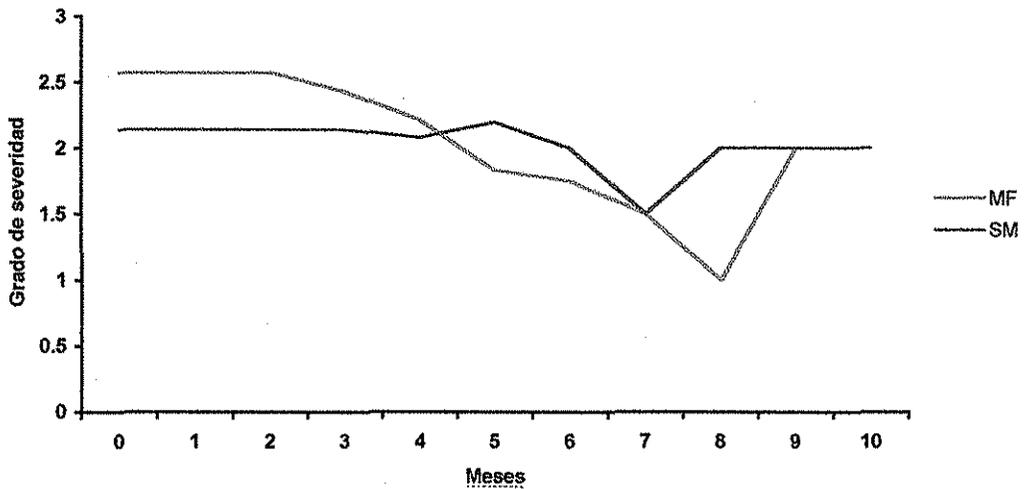
### Anexo 30.



**Figura 16. Paresia en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**

MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

### Anexo 31.

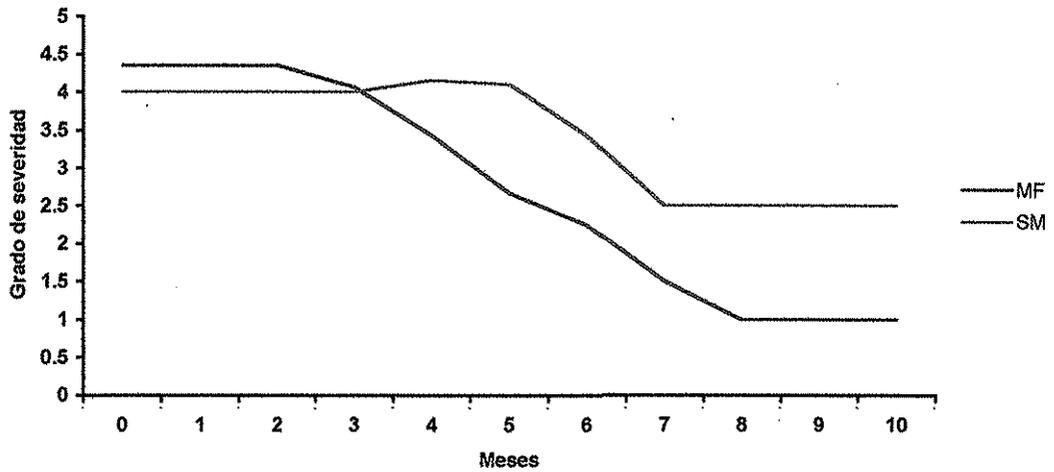


**Figura 17. Numero mensual promedio de convulsiones en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**

MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

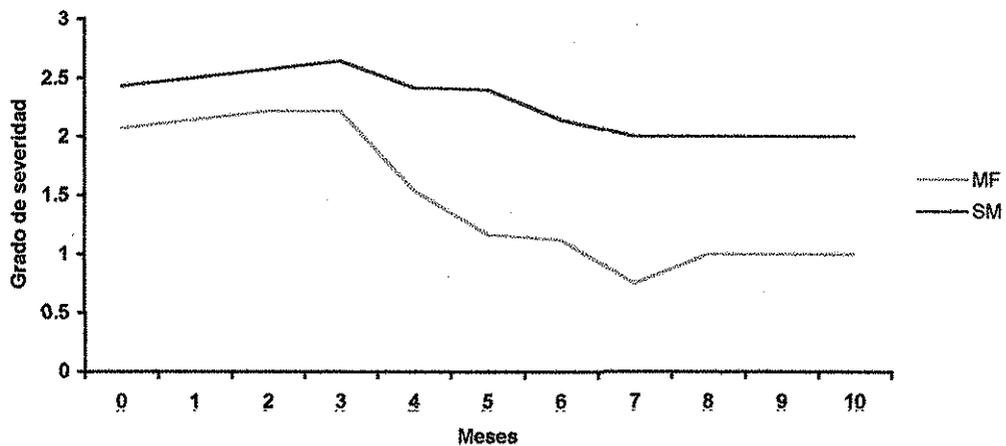


### Anexo 32.



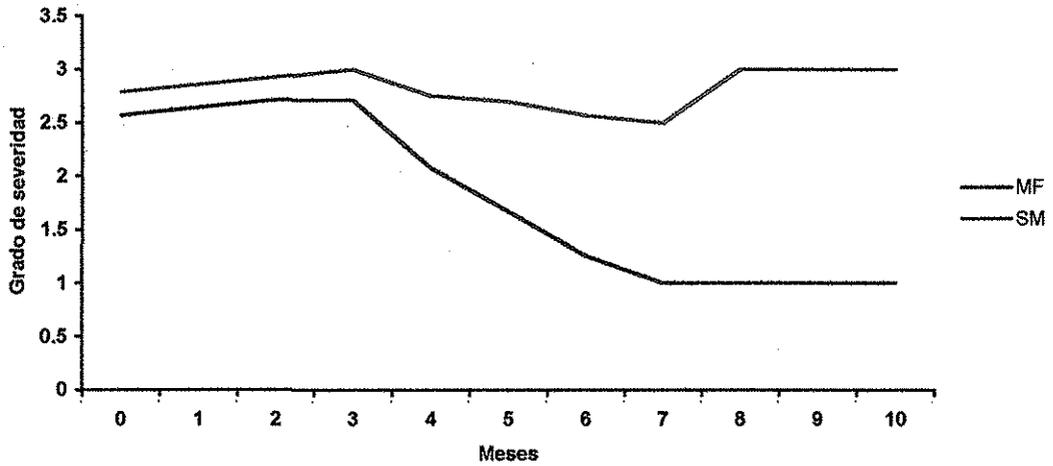
**Figura 18. Duración promedio mensual de convulsiones en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**  
MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

### Anexo 33



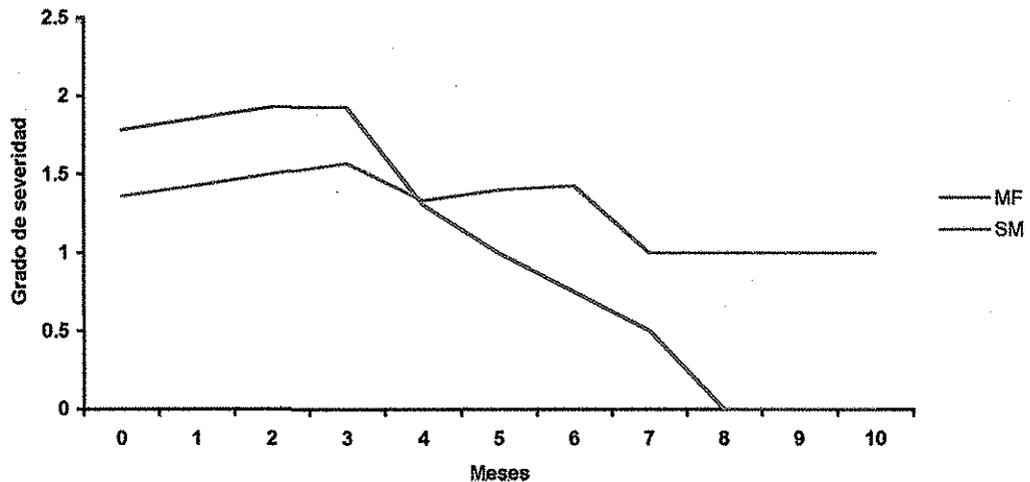
**Figura 19. Efecto del tratamiento con campos magnéticos fijos en la marcha de pacientes con secuelas nerviosas provocadas por distemper canino.**  
MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

### Anexo 34.



**Figura 20. Cambios de conducta en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**  
 MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
 SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

### Anexo 35



**Figura 21. Signos vestibulares en pacientes caninos con secuelas nerviosas de distemper tratados con campos magnéticos fijos.**  
 MF = Grupo experimental, tratamiento con campos magnéticos fijos.  
 SM = Grupo control, sin tratamiento con campos magnéticos fijos.

## Anexo 36.

Programa AMG1\* para calcular el campo magnético de un conjunto de cinco dipolos magnéticos.

PLANO XY

DIMENSIÓN BAX (10), BAY (10), BAZ (10), XA (10), YA (10), ZA (10)

OPEN (10, FILE=' am1.dat')

INTERACCIONES

N=700

DM=13.7

POSICIÓN DE LOS POLOS

X1= -7.

XF= 7.

YI= -1.

YF= 15.

ZI= -20.

ZF= 3.

Posición de los polos magnéticos

XA (1) = 0.

YA (1) = -1./8.

ZA (1) = SQRT (3.) /8.

XA (2) = 0.

YA (2) = 8.

ZA (2) = 2.45

XA (3) = 0.

YA (3) = 113./8.

ZA (3) = SQRT (3.) /8.

XA (4) = 49./8.

YA (4) = 8.

ZA (4) = (16.+SQRT(3.))/8.

XA (5) = -41./8.

YA (5) = 7.5

ZA (5) = (32.+5.\*SQRT(3.))/40.

XA (6) = 0.

YA (6) = 1./8.

ZA (6) = -SQRT (3.)/8.

XA (7) = 0.

YA (7) = 8.

ZA (7) = 1.95

XA (8) = 0.

YA (8) = 111./8.

ZA (8) = -SQRT (3.)/8.

XA (9) = 47./8.

YA (9) = 8.

ZA (9) = (16.-SQRT(3.))/8.

XA (10) = -39./8.

YA (10) = 7.5

ZA (10) = (32.-5\*SQRT(3.))/40.

---

\*Programa diseñado por el M. en C. Agustín González Villanueva (2001).

```

WRITE (*,*) 'TRABAJANDO'
Z=-3
DO 10 L = 2,2
BC = FLOAT (L)
DO 20 I = 1,N
X=XI+(XF-XI) *FLOAT (I-1) /FLOAT (N-1)
DO 30 J=1,N
Y=YI+(YF-YI) *FLOAT (J-1) /FLOAT (N-1)
DO 40 M1 = 1,5
R= SQRT ((X-XA(M)) **2+ (Y-YA(M)) **2+ (Z-ZA(M)) **2)
BAX (M)=DM* (X-XA(M)) / (R**3)
BAY (M)=DM* (Y-YA(M)) / (R**3)
BAZ (M)=DM* (Z-ZA(M)) / (R**3)
B=SQRT (BAX (M) **2+BAY (M) **2+BAZ (M) **2)
CONTINUE
DO 50 M2 = 6,10
R= SQRT ((X-XA(M2)) **2+ (Y-YA(M2)) **2+ (Z-ZA(M2)) **2)
BAX (M2) =-DM* (X-XA(M2)) / (R**3)
BAY (M2) =-DM* (Y-YA(M2)) / (R**3)
BAZ (M2) = -DM* (Z-ZA(M2)) / (R**3)
B=SQRT (BAX (M2) **2+BAY(M2) **2+BAZ(M2)**2)
CONTINUE
BX=0.
BY=0.
BZ=0.
DO 60 M3 0 1,10
BX=BX+BAX(M3)
BY=BY+BAY(M3)
BZ=BZ+BAZ(M3)
CONTINUE
B=SQRT(BX**2+BY**2+BZ**2)
BRR=ABS(B-BC)
IF (BRRR.LE..001) THEN
WRITE (10,80) X,Y
FORMAT (1X,1PD14.5,1X,1PD14.5)
END IF
CONTINUE
CONTINUE
CONTINUE
CLOSE (10)
STOP

```

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN