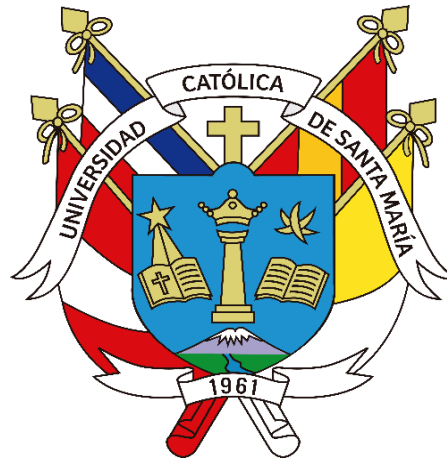


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



Revisión bibliográfica sobre el uso potencial de *Cavia Porcellus*
comparada a *Rattus Norvergicus* Y *Mus Musculus* en la
experimentación animal peruana

Tesis presentada por el Bachiller:

Olivo Valdivia, Stefhano André

ORCID: 0000-0002-2904-8134

Para optar el Título Profesional de **Químico Farmacéutico**

Asesor (a):

PhD. Nieto Montesinos, Rita Milagros

ORCID: 0000-0002-5671-4593

Arequipa- Perú

2024

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 19 de Octubre del 2023

Dictamen: 008606-C-EPFyB-2023

Visto el borrador del expediente 008606, presentado por:

2015222641 - OLIVO VALDIVIA STEFHANO ANDRE

Titulado:

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL USO POTENCIAL DE CAVIA PORCELLUS COMPARADA A RATTUS NORVEGICUS DOMESTICA Y MUS MUSCULUS EN LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL PERUANA

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29705901 - GOMEZ VALDEZ BADHIN
DICTAMINADOR**



**43668681 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR**



**70541954 - CANDIA PUMA MAYRON ANTONIO
DICTAMINADOR**



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL USO POTENCIAL DE CAVIA PORCELLUS COMPARADA A RATTUS NORVEGICUS DOMESTICA Y MUS MUSCULUS EN LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL PERUANA

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

4%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

dspace.esPOCH.edu.ec

Fuente de Internet

1%

2

www.nal.usda.gov

Fuente de Internet

1%

3

repositorio.urp.edu.pe

Fuente de Internet

1%

4

www.conicit.go.cr

Fuente de Internet

1%

5

www.researchsquare.com

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

Dedicatorias

A mi madre, Pilar Ayleen Valdivia Postigo, por ser baluarte de motivación constate, refugio cándido y sobretodo fuente inagotable de paciencia, ánimo y amor incondicional. Gracias por la fe inquebrantable en mí.

A mi padre, José Manuel Gamero Carrasco, por verter en mi resiliencia y el saber que todo trabajo duro rinde sus frutos, así como estar siempre en mi esquina motivándome a terminar mis proyectos.

A mis hermanos, Astrid Olivo Valdivia y Alessandro Olivo Valdivia, que gracias a su perspectiva optimista y constante me motivaron a encontrar soluciones creativas a los problemas que podía estar enfrentando, así como ser fuente incondicional de apoyo.



Agradecimientos

A toda mi familia por alentarme y motivarme a perseguir lo que sea que me proponga, sin importar las dificultades o el tamaño del desafío.

A mi asesora, Rita Nieto Montesinos por su apoyo y mente brillante, el cual me impulsó a continuar de manera diligente y llevar esta tesis a término. De la misma manera, por ser un docente a la que puedo orgullosamente llamar, mentora.

A mis grandes amigos, Eduardo Escalante Roque, Katia Monca Velarde, María de los Ángeles Cornejo, Giovanni Tuco, Marco Ríos, Enrique Salas, Jorge Mamani y Christian Puma, por ser mis cómplices en tantas aventuras y experiencias juntos, qué hubiera sido la vida universitaria sin ustedes.

A Claudia Revilla Pacheco por haber sido mi compañera y confidente estos últimos años, dándome siempre palabras de aliento, un tacto gentil e intentando que sea la mejor versión de mí mismo cada día. Gracias por tanto y tan bueno.

RESUMEN

El *Cavia Porcellus* (Cuy) ocupa un lugar especial en la investigación animal, esta especie de roedor, con su fisiología y anatomía únicas, ha llegado a representar a todos los sujetos experimentales (1). Desde 1913, cuando un ser humano o un animal participan en una investigación o prueban algo nuevo, se les llama "conejiños de indias" un sinónimo de cuy, para representar la novedad de lo que por ocurrir en el estudio.

Gran parte del declive en el uso de cuyes en la investigación se debe al creciente uso de ratones y ratas modificados genéticamente para modelos de enfermedades específicas. Además de la aceptación de un modelo animal de sustitución, el ensayo de ganglios linfáticos locales de ratón o LLNA ha desplazado a la prueba de maximización de Kligman (2) la cual era la prueba estándar para la dermatitis de contacto alérgica para sustancias químicas.

Sin embargo, se ejemplifica puntualmente en el presente manuscrito que el cuy triunfa sobre la rata y el ratón en modelos toxicológicos, estudios de hipersensibilidad y estudios sobre enfermedades respiratorias no infecciosas (Asma y EPOC). La afirmación anterior es respaldada por su uso preferente en estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo (DART), conjuntivitis alérgica, rinitis, alérgica, asma y EPOC, respectivamente. Finalmente, el cuy presenta opciones tentadoras en modelos de experimentación cardiovascular y en el sistema nervioso por sus características fisionómicas únicas en comparación a la rata y el ratón, a pesar de que estos campos aún no han sido explorados en detalle.

Palabras clave: Cuy, *Cavia Porcellus*, experimentación animal.

ABSTRACT

The *Cavia Porcellus* (Guinea Pig) occupies a special place in animal research, this rodent species, with its unique physiology and anatomy, has come to represent all experimental subjects (1). Since 1913, when a human or animal participates in research or tests something new, they are called "guinea pigs," a synonym for *cuy*, to represent the novelty of what is about to occur in the study.

Much of the decline in the use of guinea pigs in research is due to the increasing use of genetically modified mice and rats for specific disease models. In addition to the acceptance of a surrogate animal model, the mouse local lymph node assay or LLNA has displaced the Kligman maximization test (2) which was the standard test for allergenic contact dermatitis for chemicals.

However, it is pointedly exemplified in the present manuscript that the guinea pig trumps the rat and mouse in toxicology models, hypersensitivity studies and non-infectious respiratory disease studies (Asthma and COPD). The above statement is supported by its preferential use in reproductive and developmental toxicology (DART), allergic conjunctivitis, rhinitis, allergic, asthma and COPD studies, respectively. Finally, the guinea pig presents tempting options in cardiovascular and nervous system experimental models due to its unique physiognomic characteristics compared to the rat and mouse, although these fields have not yet been explored in detail.

Key words: Guinea pig, *Cavia Porcellus*, animal experimentation.

Tabla de contenido

RESUMEN.....	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN.....	1
HIPÓTESIS	2
METODOLOGÍA.....	3
OBJETIVOS.....	4
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECIFICOS	4
CAPÍTULO I.....	5
MARCO TEÓRICO	5
1. Introducción y Taxonomía.....	6
1.1. Cuy.....	6
1.2. Rata.....	7
1.3. Ratón	8
2. Manipulación, Vivienda y Nutrición.....	10
2.1 Condiciones ambientales	11
2.2 Ventilación.....	11
2.3 Temperatura y humedad	12
2.4 Iluminación.....	14
2.5 Ruido.....	14
2.6 Espacio y Jaulas.....	15
2.7 Reproducción.....	17
2.8 Nutrición.....	19
3. Manejo y toma de muestra.....	20
3.1 Muestras de sangre	20
3.2 Muestras de líquido cefalorraquídeo	23
3.3 Muestras de orina	23
4. Uso en investigación.....	25
4.1 Cuy	25
4.2 Rata	26
4.3 Ratón	27
5. Cepas.....	28
5.1 Cuy	28

5.2 Rata	30
5.3. Ratón	38
CAPITULO II	40
DISCUSIÓN	40
1. Modelos experimentales	41
1.1 Estudios Toxicológicos	41
1.2 Estudios de Hipersensibilidad	42
1.3 Estudios sobre enfermedades respiratorias no infecciosas: Asma y EPOC	43
2.1 Sistema Cardiovascular.....	44
a) Cuy.....	44
b) Rata.....	48
c) Ratón.....	50
2.2 Sistema Nervioso.....	52
a) Cuy.....	52
b) Rata.....	53
c) Ratón.....	53
CONCLUSIONES	54
PERSPECTIVAS	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Distribución geográfica del Cuy en Sudamérica (5)</i>	7
<i>Figura 2: Distribución global de las ratas (7)</i>	8
<i>Figura 3: Colonización inferida del ratón doméstico a través del mundo (10)</i>	9
<i>Figura 4: Árbol evolutivo detallando la relación entre 28 vertebrados. Adaptado de Hedrich et al (8)</i>	10
<i>Figura 5: Venopunción de la vena safena de un cuy (35)</i>	21
<i>Figura 6: Técnicas de recolección de sangre en ratones (35)</i>	22
<i>Figura 7: Técnicas de recolección de sangre en ratas (37)</i>	22
<i>Figura 8: Un equipo de esterotáxis para roedores (36)</i>	23
<i>Figura 9: Recolección de una muestra de orina por presión manual (35)</i>	24
<i>Figura 10: Recolección de una muestra de orina por captura libre (35)</i>	24
<i>Figura 11: Cuy de la cepa Dunkin Hartley (3)</i>	26
<i>Figura 12: Rata Wistar</i>	27
<i>Figura 13: Ratón de pelo marrón (97)</i>	28
<i>Figura 14: Cuy peruano con el pelo largo (3)</i>	29
<i>Figura 15: Cuy abisinio donde se observa su roseta característica (3)</i>	29
<i>Figura 16: Ilustración de la preparación de Langendorff, adaptado de Bogar L et al (98)</i>	46
<i>Figura 17: Ejemplos de ECG de superficie en derivación II obtenidos en cuyes macho y hembra. (B) Tabla comparativa de los intervalos RR, PR, QRS, QT y QTc medios en machos y hembras "n" es el número de cuyes estudiados. Adaptado de Huneke RB et al (34)</i>	47
<i>Figura 18: Representación de las distintas arterias y venas en una rata (99)</i>	49
<i>Figura 19: Corazón de rata. Corazón in situ (aspecto ventral) y reflejado cranealmente (aspecto dorsal). Adaptado de Lafflame MA et al (82)</i>	50
<i>Figura 20: Dibujos lineales de la anatomía de las arterias coronarias de seis corazones de ratón individuales que muestran patrones de bifurcación. a) Patrón de arteria descendente anterior izquierda singular mayor; b) patrón de bifurcación mayor (84)</i>	51

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Temperaturas macro-ambientales de foco seco recomendadas para animales de laboratorio (roedores) (20).....</i>	<i>13</i>
<i>Tabla 2: Espacio mínimo recomendado para roedores de laboratorio alojados en grupos. Adaptado de La Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (25).....</i>	<i>16</i>
<i>Tabla 3: Características reproductivas de poblaciones y cepas de ratas selectas. Adaptado de Lohmiller JJ. et al (31).....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 4: Cepas de ratas y sus usos en investigación. Adaptado de Hedrich H. et al (8,46).....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 5: Cepas endogámicas y sus usos en investigación. Adaptado de Shimoyama et al (46).</i>	<i>38</i>



LISTA DE ABREVIATURAS

ACH: Cambios de aire por hora

APEC: Carbonato de poliéster aromático

DART: Toxicología reproductiva y del desarrollo

IPE: Índice de eficacia productiva

PEI: Polietenimida

PET: Tereftalato de polietileno

PPC: Carbonato de polifitalato

PPSU: Polifenil Sulfona

JUI: Jaula de ventilación individual

OVA: Ovoalbúmina

TCI: Temperatura crítica inferior

TCS: Temperatura crítica superior

TdP: Torsade de pointes

TRP: Receptor de potencial transitorio



INTRODUCCIÓN

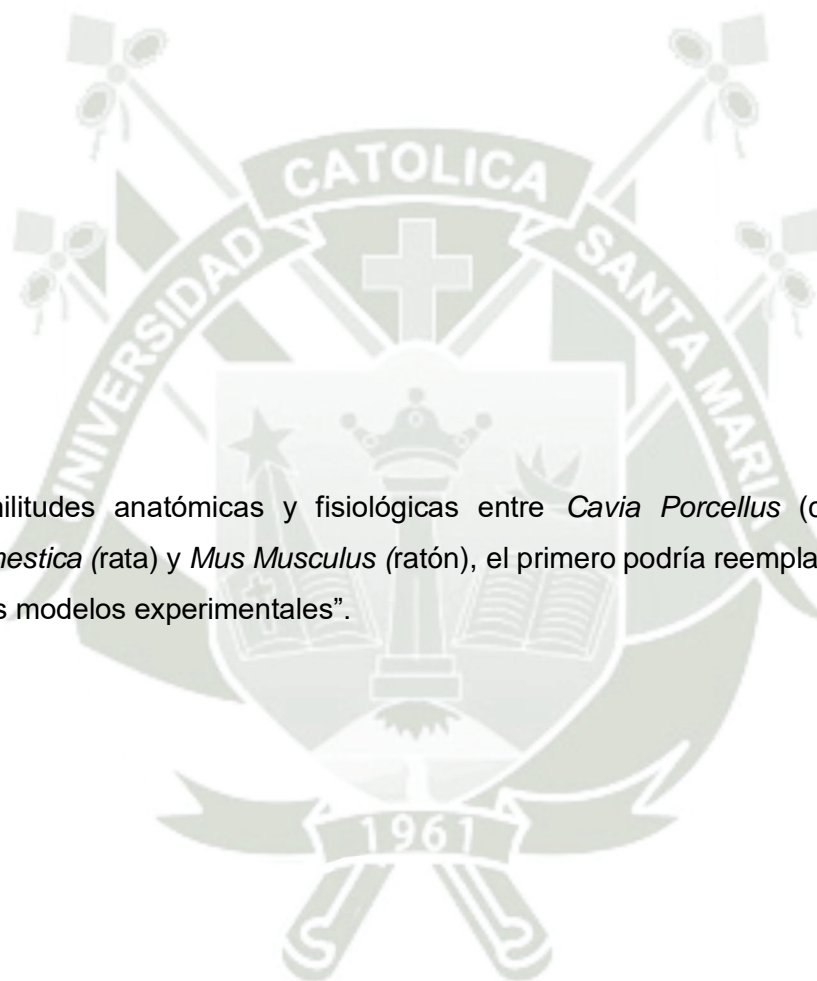
El *Cavia Porcellus* (cuy) es un animal icónico en la historia de la investigación, siendo quizás el primer roedor en ser usado científicamente. Empezando con los estudios de Lavoisier sobre la generación de calor en 1780, seguido por la creación del término “Guinea pig” en 1913, el cual no solo es el equivalente en inglés para la palabra cuy, sino también un adjetivo para cualquier animal o sujeto de prueba científica. Luego, Louis Pasteur, Edward Koch y otros los han utilizado en sus estudios para determinar los diferentes aspectos de la patogénesis en enfermedades infecciosas (3)

No obstante, el uso del cuy como animal de experimentación alcanzó su cima en 1960 y en años posteriores se toparía con una abrupta caída por el creciente uso de ratones y ratas diseñadas para modelos de enfermedad específicas, así como el reemplazo del modelo animal vigente en ese entonces (Prueba de maximización de cuyes y prueba Buehler), por la evaluación local de nódulos linfáticos murinos (LLNA), una prueba que mide la sensibilidad dermatológica en ratas y ratones (3).

Las ratas y los ratones son modelos animales ideales para la investigación biomédica, no solo por presentar numerosas similitudes anatómicas y fisiológicas con los humanos sino también por tener una considerable similitud genética, cada uno con aproximadamente 30,000 genes de los cuales aproximadamente el 95% son compartidos por las tres especies. Asimismo, las ventajas económicas asociadas al uso de ratones y ratas son bastante evidentes, tienen tiempos de gestación cortos pero un número relativamente grande de crías, así como un desarrollo bastante rápido hasta la edad adulta y una vida relativamente corta. Por ejemplo, los ratones tienen un periodo de gestación de aproximadamente 19 a 21 días; pueden ser destetados a las 3 a 4 semanas de edad, y alcanzan la madurez sexual a las 5 a 6 semanas de edad, confirmando así lo anteriormente mencionado (4). El Perú posee la mayor cantidad de cuyes del mundo, con aproximadamente 30 millones de ejemplares (5). Esta información es la piedra angular de la revisión, donde se plantea la posibilidad de utilizar el cuy como un modelo animal no solo equiparable al murino, sino como uno superior en determinadas áreas de investigación ante la ausencia de ratas o ratones por motivos adquisitivos o económicos en el Perú.

HIPÓTESIS

“Dadas las similitudes anatómicas y fisiológicas entre *Cavia Porcellus* (cuy) y *Rattus Norvegicus Domestica* (rata) y *Mus Musculus* (ratón), el primero podría reemplazar a los otros en determinados modelos experimentales”.



METODOLOGÍA

a) Estrategia de búsqueda:

Para llevar a cabo la presente revisión se han revisado múltiples fuentes bibliográficas, así como recursos electrónicos. La bibliografía utilizada fue recopilada de bases de datos científicas tales como WEB OF SCIENCE, PUBMED, SCIENCE DIRECT Y SPRINGER LINK.

Las palabras clave para la búsqueda fueron: Guinea pig + animal model, Rat + Animal model, Mice + animal model, animal experimentation.

b) Criterios de inclusión:

Se seleccionaron artículos científicos experimentales relacionados a experimentación animal, así como modelos de experimentación animal. Es importante mencionar que debido a que las características anatómicas y morfológicas de las especies de roedores descritas en la presente revisión han variado muy poco, las referencias bibliográficas cuentan con artículos de hasta 50 años de antigüedad. Sin embargo, los modelos experimentales descritos en este manuscrito se basan en documentos científicos desde el año 2018.

c) Criterios de Exclusión:

Los artículos científicos excluidos fueron aquellos que abordaban como modelo animal, cualquier otro roedor que no fuera mencionado en esta revisión, tales como hámsteres, conejos, gerbos, etc. Asimismo, se excluyó en la presente revisión, estudios sobre el sistema endocrino, digestivo, etc.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el uso del cuy como animal de experimentación en determinados modelos experimentales.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las áreas de investigación donde el cuy prueba ser más eficiente que la rata y el ratón.
- Determinar las diferencias en el sistema cardiovascular del cuy respecto a la rata y ratón y establecer la utilidad del cuy en modelos de enfermedades del sistema nervioso.
- Determinar las diferencias en el sistema nervioso del cuy respecto a la rata y ratón y establecer la utilidad del cuy en modelos de enfermedades del sistema nervioso.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1. Introducción y Taxonomía

Debido a sus particularidades fisiológicas y anatómicas, el cuy aún es utilizado en experimentación animal a pesar de no ser tan popular como lo son ahora las ratas y ratones. Tomando en consideración que la mayor población de cuyes se encuentra en el Perú, la presente revisión tocará a profundidad los inicios del cuy como animal de experimentación, así como evaluar su papel en la investigación contemporánea frente a ratas y ratones.

1.1. Cuy

Cavia Porcellus, conocido regionalmente como cuy es un roedor que fue domesticado por primera vez en el año 5000 a.C. para la alimentación de las tribus de la región andina de Sudamérica (**Figura 1**) (la actual parte sur de Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia) (5). Desde aproximadamente el año 1200 hasta la conquista española en 1532, los pueblos indígenas utilizaron la cría selectiva para desarrollar muchas variedades de cuyes domésticos, que constituyeron la base de algunas de las razas domésticas modernas las cuales siguen siendo una fuente de alimento en la región; muchos hogares del altiplano andino crían al animal, que subsiste con los restos vegetales de la familia (5,6).

El cuy pertenece a la familia *Caviidae*, subfamilia *Caviinae* y género *Cavia*. Son roedores del suborden *hystricomorpha* (roedores parecidos a los puercoespines), mientras que los subórdenes *sciuromorpha* (roedores parecidos a las ardillas) y *myomorpha* (roedores parecidos a las ratas) contienen las demás especies de roedores. Dentro del suborden *hystricomorpha* se encuentran las chinchillas, los puercoespines, los capibaras y otros roedores con un arco cigomático en el que el "hueso yugal forma el bloque cenital. Un canal infraorbitario ampliado también está presente en muchos roedores hysticomorfos, como en el caso del capibara (1).

Figura 1:

Distribución geográfica del Cuy en Sudamérica



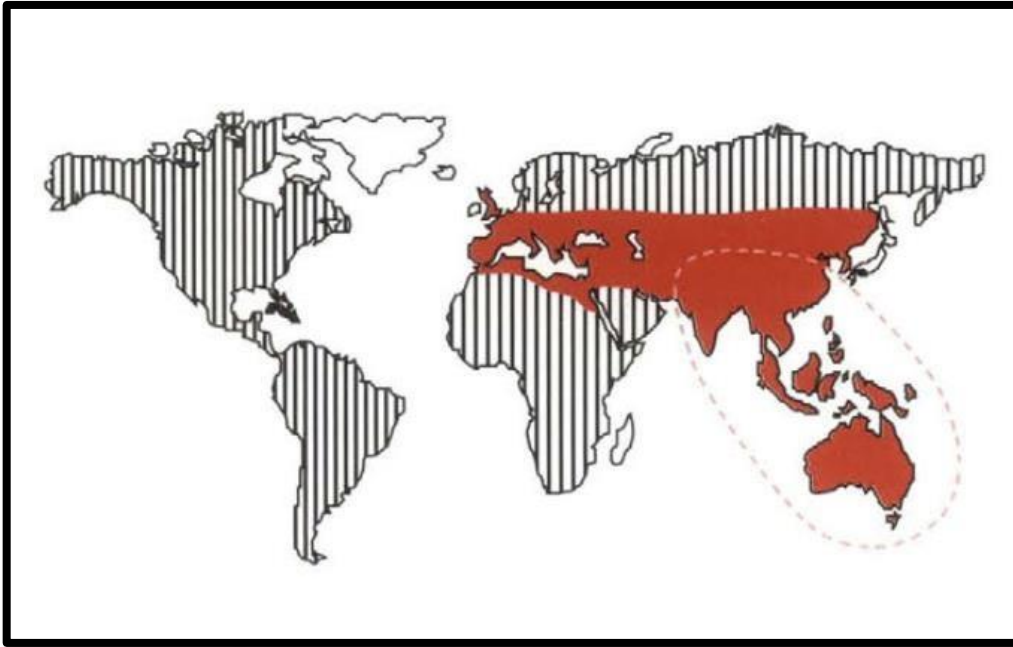
*De Peloso et al (5)

1.2. Rata

La *Rattus Norvegicus*, comúnmente denominada Rata, es un roedor cuyo hábitat natural original eran las regiones templadas de Asia, extendiéndose por China y Mongolia hasta la civilización moderna. Como se puede apreciar en la **Figura 2** el área sombreada representa su distribución pre-glacial, mientras que la parte delineada representa la distribución antes de su expansión mundial.

Figura 2:

Distribución global de las ratas



*De Hedrich HJ (7).

Las ratas encontraron un nicho ecológico favorable en estrecha asociación con los humanos, lo que permitió que su número aumentara rápidamente y se extendiera por todo el mundo. Se dice que llegó a Europa a principios del siglo XVIII, a Inglaterra entre 1728 y 1730, a Norteamérica en 1755 y al noreste de Estados Unidos en 1775, en barcos con los primeros colonos. La rata se extendió por Noruega, pero el nombre "rata noruega" no tiene más significado que el de la especie, es decir, *norvegicus*.(7).

De la misma manera, la rata pertenece a la familia *Muridae*, subfamilia *Murinae* y género *Rattus*.

Debo a que las ratas son roedores, son miembros de la familia de mamíferos más numerosa sobre la tierra, abarcando así probablemente más de 1383 especies de roedores múridos. Sus miembros se clasifican actualmente en 300 géneros, que se distribuyen en 18 subfamilias e incluyen la mayoría de las ratas y ratones conocidos. Sin embargo, esta familia también abarca una enorme diversidad de otros roedores (8).

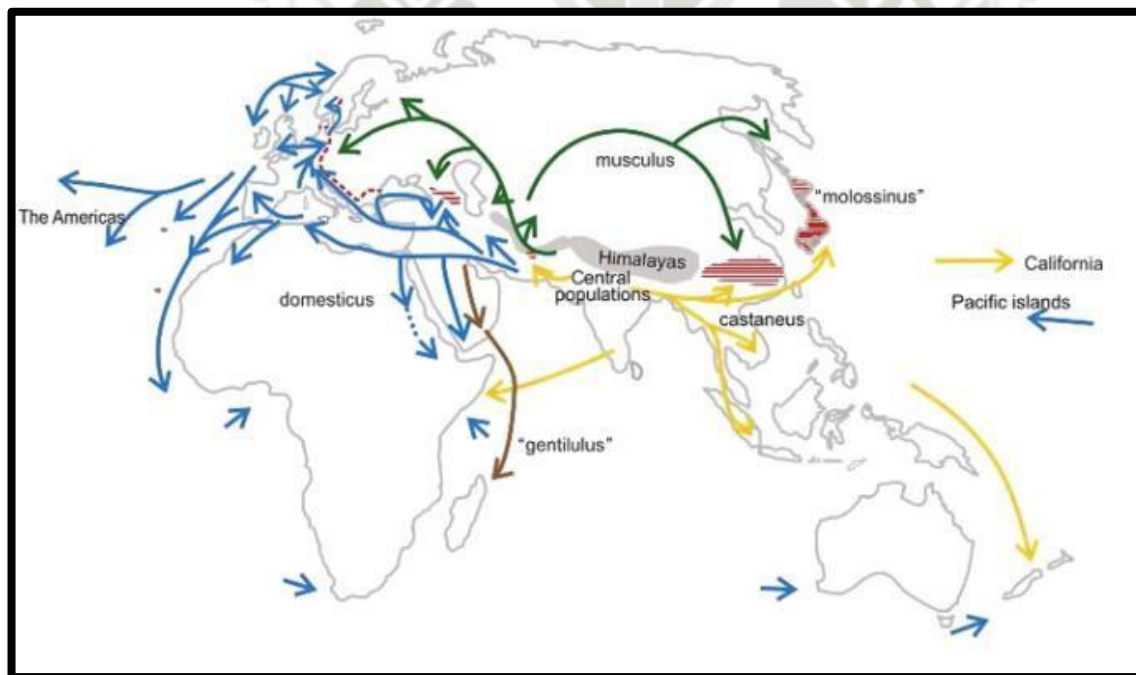
1.3. Ratón

El ratón pertenece a la familia *Muridae*, género *Mus*, sub género *Mus*.

El ratón de laboratorio tiene sus ancestros en Oriente Próximo, en la zona que hoy es Pakistán. Organismo comensal, el ratón ha emigrado a la mayoría de los rincones del mundo como compañero de viaje del ser humano (9). Los representantes más conocidos son los de la periferia del área de distribución original que han sido transportados a los cinco continentes desde que se convirtieron en comensales humanos durante el Neolítico (**Figura 3**): *Mus m. domesticus*, común en Europa occidental, África y Oriente Próximo y transportado por el hombre a América y Australia; *Mus m. musculus*, cuyo hábitat abarca desde Europa oriental hasta Japón, pasando por Rusia y el norte de China; y *Mus m. castaneus*, que se encuentra desde Sri Lanka hasta el sudeste asiático, incluido el archipiélago indo-malayo (10). Asimismo, se observa el parentesco inmediato entre la rata y el ratón con el cual estando bastante cerca a nivel filogenético (**Figura 4**).

Figura 3:

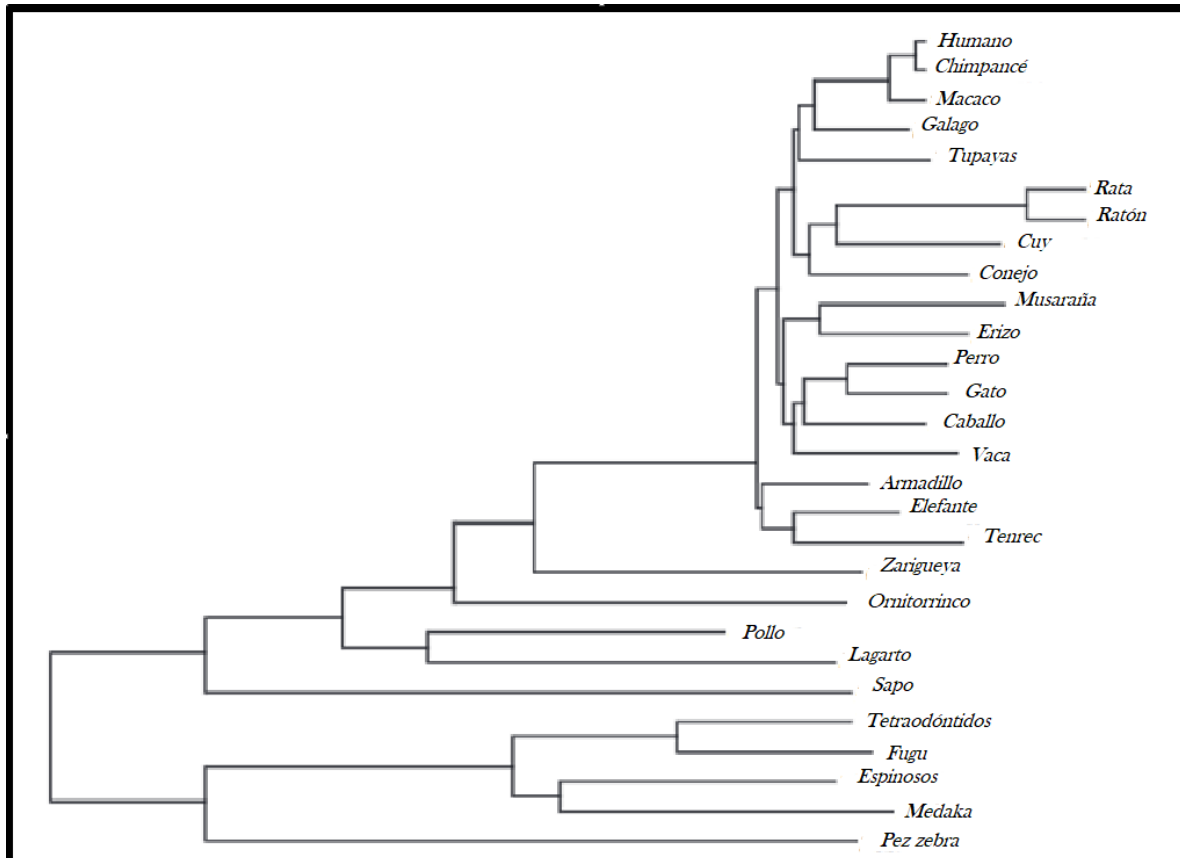
Colonización inferida del ratón doméstico a través del mundo.



*De Guenét et al (10).

Figura 4:

Árbol evolutivo detallando la relación entre 28 vertebrados.



* Adaptado de Hedrich et al (8).

2. Manipulación, Vivienda y Nutrición

Los principios para la manutención de roedores son en su gran mayoría los mismos, las variaciones entre los mismos son despreciables sin embargo se mencionará algunos de ser contextualmente necesario.

2.1 Condiciones ambientales

El diseño de las instalaciones, el entorno y las recomendaciones básicas de cría de cuyes se establecen en la Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (11).

Aunque las instalaciones para animales de laboratorio y principios para ratas, ratones y hámsteres son aplicables al cuy, las características y el comportamiento exclusivos de esta especie han fomentado la aplicación de prácticas nuevas y/o complementarias para las crías, mejorando así el cuidado y el uso de este animal de laboratorio.

En la actualidad, las jaulas para roedores suelen fabricarse con uno de los siguientes plásticos: polifenilsulfona (RADEL); polisulfona (UDEL); polieterimida (PEI); carbonato de poliéster aromático (APEC); y carbonato de polifitalato (PPC) para las jaulas reutilizables y tereftalato de polietileno (PET o PETE) o poliestireno para las jaulas desechables. Hay que tener en cuenta de los plásticos que se utilizarán para las jaulas de los roedores. Los plásticos elegidos para las jaulas de roedores deben ser resistentes al vapor y a los productos químicos y mantener la dureza y la claridad después de una limpieza repetida. Los estudios realizados por BP Amoco Polymers, Inc. indicaron que tanto el APEC como el PPC se ven afectados negativamente por los agentes de limpieza, así como por la esterilización por vapor, mientras que RADEL, UDEL y PEI resisten bien la esterilización al vapor y a una variedad de agentes de limpieza (12,13).

Las jaulas para ratones de laboratorio deben ser de un material no poroso, no opaca (para poder ver fácilmente a los roedores), de un material sencillo de limpiar, que sea relativamente resistente a los impactos y que pueda soportar la exposición frecuente al agua caliente y al detergente en la lavadora de jaulas. Si la jaula se va a esterilizar en autoclave -recomendado para los roedores de alto riesgo, como los animales gravemente inmunocomprometidos-, el material debe ser capaz de soportar la esterilización en autoclave. Las jaulas de metal se utilizaban con frecuencia para alojar ratones en el pasado, pero la mayoría de las jaulas para ratones hoy en día son de plástico, ya que los plásticos pueden cumplir con todos los criterios anteriores (14).

2.2 Ventilación

La ventilación de los animales de laboratorio debe equilibrar la calidad del aire, la comodidad de los animales y la eficiencia energética para proporcionar entornos de jaulas que optimicen

el bienestar de los animales y los resultados de la investigación (15). El uso de normas basadas en el rendimiento como orientación permitirá tener en cuenta una serie de factores atenuantes, como las especies individuales, el tamaño del cuerpo, el número de animales, el tipo de cama, el tipo de jaula y la frecuencia de los cambios de jaula (factores de los recintos primarios) y el número de jaulas, las dimensiones de la sala y la eficacia de la distribución del aire entre estos recintos (factores de los recintos secundarios). Históricamente, los requisitos de cambio de aire se han calculado determinando los requisitos de ventilación.

Las tasas de ventilación de las jaulas suelen ser menores que las de las habitaciones de la sala. El tipo de jaula influye mucho en esta diferencia. Se ha demostrado que las tasas de ventilación de las jaulas son entre el 82% y el 92% de las tasas de ventilación ambiental en el caso de las jaulas con suelo de rejilla y entre el 20% y el 58% de las tasas de ventilación ambiental en el caso de las jaulas tipo caja de zapatos. Se ha demostrado que las jaulas de microaislamiento estático tienen tasas de ventilación de hasta 0,68 ACH (cambios de aire por hora) (16).

Asimismo, la ventilación de la sala debe ser adecuada para mantener una concentración razonable de oxígeno, minimizar los niveles de contaminantes gaseosos como el dióxido de carbono y el amoníaco, así como disipar el calor generado por los ratones y el equipo. Tasas de ventilación de 10 a 15 cambios de aire por hora para las salas que albergan ratones son recomendados. El aire debe ser fresco, filtrado o ambos para eliminar los contaminantes. Pueden utilizarse jaulas con ventilación individual para mejorar la ventilación en el entorno inmediato de los ratones (17).

2.3 Temperatura y humedad

Se recomienda una temperatura ambiente de 20 a 26°C (68-79°F), con una humedad relativa del 30 a 70% para el alojamiento de cuyes (14). Las recomendaciones de temperatura ambiente tienen en cuenta la zona termo-neutral del animal (ZTN). La ZTN es el rango de temperatura de un animal homeotérmico en el que se necesita un esfuerzo energético mínimo para mantener la temperatura corporal central. La TNZ está delimitada por la temperatura crítica superior (TCS) y la temperatura crítica inferior (TCI) (18). La temperatura ambiente fuera de la TNZ de un animal requiere ajustes conductuales y fisiológicos para garantizar la homeostasis. Estos ajustes incluyen ajustes posturales, apiñamiento, piloerección, dilatación o constricción vascular periférica, alteraciones de la frecuencia respiratoria y consumo de

alimentos. Las alteraciones continuas de la temperatura ambiente de una especie, combinadas con ajustes adaptativos inadecuados, provocan cambios en la tasa metabólica basal (19).

Paralelamente, la ZTN de los ratones oscila entre 26°C y 34°C (18); a temperaturas más bajas, la construcción de nidos y el acurrucamiento para descansar y dormir les permiten termorregularse controlando conductualmente su microclima. Aunque los ratones eligen temperaturas por debajo de su TCI de 26°C durante los periodos de actividad, prefieren temperaturas por encima de su TCI para comportamientos de mantenimiento y descanso. En la bibliografía se encuentran valores de TCI similares para otros roedores, que varían entre 26 a 30°C para ratas y 28 a 32°C para gerbos (20).

En general, las temperaturas de los focos secos en las salas de los animales deben fijarse por debajo de la TCI de los animales para evitar el estrés térmico (**Tabla 1**). Esto, a su vez, significa que los animales deben disponer de recursos adecuados para la termorregulación (material de nidificación, refugio) para evitar el estrés por frío. Finalmente, la humedad relativa también debe controlarse, pero no tan estrictamente como la temperatura para muchos mamíferos. El intervalo aceptable de humedad relativa se considera entre el 30% y el 70% para la mayoría de las especies (20).

Tabla 1:

Temperaturas macro-ambientales de foco seco recomendadas para animales de laboratorio

Animal	Temperatura del foco seco	
	°C	°F
Ratón, rata, hámster, gerbo, cuy	20-26	68-79
Conejos	16-22	61-72

(roedores).

*Adaptado de Guide for the care and use of laboratory animals (20).

2.4 Iluminación

Las directrices para la iluminación tienen en cuenta la fisiología, la morfología y el comportamiento de una especie animal (21). Entre los factores se encuentran la intensidad de la luz, la duración de la exposición, la longitud de onda de la luz, el historial de luz del animal, la pigmentación del animal, el momento de la exposición a la luz durante el ciclo circadiano, la temperatura corporal, el estado hormonal, la edad, la especie, el sexo y la estirpe o raza del animal (22). La luz en las áreas de tenencia de animales debe proporcionar suficiente iluminación para permitir las buenas prácticas de limpieza, la inspección de los animales, incluyendo las jaulas alojadas en la parte inferior de los bastidores, las condiciones de trabajo seguras y el bienestar general de los animales (11).

Por su diseño, la iluminación debe ser difusa en toda la sala de animales y de intensidad suficiente para permitir las actividades de reproducción y observación de los animales. En algunos casos, la orientación vertical de los dispositivos de iluminación en las paredes, especialmente en los cubículos, puede ser más beneficiosa y adecuada para proporcionar una iluminación uniforme que la tradicional iluminación superior. Las salas individuales de alojamiento de los animales deben diseñarse con niveles de control dobles para la iluminación general y la iluminación de tareas.

El requisito general es de 30 velas (unos 323 lux) medidos a 1m del suelo y controlados por un temporizador automático para la primera (14) con aumento manual mediante un mecanismo de anulación a 60 a 70 velas para el personal que trabaja en la sala. La posición de la jaula respecto a la fuente de luz tendrá efectos sobre la salud y los procesos biológicos. La intensidad de la luz en la sala durante las horas de trabajo debe ser suficiente para que los humanos puedan operar con seguridad e inspeccionar a los ratones, pero no demasiado intensa, ya que los niveles más altos pueden causar daños en la retina de los animales albinos. Se han recomendado niveles de luz que no superen los 325 lux medidos a 1m por encima del suelo para las salas que albergan animales albinos (14).

2.5 Ruido

Aunque algunas vibraciones son inherentes a todas las instalaciones y condiciones de alojamiento de los animales la vibración excesiva se ha asociado a cambios bioquímicos y reproductivos en animales de laboratorio (23) y puede convertirse en una variable no

controlada para los experimentos de investigación. Las vibraciones transmitidas por el suelo pueden afectar tanto a la estructura como a su contenido, incluidos los bastidores y las jaulas de los animales. Los sistemas de alojamiento con componentes móviles, como los sopladores de los sistemas de jaulas ventiladas, pueden crear vibraciones que podrían afectar a los animales alojados en su interior, en especial si no funcionan correctamente.

Debido a que los cambios en los patrones de exposición al sonido tienen efectos diferentes en los distintos animales (20) el personal debe tratar de minimizar la producción de ruidos innecesarios. El ruido excesivo e intermitente puede minimizarse mediante la formación del personal en alternativas a las prácticas ruidosas, el uso de ruedas y parachoques amortiguados en carros, camiones y bastidores, y el mantenimiento adecuado del equipo (por ejemplo, lubricación de las ruedas). No deben utilizarse radios, alarmas ni otros generadores de sonido en las salas de animales a menos que formen parte de un protocolo o programa de enriquecimiento aprobado. Cualquier radio o generador de sonido utilizado debe apagarse al final de la jornada laboral para minimizar los cambios fisiológicos adversos asociados (24). La exposición a sonidos superiores a 85 dB puede tener efectos tanto auditivos como no auditivos, por ejemplo, eosinopenia, aumento del peso de las glándulas suprarrenales y reducción de la fertilidad en roedores. suprarrenales y reducción de la fertilidad en roedores (25).

2.6 Espacio y Jaulas

Las recomendaciones de espacio en las jaulas suelen reflejar varias veces el área de descanso del animal. Los requisitos de espacio para especies comunales, como los cuyes se han ajustado para tener en cuenta su estructura comunal (26). Siempre que sea posible, los animales sociales, como los cuyes, deben alojarse en parejas o grupos, siempre que el alojamiento en grupo no esté contraindicado por el protocolo en cuestión o cause un riesgo indebido para otros animales (**Tabla 2**). El espacio de la jaula también debe tener en cuenta el enriquecimiento, el comportamiento individual del animal, el alojamiento en grupo y los objetivos de la situación de alojamiento y del protocolo de investigación (14).

Los animales deben disponer de un sustrato de cama y/o estructuras adecuadas para descansar y dormir. Para muchos animales (por ejemplo, los roedores), el contacto con el lecho amplía las oportunidades de comportamientos típicos de la especie, como buscar comida, excavar, madrigueras y construir nidos (27). Además, absorbe la orina y las heces

para facilitar la limpieza y el saneamiento. Si se proporciona en cantidad suficiente para permitir la construcción de nidos o madrigueras, la cama también facilita la termorregulación (28). Los animales reproductores deben disponer de materiales de nidificación adecuados y/o estructuras sustitutivas en función de los requisitos específicos de cada especie (29). Existen sistemas de alojamiento especializados (por ejemplo, jaulas de tipo aislamiento, JVI y aisladores gnotobióticos) para roedores y determinadas especies. Estos sistemas, diseñados para minimizar la propagación de partículas en el aire entre jaulas o grupos de jaulas, pueden requerir prácticas de cría diferentes, como alteraciones en la frecuencia de cambio de la ropa de cama, el uso de técnicas de manipulación asépticas y regímenes especializados de limpieza, desinfección o esterilización para prevenir la transmisión microbiana por vías distintas a la aérea.

Tabla 2:

Espacio mínimo recomendado para roedores de laboratorio alojados en grupos.

Animal	Peso (g)	Superficie de suelo/animal (cm²)	Altura (cm)	Comentarios
Ratones en grupo	<10	38.7	12.7	Los animales más grandes pueden requerir más espacio para cumplir las normas rendimiento.
	Hasta 15	51.6		
	Hasta 25	77.4		
	>25	≥96.7		
Camada hembra	“”	330 (espacio recomendado para el grupo)	12.7	Otras configuraciones pueden necesitar más espacio y dependerán de consideraciones tales como el número de adultos y camadas, el tamaño y edad de las camadas.
	<100	109.6		

	Hasta 200	148.35		
Ratas en grupo	Hasta 300	187.05	17.8	Los animales más grandes pueden requerir más espacio para cumplir las normas de rendimiento.
	Hasta 400	258.0		
	Hasta 500	387.0		
	>500	≥451.5		
Camada hembra	800 (espacio recomendado para el grupo)		17.8	Otras configuraciones pueden necesitar más espacio y dependerán de consideraciones tales como el número de adultos y camadas, el tamaño y edad de las camadas
Cuy	Hasta 350	387	17.8	Los animales más grandes pueden requerir más espacio para cumplir las normas rendimiento.
	>350	≥651.5		

* Adaptado de *La Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio* (25).

2.7 Reproducción

En el caso de los cuyes, estos son precoces por naturaleza. Los cuyes machos empiezan a montar a partir de las 4 semanas de edad, con intromisiones alrededor de las 6 semanas, pero normalmente no son fértiles hasta las 8 a 10 semanas de edad. Por lo general, los machos se utilizan por primera vez para la cría a los 3 a 4 meses, o cuando alcanzan los 600 a 700 gramos de peso corporal. Las hembras pueden criarse a partir de los 2 a 3 meses de edad, o 350 a 450 gramos de peso corporal, y la primera cubrición debe tener lugar antes de los 6 a 7 meses de edad.

En ratones, la gestación suele durar 19 a 21 días, pero varía según la cepa (30). Asimismo, la duración de la gestación varía entre cepa y cepa, así como entre distintas masas fetales. El momento exacto del inicio de la pubertad es muy variable dentro de las estirpes y entre ellas (30) y se complica aún más por el uso de múltiples medidas para definirla. Los indicios visibles de la pubertad incluyen la apertura vaginal, la cornificación de los frotis vaginales, la voluntad de aparearse y la capacidad de concebir y mantener un embarazo a término. Así pues, la pubertad no es sino una serie de cambios que culminan en el establecimiento de las funciones reproductivas necesarias para el embarazo. El inicio de la pubertad se produce aproximadamente a las 4 semanas de edad en las hembras de ratón, coincidiendo con el aumento de los niveles de gonadotrofinas.

Finalmente, en las ratas la fertilidad aumenta a medida que se llega a la pubertad y suele ser máxima aproximadamente a los 75 días de edad. Los criadores comerciales buscan la eficiencia reproductiva y por ello, muchos empiezan a aparear ratas aproximadamente a las 10 semanas de edad. Las ratas de menos de 10 semanas pueden no alcanzar el máximo rendimiento reproductivo hasta más tarde, pero son fértiles y capaces de criar con éxito (Tabla 3) (31).

Tabla 3:

Características reproductivas de poblaciones y cepas de ratas selectas.

Cepa/Stock	Formato de Apareamiento	Edad de instalación
NTac:SD	Monógamo	10
Hsd:SD	Harem	9-10
Hsd:WI	Monógamo	9-10
HsdBlu:LE	Monógamo	9-10
SimTac:LE	Monógamo	10
Tac:SHR	Monógamo	10
F344/NTac	Monógamo	10
F344/NHs	Monógamo	9-10

LEW/SsNHs	Monógamo	9-10
-----------	----------	------

Días para la 1ra camada	No. De recién nacidos (Todas la camadas)	% Destete (Todas las camadas)
26.8 ± 2.3	11.2 ± 3.3	98.8
25.2 ± 3.4	10.9 ± 2.3	96
29.6 ± 6.8	10.9 ± 3.9	99
27.6 ± 6.7	10.7 ± 2.1	98
28.2 ± 4.9	12.3 ± 2.6	99.5
34.4 ± 10.6	8.9 ± 3.9	74.2
29.2 ± 9.2	8.8 ± 3.7	90.4
29.1 ± 5.5	8.7 ± 2.9	94
32.3 ± 9.2	9.2 ± 2.5	91

* Adaptado de Lohmiller JJ. et al (31).

2.8 Nutrición

La nutrición es un aspecto crucial de la cría de animales, ya que afecta directamente a su salud y bienestar. En particular, lo cuyes, las ratas y los ratones tienen necesidades nutricionales específicas que deben ser satisfechas para gozar de una salud óptima. Por ejemplo, los cuyes necesitan una dieta rica en vitamina C, ya que no pueden sintetizar esta vitamina por sí mismas, mientras que las ratas requieren una dieta baja en grasas para prevenir la obesidad y los problemas de salud asociados. Los ratones, por su parte, necesitan

una dieta rica en proteínas para favorecer su rápido crecimiento y desarrollo. Los estudios han demostrado que proporcionar una dieta nutricionalmente equilibrada es crucial para mantener la salud y el bienestar de estos animales (14,32). Por lo tanto, es importante que los cuidadores de animales y los investigadores conozcan las necesidades nutricionales específicas de estas especies para garantizar que reciben una nutrición y unos cuidados adecuados.

3. Manejo y toma de muestra

3.1 Muestras de sangre

La toma de muestras de sangre es una técnica crucial en la investigación médica y farmacológica, y la obtención de muestras de sangre de cuy puede ser un reto. La selección del lugar para la toma percutánea de muestras de sangre en cuyes debe basarse en el tamaño del animal, el volumen de sangre necesario y la competencia de la persona que realiza el procedimiento (33). El volumen de sangre recogida depende del tamaño del cuy y del intervalo de tiempo entre las extracciones. Para un muestreo diario, no debe recogerse más del 1% del volumen de sangre sin que se produzcan efectos adversos para el animal (33). Se pueden utilizar varias técnicas para obtener muestras de sangre de pequeño volumen, como el corte del lecho ungueal, la punción de la vena safena lateral (**Figura 5**) y la punción del seno orbitario (34). Para recoger mayores volúmenes de sangre, se ha utilizado la punción cardíaca, pero esta técnica es siempre traumática y potencialmente mortal, y debe realizarse bajo anestesia. Se ha reportado que el uso de anestesia con dióxido de carbono incrementa los rendimientos de sangre y suero, especialmente cuando se desangra al animal (34). La selección adecuada de la técnica de toma de muestras de sangre es crucial para minimizar el riesgo para el animal y obtener muestras de alta calidad.

Figura 5:

Venopunción de la vena safena de un cuy.

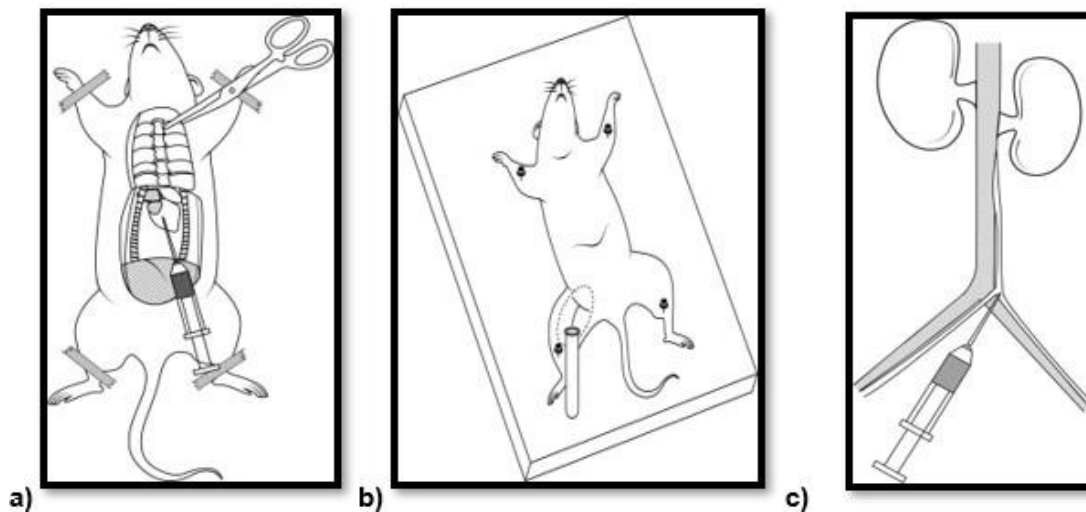


*Adaptado de Fukuta K (35).

La sangre se extrae de ratas y ratones para una gran variedad de fines científicos y los lugares anatómicos de extracción son variados y comparten numerosas similitudes. Los valores hematológicos, como el hematocrito y el recuento celular, pueden variar entre los distintos lugares de extracción (36). Por lo tanto, los investigadores deben seleccionar una técnica de extracción de sangre adecuada para el propósito de su examen. En la **Figura 6** se observa: a) Recolección de sangre venosa por toracotomía; b) Recolección de sangre arterial de la vena femoral; c) Recolección a través de la aorta abdominal y la vena cava caudal. De manera análoga, gracias a su tamaño las ratas permiten técnicas tales como a) Recolección de sangre desde la vena retro-orbital; b) Recolección de sangre de la vena safena; c) Recolección de sangre por punción cardíaca (**Figura 7**).

Figura 6:

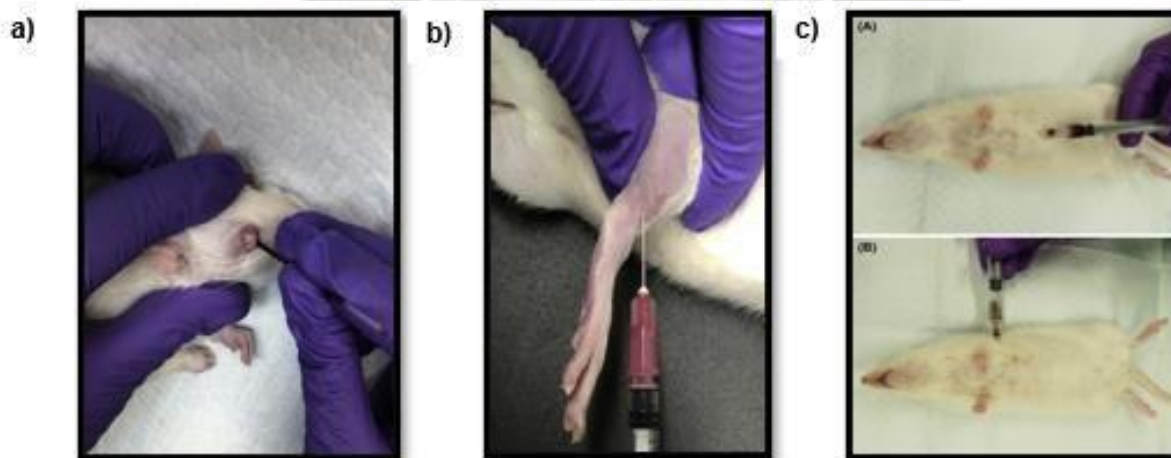
Técnicas de recolección de sangre en ratones.



*Adaptado de Fukuta K (35).

Figura 7:

Técnicas de recolección de sangre en ratas.



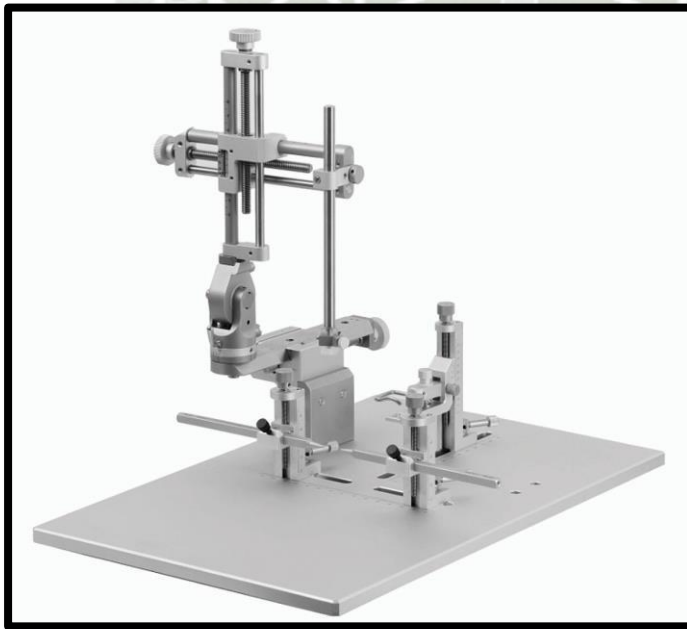
*Adaptado de Harkness et al. (37).

3.2 Muestras de líquido cefalorraquídeo

La recolección de líquido cefalorraquídeo utiliza la misma metodología en las tres especies y se hace a través de dos técnicas, procedimientos estereotáxicos y de necropsia. En el primero se hace uso de un instrumento estereotáxico para llegar al punto anatómico necesario para realizar la extracción (**Figura 8**), mientras que en el segundo usualmente se decapita al roedor y se extrae la muestra en cuestión desde el tercer ventrículo durante el proceso de necropsia (38).

Figura 8:

Un equipo de esterotáxis para roedores



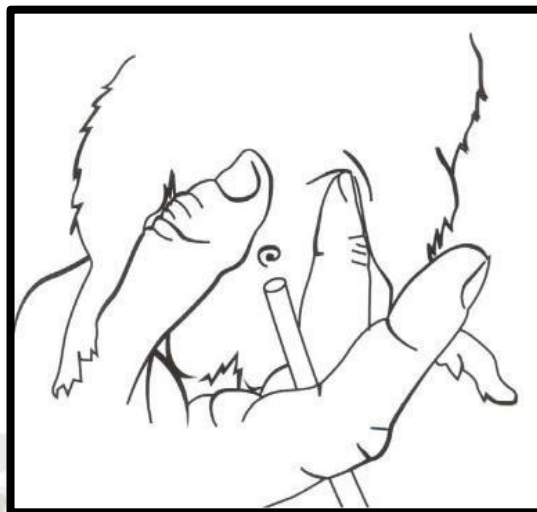
*De Weiss et al (36).

3.3 Muestras de orina

La orina se recoge con frecuencia para estudios metabólicos, toxicológicos o hasta diagnósticos. Las jaulas de metabolismo son herramientas útiles para separar orina y heces. Las técnicas disponibles para cada roedor no varían significativamente e incluyen la expresión manual, la captura libre, la paracentesis, la cistotomía, la canulación, y el cateterismo (**Figura 9 y 10**).

Figura 9:

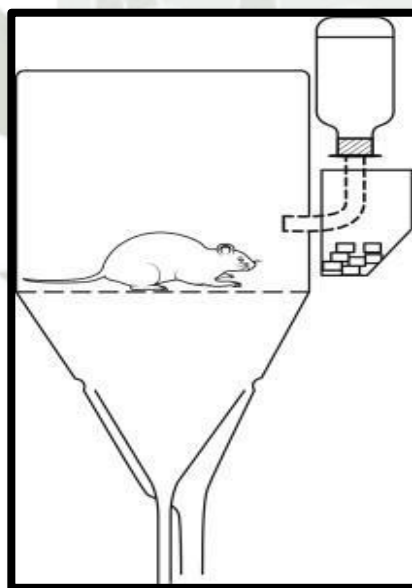
Recolección de una muestra de orina por presión manual.



*De Fukuta K. (35)

Figura 10:

Recolección de una muestra de orina por captura libre.



*De Fukuta K (35)

4. Uso en investigación

4.1 Cuy

Como fue mencionado anteriormente, se cree que el uso del cuy en la ciencia empezó con Lavoisier en 1780, que los utilizó para medir la producción de calor. Louis Pasteur, Edward Koch y otros los utilizaron en sus estudios para determinar diversos aspectos de la patogénesis de enfermedades infecciosas (3). En la actualidad, el cuy se caracteriza por ser el único roedor del Nuevo Mundo que se utiliza habitualmente en investigación (39). Menos de doscientos años después de Lavoisier, los cuyes se convirtieron en uno de los principales animales de investigación utilizados en Estados Unidos.

Se han concedido varios premios Nobel a la investigación con cuyes. Una muestra de estas investigaciones incluye el desarrollo del antisuero de la difteria en 1901, el descubrimiento del antibiótico estreptomycin en 1952, el descubrimiento del mecanismo implicado en la estimulación de la cóclea en 1961 y la identificación de la estructura de los anticuerpos en 1971 (40). Al igual que su popularidad como animal de compañía, su naturaleza dócil, su disponibilidad, su facilidad de mantenimiento y su base de datos histórica de parámetros fisiológicos han contribuido a su uso generalizado en la investigación (39).

Fue en Norteamérica donde el uso en la investigación científica se convirtió en una parte decisiva en la especie (32). Dunkin y Hartley establecieron la cepa albina por sus características uniformes, ampliamente utilizada (**Figura 11**), que ha sido el pilar de la investigación biomédica durante casi 100 años (1). Desde entonces, se han desarrollado otras cepas para la investigación. Históricamente, los cuyes se han utilizado en alergias (hipersensibilidad retardada, anafilaxia y asma), genética, inmunología, enfermedades infecciosas, nutrición, audición y otras áreas de investigación (39).

Figura 11:

Cuy de la cepa Dunkin Hartley.



*De Pritt S. et al (3)

4.2 Rata

Los primeros experimentos conocidos en los que se utilizaron ratas en Estados Unidos fueron estudios neuroanatómicos realizados a principios de la década de 1890 por miembros del profesorado en el Departamento de Neurología de H. H. Donaldson en la Universidad de Chicago (41)

El Instituto Wistar de Filadelfia ocupa un lugar especial en los anales de la historia biomédica. Fue en este instituto donde se sentaron las bases sobre las que la rata se convirtió en un importante animal de laboratorio. Donaldson y su equipo de investigadores de Wistar empezaron en 1906 a estandarizar la rata albina para producir cepas fiables para sus estudios sobre el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso. En realidad, el trabajo estableció directamente las amplias bases para el uso de la rata en nutrición, bioquímica, endocrinología, genética e investigación del comportamiento, e indirectamente en muchos otros campos de investigación (41).

A la muerte de Donaldson en 1938, sus estudiantes, ayudantes y colaboradores del Instituto Wistar habían publicado más de 360 artículos y libros, casi exclusivamente sobre la rata (**Figura 12**) (42). Por ejemplo, Helen Dean King (1869-1955) fue una científica extremadamente prolífica en el Instituto Wistar desde 1907 hasta su jubilación en 1949. En

1909 empezó a cruzar las ratas albinas que Donaldson había traído de Chicago. Es interesante que 1909 fuera también el año en que Clarence Cook Little, otro de los colaboradores de Donaldson, empezó a cruzar la cepa de ratón más antigua conocida, la DBA (43).

Figura 12:

Rata Wistar



*De Guenét et al (42).

4.3 Ratón

Los ratones han sido fundamentales para la investigación en inmunología, oncología y genética porque los sistemas de cría que se utilizan para producirlos permiten establecer cepas altamente estandarizadas cuyas características se conocen con precisión y se controlan generación tras generación. (Entre las cepas genéticamente estandarizadas, las cepas consanguíneas son las más utilizadas. Resultan del apareamiento sistemático e ininterrumpido de hermanos con sus hermanas durante al menos 20 generaciones, lo que conduce a una homocigosidad completa para el mismo alelo en todos los miembros de la cepa). La mayoría de las cepas de laboratorio tienen su origen en unos pocos comerciantes de animales que se convirtieron progresivamente en proveedores de ratones "de laboratorio" (**Figura 13**) (44).

Asimismo, el ratón ha estado estrechamente relacionado a muchos descubrimientos importantes en biología durante el siglo XX. Por citar sólo algunos, podríamos decir que nuestra comprensión del determinismo genético que subyace al éxito o al fracaso de los trasplantes de tejidos es consecuencia de los numerosos experimentos realizados con cepas de ratones consanguíneos por P. A. Gorer (45) y luego por G. D. Snell y colaboradores, que

desarrollaron una serie de cepas resistentes congénitas que eran todas genéticamente idénticas a la cepa de base C57BL/10Sn, con la excepción de regiones cromosómicas cortas únicas que determinaban el rechazo de injertos (46).

Figura 13:

Ratón de pelo marrón.



*De: Suckow et al (97).

5. Cepas

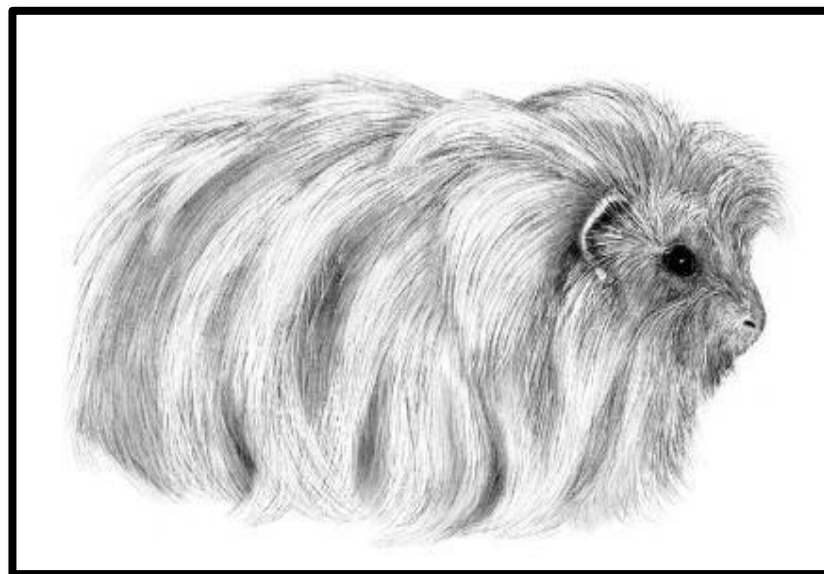
5.1 Cuy

Alrededor de los siglos diecinueve y veinte, los cuyes eran muy populares como mascotas elegantes o de alcurnia, de los cuales destacan la raza americana, Abisinia y peruana. Los criadores de animales de lujo prestaban especial atención al color del pelaje, estas razas pueden mostrar una amplia gama de combinaciones en sus colores, siendo el blanco, el marrón oscuro y el gris los más comunes, y el negro el más raro.

Las razas comúnmente reconocidas, como los peruanos (**Figura 14**) con su largo pelaje hasta el suelo, se identificaron por primera vez en París. Mientras que los abisinios (**Figura 15**) con su distintiva roseta y remolinos en el pelaje, se identificaron por primera vez en Inglaterra.

Figura 14:

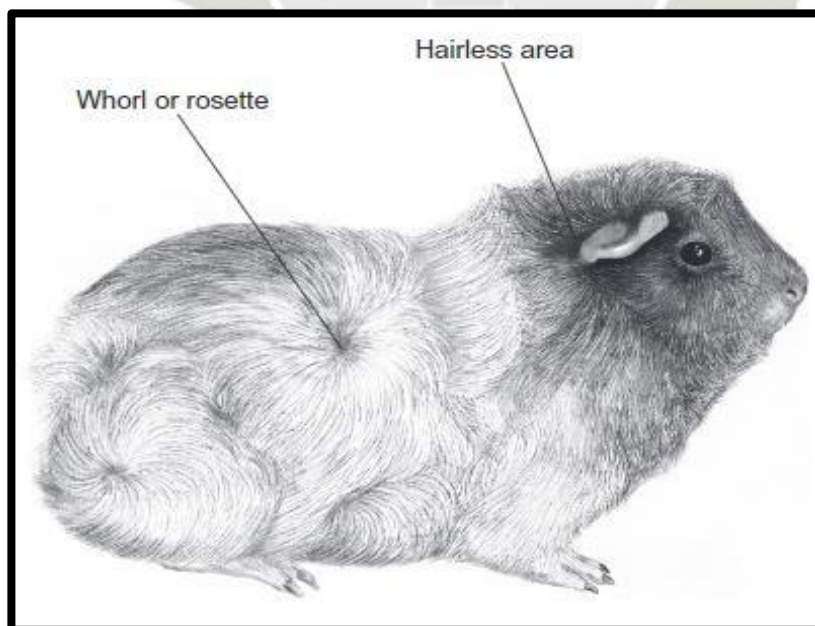
Cuy peruano con el pelo largo



*De Pritt S. (3).

Figura 15:

Cuy abisinio donde se observa su roseta característica.



*De: Pritt S. (

Los cuyes de laboratorio de todo el mundo derivan en gran medida de la cepa iniciada por Dunkin y Hartley en 1926 (1). Estas cepas son autóctonas, albinas, de pelaje liso y suelen denominarse "Dunkin-Hartleys" o "Hartleys". Los vendedores de animales de investigación los venderán como libres de patógenos específicos (SPF) y/o libres de anticuerpos virales (VAF). Al menos una cepa albina, sin pelo, eutímica e inmunocompetente está disponible comercialmente para la investigación dermatológica. Asimismo, la cepa Hartley está dividida en 2 sub-clases la cepa Hartley A y la cepa B. Ambas con características específicas fueron catalogados por el departamento de salud en Albany, Nueva York.

5.2 Rata

El Instituto Wistar de Filadelfia y su primer director científico, Henry H. Donaldson, pavimentaron el camino hacia la rata de laboratorio y su estandarización. La primera cepa de rata endogámica que se crió fue la cepa albina King, más tarde designada cepa PA. Helen Dean King, estudiante de doctorado en el Instituto Bussey de Boston (Jamaica Plain), inició la cría endogámica de ratas albinas en el Instituto Wistar en 1909 (47). El Instituto Wistar de Anatomía y Biología de Filadelfia fue uno de los primeros centros de investigación y cría de animales de laboratorio. A este instituto y a sus científicos se les debe el mérito de haber desarrollado jaulas, equipos auxiliares, dietas, prácticas de cría e instalaciones satisfactorias para mantener y criar ratas. Así, la rata Wistar y, en menor medida, la rata Sprague-Dawley y sus descendientes conquistaron los laboratorios de investigación animal de todo el mundo (8). Los descendientes de estas dos poblaciones, en particular los del Instituto Wistar, sirvieron como fundadores o como compañeros de cruces en el desarrollo de la mayoría de las cepas de ratas actuales, que comparten así una ascendencia genética común (**Tabla 4**). A continuación, una tabla sobre las cepas de ratas y su uso.

Tabla 4:

Cepas de ratas y sus usos en investigación.

Cepa	Color de Pelaje	Información
AA	Albino	Alko alcohol; derivado de ratas Wistar con selección para consumo excesivo de alcohol; podría ser similar a la cepa tolerante al alcohol (RRRC)
ACH	Capucha negra	Dunning 1926, en el Instituto de Investigación Oncológica de la Universidad de Columbia; alta incidencia de linfosarcoma.
ACI	Agutí con capucha Irlandés	Derivada por Curtis y Dunning 1926, en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia, de un cruce August x COP; muestra una alta susceptibilidad al carcinoma mamario inducido por estrógenos.
AD-1	Albino	Rata deficiente en albúmina; desarrollada por Shumiya en el Instituto Metropolitano de Gerontología de Tokio como cepa endogámica a partir de la rata analbuminémica Nagase (NAR) en 1987.
ALB	Marrón diluido no agutí	Albany Medical College, en un intento de desarrollar una cepa con alta incidencia de tumores espontáneos
ALD		Yoshida y Kuriyama 1981, de ratas Donryu no consanguíneas con deficiencia congénita de lipasa ácida lisosomal; las ratas desarrollan una enfermedad genética de almacenamiento de lípidos análoga a la enfermedad de Wolman humana con hepatoesplenomegalia marcada, agrandamiento de los ganglios linfáticos e intestino dilatado y engrosado.
AMI		Ishibashi en el Drug Safety Research Center, Tokio, a partir de ratas SHRSP con anomalías morfológicas hereditarias de los dientes; la mutación conduce a la amelogénesis imperfecta debido al subdesarrollo de los ameloblastos dentales; se hereda como un rasgo autosómico recesivo único.

AN	Albino	Procede de la cepa Wistar-Imamichi; es portadora de una mutación autosómica recesiva que provoca la detención de la espermatogénesis en una fase meiótica temprana.
ANA	Albino	Alko no alcohólica; derivada de la rata Wistar de raza con selección como cepa que evita el alcohol; podría ser similar a la cepa no tolerante al alcohol (RRRC).
AO	Albino	Del ARC Institute of Animal Diseases, Compton, probablemente como "WAG" a Gowans, Oxford, 1957; parece diferir de otras sublíneas WAG por tener A en el locus aguti.
AR	Manchas blancas	Rata Aganglionosis; desarrollada por Ikadai 1973, a partir de un cruce entre una hembra albina y un macho silvestre; debido a una mutación autosómica recesiva en el gen del receptor B de la endotelina (Ednrbsl), las ratas homocigotas presentan megacolon causado por la ausencia de células ganglionares mientéricas y pelaje de color blanco con una pequeña mancha pigmentada en la cabeza; modelo de la enfermedad de Hirschsprung.
APR	Albino	Rata propensa a la apnea; antiguamente denominada MF; desarrollada por Holme y Piechuta en 1979 mediante cría selectiva de ratas Sprague-Dawley de raza exterior para una disnea grave prolongada 14-18 días después de la provocación con albúmina de huevo aerosolizada.
AXC	Irlandés capucha agutí	Subcepa de ACI; las ratas macho ancianas desarrollan cáncer de próstata
A990	Capucha agutí	Subcepa August desarrollada por Curtis y Dunning 1921, en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia
A7322	Oji-rosa capucha diluida	Subcepa August desarrollada por Curtis 1925, en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia; tumores mamarios espontáneos.

A28807	Oji-rosa capucha diluida	Subcepa August desarrollada por Curtis y Dunning 1936, en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia; sublínea de A7322
A35322	Capucha negra	Subcepa August desarrollada por Curtis y Dunning 1942, en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia a partir de una mutación originada en un cruce tía x sobrino en F27 de animales de la cepa A990.
BALD		Rata calva; de un criador comercial de Alemania a Aventis Japón; las ratas pierden el pelo alrededor de las 3 semanas de edad y carecen de todo el pelo general del cuerpo, excepto las vibrisas, a las 5 semanas; la calvicie es un carácter recesivo simple (ba); los animales calvos envejecidos presentan tumores espontáneos del timo, la hipófisis, los testículos, el útero, la glándula mamaria y la piel; la incidencia de los tumores cutáneos es mucho mayor que la de otros tejidos.
BBDP	Albino	Rata BB propensa a la diabetes; mutación causante de T1DM en una población de ratas Wistar de Bio-Breeding Laboratories, Ontario, Canadá; caracterizada por linfopenia T (lyp); existe una variación genética sustancial entre las distintas subrazas.
BBDR	Albino	Rata BB resistente a la diabetes; desarrollada como cepa de control no diabética para la BBDP propensa a la diabetes.
BBZ	Albino	Derivado en Wor como modelo obeso no insulino dependiente de DMT2; morfológicamente muestra lesión oxidativa y disfunción de células endoteliales en la retina.
BC	Capucha agutí	CPB-B rebautizado como BC; susceptible a convulsiones audiógenas.
BDE	Capucha negra	Modelo animal de broncoconstricción inducida por adenosina y causada por un efecto directo sobre el músculo liso de las vías respiratorias a través de la activación de los receptores NK2.

BDI	Oji-rosa amarillo	Druckrey 1937, de un par de ratas amarillas de ojos rosados obtenidas de Kröning, Göttingen; sirvió como cepa progenitora para las posteriores cepas Berlin-Druckrey BDVI, BDVII y BDIX; utilizada en oncología experimental.
BDII	Albino	Druckrey 1950, descendiente de una colonia de ratas Wistar obtenida en el Instituto de Investigación Unilever de Rotterdam; incidencia muy elevada (>90%) de adenocarcinoma endometrial en hembras vírgenes alrededor de los 15-18 meses.
BDIII	Oji-rosa capucha amarilla	Druckrey 1937, de un par de ratas amarillas de ojos rosados (agutí) obtenidas de Kröning, Göttingen.
BDIV	Capucha negra	Druckrey, de un cruce entre BDII y BDIII con posterior apareamiento hermano x hermana y selección para ratas de capucha negra.
BDV	Oji-rosa amarillo capucha no agutí	Druckrey, procedente de un cruce entre BDIII y BDIV con posterior consanguinidad y selección para la capucha de color crema.
BDVI	Negro	Druckrey, procedente de un cruce entre BDI y BDII con posterior selección de parejas hermano-hermana para un color de pelaje negro.
BDVII	Oji-rosa arenoso	Druckrey, de descendencia F2 de un cruce entre BDVI y BDI con posterior endogamia para un fenotipo de ojos rosados, amarillo, con capucha negra, resultando en un pelaje de color arena.
BDVIII	Capucha agutí	Druckrey, a partir de descendencia F2 obtenida de un cruce entre BDII y BDIII con posterior selección de parejas hermano-hermana para el fenotipo agutí-encapuchado.
BDIX	Agutí	Druckrey, procedente de un cruce entre BDI y BDVIII con posterior selección de parejas de hermanos por el color del pelaje agutí y los ojos oscuros y pigmentados; muy susceptible a la inducción transplacentaria de tumores malignos del sistema nervioso central por etil nitrosourea.

BDX	Albino	Druckrey, de la generación F2 de un cruce entre BDII y BDV con selección de parejas hermano-hermana albinas portadoras del genotipo no agutí, de capucha negra.
BEG	Albino	Procedente de un cruce entre SC y TE; portador del gen del "pelo de trapo" rexoide (rg)
BH	Capucha negra	Desarrollado por Wilson, Universidad de Pensilvania, a partir de una cepa desconocida; resistente a la inducción de la encefalomiелitis alérgica experimental.
BIL-1	Capucha canela diluida	Universidad de Pittsburgh, a partir de una mutación en una colonia de fondo desconocido en los NIH; BIL/1 porta una mutación en el complejo de crecimiento y reproducción (grc) asociado a Mhc.
BIL/2	Capucha canela diluida	Igual que para BIL/1; cepa control de BIL-1.
BN	Marrón	Billingham y Silvers 1958, a partir de una mutación parda mantenida por King y Aptekman en una colonia criada en corral derivada de ratas salvajes capturadas en los alrededores de Filadelfia; debido a su diversidad genética en comparación con todas las demás cepas consanguíneas, se utiliza ampliamente en los estudios de vinculación.
BP	Irlandés capucha negra	Sekla, Praga; cepa portadora de un conjunto inusual de marcadores genéticos seleccionados para la resistencia al tumor walker 256
BROFO	Albino	Desarrollado en TNO (Países Bajos) a partir de ratas de origen Wistar; seleccionadas por su gran tamaño corporal.
BS	Negro	Facultad de Medicina de la Universidad de Otago, a partir de un cruce entre ratas salvajes y ratas Wistar de raza autóctona, con los híbridos F1 retrocruzados con la cepa Wistar.
BUF	Albino	Heston, de la cepa Buffalo de Morris; BUF/Mna desarrollan timomas espontáneos (>98%) a los >18 meses de edad.

CAR	Albino	Hunt 1937; seleccionada por su resistencia a la caries dental; sirve como cepa de control para CAS
CAS	Albino	Desarrollado por Hunt en 1937; seleccionado por su alta incidencia de caries dental.
CBH	Capucha Negra	Desarrollado en el Instituto Chester Beatty a partir de ratas obtenidas de Woodruff, Edimburgo.
CDR	Albino	Ratas Cohen resistentes a la diabetes criadas por Yagil en paralelo a CDS como cepa que no desarrolla DMT2 cuando se alimenta con una dieta alta en sacarosa y baja en cobre; la tasa de divergencia genética entre CDR y CDS se determinó en un 43% (polimorfismo en 550 marcadores de microsátélites).
CDS	Albino	Desarrollada originalmente por Cohen como una colonia no consanguínea de ratas como modelo para la DMT2; los animales de la colonia original fueron criados selectivamente por Yagil; las ratas sensibles a la diabetes de Cohen que son alimentadas con una dieta diabetogénica preparada a medida con alto contenido en sacarosa y bajo contenido en cobre se vuelven abiertamente diabéticas: los niveles de glucosa en ayunas son normales o elevados, y la respuesta de la insulina a la carga de glucosa es marcadamente anormal; las ratas CDS no se vuelven obesas ni hiperlipidémicas; sin embargo, los machos tienen una tasa de crecimiento más baja y una intolerancia a la glucosa más severa.
CFY		Cepa de ratas con mutación espontánea causante de anoftalmia; identificada por Rao en ratas de origen desconocido.
COP	Capucha Negra	Copenhague; desarrollado por Curtis 1921, en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia; altamente resistente al desarrollo de carcinomas mamarios inducidos por estrógenos.
CRDH	Albino	Rata diabética hipertensa de Cohen Rosenthal; derivada de un cruce entre ratas CD y SHR con selección para niveles

		elevados de presión arterial y glucosa en sangre con una dieta rica en sacarosa y pobre en cobre.
CWS	Albino	De un cruce de una rata de raza Jcl:SD con catarata espontánea y ratas de raza WKAH
DA	Agutí	Desarrollada por Odell en el Laboratorio Nacional Oak Ridge a partir de poblaciones heterogéneas de origen desconocido; denominada DA porque expresa el alelo Ag-D (RT3a) del grupo sanguíneo Palm; puede estar relacionada con COP.
DEBR	Capucha negra	Rata calva experimental de Dundee, desarrollada por Oliver, Universidad de Dundee, Nueva Zelanda; posible modelo animal para la alopecia areata humana.
DI	Capucha negra	Schroder, de una colonia de ratas Long-Evans en Brattleboro, Vermont; subrazas posteriores desarrolladas a partir de las llamadas ratas Brattleboro; las ratas desarrollan diabetes insípida hipotalámica hereditaria debido a la ausencia de vasopresina circulante; la delección de una sola base en el gen de la vasopresina (Avpdi) causa diabetes insípida.
DMY	Albino	Mutación autosómica recesiva causante de desmielinización en ratas Sprague-Dawley procedentes de la Universitat Autònoma de Barcelona (Campus de Bellaterra)
DON	Albino	Anteriormente Donryu; cepa japonesa de referencia; desarrollada por Sato 1950, a partir de ratas albinas japonesas.
DOP	Albino	Procedente de una colonia de cría de Wistar portadores de la mutación dop ("giro" neurológico); tiene un color de pelaje "más claro".
DRH	Albino	Procede de ratas Donryu; cepa resistente a los carcinógenos
DSS/3N	Albino	Desarrollado por Dahl, Brookhaven National Laboratories, a partir de una cepa Sprague-Dawley seleccionada por su sensibilidad a la hipertensión inducida por cloruro de sodio.

*Adaptado de Hedrich H. et al (8,46).

5.3. Ratón

Para propósito de esta revisión se ahondará solo en los ratones endogámicos, ya que son los ratones con mayor prevalencia en investigación y estudios genéticos. La relativa facilidad con la que los ratones pueden ser criados y reproducidos selectivamente ha permitido la propagación de numerosas mutaciones espontáneas y genéticamente modificadas, así como la aparición de paneles y conjuntos de cepas que, a lo largo de los años, han sido los baluartes utilizados en cartografía genética y el análisis de rasgos complejos.

Las cepas endogámicas se producen mediante al menos veinte generaciones de apareamientos entre hermanas y hermanos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que incluso después de 40 generaciones de endogamia (**Tabla 5**) puede haber heterocigosidad residual. (48).

La consecuencia práctica más importante de la endogamia es que prácticamente no debe haber segregación genética dentro de la cepa y, como tal, cada ratón es esencialmente un clon genéticamente idéntico de sus padres y hermanos, lo que permite la propagación perpetua de animales genéticamente idénticos. Al no haber variación genética dentro de una cepa totalmente endogámica, las características fenotípicas tienden a ser más uniformes dentro de un mismo género. La única variación entre individuos se deberá a causas no genéticas (49). A continuación, en la **Tabla 5** se observan algunas cepas endogámicas y su uso en investigación.

Tabla 5:

Cepas endogámicas y sus usos en investigación.

Cepa progenitora	Abreviación de la cepa	Usos en investigación
129P3/J	129P	Teratomas testiculares espontáneos, mutagénesis específica
129/S1/SvImJ	129S	Teratomas testiculares espontáneos, mutagénesis específica
A/J	A	Ampliamente utilizado en la investigación del cáncer y la inmunología; paladar hendido de baja incidencia.
AKR/J	AK	Alta incidencia de leucemia
BALB/c	Cby	Inmunología de uso general

C3H/HeJ	C3	Cepa de uso general en una amplia variedad de áreas de investigación, como el cáncer, las enfermedades infecciosas y la investigación en biología neurosensorial y cardiovascular.
C57BL/6J	B6	Uso general, investigación en biología cardiovascular, cepa de base para la mayoría de los ratones portadores de transgenes, mutaciones espontáneas o dirigidas
DBA/1J	D1	Ampliamente utilizado como modelo de artritis reumatoide; en respuesta a la provocación, los ratones desarrollan nefritis inmunomediada.
DBA/2J	D2	Propósito general, muestran baja susceptibilidad a desarrollar lesiones ateroscleróticas aórticas; utilizados en la investigación del glaucoma.
NZW/LacJ	NZW	Diabetes tipo I
NZB/B1NJ	NZB	Autoinmunidad
SJL		Cáncer (sarcomas de células reticuladas), autoinmunidad (encefalomielitis alérgica experimental, EAE)

*Adaptado de Shimoyama et al (46).



CAPITULO II

DISCUSIÓN

1. Modelos experimentales

Ante el inminente desarrollo biotecnológico que avanza a pasos agigantados día tras día, es evidente porqué las ratas y ratones han dominado la escena biomédica como modelos de experimentación animal, al tener una variedad cada vez más numerosa de cepas para determinados modelos de investigación. Sin embargo, el cuy aún permanece como modelo viable en una variedad de estudios, específicamente en los toxicológicos, alérgicos y enfermedades pulmonares no infecciosas. Asimismo, parecen asomar posibilidades prometedoras en los campos de la cardiología y neurología.

1.1 Estudios Toxicológicos

El objetivo de la toxicología es minimizar los efectos adversos de distintos compuestos en la población humana y el medio ambiente, así como la evaluación de sustancias químicas, productos farmacéuticos, dispositivos, etc.

La mejor manera de medir las interacciones entre las funciones de sistemas orgánicos complejos y el artículo de ensayo es a través de animales. La evaluación de los compuestos en un animal, a dosis que se aproximan a la dosis máxima tolerada, permite comprender las consecuencias de las acciones fisiológicas, farmacológicas y toxicológicas.

Los cuyes son frecuentemente utilizados en estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo (DART), así como en estudios de hipersensibilidad por contacto o dermatitis (50). El primero aprovecha el desarrollo cerebral prenatal y la duración sustancial de la gestación (68 días) del cuy (51), la cual puede dividirse eficazmente en trimestres, de manera análoga al ser humano. Adicionalmente, la fuerte hipersensibilidad de tipo IV que muestran los cuyes los hace útiles en estudios de hipersensibilidad por contacto

Los cuyes son también una de las especies, además de los ratones, que se utilizan en la prueba general de seguridad para contaminantes tóxicos en productos biológicos, tal y como la define la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el Código de Reglamentos Federales (52).

En los estudios DART, el impacto del alcohol en el feto en desarrollo es un área de estudio bastante sólida. Como fue mencionado anteriormente, el período de gestación del cuy (59-72 días) puede dividirse de manera eficaz en tres, lo que contrasta con otros roedores como ratas y ratones que no manejan estos intervalos de tiempo.

Las ratas son pequeñas y muy fértiles, tienen un periodo de gestación (21 días) y un ciclo estral (4-5 días) cortos. Alcanzan la pubertad a los 37-67 días y ovulan de manera espontánea,

así, pueden reproducirse durante todo el año. Este ciclo reproductivo comparativamente corto es deseable mayormente para estudios multigeneracionales (53).

El modelo de estudio DART es útil para estudiar el conjunto de efectos del alcohol en el feto en desarrollo, denominados trastornos del espectro alcohólico fetal (54).

En los estudios sobre el potencial de un compuesto para causar dermatitis de contacto, las dos pruebas más utilizadas con cuyes son la prueba de Böhler y la prueba de maximización en cuyes (MAX), también denominada prueba de Magnusson-Kligman, ambas descritas por primera vez en la década de 1960 (55).

El uso de cuyes para estudiar los efectos tóxicos de otros compuestos es numeroso y variado, y una discusión completa de estos va más allá de los propósitos de esta revisión. Paralelamente a su uso en estudios DART, en la literatura se informa de los efectos de diversos agentes como el cadmio (56) o la dioxina (57) en el feto, así como de la toxicidad de la resina dental (58) en animales adultos, por nombrar algunos. Mirando hacia el futuro, los cuyes podrían convertirse en modelos populares para estudios toxicocinéticos cutáneos, ya que recientemente se reporta que presentan propiedades de permeabilidad dérmica casi idénticas a las de los humanos (59).

1.2 Estudios de Hipersensibilidad

Los cuyes fueron una de las primeras especies en ser utilizadas en estudios sobre la conjuntivitis alérgica y siguen siendo una elección bastante frecuente para los mismos. La conjuntivitis alérgica, en particular la variedad estacional, conocida también como “intermitente”, es una reacción de hipersensibilidad de tipo I afección muy común que afecta a un gran grupo de individuos (60). Más allá de su nomenclatura como estacional o persistente, la conjuntivitis alérgica se clasifica además como mediada por IgE o no mediada por IgE, y los cuyes son modelos idóneos para ambas (61). En el estudio de las enfermedades mediadas por IgE, se sensibiliza al animal con un antígeno como el OVA, ambrosía o cedro japonés (62) mediante inyecciones intraperitoneales. Estas sustancias son una fiel representación a los alérgenos que usualmente afectan al ser humano (63). Una vez que el cuy ha sido sensibilizado se le expondrá nuevamente al alérgeno haciendo contacto con el ojo la cual desencadenará una considerable respuesta alérgica en 30 minutos o menos, la cual incluye síntomas tales como edema en el párpado y secreción ocular. Una vez que el modelo es establecido los efectos de medicamentos como antihistamínicos, pueden ser evaluados. (60).

Asimismo, el cuy es un modelo válido para el estudio de rinitis alérgica, que imita fielmente los síntomas clínicos y la patología observada en el ser humano. Los métodos empleados son bastante similares a los utilizados en los estudios de la conjuntivitis alérgica y asma e implican la sensibilización por antígeno para su posterior re-exposición. La principal diferencia en el caso de la rinitis alérgica, es que la exposición al antígeno se realiza mediante instilación nasal y que los criterios de valoración estudiados, como el grado de rinorrea, reflejan los síntomas de la enfermedad.

Finalmente, otras afecciones alérgicas para las que se han utilizado cuyes incluyen las alergias alimentarias, incluidos aquellos asociados a la proteína de la leche de vaca (64). Sin embargo, su uso en este tipo de estudios se ve limitado por su perfil de respuesta IgG, que no refleja con mucha exactitud la enfermedad mediada por IgE en humanos, lo que hace que otras especies como el ratón y la rata se prefieran en este tipo de estudio en particular (65).

1.3 Estudios sobre enfermedades respiratorias no infecciosas: Asma y EPOC

El asma se define como una afección inflamatoria crónica de las vías respiratorias que compromete el flujo de aire y provoca manifestaciones clínicas tales como sibilancias y tos. Los modelos desarrollados para estudiar el asma giran en torno a un punto común: la sensibilización de las vías respiratorias con compuestos que producen una respuesta potente. El cuy se ha utilizado extensamente como modelo de asma humana, hipersensibilidad de las vías respiratorias (66) otras enfermedades que afectan a las vías respiratorias. Las características anatómicas de las vías respiratorias que hacen del cuy un gran modelo de enfermedad respiratoria incluyen abundante tejido pulmonar, tres lóbulos principales en el hemitórax derecho y dos en el hemitórax izquierdo, bronquiolos terminales bien definidos, alvéolos que están casi completamente desarrollados al nacer y una tráquea bien innervada (67) Desde el punto de vista funcional, las vías respiratorias del cuy son bastante reactivas a ciertos compuestos inhalados, y presentan un reflejo similar a la tos humana, característica que ha sido útiles para dilucidar los mecanismos que controlan la tos (68).

Un método utilizado para sensibilizar las vías respiratorias es la exposición del cuy a OVA (69). En este modelo, los animales reciben inyecciones repetidas de OVA combinado con un adyuvante como, por ejemplo, hidróxido de aluminio por vía intraperitoneal (70). Después de someterse a este régimen por un período de tiempo determinado, se considera que el animal está efectivamente hipersensibilizado. A continuación, estos animales hipersensibilizados son expuestos a OVA nuevamente, sin embargo, esta vez por nebulización, lo que induce una

vigorosa respuesta alérgica e inflamatoria de tipo I en las vías respiratorias, similar a la que se observa en los seres humanos que experimentan síntomas asociados con el asma.

Asimismo, el cuy es utilizado para estudiar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una enfermedad inflamatoria que afecta a las vías respiratorias de forma muy similar al asma y la cual se estima que afecta hasta al 10% de la población humana (71). Las cuatro lesiones anatómicas características de la EPOC son el enfisema, la remodelación de las vías respiratorias pequeñas, la hipertensión pulmonar y la secreción excesiva de moco en las vías respiratorias mayores (72). La exposición al humo del tabaco es una forma de inducir un síndrome similar a la EPOC en cuyes, exhibiendo una patología pulmonar que imita en algunos aspectos, a la observada en humanos, particularmente la remodelación de las vías respiratorias menores (72).

2. Posibles modelos experimentales

Los campos de investigación donde el cuy podría ser un animal de experimentación viable son los campos de la cardiología y neurología. Sin embargo, antes de poder mencionar dichas aplicaciones debemos observar los aspectos anatómicos y fisiológicos del cuy en los campos anteriormente mencionados, así como su comparativa frente a la rata y el ratón.

2.1 Sistema Cardiovascular

- **Cuy**

El sistema cardiovascular del cuy presenta marcadas diferencias en comparación con la rata, ratón y hasta con otros mamíferos.

- El cuy tiene un flujo sanguíneo coronario basal más bajo y un flujo sanguíneo coronario máximo inferior en relación con la rata (39). Con la colateralización de las arterias coronarias tan desarrollada, es muy difícil producir un infarto de miocardio por oclusión arterial coronaria aguda en comparación con los seres humanos, el gato, el perro, el cerdo y la rata (73).
- Los miocardiocitos de cuy no son tan "rígidos" como los de rata, lo que hace que el corazón de rata desarrolle una fuerza mayor con concentraciones comparables de calcio mioplásmico (74).

- Otra característica excepcional es la diferencia en el patrón vascular respecto a otros mamíferos. La arteria broncoesofágica se origina en el tronco costocervical derecho, en el tronco torácico interno derecho o en el tronco braquiocefálico, en lugar de en la aorta como es común en otros mamíferos (75).

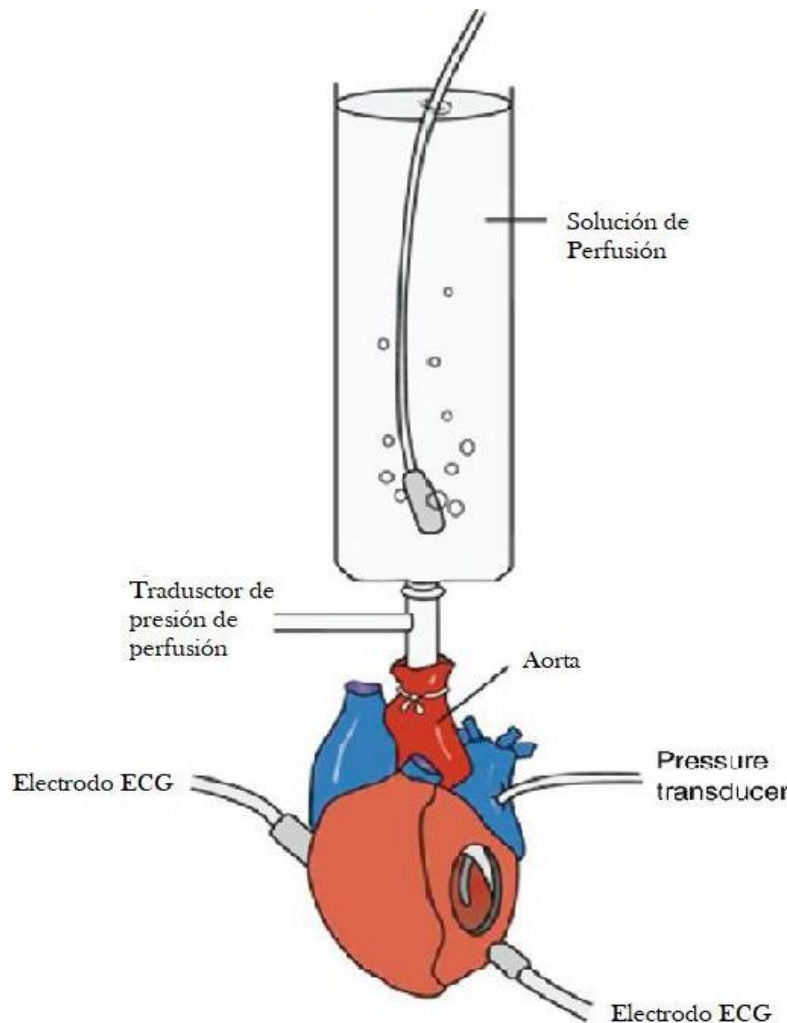
Ocupando la mayor parte de la pequeña cavidad torácica, el corazón de cuatro cámaras está rodeado por un pericardio de dos capas dentro del mediastino. El corazón está situado principalmente en la línea media y aproximadamente 1 cm craneal a la apófisis xifoides.

Asimismo, el corazón de cuy se ha utilizado como modelo *ex vivo* para la preparación de Langendorff. Creada en 1897 por Oscar Langendorff, su principio básico consiste en perfundir las arterias coronarias a través de una cánula de perfusión retrógrada insertada en la aorta. Cuando se alcanza una presión adecuada del líquido nutriente se cierra la válvula aórtica y se desvía el flujo hacia los orificios de las coronarias, de modo que se perfunde la masa ventricular y el corazón late en vacío (**Figura 16**). Este procedimiento se ha utilizado en investigaciones farmacológicas, biológicas, patológicas y toxicológicas (76).



Figura 16

Ilustración de la preparación de Langendorff.

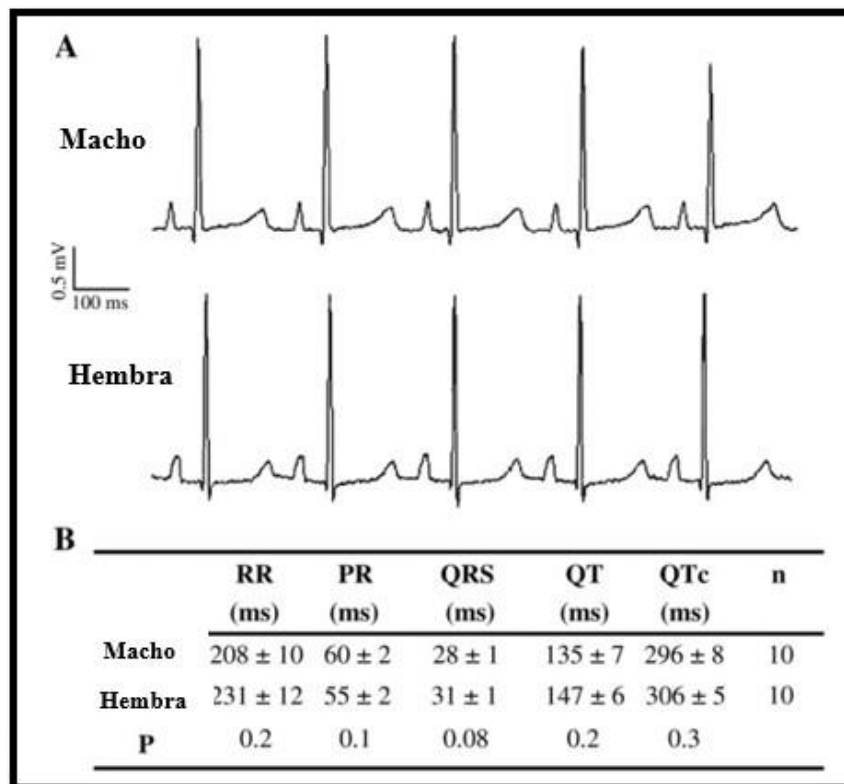


*Adaptado de Bogar L et al (98)

Las ondas del electrocardiograma del cuy son similares a las del ser humano, a diferencia de las del ratón, la rata y el hámster (**Figura 17**). Con una deflexión positiva, la onda P es más marcada en la derivación II (77). El complejo QRS suele ser difásico y, en la mayoría de las derivaciones, la primera deflexión es de mayor voltaje (78). La duración del segmento S-T no se correlaciona con el peso de las especies *Cavioides* (cuy, agutí) como ocurre con los animales del mismo orden (79). Por ejemplo, muchos roedores, incluidas las especies grandes, tienen un segmento S-T más corto o no lo tienen, mientras que el cuy tiene un segmento S-T distinto (79).

Figura 17:

Ejemplos de ECG de superficie en derivación II obtenidos en cuyes macho y hembra. (B) Tabla comparativa de los intervalos RR, PR, QRS, QT y QTc medios en machos y hembras "n" es el número de cuyes estudiados.



*Adaptado de Huneke RB et al (34).

En la última década, se han retirado fármacos eficaces para tratar problemas cardíacos debido a que se les ha asociado con la muerte cardíaca súbita. Dicho evento puede estar asociado a una prolongación de la onda QT debido a la inhibición de la corriente rápida de potasio (I_{kr}), que en el miocardio humano es la principal corriente repolarizante. Dando lugar a una arritmia ventricular poco frecuente, pero potencialmente mortal, conocida como *torsade de pointes* (TdP)(80,81). Como consecuencia, el desarrollo de modelos *in vivo* e *in vitro* ha continuado para así evaluar los acontecimientos electrofisiológicos y el riesgo cardiovascular de nuevas entidades farmacológicas para predecir la TdP en humanos. Coincidentemente, el ventrículo de cuy tiene canales de potasio similares a los humanos, que son corrientes de potasio rectificadoras retardadas, I_{kr} (r - rápida), I_{ks} (s - lenta), y corrientes de potasio rectificadoras entrantes (I_{kl}), lo que los convierte en un modelo animal interesante para examinar la

repolarización cardíaca (82) ya que las fibras de Purkinje del cuy se utilizan en ensayos *in vitro* para medir los efectos de fármacos que actúan sobre los potenciales de acción y otros canales cardíacos (80).

- **Rata**

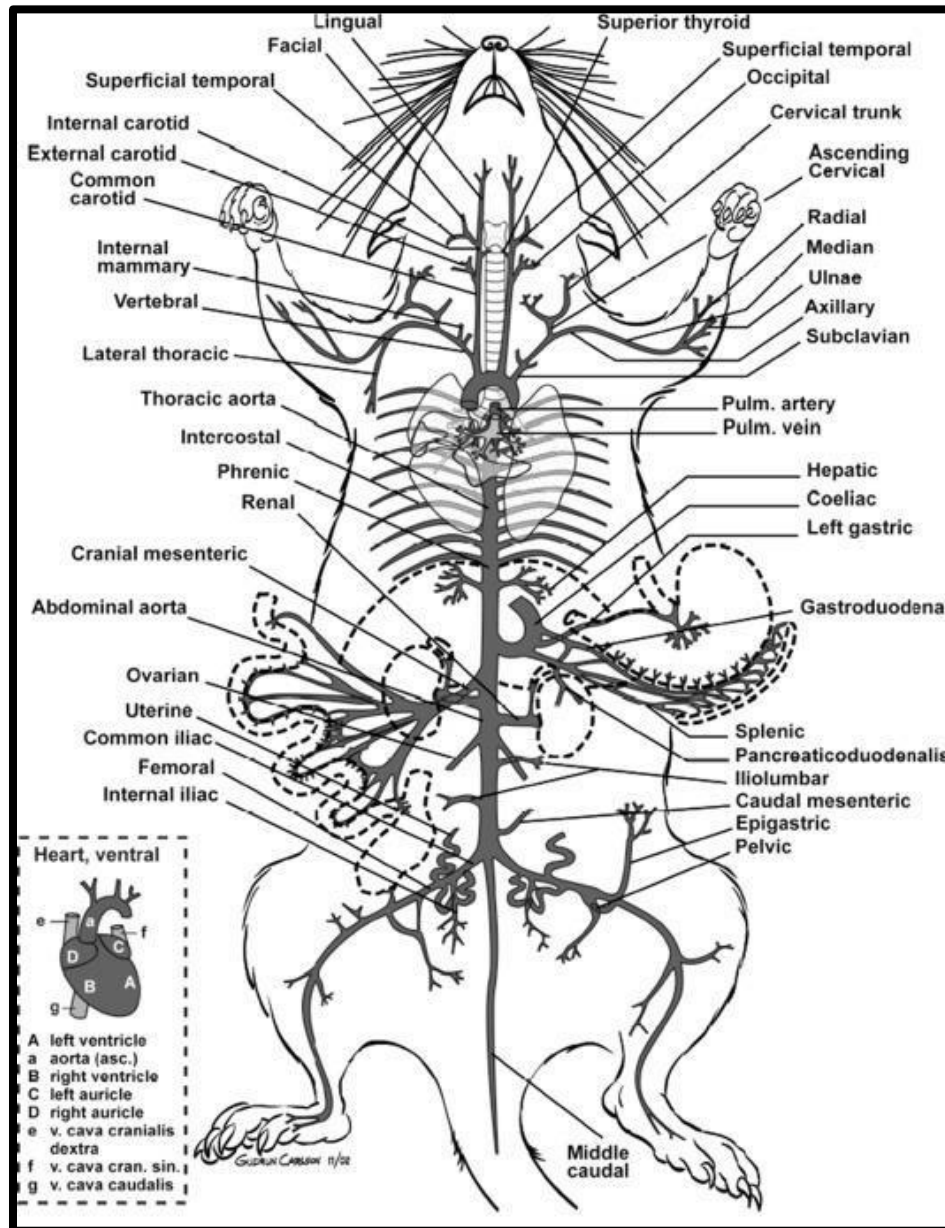
El corazón está situado entre el segundo y sexto espacio intercostal con su eje longitudinal en un ángulo de 30 a 40 grados respecto al esternón (**Figura 18**) (83). El lado izquierdo del corazón es fácilmente accesible a través de la pared torácica para la extracción de sangre gracias a su configuración anatómica (**Figura 19**).

En comparación con la anatomía humana, las hojas valvulares de los roedores están menos diferenciadas individualmente y se asemejan más a una cortina ininterrumpida (84). En el ser humano, cada una de las cuatro válvulas está situada dentro de un denso anillo fibroso (*annulus*). Los anillos aórtico, tricúspide y mitral son contiguos, mientras que el anillo pulmonar está separado por el músculo cono. Juntos, los cuatro anillos forman el denominado "esqueleto cardíaco", que aísla las aurículas de los ventrículos y sirve de soporte a las válvulas y al sistema de conducción cardíaca. El corazón roedor no tiene un esqueleto fibroso definido, aunque si hay un aumento de tejido conectivo fibroso en la base de las válvulas (84).

De manera análoga al cuy, la rata se utiliza con frecuencia como modelo experimental para investigar la electrofisiología tanto en condiciones normales como fisiopatológicas. Los estudios con el corazón de rata perfundido usando el método de Langendorf, han provisto gran parte de las bases para la comprensión actual de la electrofisiología de la rata (85).

Figura 18:

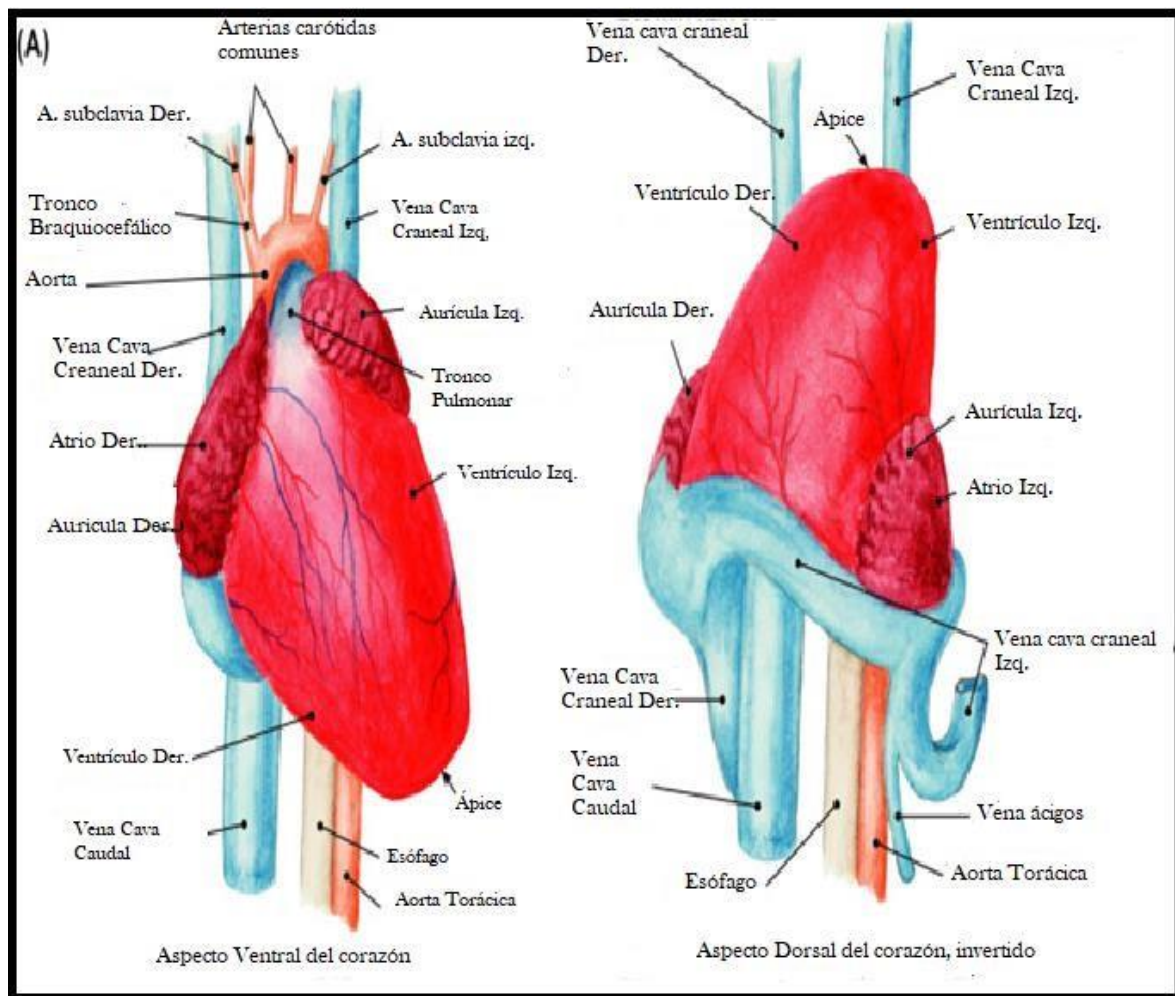
Representación de las distintas arterias y venas en una rata.



*De Bogar et al (99).

Figura 19:

Corazón de rata. Corazón in situ (aspecto ventral) y reflejado cranealmente (aspecto dorsal).



*Adaptado de Lafflame MA et al (82).

- **Ratón**

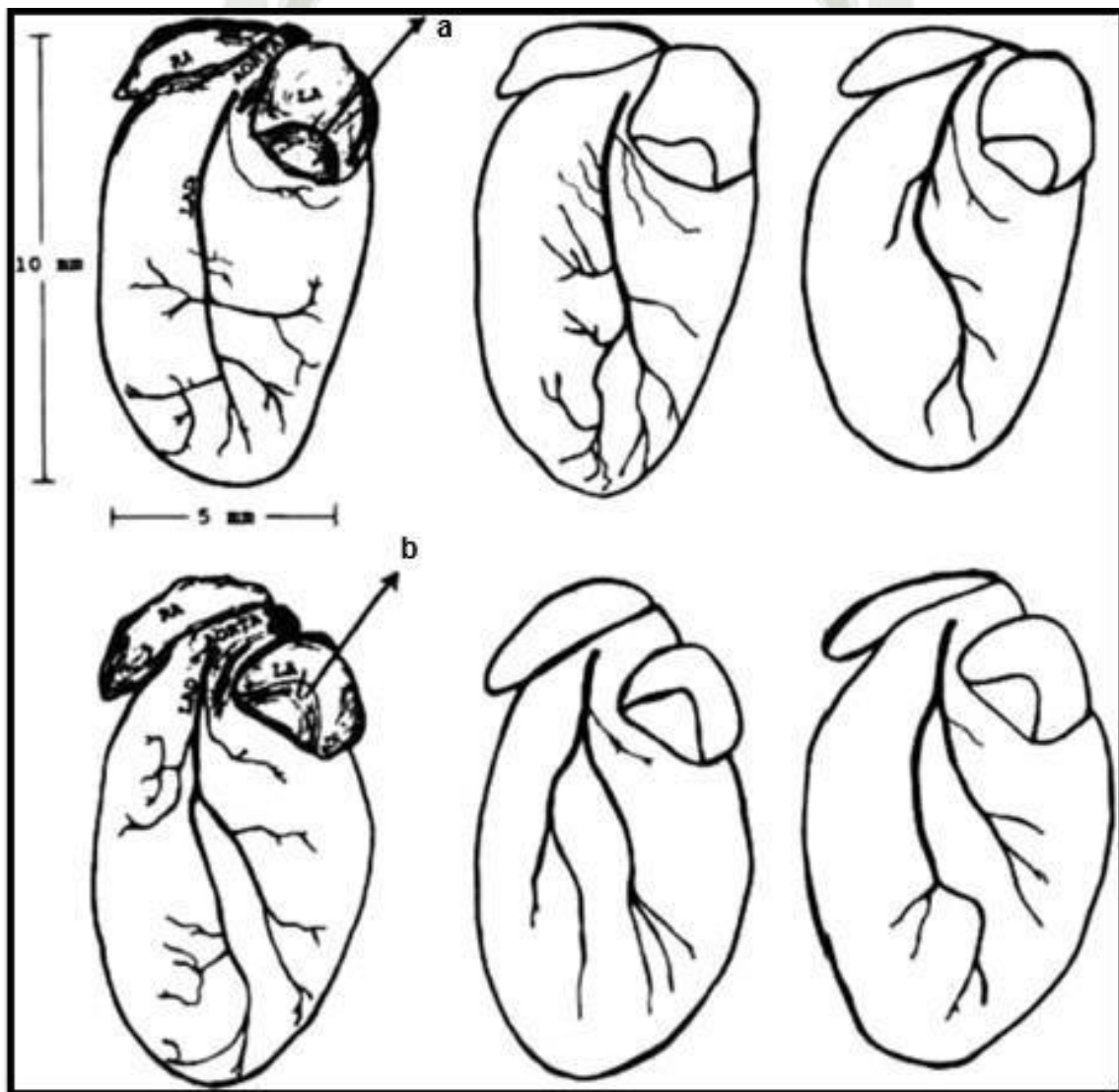
En todos estos animales, la arteria coronaria circunfleja izquierda, que es una rama principal de la arteria coronaria izquierda en otras especies animales y en el ser humano, no es un vaso principal en estos ratones, pareciendo rudimentaria. (**Figura 20**). La arteria innominada derecha sale del arco aórtico y se divide en la arteria carótida común derecha y la arteria subclavia derecha. Aproximadamente 1 mm distal en el arco aórtico se encuentra la arteria carótida común izquierda, seguida lateralmente por la arteria subclavia izquierda. Esta disposición anatómica es diferente de la de una especie animal como el perro, donde la arteria innominada derecha desemboca en las arterias carótidas comunes derecha e izquierda. Las

diferencias más notables en el corazón y los vasos del ratón parecen estar en la disposición del sistema venoso del corazón (86).

Asimismo, las diferenciación de las cavidades cardíacas, válvulas y anatomía general no son substancialmente definidas entre ratones y humanos, evidenciada por ejemplo, en la separación coronaria y ventricuclar (87).

Figura 20

Dibujos lineales de la anatomía de las arterias coronarias de seis corazones de ratón individuales que muestran patrones de bifurcación.



* a) Patrón de arteria descendente anterior izquierda singular mayor; b) patrón de bifurcación mayor. De Michael LH et al (84).

Tomando en consideración la información anteriormente mencionada el cuy se presenta como un candidato sumamente atractivo en estudios cardiovasculares. La similitud de su electrocardiograma comparado al de ser humano, su resistencia a episodios isquémicos, el potencial de acción ventricular, el perfil lipoproteico, el metabolismo del colesterol y niveles más altos de colesterol libre en comparación con el colesterol esterificado, hacen del cuy el modelo animal idóneo si se puede idear un método quirúrgico para mantener estable al cuy durante cirugías de corazón abierto.

2.2 Sistema Nervioso

a) Cuy

El cerebro de un cuy adulto pesa aproximadamente 4 g y los hemisferios cerebrales miden aproximadamente 2,1 cm x 2,25 cm (88). La mayoría de las características anatómicas macroscópicas del sistema nervioso central, incluidos el cerebro, los ventrículos, el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal, son similares a las de otros roedores y mamíferos. Larouche et al (89) utilizaron zebrina II, un marcador ampliamente estudiado de la homogeneidad cerebelosa, para estudiar la anatomía topográfica del cerebelo de cuy en estudios de inmunohistoquímica. Las bandas parasagitales de células de Purkinje que expresan zebrina II en el cerebelo de cuy resultaron ser similares a las de otros animales estudiados.

Una característica en el cuy parece ser la existencia de al menos tres niveles de expresión de zebrina II en las células de Purkinje, mientras que otros roedores estudiados expresan o no expresan zebrina II (89).

Asimismo, dado que el cuy es un modelo habitual para estudios respiratorios, es importante señalar que el control de la respiración está asociado al grupo respiratorio dorsal (GRD) y al grupo respiratorio ventral (GRV) dentro de la médula (90). A nivel del sistema nervioso periférico, el cuy es un modelo común de enfermedades respiratorias y se ha publicado literatura que habla sobre el reflejo de la tos en el cuy. La tráquea del cuy está bien inervada, pero las vías respiratorias pequeñas tienen poca o ninguna inervación, lo cual también es el caso en los seres humanos (88).

Adicionalmente, hay un interés creciente que gira en torno al destacado papel de los canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP) como sensores de la irritación de las vías

respiratorias e iniciadores del reflejo de la tos (91). Los canales TRP son un gran grupo de canales iónicos formado por seis familias de proteínas, localizados principalmente en la membrana plasmática de numerosos tipos de células humanas, animales, y en algunos hongos. Específicamente, la estimulación de TRPV1, conocida también como el receptor de capsaicina o receptor vainilloide 1 produce una respuesta tisular intensa en cuyes asociada a la tos (91).

De manera análoga, el receptor TRPA₁ conocido como el receptor de potencial transitorio anquirina o receptor Wasabi, es también un canal iónico más conocido como sensor del dolor, el frío y el picor en humanos y otros mamíferos como el cuy, así como sensor de irritantes ambientales que dan lugar a otras respuestas protectoras (lágrimas, resistencia de las vías respiratorias y tos) (92).

b) Rata

El cerebro consta de dos grandes hemisferios cerebrales lisencefálicos (lisos; sin surcos ni circunvoluciones), el cerebelo y la médula oblonga. Los dos hemisferios cerebrales están separados por una fisura mediana. No hay demarcación entre los lóbulos frontales y los lóbulos temporales, más grandes y caudales. Dos grandes bulbos olfativos se proyectan desde el extremo rostral del cerebro y están conectados a los lóbulos del hipocampo a través de los tractos olfativos. Los nervios olfativos terminan en los grandes bulbos olfativos tras atravesar la placa etmoidal fenestrada desde el epitelio nasal (93). El cerebelo contorneado ocupa la mayor parte del extremo caudal del cerebro. Está formado por el vermis y dos hemisferios laterales (83).

c) Ratón

En términos funcionales, la principal diferencia entre el cerebro de ratón y el humano es la función del neurocórtex para el comportamiento (94). En los humanos, el córtex está mucho más presente en la mayoría de los comportamientos intencionados; los ratones pueden utilizar el análisis cortical como guía, pero el control cortical directo del movimiento es mucho menor (95). Los fármacos y tratamientos destinados a los trastornos psiquiátricos humanos se evalúan utilizando modelos de ratón de síntomas y características específicas de estas enfermedades.

A nivel celular, la homología entre la corteza cerebral humana y la del ratón ha sido objeto de debate en neurociencia desde los primeros estudios estructurales. El último consejo de Ramón y Cajal a Lorente de Nó fue que "el ratón no es una buena elección para el estudio de los circuitos corticales debido a su escasez de células axónicas cortas (96).

Si bien el cuy no parece ser un candidato tan sólido en estudios neurológicos como en estudios cardiovasculares, presenta prospectos interesantes a nivel de los estudios relacionados con canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP) por su relación cercana con reflejos involuntarios como la tos.

CONCLUSIONES

Debido a las características anatómicas y fisiológicas del cuy, este destaca en estudios toxicológicos (estudios DART), estudios de hipersensibilidad (conjuntivitis alérgica mediada por IgE) y estudios de enfermedades respiratorias no infecciosas (Asma y EPOC)

Las diferencias clave entre el sistema cardiovascular del cuy frente al de la rata y ratón son: Un flujo sanguíneo coronario basal más bajo por parte del cuy y un flujo sanguíneo coronario máximo inferior en relación con la rata, los miocardiocitos de cuy no son tan "rígidos" como los de rata, lo que hace que el corazón de rata desarrolle una fuerza mayor con concentraciones comparables de calcio mioplásmico. La arteria bronco- esofágica se origina en el tronco costo-cervical derecho, en el tronco torácico interno derecho o en el tronco braquiocefálico, en lugar de en la aorta como sucede en otros mamíferos.

Las diferencias clave entre el sistema nervioso del cuy frente al de la rata y ratón son: El cuy presenta tres niveles de expresión de zebrina II en las células de Purkinje, mientras que otros roedores estudiados la expresan menos o no expresan zebrina II. Finalmente, el cuy tiene una tráquea muy enervada a comparación de la rata y el ratón, lo que lo hace un prospecto interesante para estudios utilizando canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP).

PERSPECTIVAS

Los cuyes podrían llegar a ser modelos atractivos para estudios toxicocinéticos cutáneos, estudios recientes evidencian propiedades de permeabilidad dérmica casi idénticas a las de los seres humanos. Así los cuyes podrían ser los modelos animales ideales para estudios en esta área.

Análogamente, debido a que el EPOC sigue siendo una enfermedad que afecta cada vez más a los seres humanos, un estudio reciente muestra un potencial diseño experimental de EPOC crónico, utilizando LPS and poly(I:C) por instilación intranasal y/o tratados con tiotropio (0,1 mM) mediante nebulización con el propósito de analizar los síntomas más graves de la enfermedad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wagner JE. Introduction and Taxonomy. *The Biology of the Guinea Pig*. 1976 Jan 1;1–4.
2. ICCVAM TEST METHOD EVALUATION REPORT In Vitro Cytotoxicity Test Methods for Estimating Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Tests Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM).
3. Pritt S. Taxonomy and History. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Elsevier Inc.; 2012. p. 563–74.
4. Medicine M, Bryda EC. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research. 2013;207–11. Available from: www.who.int/cardiovascular_diseases
5. Peloso V. The Guinea Pig: Healing, Food, and Ritual in the Andes. By Edmundo Morales. (Tucson: The University of Arizona Press, 1995. Pp. xxvii, 177. Illustrations. 46.00.). The Americas [Internet]. 1998 Jul 11 [cited 2022 Jul 26];55(1):170–2. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0003161500027486/type/journal_article
6. Nowak RM. Walker's Mammals of the World. 6th ed. Johns Hopkins University Press, editor. Vol. 2nd. Johns Hopkins University Press; 1999. 1667–1669 p.
7. Hedrich HJ. History, Strains and Models. 2000.
8. Hedrich HJ. Taxonomy and stocks and strains. In: *The Laboratory Rat*. Elsevier; 2019. p. 47–75.
9. Linder CC, Davisson MT. Historical Foundations. In: *The Laboratory Mouse*. Elsevier Ltd; 2012. p. 21–35.
10. Guénet JL, Orth A, Bonhomme F. Origins and Phylogenetic Relationships of the Laboratory Mouse. In: *The Laboratory Mouse*. Elsevier Ltd; 2012. p. 3–20.
11. National Research Council (U.S.). Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals., Institute for Laboratory Animal Research (U.S.). Guide for the care and use of laboratory animals. National Academies Press; 2011. 220 p.
12. Faith RE, Allen KP, Hessler JR. Housing and environment. In: *The Laboratory Rat*. Elsevier; 2019. p. 349–417.
13. BP Amoco Polymers INC. Effects of Steam and Chemicals on Plastic Rodent Housing. 1999.
14. National Research Council (U.S.). Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals., Institute for Laboratory Animal Research (U.S.). Guide for the care and use of laboratory animals. National Academies Press; 2011. 220 p.
15. Memarzadeh F. Ventilation Design in Animal Research Facilities Using Static Microisolators. *ASHRAE Trans*. 2000 Sep;
16. Kirkwood JK, Hubrecht Robert, Universities Federation for Animal Welfare. The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals. Wiley-Blackwell; 2010. 837 p.
17. Reeb CK, Jones RB, Bearg DW, Bedigian H, Myers DD, Paigen B. Microenvironment in Ventilated Animal Cages with Differing Ventilation Rates, Mice Populations, and Frequency of Bedding Changes.
18. Hankenson FC, Marx JO, Gordon CJ, David JM. Effects of Rodent Thermoregulation on Animal Models in the Research Environment. *Comp Med*. 2018 Dec 1;68(6):425–38.

19. Clough G, Fasham JAL. A "SILENT" FIRE ALARM. *Lab Anim.* 1975;9:193–6.
20. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press; 2011.
21. Hanifin JP, Dauchy RT, Blask DE, Hill SM, Brainard GC. Relevance of electrical light on circadian, neuroendocrine, and neurobehavioral regulation in laboratory animal facilities. *ILAR J.* 2020;60(2):150–8.
22. Dauchy R, Dauchy E, Hanifin J, Gauthreaux S, Mao L, Belancio V, et al. Effects of Spectral Transmittance through Standard Laboratory Cages on Circadian Metabolism and Physiology in Nude Rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2013 Sep;52:146–56.
23. Quimby F. The effect of vibration on pregnant laboratory mice [Internet]. 2007. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/268746272>
24. Baldwin AL. Effects of Noise on Rodent Physiology. *Int J Comp Psychol.* 2007 Dec 31;20(2).
25. The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals notes that researchers and personnel should take noise into consideration when creating and maintaining an environment for laboratory animals. 2009.
26. Gresham VC, Haines VL. Management, Husbandry, and Colony Health. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents.* Elsevier Inc.; 2012. p. 603–19.
27. Ivy AS, Brunson KL, Sandman C, Baram TZ. Dysfunctional nurturing behavior in rat dams with limited access to nesting material: a clinically relevant model for early-life stress.
28. Burn CC, Peters A, Day MJ, Mason GJ. Long-term effects of cage-cleaning frequency and bedding type on laboratory rat health, welfare, and handleability: a cross-laboratory study.
29. Comfortable Quarters for laboratory animals. 2009
30. Pritchett KR, Taft RA. *Reproductive Biology of the Laboratory Mouse.* 2007.
31. Lohmiller JJ, Swing SP, Hanson MM. Reproduction and breeding. In: *The Laboratory Rat.* Elsevier; 2019. p. 157–79.
32. Harkness JE. The guinea pig. In: Murrow, D.A. . *Current Therapy in Theriogenology 2.* 1986;(2):1022–6.
33. Seeman JL. *The Laboratory GUINEA PIG* Donna J. Clemons Second Edition.
34. Huneke RB. Basic Experimental Methods. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents.* Elsevier Inc.; 2012. p. 621–35.
35. Huneke RB. Basic Experimental Methods. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents.* Elsevier Inc.; 2012. p. 621–35.
36. Fukuta K. Collection of Body Fluids. In: *The Laboratory Mouse.* Elsevier Ltd; 2012. p. 727–38.
37. Duke Boynton F, Dunbar M, Koewler N. General experimental techniques. In: *The Laboratory Rat.* Elsevier; 2019. p. 771–809.
38. Weiss J, Taylor GR, Zimmermann F, Nebendahl K. *Collection of Body Fluids.* 2000.
39. Harkness JE, Murray KA, Wagner JE. *Biology and Diseases of Guinea Pigs.* Laboratory Animal Medicine. 2002.
40. American Association for Laboratory Animal Science Foundation. <https://www.aalas.org/>. 2016.
41. Suckow MA, Baker HJ. Historical foundations. In: *The Laboratory Rat.* Elsevier; 2019. p. 3–46.

42. Conklin EG. Henry Herbert Donaldson 1857-1938. Vol. 20, Biogr. Mem. Natl Acad. Sci. USA. 1939.
43. Clarence Cook Little | Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cited 2023 Jan 2]. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/32/6/1354/479006/Clarence-Cook-Little>
44. Guénet JL, Orth A, Bonhomme F. Origins and Phylogenetic Relationships of the Laboratory Mouse. In: The Laboratory Mouse. Elsevier Ltd; 2012. p. 3–20.
45. Gorer PA. THE SIGNIFICANCE OF STUDIES WITH TRANSPLANTED TUMOURS. London; 1948 Jun.
46. Snell GD. CONGENIC RESISTANT STRAINS OF MICE. In: MORSE HC, editor. Origins of Inbred Mice [Internet]. Academic Press; 1978. p. 119–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125078504500160>
47. King HD. Studies on inbreeding. I. The effects of inbreeding on the growth and variability in the body weight of the albino rat. 1918.
48. Shimoyama M, Smith JR, Bryda E, Kuramoto T, Saba L, Dwinell M. Rat genome and model resources. ILAR J. 2017 Jul 1;58(1):42–58.
49. Lutz CM, Linder CC, Davisson MT. Strains, Stocks and Mutant Mice. In: The Laboratory Mouse. Elsevier Ltd; 2012. p. 37–56.
50. Rocca MS, Wehner NG. The guinea pig as an animal model for developmental and reproductive toxicology studies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009 Apr;86(2):92–7.
51. Cudd TA. SYMPOSIUM Animal Model Systems for the Study of Alcohol Teratology. Vol. 230, Exp Biol Med. 2005.
52. FDA. PART 610-GENERAL BIOLOGICAL PRODUCTS STANDARDS. 2008.
53. King-Herbert AP, Vasbinder MA. Toxicology. In: The Laboratory Rat. Elsevier; 2019. p. 849–62.
54. Taylor DK, Lee VK. Guinea Pigs as Experimental Models. In: The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Elsevier Inc.; 2012. p. 705–44.
55. Maurer T. Guinea pigs in hypersensitivity testing. Methods. 2007 Jan;41(1):48–53.
56. Trottier B, Athot J, Ricard AC, Lafond J. Maternal-fetal distribution of cadmium in the guinea pig following a low dose inhalation exposure [Internet]. Vol. 129, Toxicology Letters. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/toxlet
57. Kransler KM, Tonucci DA, McGarrigle BP, Napoli JL, Olson JR. Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters retinoid homeostasis in maternal and perinatal tissues of the Holtzman rat. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 Oct 1;224(1):29–38.
58. Seiss M, Marquardt W, Hickel R, Reichl FX. Excretion of dental resin monomers and metabolic intermediates via urine in guinea pigs. Dental Materials. 2009 Apr;25(4):481–5.
59. Barbero AM, Frasch HF. Pig and guinea pig skin as surrogates for human in vitro penetration studies: A quantitative review. Vol. 23, Toxicology in Vitro. 2009. p. 1–13.
60. Sanchis-Merino ME, Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Rodriguez AE, Pastor S. Comparative efficacy of topical antihistamines in an animal model of early phase allergic conjunctivitis. Exp Eye Res. 2008 May;86(5):791–7.
61. Groneberg DA, Bielory L, Fischer A, Bonini S, Wahn U, Groneberg DA. Animal models of allergic and inflammatory conjunctivitis. Vol. 58, Allergy. 2003.

62. TAKADA M, YT, NH, SY, IK, & KC. Experimental Allergic Conjunctivities in Guinea Pigs Induced by Japanese Cedar Pollen.
63. Bahekar PC, Shah JH, Ayer UB, Mandhane SN, Thennati R. Validation of guinea pig model of allergic rhinitis by oral and topical drugs. *Int Immunopharmacol*. 2008 Nov;8(11):1540–51.
64. Van Gramberg JL, de Veer MJ, O’Hehir RE, Meeusen ENT, Bischof RJ. Use of Animal Models to Investigate Major Allergens Associated with Food Allergy. *J Allergy (Cairo)*. 2013 Apr 11;2013:1–10.
65. Helm RM, Burks AW, Uams A/. Animal models of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:541–6.
66. Zosky GR, Sly PD. Animal models of asthma. Vol. 37, *Clinical and Experimental Allergy*. 2007. p. 973–88.
67. Taylor DK, Lee VK. Guinea Pigs as Experimental Models. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Elsevier Inc.; 2012. p. 705–44.
68. Canning BJ, Chou Y. Using guinea pigs in studies relevant to asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008 Oct;21(5):702–20.
69. Angeli P, Prado CM, Xisto DG, Silva PL, Pássaro CP, Nakazato HD, et al. Effects of chronic L-NAME treatment lung tissue mechanics, eosinophilic and extracellular matrix responses induced by chronic pulmonary inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2008;294:1197–205. Available from: <http://www.ajplung.orgL1197>
70. Muraki M, Iwanaga T, Haraguchi R, Kubo H, Tohda Y. Continued inhalation of lidocaine suppresses antigen-induced airway hyperreactivity and airway inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Int Immunopharmacol*. 2008 May;8(5):725–31.
71. Wright JL, Cosio M, Churg A, Wright JL. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2008;295:1–15. Available from: <http://www.ajplung.orgL1>
72. Churg A, Wright JL. Testing drugs in animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009. p. 550–2.
73. Brewer NR, & CLJ. The Guinea pig heart--some comparative aspects. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 1994;64–7.
74. Kapelko VI, Novikova NS. Comparison of Functional Load in Rat and Guinea Pig Hearts. *Physiology*. 1993;8:157–60.
75. Shively MJ, Stump JE. The Systemic Arterial Pattern of the Guinea Pig: The Head, Thorax, and Thoracic Limb. *American Journal of Anatomy*. 1974;139:269–84.
76. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szelag A, Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff-Still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2007 Mar;55(2):113–26.
77. Petelenz T. Electrocardiography of the guinea pig. *Acta Physiol Pol*. 1971;22(1):123–32.
78. Hana Mikiskova, Alos Mikiska. Some Electrophysiological Methods for Studying the Action of Narcotic Agents in Animals, with special reference to Industrial Solvents: A Review. *Brit J Ind Med* [Internet]. 1968 [cited 2023 Feb 19];25:81–105. Available from: <http://oem.bmj.com/>
79. Brewer NR, Cruise LJ. The Guinea pig heart--some comparative aspects. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 1994;33(6):64–7.

80. Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. Vol. 2, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. p. 439–47.
81. Guo L, Dong Z, Guthrie H. Validation of a guinea pig Langendorff heart model for assessing potential cardiovascular liability of drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2009 Sep;60(2):130–51.
82. Brouillette J, Lupien MA, St-Michel C, Fiset C. Characterization of ventricular repolarization in male and female guinea pigs. *J Mol Cell Cardiol*. 2007 Feb;42(2):357–66.
83. Crisler R, Johnston NA, Sivula C, Budelsky CL. *Functional Anatomy and Physiology. The Laboratory Rat*. 2020 Jan 1;91–132.
84. Laflamme MA, Sebastian MM, Buetow BS. *Cardiovascular. Comparative Anatomy and Histology*. 2012 Jan 1;135–53.
85. Lateef R, Al-Masri A, Alyahya A. Langendorff's isolated perfused rat heart technique: a review. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2015;1314–22.
86. Michael LH, Taffet GE, Entman ML, Reddy AK, Hartley CJ, Frangogiannis NG. The Cardiovascular System. In: *The Laboratory Mouse*. Elsevier Ltd; 2012. p. 241–70.
87. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. DEVELOPMENT OF THE HEART: (2) SEPTATION OF THE ATRIUMS AND VENTRICLES [Internet]. 2015. Available from: www.heartjnl.com<http://heart.bmj.com/>
88. Hargaden M, Singer L. *Anatomy, Physiology, and Behavior*. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Elsevier Inc.; 2012. p. 575–602.
89. Larouche M, Diep C, Sillitoe R V., Hawkes R. Topographical anatomy of the cerebellum in the guinea pig, *Cavia porcellus*. *Brain Res*. 2003 Mar 7;965(1–2):159–69.
90. Richerson GB, Getting PA. Medullary respiratory neurons in the guinea pig: localization and firing patterns. Vol. 591, *Brain Research*. 1992.
91. Geppetti P, Patacchini R, Nassini R, Materazzi S. Cough: The emerging role of the trpa1 channel. In: *Lung*. 2010.
92. Højland CR, Andersen HH, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *Acta Derm Venereol*. 2015 Sep 1;95(7):798–803.
93. Tran H, Chen H, Walz A, Posthumus JC, Gong Q. Influence of olfactory epithelium on mitral/tufted cell dendritic outgrowth. *PLoS One*. 2008 Nov 26;3(11).
94. Kirkcaldie MTK. Neocortex. In: *The Mouse Nervous System*. Elsevier Inc.; 2012. p. 52–111.
95. Zhou L, Gall D, Qu Y, Prigogine C, Cheron G, Tissir F, et al. Maturation of “neocortex isolé” in vivo in mice. *Journal of Neuroscience*. 2010 Jun 9;30(23):7928–39.
96. Woodruff A, Yuste R. Of mice and men, and chandeliers. Vol. 6, *PLoS Biology*. 2008. p. 1833–6.
97. Suckow MA, Danneman Peggy, Brayton Cory. *The laboratory mouse*. CRC Press; 2001. 168 p.
98. Bogar L, Stempien-Otero Editors A. *Contemporary Heart Transplantation Organ and Tissue Transplantation Series editor: Cataldo Doria* [Internet]. Available from: <http://www.springer.com/series/13177>
99. Crisler R, Johnston NA, Sivula C, Budelsky CL. *Functional anatomy and physiology*. In: *The Laboratory Rat*. Elsevier; 2019. p. 91–132.