

Escuela Nacional de Medicina Veterinaria y Zootecnia U. N. A. M.

CUIDADO Y MANEJO DE UNA COLONIA DE RATONES
CERTIFICADOS PARA LABORATORIO

TESIS

que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

ERNESTO AVILA GONZALEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis Padres

A mis hermanos

A mis tíos y primos

A mis maestros y compañeros

A mis amigos

Al H. Jurado

A mi Asesor Técnico

M. V. Ramón Auro Saldaña

Esta investigación se llevó a cabo con ayuda económica de Public Health Service Research Grant E-3890 otorgada al Dr. Bernardo Villa R. de la Sección de Mastozoología a quienes -- agradezco su colaboración para el desarrollo de éste trabajo.

I N T R O D U C C I O N

De todos los mamíferos de laboratorio, probablemente ninguno ha contribuido más que el ratón ordinario (*Mus. musculus, L.*) al desarrollo de las investigaciones biológicas y médicas. Ciertamente entre todos los mamíferos este es uno de los más comunmente usados (13); se han empleado por muchos años en la Investigación Médica y Veterinaria; lográndose progresos en la producción de productos medicinales tanto farmacéuticos como biológicos, al comprobar la calidad, dentro de normas muy estrictas, así como la inocuidad de dichos productos. (12)

Este trabajo está encaminado a presentar un estudio acerca de las necesidades y características de una colonia de ratones certificados para laboratorio; en la Sección de Mastozoología del Instituto de Biología de la U.N.A.M., bajo ese nombre se designan a los animales libres de gérmenes patógenos, que se utilizan en ciertos trabajos de investigación científica.

Los ratones certificados de laboratorio por consiguiente, deben recibir un cuidado apropiado para garantizar la precisión de los resultados en las pruebas experimentales.

La atención correcta para los animales de laboratorio no es una empresa fácil, pero si importante, porque contribuyen en gran parte - al resultado de un trabajo científico; necesitan más cuidado que cualquier otro grupo de animales, debido a las condiciones esenciales de salud, indispensables para el investigador.

Ellos no pueden buscar calor o un lugar fresco por si mismos. Les es imposible encontrar sombra o luz del sol, aire fresco, agua, comida o confortable lugar de descanso.

Ventilación, agua de bebida, comida, cama y manejo son, en consecuencia, esenciales para toda la vida del animal. La persona encargada del cuidado de una colonia de ratones es el responsable y conocer las necesidades de la misma y proporcionárselas; cualquiera anomalía es perjudicial para la salud de los animales. (2,4)

MATERIAL Y METODOS DE TRABAJO

I.-ALOJAMIENTO.

El compartimiento ideal de los animales de laboratorio debe ser compatible con su situación y propósito, tener el tamaño y la flexibilidad adecuados, dependiendo las dimensiones del número de animales, (5).

Los ratones son animales pequeños, por consiguiente, pueden alojarse en espacios reducidos; el lugar donde estén alojados deberá ser apropiado para dar cabida y estar organizado para eso, evitar que un brote de una enfermedad ocurra y con los medios adecuados para el control de los padecimientos. El tráfico interior se debe organizar en forma de reducir en la mejor manera la posibilidad de que el personal de laboratorio lleve mecánicamente la infección de una habitación a otra. (4,5)

El edificio debe ser a prueba de roedores, las ventanas y puertas con telas metálicas para impedir la entrada de insectos.

El material y el equipo deben ser fáciles de limpiar y de conservar. El piso debe ser de superficie lisa e impermeable, tal como cemento o mosaico a prueba de filtraciones, con inclinación adecuada para el drenaje. Las paredes serán de material impermeable; las esquinas redondeadas, entretechos cubiertos y deben ser eliminadas las rendijas donde se acumule el polvo para prevenir la suciedad y evitar microorganismos que puedan provocar la infección. (I)

a).- Los ratones necesitan una temperatura comprendida entre 18°C a 24°C (65°F - 75°F), el uso de calefacción con termostatos para regular la temperatura es de especial importancia para la cría de los ra

tones (I4), una adaptación a un ambiente frío se caracteriza por un período de actividad física de mayor consumo de alimento y aumento del anabolismo; la adaptación a temperatura alta de 35°C da lugar a una disminución del consumo de alimento, aumento del consumo de agua de bebida, retraso del crecimiento, disminución de la resistencia a las enfermedades. Pueden variar las pruebas de experimentación. La reproducción también es afectada por la temperatura, los excesos de temperatura reducen la actividad sexual. (5)

b).-El local deberá proveerse de buena luz. La luz juega un papel bactericida y la luz del día y la fluorescente son agentes bacterios-táticos; una reducción en la luz tiende a disminuir la fertilidad en los ratones. (I4)

c).-Ventilación.-El aire fresco es necesario para todos los animales. Los ratones tienden al amontonamiento sobre la superficie de una u otra esquina de la jaula (I); el uso de equipos de ventilación es necesario para el mantenimiento de aire fresco; porque las ventanas abiertas cuando se carece de ventilación, son puertas de entrada a moscas e insectos vectores de enfermedades.

Temperatura, humedad, luz y ventilación adecuadas son indispensables en todo alojamiento destinado a la cría de una colonia de ratones certificados, además son de especial importancia en la eliminación de los problemas pulmonares. (I)

II.-JAULAS.

Existen numerosos modelos de jaulas, cada colonia presenta necesidades peculiares propias, para algunas cierto tipo de jaulas son buenas y las mismas son malas para otras; el espacio señalado dependerá del área dada para cada ratón y el número de ellos en cada jaula, así como de su manejo. Generalmente a los ratones se les da 25-50 centímetros cuadrados.

Las jaulas pueden ser construídas de una diversidad de materiales como madera, vidrio, plástico, aluminio, acero galvanizado, acero inoxidable; la madera y el vidrio son inicialmente baratos, pero la vida de estos materiales es muy corta; el plástico, aluminio y acero galvanizado, son ligeramente caros pero tienen relativamente una mayor duración; el acero inoxidable es inicialmente el material más caro, sin embargo tiene la mayor duración económica.

Es preciso buscar el material y el tamaño adecuados; correctamente construídas, bien diseñadas, que sirvan para diversos fines; que proporcionen el necesario control, que sean cómodas y que se pueda reducir la propagación de las enfermedades, que sean de fácil manejo, de fácil conservación, limpieza y almacenamiento.

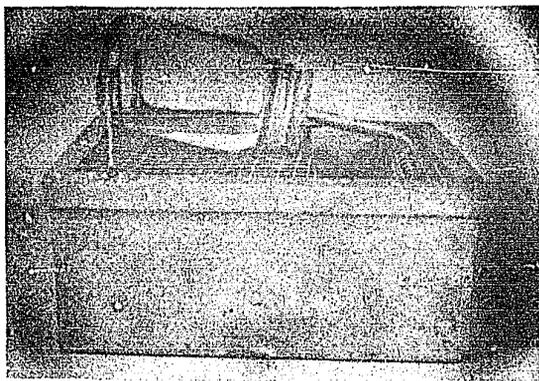
Las jaulas deben ser lo suficientemente pequeñas para ser efectivas y lo suficientemente amplias para evitar congestión. También se debe buscar que las jaulas ofrezcan seguridad, que el material no se pueda roer, doblar, romper o corroer, que sean ventiladas y aisladas y dado que va a ser el lugar donde estarán toda su vida los ratones es necesario que les permita comer, beber, caminar, voltearse, estirarse y dormir con comodidad.

Además, las jaulas correctamente construídas pueden reducir en forma considerable el peligro de propagación de ciertas enfermedades, especialmente por las contaminaciones fecales.

Para el acomodo de las jaulas en el cuarto destinado a la cría de la colonia de ratones, son altamente recomendables por lo general estantes metálicos.

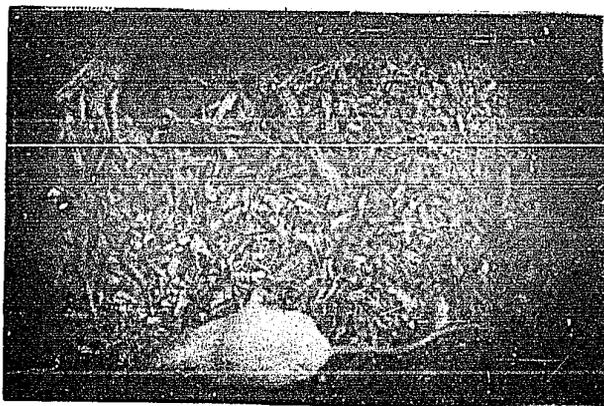
Nosotros utilizamos jaulas de aluminio para el alojamiento de los ratones porque el aluminio es uno de los materiales más apropiados por su larga duración y su ligereza; el tamaño que empleamos en las jaulas es de 25x16x10 cms; este tipo de jaulas nos ha sido bastante práctico en su manejo, en su esterilización, en su aseo y en su desinfección.

Modelo de jaulas utilizadas en la Granja Experimental.



III.-CAMA.

Existen varios materiales que pueden ser utilizados para la cama de las jaulas; aserrín, turba, bagazo, viruta de madera, cáscara de arroz, cáscara de avena y otros. En ellos se buscará que sea fácil de conseguir, absorbente, fácil de esterilización, que no sea polvoso.



Nosotros utilizamos viruta de madera. Se ha comprobado que la resistencia a la enfermedad se debilita si no se descansa en una confortable cama. (I)

IV.-AGUA DE BEBIDA.

Se debe emplear agua purificada, para evitar infecciones posibles que tengan como vehículo el agua de bebida. Esta se proporciona en forma continúa, mediante botellas con tapones de hule y tubos de vidrio o de metal, debidamente limpios y estériles.

V.-NUTRICION.

Se ha comprobado que un suplemento de grasa hasta del 20% es bastante benéfico, ya que se ha encontrado que ciertos ácidos grasos no saturados como el linoléico y linolénico, arachidónico y hexónico, son indispensables en la dieta de los ratones.

La cantidad de proteína necesaria varía con la condición fisiológica del animal, el balance de los aminoácidos y la fuente de las proteínas. Se ha encontrado que entre el 12-16% de proteína es el mínimo necesario para la reproducción y el crecimiento si la dieta está bien balanceada y del 16-20% cuando se usan alimentos naturales (balance inadecuado), pero generalmente se suministra 20-26%. (5)

Dentro de los aminoácidos esenciales para el crecimiento son; la lisina, el triptofano, la histidina, la fenilalanina, leucina, isoleucina, terconina, metionina, valleína y arginina. Las proteínas de cereales son generalmente deficientes en uno ó más aminoácidos, mientras que las proteínas animales son más completas y balanceadas. (5)

Se sabe que los ratones requieren vitaminas A, B, B₂, B₆, B₁₂, E, biotina, colina y ácido pantoténico. No requieren por lo común vitaminas C, D, K, folacina y niacina, (7, 8, 9, 10).

Los minerales que se requieren son Calcio, fósforo, magnesio, potasio, fierro, cobre, zinc, yodo y sodio. Molibdeno y cobalto (en exceso - en B₁₂) y azufre (en exceso en los aminoácidos sulfurados) pueden ser necesarios. (5)

En la nutrición de la colonia utilizamos alimento purina para ratones de laboratorio y cuya fórmula es la siguiente:

Proteína cruda no menos de.....	23.0%
Grasa cruda no menos de.....	4.5%
Fibra cruda no más de.....	6.0%
Hidratos de Carbono no menos de.....	44.0%
Cenizas no más de.....	9.0%

Ingredientes.

Harina de hueso y carne, leche seca desnatada, harina de germen de trigo, harina de pescado, harina de hígado, pulpa seca de remolacha, cereal de maíz, avena, harina de soya, harina de alfalfa deshidratada, melaza, vitamina B₁₂, pantotenato de calcio, ácido fólico, riboflavina, cloruro de colina, tiamina, niacina, vitamina A oleosa, levadura seca de cerveza, vitamina E, (suplemento), difloruro de fósforo .5%, solución yodada 5%, citrato de fierro .075%, sulfato de manganeso, y trazas de óxido de zinc, D—Sterol animal activado.

VI.-REPRODUCCION Y GENETICA.

En todo experimento biológico bien planeado se debe considerar el factor herencia. Los individuos de una especie cualquiera pueden variar en diversas formas.

Algunas variaciones como el tamaño y el color se pueden observar fácilmente; otras, como el vigor, el índice de crecimiento, la propensión al desarrollo de tumores, la mortalidad y la respuesta al medio ambiente y a pruebas experimentales no se pueden apreciar fácilmente.

En las experiencias en los grandes animales se controlan estas variaciones utilizando generalmente el mismo animal, tanto para la

prueba experimental como para el control. Cuando se emplean los pequeños animales de laboratorio se controla el factor herencia empleando gran número de animales de laboratorio o repitiendo el mismo experimento muchas veces. Como esto resulta caro y demanda mucho tiempo, se han hecho esfuerzos considerables para desarrollar animas más uniformes y razas puras.

Teóricamente dos individuos intimamente relacionados familiarmente son más semejantes que dos escogidos al azar y cuanto más cercano el parentesco serán más semejantes. Se han propuesto varios sistemas matemáticos para expresar el parentesco, la uniformidad y la homocigocidad.

En general se asume que los individuos de una población criada sin selección son el 50% homocigotes. El cruzamiento consanguíneo - teóricamente aumentará la homocigocidad hasta alcanzar finalmente el 100%. (5)

Aunque existen muchos métodos de cruzamiento por consanguinidad el apareamiento entre hermanos es el método más frecuente empleado en los laboratorios. El uso de este método reduce la heterocigocidad en las generaciones sucesivas. Se considera que los ratones han formado una cepa consanguínea después de veinte cruzamientos fraternales sucesivos (99.3%). Este tipo de cruzamiento se limita a los ratones. (5)

En la actualidad hay más de 80 cepas de ratones consanguíneos. Se han notado muchas diferencias entre las distintas especies de ratones. Se ha observado que ellas difieren en fertilidad, número de crías, producción de leche, hábito materno, susceptibilidad a las enfermedades de nutrición, al medio ambiente, a los tumores, índice de supervivencia y forma de reaccionar a las pruebas experimentales.

Las razas o cepas puras se utilizan primordialmente para controlar los efectos de la herencia; estas también tienen otros usos especiales. La mayor parte de las investigaciones de cáncer se hacen en ratones de razas puras, en razón de la constancia y el conocimiento -

de la incidencia de los tumores espontáneos o inducidos. Las otras - diferencias anotadas en ineffectividad y patogenocidad de los distin tos agentes, así como en investigaciones de problemas de herencia, in munidad, endocrinología, hematología y farmacología.

VII.-SELECCION.

La cría de una colonia de ratones debe enfocar la atención en - calidad como en cantidad, el primer factor sobre el cual deberá ser ejercido un manejo cuidadoso es la selección de caracteres desea- bles. Es evidente que la salud es un valor especial; para la selec- ción, el principal interés está en la fertilidad.

Para trabajos experimentales entonces es imperiosa la selección, primero de condiciones de salud y vigor general, segundo la alta pro ducción y cuidado maternal y finalmente de una variedad de otros fac tores tales como docilidad y tranquilidad al manejo. En general el - trabajo deberá ser encaminado al primer y segundo objetivo, el últi mo viene siendo un razonable nivel. (14)

De ser posible, el elegir una cepa o raza, se trazará un plan para el examen de algunos ratones de dicha cepa, se sacrifican algunos, - los cuales al examen post-mortem, no deberán presentar signos de in- fección, se deberá prestar atención a todos los órganos, se recomien- da hacer cultivos bacteriológicos, virológicos, etc, del hígado, bazo, - intestino, sangre del corazón. Si cualquiera de los signos de infec- ción son revelados, dicha cepa será descartada. Lo más cerca para sa- tisfacer estas necesidades será una colonia en las mejores condicio- nes genéticas.

VIII.-REPRODUCCION.

Para la formación de una colonia de ratones de laboratorio exis ten diversos sistemas de reproducción:

Reproducción monogámica.-Esta consiste en colocar un solo macho y una sola hembra en una misma jaula, dejándolos juntos durante toda

su vida de reproducción normal. Este método permite aprovechar el celo post-partum de los roedores y produce el máximo de partos por hembra; también permite llevar registros individuales de cría. El método demanda el mantenimiento de un gran número de machos y el empleo de muchas jaulas, espacio y muchas horas-hombre de trabajo.

Cruzamiento poligámico.-Este método es el que utilizamos en la colonia; consiste en emplear un macho para varias hembras y en retirar de las jaulas a las hembras grávidas, colocándolas en jaulas de maternidad individuales, pocos días antes del parto. Este sistema permite que la madre produzca más leche para las crías, en consecuencia estas resultan más grandes al momento del destete; igualmente puede resultar un mayor número de crías. También permite llevar registros individuales de cría y reduce considerablemente el número de machos. Este método, sin embargo, produce menos partos por hembra y requiere un mayor movimiento de animales, mayor registro, mayor número de jaulas y más trabajo.

La crianza en colonia.-Consiste en colocar un macho con varias hembras en una sola jaula. Las crías se retiran periódicamente de acuerdo con su tamaño y peso aproximado. En este método se aprovecha la ventaja del celo post-partum, se emplea un mínimo de machos y se utilizan más eficientemente las jaulas y el espacio. Además, requiere menos cuidados, demanda menos manejo de los animales y registros más limitados. Las serias desventajas de este método están en la imposibilidad de tener registros individuales de reproducción.

El ciclo estral en las hembras adultas ocurre cada 5 días; después del parto tienen un celo post-partum que dura 20-24 horas, existe un largo período de anestro durante la lactación 20-25 días. Destetando se induce al estro entre 2-4 días (I4), el destete se efectúa entre las 3-4 semanas y la maduración sexual ocurre entre las 6-8 semanas; en ese tiempo efectuamos el sexado; la diferencia entre el macho y la hembra es reconocida por el gran tamaño de la papila genital en el macho así como la gran distancia ano-genital que existe en este sexo y que en la hembra es pequeña. (3,6)

El período de gestación es de 20-21 días, el celo post-partum puede alargarse 7 ó más días, dependiendo de la lactancia de la camada. En la cría de ratones la variedad de laboratorio más usada es la llamada Swiss (suizo), con diferentes denominaciones de acuerdo con la institución que los produce.

IX.-REGISTROS.

El cuidado de los registros es un aspecto vital para la eficiencia en el manejo de la colonia. Pueden ser tan completos como se quiere; desde luego es necesario obtener información que describa el desarrollo de diferentes aspectos de la colonia y de la colonia como una totalidad.

El sistema de un macho y una hembra es el registro más simple, pero no es difícil de llevar el curso de otros sistemas, especialmente si la atención se concentra en las hembras. Cada hembra deberá ser siempre apareada con el mismo macho; en general es fácil de juzgar el registro de ellos juntamente, más bien que por separado.

En esta forma la producción de una colonia, necesitará llevar notas de datos del apareamiento, datos de los nacimientos de cada hembra, tamaños de las crías y número de la camada; tamaño al momento del destete, duración del destete, día del destete, día del parto. A estos datos básicos pueden ser agregados, además, número de ratones muertos al momento del parto; número de ellos al destete; peso al nacer, al destete; notas sobre la incidencia de alguna enfermedad. Finalmente, los animales solos o en pares, deberán dar una referencia o número de índice y una nota de sus ancestros (números de referencias de sus padres).

Este tipo de registro puede ser llevado en libros en cuaderno de notas o en tarjetas; la última en mi concepto es mejor y permite ser llevada más fácilmente a tono con las expansiones inevitables y las alteraciones. Estas tarjetas pueden ser colocadas en las jaulas mismas o en archiveros. Este último sistema es mejor, porque las tarjetas no se dañan.

A las jaulas no se les marca nada, excepto un índice numérico para conservarlas en orden; al lado de las tarjetas habrá un libro en que se agregan diariamente detalles, semanalmente, o cuando sea preciso. Estos registros deberán presentarse mencionando tales detalles como nacimientos diarios y destetes; número de nuevos apareamientos; sementales descartados, número de animales muertos y animales sospechosos de enfermedades.

Este libro de registro nos ha permitido saber, en un momento dado, cuantas hembras están en producción. Puede también ser usado para datos referentes a determinada epizootia o como un compendio de población. Por medio del libro de registro, el consumo y la producción pueden ser trazados a intervalos regulares, así como el total de nacimientos; destetes por semana; el total de animales despachados por semana, promedio de destetados por hembra, etc.

Este tipo de información, sumado a intervalos regulares, nos permite conocer los progresos de la colonia y el resultado de los procesos de administración empleados.

X.-MANEJO.

En general, los ratones son animales de relativa facilidad de manejo; para propósitos generales, como por ejemplo, traslado de ellos a jaulas limpias, se pueden manejar con la mano provista de guantes de hule de cirujano, asiéndolos de su cola; otro sistema de manejo consiste en el uso de guantes y de pinzas sin dientes; nosotros las mantenemos sumergidas en un líquido esterilizador dentro de un frasco este líquido usado ha sido benzal en solución que se renueva cada 8 días y las pinzas son esterilizadas; la forma de manejo por medio de las pinzas es asiéndolos también de la cola apretando suavemente; a los animales recién nacidos se les toma delicadamente con las pinzas de la parte media del cuerpo.

XI.-EUTANASIA.

Para el sacrificio de los ratones se utiliza éter o cloroformo, o por medio de gas carbónico. Pueden ser fácilmente sacrificados, acomodándolos en un bote de tamaño adecuado, conteniendo una pequeña bola de algodón mojada en éter o cloroformo.

Otro método humanitario para la eutanasia de ratones consiste en lo siguiente: Se sostiene al animal por su cola y se le lleva a una superficie sobre la que pueda sostenerse; cuando esté bien sujeto, se coloca un lápiz u otro objeto parecido, que pueda colocarse firmemente sobre del cuello; un fuerte estirón en la cola, dislocará el cuello y causará la muerte inmediata.

XII.-HIGIENE Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES.

La higiene del alojamiento de la colonia es uno de los puntos de mayor importancia en la crianza de ratones certificados, los alojamientos deben ser lo más limpios que sea posible para la salud de la colonia. La primera línea de defensa contra las infecciones indeseables es la limpieza (6,14); el uso de jabón, agua y cepillo es en alto grado necesario en la rutina diaria del cuidado de una colonia; sumada a la esterilización del equipo, jaulas, botellas, cama y estantería.

Con respecto a la frecuencia con que una jaula debe ser cambiada, puedo afirmar que el ideal es cambiarla a diario, de no ser posible - así, siquiera cada tercer día.

Higiene de los animales en producción.

En forma esquemática, se presenta a continuación la lista de equipo, instrumental y sustancias que usamos en la Granja de Animales de laboratorio a que se ha venido haciendo mención, en relación con el tema que encabeza esta parte del presente trabajo:

I.-Estantes (preferentemente metálicos).-Desinfección con solución de benzal.

2.-Jaulas.-

- a).-Lavar.
- b).-Esterilizar o desinfectar con solución de benzal.

3.-Botellas con tapón.-

- a).-Lavar.
- b).-Esterilizar.

4.-Cama.-Esterilizada.

Higiene de los animales en experimentación.

1.-Estantes (preferentemente metálicos).-Desinfección con solución de benzal.

2.-Jaulas.-

- a).-Esterilizar.
- b).-Lavar.
- c).-Esterilizar o desinfectar con solución de benzal.

3.-Botellas con tapón.-

- a).-Esterilizar.
- b).-Lavar.
- c).-Esterilizar.

4.-Cama.-Esterilizada.

El alimento y la cama deberán estar alojados en lugares a prueba de insectos, gusanos bacterias y hongos preferentemente en botes o recipientes metálicos con tapaderas.

La cama sucia invariablemente la almacenamos en un bote para in cineración posterior. No se debe permitir la entrada a personas que tengan contacto con otros animales y menos a los que trabajen en otra granja de animales de laboratorio en la que no se observe una rigurosa higiene.

XIII.-CONTROL DE ENFERMEDADES.

Los ratones de cada jaula deberán ser examinados diariamente, el personal encargado de la colonia pronto aprende a distinguir a los enfermos para removerlos rápidamente y hacer las anotaciones pertinentes. En pocas ocasiones es necesario sacar ratones muertos si se observa a las jaulas cada día.

Cuando se encuentran ratones muertos o enfermos se llevan al laboratorio para su examen; el resto de los que ocupan la jaula necesitan ser aislados, pendientes del informe de laboratorio.

En los ratones certificados ni antibióticos ni hormonas deben usarse (7,II), porque deben estar libres de gérmenes patógenos; en caso de alguna enfermedad, se hará la eliminación de los animales enfermos y sospechosos así como la esterilización del material contaminado, jaulas, botellas y todo el instrumental usado en el manejo de la colonia para erradicación de la enfermedad.

XIV.-ENFERMEDADES DEL RATON.

Diarrea Infantil.-El agente etiológico tiene que ser demostrado satisfactoriamente su combate es difícil; el modo de diseminación de la enfermedad y la forma de infección, son desconocidas. Los síntomas son descritos en detalle por Cheever o Mueller (1947). (14)

Los principales signos de infección de esta enfermedad son vistos en jóvenes, antes del destete, hasta los 14 días de edad, cuando se puede observar una diarrea amarillenta. La severidad del padecimiento puede cambiar a una diarrea leve, indicada por la adherencia de heces alrededor de la cola; la mortalidad de los ratones jóvenes puede variar entre 0% a 100%, los casos leves frecuentemente se recuperan; los casos severos algunas veces recuperan también, en tales circunstancias el crecimiento se retarda y muchos mueren.

Enfermedad de Tyzzer.-La enfermedad fué primeramente descrita por Tyzzer en 1917; el agente causal tiene que ser aislado y demostrado satisfactoriamente. Bacillus piliformis. (14)

Frecuentemente una forma aguda ocurre en jóvenes, recién destetados que presentan una severa diarrea presentándose la muerte entre 24-48 horas. En la necropsia la mucosa intestinal se encuentra congestionada, se observan lesiones en el hígado; esto no ocurre en los casos sobreagudos.

En casos crónicos se presenta una diarrea moderada; el hígado es el único órgano en que se observan lesiones que pueden presentar varios aspectos; o está enteramente cubierto por áreas circulares de necrosis blancas o amarillentas; varias de ellas pueden presentar una región central oscura. Histologicamente, las lesiones del hígado presentan placas de tejido necrótico con infiltración extensiva de leucocitos polimorfonucleares.

Salmonelosis.-Esta es la más importante de todas las enfermedades del ratón (13). Los síntomas fueron descritos por Ratcliffe (1945-46); Meyer (1928); Bakken y Vogelsang (1950), (14).

El período de incubación es usualmente de 3-6 días y los primeros signos de infección son: 1.-La pérdida de toda actividad normal. 2.-Erizamiento del pelo. Puede presentarse una conjuntivitis; las heces pueden estar formadas pero son de color claro. La forma aguda puede progresar rápidamente y resulta en la muerte de los débiles. Una diarrea de severidad variable puede ocurrir y en la mayoría de los casos crónicos no se presentan siempre signos externos de la enfermedad; los portadores sanos son muy frecuentes y son los que excretan los organismos patógenos en sus heces; a veces en forma continúa, a veces intermitentemente.

En casos agudos la necropsia puede revelar un ligero aumento en tamaño, del hígado, bazo y ganglios linfáticos mesentéricos e inflama

ción del intestino; en los casos crónicos el aumento es más pronunciado y se pueden ver pequeñas áreas pálidas grisáceas de necrosis y abscesos largos y amarillentos, particularmente en el hígado. La confirmación del diagnóstico es por aislamiento del organismo en las heces, hígado, bazo o sangre del corazón; se encuentran frecuentemente Salmonela enteritidis y Salmonela tifimurium.

El combate de esta enfermedad es difícil; es mejor tener una colonia libre de Salmonela que combatir una situación enzootica. Un regimen higiénico adecuado y agua purificada son una arma eficaz para este propósito.

Infección por Streptobacilus moniliformis (artritis del ratón).- Esta enfermedad puede ser en forma epizootica o esporádica, aguda o crónica; la crónica es la más común. En casos agudos la enfermedad no es especialmente característica; pero el agente causal es Streptobacilus moniliformis que puede ser aislado de la sangre y otros órganos, incluyendo las articulaciones afectadas. En la forma crónica, hay hinchazón de las articulaciones o la cola típicamente; y con frecuencia ulceración de la piel.

En ocasiones hay parálisis de ambas piernas, conjuntivitis y queratitis al mismo tiempo. La necropsia revela que el bazo está aumentado de tamaño y presenta regiones de necrosis en la pulpa; el hígado está al mismo tiempo afectado y los ganglios linfáticos abdominales y regionales igualmente de gran tamaño.

Catarro infeccioso.- Es el nombre dado a esta enfermedad caracterizado por un curioso "chirrido" en los animales afectados. La etiología es incierta. Nelson (14) registra al agente causal dentro del grupo de Pleuroneumonia. Otros síntomas no específicos como rinitis y otitis media, pueden ser encontrados durante la necropsia en una gran proporción de animales.

Pasteurelosis (Pasteurela muriséptica, Pasteurela muricida).-Los síntomas son no específicos; los ratones afectados presentan la pérdida del brillo en el pelo y muestran apariencia de animales enfermos. Es usualmente aguda, con una gran mortalidad. A la necropsia hay pequeños cambios en los órganos y presencia de exudado fibrino purulento alrededor de ellos. Para confirmación del diagnóstico se recomienda el aislamiento del organismo patógeno del bazo, sangre y exudado. En casos crónicos el aislamiento del organismo causal es más difícil y hay aumento de volumen de los ganglios linfáticos así como signos de necrosis en el hígado.

Pasteurela pseudotuberculosis causa pseudo tuberculosis en ratones, pero no es muy común. Otro tipo de pseudo tuberculosis en ratones, es causado por Corynebacterium pseudotuberculosis; este tipo también raramente causa pérdidas y las precauciones normales parecen prevenir adecuadamente su aparición.

Coriomeningitis linfocitaria.-Es una enfermedad latente crónica; puede interferir la enfermedad en pruebas experimentales, siendo patógena para el hombre. (5)

Neumonía a Virus.-Es generalmente una infección latente que puede reactivarse y producir interferencias en pruebas de experimentación.

Leptospirosis.-Esta es causada por Leptospira ballum su importancia es desconocida.

Abcesos de Stafilococcus aureus y a veces de Streptococcus pueden ser aislados de tiempo en tiempo en colonias; pero son casos insignificantes en cuanto a número. Se encuentran localizados en la cabeza y cuello (subcutáneos) o en órganos internos. La condición es raramente infecciosa, presentándose solamente casos individuales.

Erysipelothrix muriséptica.-En ocasiones da origen a una septicemia de tipo infeccioso (Septicemia del ratón), pero no es epizootica. A veces se observan conjuntivitis purulenta, congestión de los va

sos subcutáneos y aumento del bazo;pequeñas areas necróticas en el - bazo e hígado.El agente causal puede ser cultivado en sangre.

Neoplasias.-Las neoplasias expontáneas son muy comunes;tumores en piel,pecho,pulmones,ganglios linfáticos y ovarios son muy frecuentes.

Prolapso del recto.-Es frecuente en algunas razas;ha estado asociado con diarrea y fuertes infecciones de parásitos intestinales.

Infecciones por Protozoarios.-Generalmente no causan pérdidas entre los ratones de laboratorio;a veces,en algunas colonias hay pérdidas entre los animales viejos.Sarcosporidia (sarcocystis muris) se encuentra muy raramente en ratones de laboratorio,por lo común ha sido reconocida como una menuda raya blanca (I4),visible a la simple vista,en los músculos estriados,o en tejidos de músculos seccionados. Proveyendo de jaulas limpias regularmente,la infección no causa problemas.

Endoameba muris y Eimeria muris,son vistas en ocasiones en ratones de tiempo en tiempo,pero no son de gran importancia.

Infecciones por Helmintos.-Las infecciones de Hymenolepis nana y Hymenolepis diminuta son comunes en ratones de laboratorio.Fuertes infecciones causan algunas veces enteritis catarral.(5)

La infección de Aspiculares tetraptera es común en los ratones y puede ser contribuyente del prolapso rectal.La infección de Syphacia obvelata es algunas veces encontrada en el ciego y en el colón de ratones,pero bajo condiciones normales no causa muchas pérdidas.

En virtud de que deben ser animales libres de gérmenes patógenos y que no deben usarse medicamentos para el control de los padecimientos referidos,en caso de alguna enfermedad se efectúa la eliminación de los animales afectados y sospechosos,para erradicación de la enfermedad,y la esterilización del material y equipo contaminado.

Infecciones por Hongos.-La tiña es la única infección por hongos de importancia en ratones, se transmite fácilmente de unos a otros. (14)

Parásitos externos.-Estos juegan un papel de vectores de ciertas enfermedades, pueden dañar la salud y el vigor de una cepa o causar la muerte de cualquier ratón; piojos, moscas y ácaros se encuentran con frecuencia como parásitos en ratones, pero dando un adecuado régimen higiénico o el uso de aerosoles de insecticidas contribuyen a eliminarlos.

XV.-SUBSTANCIAS TOXICAS.

En los últimos años, han ocurrido 1 ó 2 casos de inexplicables muertes en colonias de ratones; la investigación reveló que las causas eran debidas al incontrolado uso de ciertas sustancias químicas.

El cloroformo y el uso excesivo de insecticidas espolvoreados, tales como el D.D.T., en jaulas conteniendo ratones jóvenes, pueden provocar grandes pérdidas. En general, el uso de estas sustancias deberá ser estrictamente cuidadoso y aplicado solamente en animales viejos lo menos posible. Si es preciso usar estos materiales, es recomendable hacerlo lejos del cuarto de cría de la colonia.

RESULTADOS

Nuestro trabajo en la Granja Experimental a que se ha hecho referencia nos ha proporcionado los siguientes resultados:

1.-Se obtuvo un promedio entre 7-8 crías por camada.

2.-Se obtuvo un peso promedio de ratones recién nacidos entre 1 a 1.5g, al destete un promedio entre 10-12g, y al sexado un promedio - en el macho de 28g y en las hembras de 25g.

3.-La cepa utilizada en la colonia es la Swiss Webster; se obtuvo una producción mensual de 1200 ratones de cuatro semanas de edad entre machos y hembras; en un período de seis meses se obtuvo un total de 7200 individuos.

4.-Entre las enfermedades que se han presentado, en casos aislados, fueron: diarrea infantil, salmonelosis y tumores benignos. Para su combate se procedió a la eliminación de las jaulas en que se alojaban los animales afectados y se procedió a la esterilización del material contaminado.

5.-Mediante un régimen higiénico adecuado se redujo a un mínimo el número de enfermedades y puedo afirmar que la colonia a que se ha mencionado siempre se conservó en las condiciones más adecuadas.

DISCUSION

La potencia y la pureza de un producto farmacéutico no se pueden determinar con exactitud en animales enfermos. Tampoco se puede hacer una investigación adecuada de los problemas de la nutrición en animales enfermos o parasitados.

De manera semejante no se podrá estudiar la acción fisiológica - de tolerancia o resistencia, utilizando animales con infecciones latentes, porque sucumben bajo la acción de la prueba.

Empleando en las pruebas experimentales animales libres de gérmenes patógenos no se tendrán problemas, porque presentan no solo la ausencia de cualquier enfermedad sino también una definida flora (7, II) por otra parte se obtendrán resultados satisfactorios en las - pruebas experimentales; evitan la repetición de la prueba y rinden - satisfactoriamente resultados con pocos individuos.

Los animales libres de gérmenes patógenos nos permitirán garantizar la exactitud de las pruebas experimentales. Todo esto exige como condición imprescindible un manejo e instalaciones adecuadas de la colonia, con la intervención de personal debidamente preparado y a cargo de sus departamentos o secciones de animales de laboratorio Médicos Veterinarios.

CONCLUSIONES

1.-El alojamiento destinado a la cría de una colonia de ratones certificados, deben tener una adecuada ventilación, temperatura, luz y humedad.

2.-Jaulas de aluminio, son recomendables para el alojamiento de los ratones.

3.-Viruta de madera esterilizada es uno de los materiales más adecuados para cama de los ratones.

4.-Agua purificada, se empleará como agua de bebida.

5.-Al seleccionar una cepa o raza para la formación de una colonia, se trazará un plan de exámenes de los ratones de dicha cepa para ver si constituirán una colonia satisfactoria.

6.-El sistema de reproducción monogámica y el cruzamiento poligámico nos permiten llevar registros individuales de cría; la crianza en colonia no permite llevar registros individuales de cría; este tipo de reproducción se destina para animales de experimentación.

7.-El cuidado de los registros nos permite conocer la eficiencia de la colonia y sus adelantos.

8.-Para la eutanasia puede utilizarse éter o cloroformo preferentemente.

9.-Un regimen higiénico adecuado nos permite tener colonias de animales libres de gérmenes patógenos y lógicamente libres de enfermedades.

B I B L I O G R A F I A

- 1.-Animal Welfare Institute.1958. Basic care of experimental animals.New York,pp.,1-27.
- 2.-Animal Welfare Institute.1956. Comfortable quarters for laboratory animals.New York.,2-15.
- 3.-Donaldson, Henry.Herbert.1915. The rat;references tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the norway rat (--*Mus norvegicus*).Philadelphia.,26-28.
- 4.-Farris,Edmond.Jhon.1950. The care and breeding of laboratory - animals.And a staff of fifteen contributors.New York.J.Weley.,5-50.
- 5.-Flynn,Robert.J.1956. Curso teórico práctico de la crianza de - animales de laboratorio y prevención de sus enfermedades.Dictado con la cooperación de la Escuela de Medicina Veterinaria y Oficina Sanitaria Panamericana.México (s.e).
- 6.-Griffith,Jhon.Quintin.1941. The rat in laboratory investigation. By a staff of thirty contributors.Philadelphia.J.B.Lippincott Co.,1-17.
- 7.-Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.1963.Vol I39.
- 8.-Leo.Meyer.Jones.1959. Farmacología y Terapéutica Veterinarias. Tr.de la 2 ed en inglés por María Teresa Toral rev de la tr por Dr. - Manuel Chavarría.Ch.México.U.T.E.H.A.;705-743.
- 9.-Marshall.Francis.Hugh.Adam.1945. Physiology of farm animals.By F.H.A.Marshall and E.T.Halnan 3 ed Cambridge (Eng).The University press;7-21.
- 10.-Morrison.Frank.Barron.1951. Alimentos y alimentación del ganado.Frank B.Morrison con la colab de Elsie B. Morrison Spencer H.Morrison.tr de la 2I ed en inglés por José Luis de la Loma.México U.T.E.H. A.,155-175.

II.-Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. I962. Vol. III-2.

I2.-Russell, William. Moy. Straton. I959. The principles of humane experimental technique. London Methuen., 4-5.

I3.-Snell, George. D. I956. Biology of the laboratory mouse. By the staff of the R. B. Jackson Memorial Laboratory. With a chapter on infectious diseases of mice by J. H. Dingle. New York. Dover., I, 349-479.

I4.-Worden, Alastair. Norman. I957. The U. F. A. W., handbook on the care and management of laboratory animals. With a foreword by Harold Himsworth. 2 ed. London., 243-275.