

Criterios de selección para animales de laboratorio: una guía práctica para investigadores

Mayor Médico Veterinario Sergio **Ramírez-Silva**

Escuela Médico Militar. Ciudad de México

RESUMEN

El presente trabajo es una revisión cuyo objetivo es dar a conocer a la comunidad médico-científica, la variabilidad y versatilidad de especies con las que se cuenta dentro del universo de animales de laboratorio: perro, cerdo, gato, ratón, rata, jerbo, cobayo, hámster y conejo, así como un esbozo de sus características biológicas, algunas reproductivas y patrones de conducta. Así mismo se mencionan los proyectos de investigación en los cuales se han utilizado con éxito a cada especie que se trata. Con lo anterior se pretende facilitar la elección del modelo biológico ideal para futuros trabajos.

Palabras clave: animales experimentales, criterios de selección.

Actualmente nadie duda de la necesidad del uso de los animales en Investigación Biomédica, gracias a ellos las enfermedades que en el siglo pasado diezaban a la población ya no están causando los estragos de antes. Cuando se introduce el método científico en la investigación, es cuando se formaliza el uso de animales, su racionalización y optimización. Así es como se empiezan a estudiar sus reacciones metabólicas con la interacción de variables puestas por los investigadores, el animal deja de ser un sujeto de observación para pasar a ser un reactivo en el desarrollo de nuevas materias de estudio.

La Investigación Biomédica se desarrolla en dos grandes vertientes: la Investigación Biomédica Básica y la Investigación Biomédica Clínica. Cada una de ellas guarda características particulares que las hace diferentes y análogas a la vez.

Correspondencia:
Dr. Sergio Ramírez-Silva
Laboratorio Multidisciplinario de Investigación
Escuela Militar de Graduados de Sanidad
Periférico y Cda. de Palomas s/n
Lomas de Sotelo, México, D.F.
Tel. 5540-0759

Recibido: Mayo 22, 2001.

Aceptado: Septiembre 11, 2001.

Selection criteria for experimental animals: A practical guide for researchers

SUMMARY

The goal of this review is to communicate to the scientific and medical community, the variability and versatility of the species more often used with experimental purposes: dog, pig, cat, mouse, rat, gerbil, guinea pig, hamster and rabbit; as well as to let them know their main biological, reproductive and behavioral patterns. The review presents also the main projects in which those species have been used. It is the intention of the author to transmit some knowledge to the scientific community in order to facilitate the selection of ideal experimental animal according to specific projects.

Key words: Experimental animal, selection criteria.

Mientras que la Investigación Clínica se desarrolla básicamente en nosocomios y sus resultados son inmediatamente aplicados a pacientes, la Investigación Básica se desarrolla en institutos, laboratorios farmacéuticos y universidades, sus resultados pueden tardar años antes de verse reflejados en la salud de los pacientes. En las dos áreas se utilizan animales de laboratorio o, mejor dicho, animales de investigación, los cuales deben considerarse como reactivos biológicos, más aún entidades vivas que *per se* tienen derechos, los cuales están reglamentados y establecidos en todos los países industrializados.

Abordar cada especie o grupo de animales para algún tipo de investigación específica puede ser complicado, según las características biológicas, de comportamiento y de número que se requieran. Es en este punto donde actúa primariamente un especialista en animales de laboratorio, porque su asesoramiento en la elección de la especie, tipo de cepa, sexo, número de animales, condiciones medioambientales, prevención de enfermedades, complicaciones o ambas, que pueden surgir en el transcurso de la investigación, hacen la diferencia entre el éxito o el fracaso de un trabajo.

Ahora bien, con base en todo lo anterior, se destaca la necesidad de una estrecha comunicación entre el médico veterinario especialista en animales de laboratorio y el in-

investigador, ya que el primero debe conocer el trabajo que desea realizar el segundo con el objetivo de poderlo apoyar en todo momento que dure el trabajo del investigador. En una primera entrevista el encargado de un bioterio conocerá si el trabajo a realizar es de investigación clínica o básica, esto es fundamental para adoptar los criterios a seguir en lo sucesivo ya que por regla general las especies que se utilizan en investigación clínica son el cerdo y el perro. Aquí nos referimos principalmente al área quirúrgica, el tipo de investigador y sus necesidades son mucho muy distintos a los de las ciencias básicas. La interacción se vuelve en estos casos muy estrecha, ya que no sólo es el intercambio de conocimientos sino el apoyo físico del veterinario, ¿cuántas veces ha habido fracasos por la elección de un mal anestésico, mal aplicado o en la dosis inadecuada?, o ¿cuán útil es la orientación para el abordaje de cierta región anatómica en algún animal?, el cual suele ser diferente al humano; ¿qué mejor guía para indicar si el comportamiento posquirúrgico es normal o patológico? Y en estos casos, saber qué hacer para salvar al animal y con ello el estudio.

En investigación biomédica básica la elección de una determinada especie y cepa se hace de acuerdo con el tipo de investigación, experiencias previas y referencias en la literatura científica. Para todo ello se necesita conocer ciertos parámetros comunes a los animales de experimentación, así como otros particulares de cada especie que nos servirán para una buena elección de la especie a utilizar y sus cuidados.

Perro

Es un animal gregario con un alto índice de sociabilización con el ser humano, lo cual lo hace de fácil manejo. Es un buen modelo para los experimentos que requieran un alto nivel de inteligencia, así como de etología (estudio del comportamiento animal). Muy utilizado en estudios cardiovasculares y de cirugía experimental (cirugía cardiopulmonar, abdominal y trasplante de órganos). El perro también se ha utilizado para estudios de isquemia cerebral y degeneración encefálica. Otros estudios que se pueden citar son los radiológicos, regulación de la presión arterial y del choque, ensayos farmacológicos, toxicológicos y de fisiología.

La raza de perro que más se usa por sus características es la Beagle, pero en nuestro país para abatir costos se utiliza el perro criollo que da buenos resultados.

Cerdo

Es un animal que en los últimos años se ha puesto de moda para la cirugía laparoscópica y de trasplantes, ya que su anatomía topográfica guarda una relación más próxima con el humano que el perro.

Son animales inteligentes, de buen temperamento y que si se les sabe manejar adecuadamente son extraordinariamente cooperadores. En la actualidad existe una cepa de cerdos "enanos" logrados genéticamente para investigación quirúrgica principalmente.



Figura 1. El perro es el animal de primera elección para trabajos en cirugía experimental y prácticas quirúrgicas.



Figura 2. Cerdo. Es un modelo animal muy utilizado para el entrenamiento en cirugía convencional y laparoscópica.

Gato

Este animal es de gran utilidad para estudios de fisiología del sistema nervioso, dada su gran similitud con el hombre. Son fáciles de mantener, tamaño conveniente, susceptible a enfermedades virales del sistema nervioso comparables al hombre. Tendencia a la aparición de cánceres sanguíneos y tumores sólidos.

Sus sistemas cardiovascular, digestivo y neuromuscular son muy similares a los del ser humano. Los conocimientos que tenemos de las acciones reflejas, transmisión sináptica, percepción de la luz, sonido y secreción de las glándulas digestivas se realizaron en gran parte en esta especie.

Gracias a los conocimientos en medicina veterinaria, el promedio de vida de estos animales se ha incrementado, con lo cual es frecuente ver gatos con 20 años de edad en perfec-



Figura 3. El gato es el animal idóneo para trabajos de investigación del sistema nervioso y comportamiento.



Figura 4. Ratón. Existen más de 2,000 cepas endogámicas diferentes de esta especie que son utilizadas para cualquier tipo de investigación.

tas condiciones físicas. Esto ha repercutido en ser una alternativa para estudios de geriatría. También se ha utilizado en estudios de acalasia esofágica, adenocarcinomas y linfomas intestinales, estudios de sordera (sordera del gato albino y el síndrome de Waardenburg en el hombre).

Una rama nueva es la zooterapéutica, la cual utiliza a este animal para la compañía y bienestar de personas como discapacitados, presos o ancianos.

Ratón

Sin temor a equivocarse se puede afirmar categóricamente que esta especie ha sido y es la más utilizada en Investigación Biomédica Básica y el enorme avance que se ha alcanzado se debe a ella.

Este animal es un excelente modelo para estudiar la patogenia de las enfermedades bacterianas, víricas y genéticas.

La estructura de las inmunoglobulinas ha sido estudiada extensamente en este animal por la tendencia que tienen algunas cepas para crear tumores de células plasmáticas propias de su especie, con ellos se han obtenido anticuerpos homogéneos por medio de la tecnología de los hibridomas, lo cual dio origen a los anticuerpos monoclonales.

En los ensayos toxicológicos es donde se usa un mayor número de ellos, ya que son especialmente utilizados en la prueba Dosis Letal 50 (DL 50) y en las Pruebas de Tolerancia Dérmica.

Enfermedades de córnea, cristalino, retina, desórdenes músculo-esqueléticos, discrasias sanguíneas, variables metabólicas por vitaminas, enzimas, oligoelementos, endocrinas, anomalías de la piel, etc., son algunos campos donde son ampliamente utilizados. En esta especie hay en la actualidad más de 2,000 cepas endogámicas.

Las cepas más utilizadas en México y sus características son:

BALB/c. Es una cepa endogámica.

Esta línea tiene un promedio de peso al nacer de 0.5 a 1.5 gramos con un destete a los 21 días, cuando alcanzan los 10 a 12 gramos. El peso del macho adulto es de 30 gramos y de la hembra de 28 gramos. Su promedio de vida es de 816 días en la hembra y 648 en los machos. Consumen de tres a cinco gramos de alimento al día y de seis a siete mL de agua.

Conducta: son sociables y sus ferohormonas son el principal mecanismo para comunicarse.

Aspectos reproductivos: son animales poligámicos o monogámicos, su periodo de gestación es de 19 a 21 días. El número de crías promedio por parto varía de cuatro a cinco; la pubertad la alcanza la hembra a las cuatro semanas y los machos a las cinco semanas.

Usos en investigación:

1. Susceptibles a neumonía crónica.
2. Extremadamente sensibles a radiaciones.
3. Longevidad larga en comparación con otras cepas.
4. Se ha tenido noticia de lesiones cardiacas y arteriosclerosis en ambos sexos.
5. Sus órganos retículo-endoteliales son muy grandes en relación con el peso corporal.
6. Baja incidencia de tumores mamarios (20%), pero susceptibles a agentes tumorales mamarios.
7. Los ratones machos mayores de 20 meses en su mayoría presentan amiloidosis del bazo.
8. Son relativamente propensos a sufrir ataques por inducción con isoniacida.
9. Susceptibles a *Salmonella typhimurium*.
10. Se utilizan en estudios de inmunoterapia.

C57BL/6. Es una cepa endogámica

Son de color negro y su origen en la actualidad son diversos laboratorios.

Características:

1. Presentan 1% de tumores pulmonares, con mayor incidencia en machos.
2. A las 12-24 semanas de edad presentan bajos niveles de colesterol en sangre.
3. Los machos tienen niveles bajos de ceruloplasmina en sangre.
4. Tienen una alta susceptibilidad para la inducción de amiloidosis mediante caseína.
5. Ideales para estudios de cáncer y terapia génica.

ACI/N

Son de color negro con blanco en el vientre y patas.

Características:

1. Longevidad de 113 semanas en machos y 108 en hembras.
2. Crean tumores espontáneos en testículos, útero, hipófisis y adrenales.
3. Se requieren de altas dosis de pentobarbital sódico para la DL 50 (120 mg/kg).

Ratón desnudo

Éste es un animal que como muchos de los grandes descubrimientos en investigación surgió por casualidad a principios de los años ochenta. Es un animal heterocigótico, recesivo, cuya característica principal es no tener timo o poseerlo atrofiado con lo cual los linfocitos no pueden madurar, dejándolo con ello prácticamente indefenso a cualquier infección. Otra característica que va unida a la anterior es la carencia de pelo en todo el cuerpo lo cual les ha dado su nombre. Su reproducción es complicada y su conservación requiere de material y equipo especializados. Son de gran utilidad en estudios de inmunología, oncología y terapia génica.

Ratón transgénico

Éste surgió a principios de los años noventa y ha sido uno de los más grandes avances de la genética en la Ciencia Biomédica y en general; consiste en incorporar un gen específico determinado al genoma propio de un ratón logrando que se incorpore y exprese sus características.

Rata

Hay dos tipos de rata, la *Rattus rattus* (2n = 38 cromosomas) que es la rata casera y la *Rattus norvegicus* (2n = 42 cromosomas), ésta es la que se utiliza en investigación.

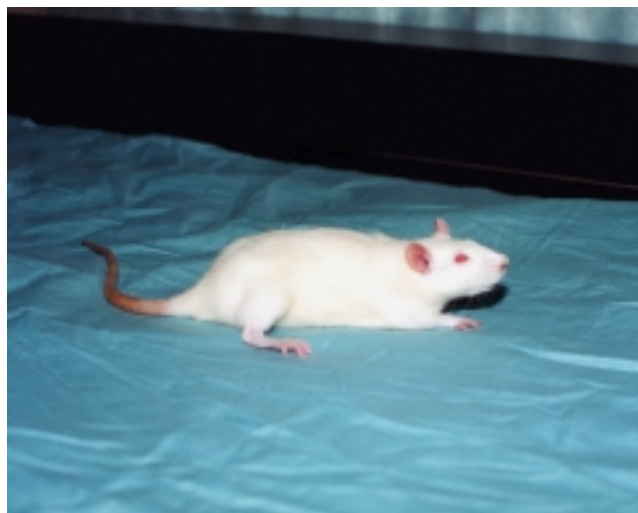


Figura 5. Rata. Muy utilizada para todos los trabajos que requieren de grandes volúmenes de animales de cepas exogámicas como farmacología y fisiología.

La rata (adulta) es un roedor que pesa de 300 a 500 gramos (machos) y de 200 a 350 gramos (hembras). Su consumo de agua es de 8 a 11 mL por cada 100 gramos de peso y el de alimento es de cinco gramos por cada 100 gramos de peso (cálculos promedio). Anatómicamente es un animal que carece de vesícula biliar y tonsilas. Los dientes incisivos les crecen continuamente como en otros roedores.

Su periodo de gestación es de 21 días promedio, la pubertad la alcanza a los 50 días y su número de crías es de ocho a catorce. La duración del ciclo estral es de cuatro días y el periodo de estro es de 12 horas.

Conducta: en general son animales dóciles, pero cuando se restringe su libertad suelen ser agresivos, pero con un constante y adecuado manejo disminuye su agresividad.

Hay otras cepas que se utilizan en menor número, por desconocimiento de sus bondades o porque los equipos de trabajo tienen ya estandarizados el uso de la rata Wistar. Estas cepas son la Fisher, Long Evans y Osborne-Mendel (O-M).

Desde la década de 1930 se ha empleado como animal de experimentación la cepa Wistar, la más utilizada en un gran número de campos como:

1. Como modelo de Biología de la reproducción en:
 - a) Disfunción del eje hipotálamo.
 - b) Supresión del estro.
 - c) Caracterización biológica de isohormonas de la coriogonadotropina humana.
 - d) Efecto de las hormonas sexuales esteroides sobre el fenotipo del SNC.
 - e) Efecto de preparaciones de la hormona foliculo estimulante.
2. Como modelo en Medicina Nuclear en:
 - a) Radiodistribución de fármacos.

3. Como modelo de Cirugía Experimental en:
 - a) Cursos de microcirugía.
 - b) Cursos de capacitación en cirugía experimental para residentes.
4. Como modelo en Fisiología de la Nutrición en:
 - a) Actividad de enzimas en ratas nefróticas con diferentes dietas.
5. Como modelo en Cancerología en:
 - a) Efecto antitumoral de THF.
6. Como modelo en Nutrición Animal en:
 - a) Determinación de la calidad de proteína.
7. Como modelo en Gastroenterología en:
 - a) Modelo de carcinogénesis *in vivo*.
 - b) Fibrosis hepática y tratamiento antialdosterona.
 - c) Hiperamonemia mediante ligadura del conducto biliar.
8. Como modelo en Nefrología en:
 - a) Efecto del tratamiento diurético y concentración de sodio en la dieta.
 - b) Síndrome nefrótico experimental.
9. Como modelo en Patología Experimental e Infectología en:
 - a) Campilobacteriosis.
 - b) Efecto de las hormonas sexuales en el SNC.
 - c) Fibrosis y necrosis vascular inducida por perfusión con dopamina.

Jerbo (*Meriones unguiculatus*)

Éste es un animal poco conocido dentro de la comunidad científica mexicana. De carácter noble y dócil, con características extraordinarias que lo hacen ideal como modelo biológico. Las áreas donde se ha utilizado son:

1. Medicina aeroespacial:
 - a) Posición semierecta.
 - b) Resistencia a otitis media infecciosa.
 - c) Ciclos de actividad diurnos.
 - d) Reducida ingesta de agua.
 - e) Adaptabilidad a fluctuaciones de temperatura.
2. Envejecimiento:
 - a) Susceptibilidad a amiloidosis experimental.
3. Audición:
 - a) Curva sensitiva de audición.
 - b) Resistencia a otitis infecciosa.
4. Odontología:
 - a) Carece de flora patodental.



Figura 6. Jerbo. Estos animales desarrollan *per se* cuadros de epilepsia espontánea, lo cual los hace un sujeto ideal para la investigación de estos padecimientos.

- b) Sin aparente rompimiento espontáneo o incidencia a enfermedad periodontal.
5. Metabolismo:
 - a) Animal lipémico sin respuesta a lipidosis vascular.
 - b) Aparente resistencia a la aterosclerosis.
6. Aprendizaje:
 - a) En algunas situaciones aprende 10 veces más rápido que las ratas.
7. Circulación sanguínea:
 - a) Susceptibilidad a isquemia cerebral.
8. Trasplantes:
 - a) Comparte antígenos de histocompatibilidad con el hámster sirio.
9. Neoplasias:
 - a) Presenta neoplasias espontáneas.
 - b) Pruebas de efectos carcinogénicos de fármacos.
10. Quimioterapia:
 - a) Utilizado en la valoración de agentes antitumorales.
11. Microbiología:
 - a) Susceptible a infección experimental por *Bordetella*, *Brucella*, *Mycobacterium*, *Listeria*, *Leptospira*.
12. Parasitología:
 - a) Modelo para estudiar la filariasis humana.
13. Radiología:
 - a) Son relativamente resistentes.

14. Farmacología:

- a) Valoración de una amplia gama de fármacos (heparina, colchicina, atropina, etc.)

15. Toxicología

- a) Modelo para estudio de toxicidad aguda y crónica.

Cobayo (*Cavia porcellus*)

Éste es un roedor originario de Sudamérica, también conocido como cuyo o conejillo de Indias, relacionado cercanamente con las chinchillas. Posee un par de mamas, cuatro dedos en las extremidades anteriores y tres en las posteriores. Es de un carácter extremadamente dócil, que lo hace ideal para animal de laboratorio. Son deficientes en vitamina C y ésta tiene que ser suplementada en su dieta. Al poco tiempo de nacidos estos animales pueden diferenciar entre lo que es o no alimento, por lo que en los estudios para probar diferentes tipos de alimento deberán ser administrados desde temprana edad. Por regla general rechazan dietas amargas saladas o químicamente puras, tienden a desperdiciar mucha agua y alimento, si éste se les administra en plato o tazones, su tendencia natural es a defecar en ellos, consumen alrededor de cinco gramos al día y 10 a 14 mL de agua por cada 100 g de peso en promedio. Requieren una dosis diaria de 10 mg/kg de ácido ascórbico o de 100 mg/L de vitamina C en el agua que beben.

Reproducción: el sistema reproductor del cobayo es el más parecido al humano; tiene un ciclo estral largo y ovula espontáneamente con actividad secretora del cuerpo lúteo. Su periodo de gestación es de 60 a 72 días y el número de crías oscila de tres a cuatro.

Anestesia: los anestésicos inhalados en términos generales son altamente tóxicos.

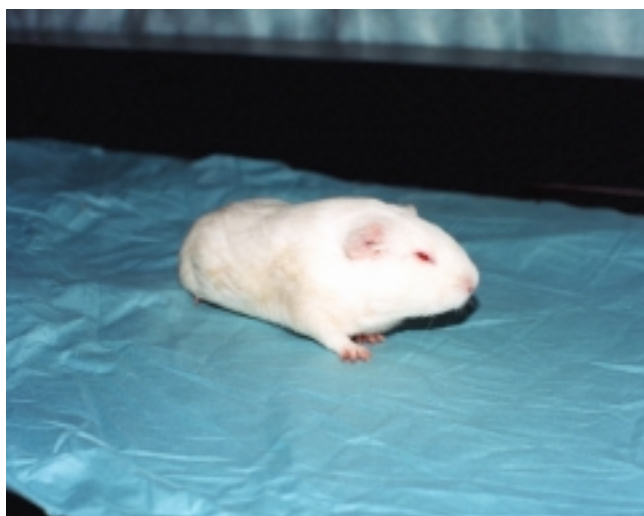


Figura 7. Cobayo. Originario de Sudamérica, muy utilizado para investigación de la reproducción por su carencia de zona pelúcida.

Son muy utilizados en estudios de nutrición, farmacología, inmunología, alergología, odontología.

Hámster (*Mesocricetus auratus*)

Estos animales son muy recientes; fueron encontrados en una cueva cerca de la ciudad de Aleppo, Siria, alrededor de 1930. Su anatomía es muy semejante a la de la rata, pero su estómago está dividido en dos partes, poseen glándulas pigmentadas sebáceas, que les dan un olor muy específico. Son muy características sus bolsas laterales que forman parte de las mejillas, éstas, por su constitución epitelial muy vascularizada, los hacen ideales para estudios de microcirculación y trasplantes.

Excepto durante el celo que ocurre cada cuatro días, la hembra ataca al macho pudiendo lesionarlo gravemente.

Sus necesidades de alimento son de cinco a siete gramos por cada 100 gramos de peso y 20 mL de agua por cada 10 gramos de peso.

Usos: se utiliza ampliamente en Medicina Veterinaria para pruebas de Newcastle, lengua azul del borrego, encefalitis equina, viruela, rabia y leptospira, principalmente. En odontología para estudios de caries dental. En fisiología de la reproducción es muy utilizada la hembra, ya que el óvulo de esta especie se encuentra desprovisto de zona pelúcida y puede ser fecundado por cualquier otra especie, por lo tanto se realizan pruebas de fertilidad con ellos.

Son propensos a tumores cancerosos y oftálmicos.

Conejo (*Oryctolagus cuniculus*)

Es una de las primeras especies utilizadas para la investigación. Durante mucho tiempo se les consideró roedores, en la actualidad se les incluye como Lagomorfos.



Figura 8. Hámster dorado. Es muy utilizado para trabajos en el área de inmunología.



Figura 9. Conejo. Se utiliza para casi cualquier tipo de investigación, por su economía y versatilidad de comportamiento biológico.

Este tipo de conejo es el europeo, muy diferente al conejo americano (*Sylvilagus*) y a la liebre (*Lepus*), que pertenecen a géneros distintos, por lo tanto sus cruces serán infértiles.

Características: dóciles, de fácil reproducción, bajo riesgo de zoonosis, vías accesibles de inoculación y producción elevada de anticuerpos en cantidad y calidad. Un conejo adulto de investigación come en promedio cinco gramos por cada 100 gramos de peso vivo y el agua siempre será a libre demanda.

De las razas de conejo existentes la más socorrida es la Nueva Zelanda. También existen en la actualidad cepas endogámicas de conejos para trabajos muy específicos.

Usos: se utilizan en fisiología de la reproducción porque las hembras ovulan espontáneamente; en inmunología por su producción de anticuerpos tanto en cantidad como en calidad, en oftalmología por las características

tan particulares del ojo, en dermatología como control de inocuidad de productos en piel, en cirugía maxilofacial en trabajos de labio hendido, odontología para pruebas de nuevos materiales tanto en piezas dentales como en encías; en geriatría en estudios de enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

Conclusión

El presente trabajo tiene como finalidad dar a conocer a la comunidad médica en general una semblanza de la Ciencia de los Animales de Laboratorio. Qué especies existen y cuáles están disponibles, en qué áreas de investigación se utilizan y cuáles son sus características.

Referencias

1. Illera del Portal JC, Illera del Portal JM, Illera Martín M. La experimentación animal y el desarrollo de la investigación. *Animales de Experimentación*. La Revista Hispanoamericana 2000; 5: 17-9.
2. Poole, Trevor B et al. *The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*. 6th ed. Longman Scientific and Technical. Great Britain 1989; 933pp.
3. Olivares GA. *Manual para el manejo de animales de laboratorio*. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Tabasco, México 1996. 42-92.
4. México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Investigación Experimental y Bioterio, Raton (*Mus musculus*) Línea: BALB/c, 2000.
5. México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Investigación Experimental y Bioterio, ACI/N, F344/N, C57BL/6, 2000.
6. México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Investigación Experimental y Bioterio, Rata (*Rattus norvegicus*) Cepa Wistar, 2000.
7. México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Investigación Experimental y Bioterio, Rata OM (*Rattus norvegicus*), 2000.
8. México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Investigación Experimental y Bioterio, Jerbo (*Meriones unguiculatus*), 2000.