

55
2e)



Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"ELABORACION DE UN MANUAL OPERATIVO PARA
EL MANEJO Y CUIDADO DE RATONES CEPA NIH
EN EL BIOTERIO DEL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A

RAFAEL LEYVA MUÑOZ

ASESOR: Dr. RAUL ARTURO MAR CRUZ
COASESOR: Dr. LEONEL MARTINEZ CRISTOBAL

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO, MEX.

FEBRERO 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'NI Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Elaboración de un manual operativo para el manejo y cuidado
de ratones cepa NIH en el bioterio del Instituto Nacional
de Higiene".

que presenta el pasante Rafael Leyva Muñoz
con número de cuentas: 8758820-8 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 2 de Febrero de 1974

PRESIDENTE M.C. Raúl Mar Cruz

VOCAL MVZ. Gilberto Ochoa Uribe

SECRETARIO MVZ. Luz Ma. Ortega Leyva

PRIMER SUPLENTE MVZ. Alejandro Martínez Rodríguez

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Gloria Ortiz Gasca

[Firmas manuscritas de los miembros del jurado]

Dedico esta tesis:

A mis padres, quienes con su intenso esfuerzo e incondicional ayuda me permitieron alcanzar una de mis más grandes metas.

A mis hermanos, María, Fili, Salvador y Araceli ya que siempre me apoyaron y animaron a que siguiera adelante.

A Any, con quien he compartido los mejores momentos y me ha ayudado en tantas cosas.

A mis asesores, ya que gracias a su apoyo y conocimientos dirigieron de forma correcta este trabajo.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan que fué como mi segundo hogar durante el tiempo que estuve en ella.

Agradezco:

A las autoridades del Instituto Nacional de Higiene, principalmente a la M.V.Z. Ana Elena Grande Robles, Jefa del Departamento de Bioterios y al M.V.Z. Leonel Martinez Cristobal, quienes me facilitaron una gran ayuda para la elaboración de este manual.

Muy especialmente al M.V.Z. Alejandro Mariscal Tovar y a toda su familia por las magnificas atenciones y la gran ayuda durante el proceso de teclado e impresión de este trabajo y particularmente a Bety por su forma de ser tan agradable y amistosa.

A todos Ustedes M U C H I S I M A S G R A C I A S

INDICE

	página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
I.- LOS BIOTERIOS.....	2
1.1.- Antecedentes.....	2
1.2.- Generalidades.....	3
a) CONCEPTO.....	4
b) DESCRIPCION.....	4
c) IMPORTANCIA.....	9
d) TIPOS DE BIOTERIOS.....	9
e) FINALIDAD DEL BIOTERIO.....	12
OBJETIVOS.....	13
PROCEDIMIENTO.....	14
RESULTADOS.....	15
I.- NECESIDADES FUNCIONALES BASICAS.....	15
1.1.- Barreras sanitarias.....	15
1.2.- Pisos.....	16
1.3.- Paredes.....	16
1.4.- Techos.....	16
1.5.- Corredores ó pasillos.....	17
1.6.- Puertas.....	17
1.7.- Ventanas.....	17
1.8.- Mesas de trabajo.....	17
1.9.- Equipo.....	18
1.10.- Fuerza motriz.....	20
1.11.- Iluminación (luz).....	20
1.12.- Abastecimiento de agua.....	20
1.13.- Drenaje ó desagües.....	20
1.14.- Lavaderos.....	21
1.15.- Aire acondicionado.....	21
II.- ACONDICIONAMIENTO AMBIENTAL.....	21
2.1.- Temperatura.....	22
2.2.- Ventilación.....	23
2.3.- Iluminación (fotoperiodo).....	24
2.4.- Ruidos.....	25
2.5.- Humedad relativa.....	26
III.- ALOJAMIENTO PARA RATONES.....	26
3.1.- Jaulas.....	28
3.2.- Cama.....	29
3.3.- Espacio vital.....	30
IV.- ANIMALES DE LABORATORIO.....	30
4.1.- Definición.....	31
4.2.- Especies producidas en los bioterios.....	32
4.3.- Características de ratones de laboratorio.....	35

a) CLASIFICACION TAXONOMICA.....	36
b) MORFOLOGIA.....	37
c) ANATOMIA.....	38
D) FISILOGIA.....	39
V.- PERSONAL EN EL BOTERIO.....	42
NIVEL PROFESIONAL.....	42
NIVEL AUXILIAR PARAMEDICO.....	43
NIVEL OBRERO CALIFICADO.....	43
NIVEL ADMINISTRATIVO.....	44
PERSONAL DE LIMPIEZA.....	44
VI.- OPERATIVIDAD.....	44
POTENCIAL REPRODUCTIVO.....	44
AGUA Y COMIDA.....	45
CAMBIOS DE CAMA.....	48
VII.- RECURSOS FINANCIEROS Y ADMINISTRACION	
EN LOS BOTERIOS.....	48
CAPITAL DE INVERSION.....	48
CAPITAL DE OPERACION.....	48
EXCEDENTES.....	49
DISCUSION.....	50
CONCLUSIONES.....	51
SUGERENCIAS.....	52
FIGURA No. 1.....	53
FIGURA No. 2.....	53
FIGURA No. 3.....	54
FIGURA No. 4.....	55
FIGURA No. 4.1.....	55
FIGURA No. 4.2.....	56
FIGURA No. 5.....	57
FIGURA No. 5.1.....	58
FIGURA No. 5.2.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	60

RESUMEN

Para la realización de este trabajo se partió de una recopilación bibliográfica con la mayor cantidad de información posible sobre el manejo y cuidado de ratones de laboratorio para poder implementar, en la medida de lo posible, las nuevas técnicas de manejo e innovaciones tecnológicas existentes a la producción de ratones cepa NIH en el bioterio del Instituto Nacional de Higiene, dependiente de la Gerencia General de Biológicos y Reactivos de la Secretaría de Salud.

Para esto, basándonos en la información recopilada, se analizó el propio manual existente en el bioterio así como manuales de otras instituciones para observar cómo están estructurados y elaborar uno lo más completo posible que cubra todos los puntos requeridos para poder mantener en óptimas condiciones de producción un bioterio y que en el futuro pueda ser tomado como referencia para el diseño de nuevas instalaciones destinadas a funcionar como bioterios.

INTRODUCCION

La capacidad de los científicos biomédicos para mejorar el bienestar de las personas y animales depende directamente de los avances que la investigación ha hecho posible, y que en su mayoría requiere el uso experimental de animales. (4)

Los ensayos farmacológicos y toxicológicos requieren el uso de animales de calidad sanitaria, ambiental, nutricional y genética adecuada y definida. Se utilizan varias especies y edades de acuerdo con la naturaleza de la droga y los conocimientos sobre su farmacodinámica en el hombre y en los animales de experimentación. (34)

La comunidad científica ha reconocido hace largo tiempo su responsabilidad tanto científica como ética de proporcionar atención humanitaria a los animales; todos aquellos que cuidan o usan animales en la investigación, pruebas de laboratorio y educación deben asumir la responsabilidad por el bienestar general de los mismos. Es especialmente importante reconocer que el propósito de todo proceso de investigación es proveer información que desarrollará el conocimiento para beneficio inmediato o potencial de los seres humanos y de los animales. Los científicos han desarrollado y utilizado, métodos alternativos o adjuntos que sean científicamente válidos a la experimentación animal. (4)

En general las recomendaciones internacionales exigen para experiencias crónicas el uso de por lo menos dos especies, una de ellas no roedora. Las experiencias agudas y los estudios de "screening" y de farmacodinámica utilizan múltiples especies, siendo las más comunes: ratón, rata, cobayo, conejo, gato y perro. (34)

D.- LOS BROTTERIOS

1.1.- Antecedentes.

El uso de los ratones en la investigación se desarrolló lentamente en el siglo XIX. fueron los fanáticos de las cruces de ratones, los que legaron a la investigación las variadas características de los ratones y el estudio de la herencia. (24)

Los primeros investigadores que convirtieron algunas especies en animales de laboratorio hicieron serios esfuerzos para lograr este objetivo a través de la innovación de prácticas de crianza, diseño de instalaciones, estandarización genética y control de enfermedades enzoóticas. (20)

En 1903, Jensen propagó exitosamente un carcinoma alveolar espontáneo a través de diecinueve generaciones usando un solo "stock" de "ratones blancos" relativamente consanguíneos. (20) En 1907, Clarence Cook, un posgraduado de Harvard, comenzó a estudiar la herencia del color del pelaje en ratones; dos años después, comenzó a tener ratones consanguíneos. El también estaba interesado en el estudio de enfermedades neoplásicas y reconocía rápidamente que los ratones consanguíneos eliminaban la gran diversidad genética que hay en los animales que se cruzan al azar y ésta facilitó sus estudios de tumores. (24)

En 1908 los trabajos de Loeb, junto con el hallazgo de Jensen condujeron al reconocimiento de la importancia de la "raza" como un factor que gobierna las susceptibilidades de los tumores transplantables y la sugerencia de que tal susceptibilidad puede heredarse. (20) En 1926 la doctora Clara Lynch, del Instituto Rockefeller, obtuvo dos machos y siete hembras de ratones albinos de un colega suizo. Estos fueron los ancestros de los ratones llamados suizos y que se usan mucho en Estados Unidos. Los ratones suizos obtenidos de fuentes diferentes pueden diferir mucho por el largo tiempo transcurrido desde la separación del "stock" original y porque éste no era consanguíneo siendo, por lo mismo, genéticamente heterogéneos. (24)

Otro evento trascendental en la definición genética de los animales de laboratorio lo constituyen el desarrollo de las cepas congénitas resistentes por George D. Snell en 1946. (20) Posteriormente el progreso hacia el control de variables que afectan la respuesta biológica de los roedores de laboratorio fué lenta hasta la década de los años 50's. (20)

Después de la Segunda Guerra Mundial hubo una expansión sin precedente de la investigación científica con animales bajo condiciones de rápido incremento de la sofisticación. Aún cuando desde hace mucho tiempo se ha reconocido la idea general de variables sutiles en la experimentación animal, el incremento de la sofisticación en la metodología de la investigación científica forzó a una apreciación más realista de su impacto total. La comunidad científica ejerció presión para reducir los efectos de las enfermedades infecciosas; la aplicación de los principios gnotobióticos a la producción en gran escala de roedores resultó en importantes avances; como consecuencia, fué esencial el desarrollo de instalaciones y métodos de manejo capaces de mantener a los animales libres de enfermedades infecciosas comunes. (20) Desde 1958, por medio del trabajo de varios individuos, un gran número de líneas de ratones usados en investigación han podido ser establecidas.

1.2.- Generalidades.

Antes de diseñar un bioterio debe tenerse en cuenta que dentro de él no sólo existirán los animales sino también el personal que trabajará directamente con ellos y en algunos casos, el investigador que los utilizará. (33)

Las condiciones físicas y el diseño de las instalaciones determinan la eficiencia del bioterio, así como su repercusión económica e influyen grandemente a la implementación de los programas de asistencia para los animales. (18) Un diseño apropiado de las instalaciones debe ser complementado con la utilización del equipo eficiente y el manejo adecuado, para el bienestar de los animales. (31)

Otro factor importante sobre todo para las salas de mantención es la flexibilidad, esto es, la posibilidad de transformar, sin grandes modificaciones, una unidad de ratones en unidades de cobayos u otros, de acuerdo a las necesidades del investigador. (33)

Con estos elementos deberá tomarse en cuenta la posibilidad de satisfacer las necesidades de los animales, los auxiliares a cargo de la producción y/o mantenimiento y la de los técnicos o investigadores; sólo contempladas estas variables se podrá buscar el aspecto estético. (33)

a) CONCEPTO: Se entiende por bioterio, todas aquellas instalaciones acondicionadas artificialmente para la producción de colonias de animales de óptima calidad, tratando de mantener o superar las condiciones que en forma natural tendrían los albergues para la vida y reproducción de esos animales. (22)

También se les define como recintos destinados a la producción de animales de laboratorio para propósitos determinados. (20)

En términos generales, denominamos bioterio al espacio físico en el cual mantenemos vivos a los animales producidos o utilizados con fines de experimentación científica. (15)

b) DESCRIPCION. Si bien la palabra nos refiere a un lugar específico, poco nos dice acerca de las características que debe conservar ese lugar para cumplir el propósito de mantener "vivos" los animales que utilizamos en el laboratorio. (15)

Estas características son necesario determinarlas y satisfacerlas no sólo por nuestra responsabilidad moral adquirida al controlar el ciclo de vida de estos animales sino además porque, el desconocimiento o la ausencia de control de las características del ambiente conque se mantienen estos animales afecta en la calidad y validez de los resultados de los experimentos que se realizan con ellos. (15)

Las condiciones físicas y el diseño de las instalaciones para animales determinan, en gran medida, la eficacia y la economía de su funcionamiento. (4) El diseño y el tamaño de una instalación para animales dependerá del alcance de las actividades de investigación de la institución en cuestión, los animales a ser alojados, la relación física de la misma con respecto al resto de la institución y la ubicación geográfica. Una instalación correctamente diseñada y debidamente mantenida es un elemento importante del buen cuidado de animales. (4)

En un bioterio su dinámica determinará un tráfico constante de personal, utensilios e insumos, de allí que sea absolutamente necesario racionalizarlo para evitar riesgos para los animales que indudablemente repercutirían en su rendimiento. (33) El tráfico será establecido previo estudio antes de diseñar la planta del edificio para así asegurar la facilidad del acceso, tomando en cuenta todas las normas sanitarias; deben considerarse previamente cuales serán las áreas y los corredores limpios y cuales los sucios. (33)

El estudio previo también decidirá cual será el flujo, como una manera de evitar trabajos innecesarios que obliguen a la permanencia de mayor cantidad de personal que la estrictamente conveniente; se cuantificará también el volumen de material a movilizar y su periodicidad. Los propósitos del bioterio determinarán en definitiva la disposición de las

salas, el número de corredores y todas las dependencias en general. (33)

Para lograr lo anterior los bioterios tienen áreas bien definidas y el personal que labora en ellos debe apegarse a las reglas que tienen este propósito. (13) El bioterio debe estar ubicado lo suficientemente cerca del laboratorio de experimentación para facilitar el trabajo del investigador pero lo convenientemente aislado para evitar contagios, especialmente cuando se trabaja con enfermedades infectocontagiosas. En todo caso, ningún material debe ser devuelto al bioterio sin ser lavado y esterilizado, o sea, no puede ni debe existir una comunicación en este aspecto y menos la posibilidad de retorno de animales. (33)

Un diseño apropiado de las instalaciones debe ser complementado con la utilización de equipo eficiente y un manejo adecuado, para el bienestar de los animales. (13) Para lograr lo anterior, los bioterios tienen áreas bien definidas y el personal que labora en ellos debe apegarse a las reglas que tienen este propósito.

Dependiendo del tipo de bioterio, categoría microbiológica y tipo de experimentos que se realizan en él, el bioterio contará con una serie de subdivisiones las cuales corresponden a áreas funcionales indispensables, siendo estas: (15)

- 1) Área para reproducción de animales (pié de cría).
 - 2) Área para multiplicación y reserva de animales.
 - 3) Área para experimentación.
 - 4) Área de cuarentena.
 - 5) Áreas administrativas y de personal:
 - Oficina.
 - Área de descanso.
 - Vestidores.
 - Sanitarios.
 - 6) Almacén (con áreas limpia y sucia):
 - Comida.
 - Material de cama.
 - Equipo.
 - 7) Área de servicios:
 - Esterilización.
 - Preparación de comida.
 - Empaque y salida.
 - Limpieza de cajas.
 - Desechos.
 - 8) Servicios de laboratorio:
 - Diagnóstico.
 - Necropsias.
 - Cirugía.
 - Curaciones y tratamiento.
 - Sala de recuperación.
 - 9) Corredores.
 - 10) Instalación técnica:
 - Sistema de ventilación.
 - Planta eléctrica.
 - Depósito y tratamiento de desechos.
- El tamaño del espacio determinado para una de las áreas

mencionadas varía enormemente dependiendo del tipo de bioterio y especies alojadas. Los principales factores que determinan el tamaño de cada una de las áreas son: (15)

- 1) Área para reproducción de animales: (15)
 - Número y tipo de especies o cepas a producir.
 - Número total de animales a producir.
 - Tamaño de los cuartos.
 - Tipo de alojamiento (anaqueles y cajas)
 - Movimiento del personal.
- 2) Área de multiplicación: (15)
 - Además de los descritos antes, es necesario considerar la edad de los animales a mantener.
- 3) Área de experimentación: (15)
 - Duración y tamaño de los experimentos.
 - Tipo de experimento.
 - Número de animales agrupados.
 - Equipo e instrumentos relacionados con el experimento.
- 4) Área de cuarentena: (15)
 - Número de especies a ser alojadas.
 - Número total de animales por especie.
 - Tipo de alojamiento requerido por la especie.

5) Áreas administrativas y de personal:

- Los vestidores con baño no sólo son vitales para la operación del bioterio, sino que también sirven de barrera entre los cuartos de animales y el medio externo. Los vestidores deben situarse cerca de la entrada del personal, ya que forman una barrera ideal hacia la entrada de los cuartos de los animales. Se recomienda que esta área junto con la oficina ocupen un 10% del área total del edificio. (19)

Las personas que laboran en el bioterio deben pasar por el vestidor antes de entrar a las áreas de trabajo. En el vestidor, deben despojarse de su ropa y calzado de calle y vestir la ropa que les proporciona el bioterio. (21)

- Todos los bioterios necesitan una oficina, sin embargo, las necesidades son pequeñas, es esencial únicamente el espacio para acomodar holgadamente un escritorio y un archivero donde el jefe del bioterio pueda mantener sus registros y apuntes. (19) El personal que labore en las oficinas o los visitantes no deben pasar a las áreas de animales si antes no han pasado por el vestidor y efectuado el cambio de ropa y calzado. (13)

6) Almacén.

- El material de cama y el alimento rara vez se utilizan a intervalos menores de una semana (a parte del alimento fresco como son, vegetales, frutas, carne y pescado), el alimento en "pellets" puede almacenarse con aire fresco, seco y bien ventilado durante tres o cuatro semanas. (19)

Esta área debe instalarse cerca del área de lavado y esterilización. (30) Se recomienda que ésta área ocupe aproximadamente de un 10% a un 20% del área total construida. (19)(15)

Es importante considerar las siguientes subdivisiones: (15)

a) Almacén general: Área para almacenamiento a largo plazo de comida, material de cama y equipo.

b) Almacenes intermedios: En cada área (reproducción, experimentación, etc.) para comida, material de cama y equipo de uso local.

c) Almacén transitorio: De desalojo inmediato, sólo para equipo sucio en espera de ser lavado, desechos en espera de ser movilizadas.

d) Almacén especial: Cuarto frigorífico (temperaturas entre 4 y 7 grados centígrados). (40)

7) Área de servicio.

- Número y capacitación del personal.

- Equipo disponible.

- Los bioterios contienen piezas grandes y pequeñas las cuales tienen que lavarse y esterilizarse. (30) Las lavadoras tipo túnel son las más recomendadas; las jaulas y demás equipo susceptible para lavarse tiene que pasar por el túnel para su posterior esterilización.

Debido al costo que implica el sistema anterior de lavado, esto se puede sustituir con un sistema de lavado manual. Después de haberse lavado el material se procede a su esterilización. (30)

- La esterilización con autoclave es muy recomendable por su simplicidad, rapidez y bajo costo. Se recomienda un incinerador para la cremación de los cadáveres de los animales, el cual debe colocarse a un lado de los cuartos de los animales. (32) La superficie destinada para esta área se recomienda que sea aproximadamente un 10% del área total del bioterio. (19)

8) Servicios de laboratorio: (15)

- Los factores a considerar para esta área son similares a los descritos para el área de experimentación. (9)

9) Corredores.

- Debido a que son áreas improductivas no deben ser más grandes que lo estrictamente necesario para permitir la libre circulación de anaqueles, carros y personal. (15)

- Estos sistemas de pasillos y corredores proveen la separación de algunas actividades de trabajo y reducen la posibilidad de la transmisión de enfermedades. (30)

- Es recomendable que los pasillos ocupen no más de un 15% del área total del edificio. (19)

10) Instalación técnica.

- La maquinaria necesaria para proporcionar la calefacción, ventilación, aire acondicionado, vapor a presión, tratamiento de agua y otras máquinas, instalaciones eléctricas e interruptores de operación, deben instalarse en un determinado lugar ya que facilitan las operaciones y el servicio de mantenimiento; es recomendable que este cuarto no ocupe más del 5% del área total. (19)

- Otros factores a considerar son. (15)

a) Grado de control ambiental requerido.

b) Tamaño total del edificio.

c) Participación del sistema de ventilación como barrera.

d) Necesidades de planta eléctrica de emergencia.

e) Sistema de vacío.

D) Tratamiento de desechos.

Finalmente, se tienen que tomar muy en cuenta ciertos factores o principios básicos de construcción como son: (15)

PLANEACION

A) Integración del equipo de diseño.

El primer paso en el diseño y construcción de un bioterio es la integración de un equipo de trabajo en el cual participan además de los constructores y diseñadores, representantes de los usuarios. De esta manera se podrá asegurar que la construcción satisfará no sólo las características arquitectónicas y de ingeniería necesarias, sino también será funcional. El equipo de trabajo deberá estar integrado de la siguiente manera:

a) Usuarios.

- Director de la investigación científica.
- Representante de los investigadores (de preferencia con conocimientos sobre uso de animales y microbiología).
- Jefe de técnicos.
- Veterinario especialista en animales de laboratorio.
- Administrador.
- Representante de recursos financieros.
- Jefe de mantenimiento.

b) Profesionales de la construcción.

- Arquitecto.
- Ingeniero.

B) Características deseadas de la construcción.

Los siguientes puntos deben ser definidos para determinar las características del edificio:

- a) Especies que serán alojadas.
- b) Producción ó capacidad de alojamiento anual.
- c) Compra ó producción de animales.
- d) Tipos de experimentos a desarrollarse.
- e) Categoría deseada.
- f) Tipo de barreras necesarias.
- g) Tamaño del edificio o edificios.

CONSTRUCCION

Una vez que se han definido todas las características de la construcción es importante definir el costo total y por separado de cada una de las áreas.

Una vez definido el tamaño del edificio, sus características y el presupuesto aprobado, los siguientes pasos son:

A) Selección del sitio de construcción considerando:

- Desnivel.
- Relación con otros edificios.
- Disponibilidad de servicios
- Comunicaciones.
- Reglamentación y legislación local.
- Posibilidades de expansión futura.

B) Tipo de construcción.

- Temporal.
- Permanente

- a) Tradicional (ladrillo y concreto).
- b) Prefabricado: Instalar pieza por pieza en el lugar o ya fabricado y listo para usar.
- c) Forma.
 - Uno o varios niveles.
 - Uno o más edificios.
 - Sistema de un corredor, dos corredores o circular.
- d) Servicios.
 - Electricidad.
 - Agua.
 - Gas.
 - Petróleo o gasolina.
 - Gases especiales:
 - a) Bióxido de carbono.
 - b) Oxígeno.
 - c) Formaldehído.
 - Vacío.
 - Aire acondicionado.
 - Drenaje.
 - Transporte y comunicaciones.
- e) Areas o subdivisiones necesarias.
- f) Información general de la construcción.
 - Diseño de cada área y cuarto, incluyendo equipo interno.
 - Descripción de dimensiones mínimas y máximas.
 - Distribución del equipo:
 - a) Móvil.
 - b) Fijo.
 - c) Especial (rayos "x", contra incendios, radiación, etc.)
- g) Diagrama de flujo.
 - Un detallado cálculo (en términos de volumen y peso) de todo el equipo que será movilizado dentro y fuera del edificio, deberá ser realizado previo a la finalización del proyecto.

c) IMPORTANCIA.

La importancia de los bioterios radica precisamente en la necesidad existente de controlar el hábitat de los animales empleados en la experimentación científica asegurando su calidad sanitaria para que los resultados obtenidos sean significativos y aplicables correctamente.

d) TIPOS DE BIOTERIOS.

La guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio establece un mínimo de condiciones que deben ser consideradas para mantener animales de laboratorio, las cuales son: (4)

- a) Proporcionar el espacio adecuado a las necesidades de movimiento de cada especie.
- b) Proporcionar un ambiente confortable.
- c) Proporcionar confinamiento seguro y a prueba de escape.
- d) Proporcionar fácil acceso a la comida y agua.
- e) Satisfacer las necesidades biológicas de los animales como son: micción, defecación, regulación de temperatura, etc.
- f) Mantener los animales secos y limpios, de acuerdo a las necesidades de la especie.

- g) Evitar inmovilización o sujeciones innecesarias.
- h) Proteger a los animales de posibles daños.

Para poder aprovechar al máximo las instalaciones de un bioterio y al mismo tiempo producir animales de calidad óptima para la investigación, es necesario definir con qué tipo de bioterio contamos y cuales son sus características y limitaciones. Son varios los criterios que existen para clasificar los bioterios; entre los más importantes podemos considerar: (15)

- 1) Propósito para el que fué creado.
- 2) Tipo de barreras, restricciones o controles físicos y microbiológicos del ambiente.
- 3) Tiempo de experimentación.

PROPOSITO

Pueden clasificarse en:

a) Centros de producción.

Son bioterios con el propósito fundamental de producir animales para satisfacer la demanda de animales de laboratorio. Corresponden a este tipo los consorcios comerciales así como algunas instituciones gubernamentales ó con participación gubernamental que se dedican a esta actividad.

b) Centros de experimentación.

Son bioterios en los que exclusivamente se efectúa experimentación, y no se reproducen animales, excepto en el caso que la reproducción sea parte del experimento. Los animales son comprados ó adquiridos de un centro de producción comercial, gubernamental o en algunos casos de otras fuentes como puede ser captura de la vida silvestre ó centros de control de fauna urbana nociva.

Este tipo de bioterios lo encontramos principalmente dentro de compañías farmacéuticas, instituciones que realizan investigación bajo contrato y algunos centros educativos. Las unidades de cirugía experimental o docentes que no producen los animales que utilizan son también un ejemplo de este tipo de bioterios.

c) Centros mixtos de producción y experimentación.

En este tipo de bioterios los animales son producidos y utilizados dentro de la misma institución. En México es el tipo más común de bioterio debido principalmente a la ausencia de productores comerciales responsables y a que la mayor parte de la investigación científica es realizada en instituciones educativas o gubernamentales.

TIPO DE BARRERAS.

De acuerdo al tipo de barreras, restricción, controles físicos y microbiológicos del ambiente. La creciente necesidad de los investigadores de contar con animales libres de enfermedades y de controlar todas las variables ambientales que afectan los resultados de la investigación científica, han ocasionado el desarrollo de sofisticadas técnicas de producción

para animales de laboratorio, las cuales son denominadas barreras.

El tipo de barrera utilizada depende del tipo de animal que se pretende producir. Diferentes clasificaciones han sido establecidas para definir las características de los animales producidos bajo un sistema de barreras, todas ellas han tomado como base un criterio microbiológico para su desarrollo. A continuación se resume la clasificación utilizada por el Medical Research Council del Reino Unido (M.R.C. R.U.) la cual por su simplicidad y características podría adecuarse mejor a las necesidades de nuestro país.

Las categorías son:

- Una estrella (*).- Animales tradicionalmente denominados convencionales o criados sin barreras.

Son animales libres de enfermedades transmisibles al hombre y son apropiados para demostraciones y enseñanza.

- Dos estrellas (**).- Animales comparables a los convencionales o criados sin barreras pero mantenidos en condiciones excelentes de higiene.

Por esta razón no están infectados con céstodos lo cual indica contaminación directa ó indirecta de la colonia por otros animales. Estos animales están libres de enfermedades epidémicas serias por lo que son recomendables para la mayor parte de los experimentos de corta duración (menos de tres meses).

- Tres estrellas (***).- Los animales de este grupo han sido generalmente obtenidos por cesárea o histerectomía y por lo tanto están libres de microorganismos que no son capaces de cruzar la barrera placentaria.

- Cuatro estrellas (****).- Estos animales son comparables a los descritos en la literatura internacional como animales libres de patógenos específicos (SPF).

Están mantenidos con estrictas normas de manejo y seguridad utilizando barreras físicas y administrativas. Los animales así mantenidos están libres de una gran cantidad de gérmenes patógenos.

Las categorías (***) y (****) son las recomendables para realizar investigación en la mayor parte de las disciplinas.

- Cinco estrellas (*****).- Estos animales son mantenidos en un sistema estéril completamente cerrado, por lo tanto están libres de cualquier microorganismo demostrable.

Los beneficios de utilizar animales de las más altas categorías (3 a 5 estrellas) son obvios pero quizás uno de los más evidentes es el hecho de que las grandes compañías farmacéuticas líderes en el campo de producción de nuevos fármacos han estado utilizando animales de 3 y 4 estrellas por más de veinte años.

TIEMPO DE EXPERIMENTACION.

De acuerdo al tiempo son:

a) Experimentos a corto plazo: Consideramos experimentos de corta duración aquellos en que el período experimental es menor a tres meses y los animales son sacrificados dentro de este plazo.

Este tipo de bioterio no requiere de instalaciones muy sofisticadas, por lo que únicamente son satisfechas las condiciones mínimas de control de ventilación, iluminación, temperatura, humedad relativa, alimentación e higiene. Corresponden a esta clasificación todos los bioterios denominados convencionales, sin barreras ó categorías de una y dos estrellas.

b) Experimentación de larga duración: Son bioterios en los que es posible efectuar estudios en animales por un periodo mayor a tres meses e incluso años, sin que se afecten sensiblemente los resultados de la investigación por variaciones de medio ambiente.

Esto se debe principalmente a que en estos bioterios existe un riguroso control de cada una de las variables que intervienen en el desarrollo de los animales como pueden ser: alimentación, control ambiental, control genético y de salud.

En este tipo de bioterios además del control automático del ambiente existe una serie de barreras o restricciones físicas y de procedimiento que aseguran el control del medio ambiente. Corresponden a esta clasificación los bioterios denominados con barreras, para animales gnotobióticos, ó categorías tres, cuatro y cinco estrellas.

Estos bioterios son propios para establecer experimentos de longevidad, toxicidad a largo plazo ó intergeneracional.

e) FINALIDAD DEL BIOTERIO.

El diseño del bioterio tiene fundamentalmente el objeto de mantener a los animales en un aislamiento más ó menos estricto del resto de la población.

Este aislamiento es con el fin de evitar contactos directos o indirectos que puedan acarrear infecciones; también tiene el propósito de facilitar el trabajo que significa la atención rutinaria de los animales, evitar diseminación de enfermedades dentro de la población animal del bioterio y así prevenir la posible fuga de enfermedades infecciosas fuera de los límites de las instalaciones, si se manejan este tipo de enfermedades con propósitos de experimentación.

OBJETIVOS

1) Realizar un medio de consulta con las bases suficientes para establecer los pasos más adecuados con respecto al manejo de la colonia de ratones cepa NIH para obtener mejores resultados tanto de producción como de calidad de los animales.

2) Ayudar a eliminar los posibles errores técnicos de los trabajadores que tienen a su cargo el manejo de los animales.

PROCEDIMIENTO

Para la elaboración y desarrollo de la presente tesis se recurrió a fuentes bibliográficas relacionadas con el tema (libros, revistas, boletines, etc.), cuya búsqueda y recopilación se efectuó revisando el acervo bibliográfico de distintas instituciones como son la biblioteca México, la biblioteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y la biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia; además se consultaron las bases de datos existentes en la oficina regional de la O.M.S., la Oficina Sanitaria Panamericana, el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencias Epidemiológicas (I.N.D.R.E.), el Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (C.E.N.I.D.S.) y el Hospital General de México; también se recurrió al propio archivo del departamento de bioterios del Instituto Nacional de Higiene y a comunicaciones personales de profesionistas especializados en el tema.

Después de esta búsqueda y recopilación de información, se realizó una revisión y análisis de la misma para posteriormente seleccionar lo que realmente se adecuó a las necesidades de trabajo y poder integrarlo en forma ordenada y correcta en el texto.

Posteriormente se analizó y evaluó el actual sistema de manejo de los animales, observando los resultados obtenidos respecto a la producción y tratando de detectar las posibles fallas en el mismo.

En la última parte del trabajo se realizó un análisis completo y comparativo entre ambas informaciones y se redactó para establecer un nuevo programa más actualizado en el manejo de los animales en base a los resultados observados, tratando de elevar la producción de las colonias tanto en cantidad como en calidad, optimizando los recursos disponibles en el bioterio.

RESULTADOS

0.- NECESIDADES FUNCIONALES BASICAS

1.1.- Barreras sanitarias.

Las barreras a establecer estarán determinadas por la cantidad de animales que se desea producir y los equipos serán tanto más sofisticados cuando más exigencias se establecerán en la calidad. (33)

El concepto de barrera incluye la idea de barreras periféricas y barreras internas, que no significan un concepto absoluto sino más bien un término relativo que involucra todo el conjunto de elementos físico, químicos y administrativos tendientes a impedir la entrada de enfermedades a los animales. (33)

Recientemente además de los materiales de construcción tradicionalmente usados, para establecer dichas condiciones, se han difundido los sistemas de flujo laminar que han demostrado gran eficiencia en la práctica de laboratorio y de cirugía. (33)

Si bien el grado de sofisticación de las barreras depende de la categoría de animales que se pretende producir y el tiempo que dure el experimento, existe un mínimo de barreras que deben prevalecer en cualquier tipo de bioterio. Estas son: (15)

- Aislamiento del edificio de posibles causas de contaminación (animales silvestres o enfermos).

- Separación física de cada edificio.

- Diseño de la construcción de tal forma que obligue al personal a circular en un solo sentido, manteniendo una clara demarcación entre áreas "limpia" y "sucias".

- Organización del trabajo (circulación de animales, insumos, equipo, etc.) en sistema de flujo que evite la contaminación cruzada.

- Diseñar espacio adicional en todas las instalaciones para realizar ciclos de desinfección periódicos.

- Colocación de barreras que prevengan la introducción de roedores silvestres en cada una de las puertas de acceso y salida del edificio.

- Colocar barreras que eviten el acceso de insectos en todas las entradas y salidas del edificio.

- Restringir y controlar estrictamente el ingreso del personal así como de visitantes a las áreas del bioterio.

- Implantar toda una serie de normas higiénicas en el personal tales como:

- a) Uso de tapetes sanitarios.

- b) Cambio de zapatos.

- c) Cambio de ropa.

- d) Baño personal completo y cambio de ropa.

- e) Uso de cubrebocas, guantes y gorro.

- Examinación clínica frecuente del personal con el objeto de identificar a los portadores de gérmenes indeseables.

- Esterilización del equipo, alimento, agua, cajas, botellas, etc.

- Limpieza continua de superficies con los desinfectantes más apropiados dependiendo de la superficie.
 - Recambio adecuado de aire filtrado.
 - Uso de diferentes gradientes de presión del aire para cada una de las áreas del bioterio.
 - Practica de periodos de cuarentena activos a todos los animales que ingresen al bioterio.
- Algunas consideraciones que se deben tomar para la construcción del bioterio y que faciliten el mantenimiento de las barreras sanitarias son:

1.2. - Pisos.

Los pisos deberán ser lisos, impermeables, no absorbentes, antiderrapantes y resistentes al uso diario, ácidos, solventes y los efectos adversos de detergentes, desinfectantes, heces y orina. (33) (4) (40) (2)

Dichos pisos deben ser capaces de soportar los estantes, el equipo y los artículos almacenados sin que tengan ranuras, grietas u hoyos que permitan la acumulación de suciedad y sirvan como guarida a artrópodos o a microorganismos. (33) (4) (40) (2)

Dependiendo de las funciones realizadas en determinadas áreas específicas, los materiales del piso se recomienda sean monolíticos o deberían tener un número mínimo de uniones; algunos materiales que han probado ser satisfactorios son los agregados epóxicos, concreto de superficie lisa y dura y agregados especiales en base a caucho endurecido (33) (4) (40) (2)

Se puede necesitar una membrana continua a prueba de humedad; si se instalan umbrales en la entrada de un cuarto, estos deberán estar diseñados para permitir el paso conveniente del equipo. (4) Deben evitarse guardapolvos de madera y las uniones piso-pared, pared-pared y pared-techo deben ser redondeadas y todos los pisos deben contemplar desagües con declives de uno a tres centímetros por metro de pendiente. (4) (33)

1.3. - Paredes.

Las paredes deben estar libres de grietas, aperturas sin sellar de servicios públicos, o uniones imperfectas con las puertas, techos, pisos y rincones. Los materiales de superficie deberán ser resistentes a la fricción con detergentes, desinfectantes, al impacto del agua con alta presión e impermeables al igual que los pisos; además, deben estar protegidas del daño ocasionado por los equipos móviles. (2) (33) (40) (4)

1.4. - Techos.

Los techos deberán ser lisos, a prueba de humedad y sin uniones imperfectas. (4) (40) Los materiales de superficie deberán ser resistentes a la fricción con detergentes y desinfectantes (4). Los techos de yeso o planchas de yeso a prueba de incendios deberán estar sellados y terminados con una

pintura lavable y no se deben colocar tuberías de gas o de agua externamente ya que impiden su limpieza (2) (4) (33). Los techos formados por el piso de hormigón superior, son satisfactorios si se les ha aislado, sellado y pintado en forma debida (4). Generalmente, los techos suspendidos ó falsos que favorezcan formas de vida indeseables son inadecuados a menos que sean fabricados de materiales impermeables y libres de uniones imperfectas. (4) (33)

1.5.- Corredores o Pasillos.

Deberán ser lo suficientemente amplios como para facilitar el movimiento del personal y equipo. La experiencia ha demostrado que un ancho de 7 pies (2.10 m.) es práctico para los pasillos de la mayoría de las instalaciones (4) (2). También deberán ser fáciles de limpiar, ser resistentes al tráfico, las uniones de piso-pared-techo deberán ser curvas para facilitar su limpieza y deberán instalarse orillas, barandas ó parachoques para proteger a las paredes de todos los daños, y los rincones expuestos deberán ser reforzados con acero u otro material durable. (33) (2) (4)

1.6.- Puertas.

Las puertas deberán abrirse hacia los cuartos de los animales (2) (4), sin embargo, si es necesario que se abran hacia un corredor, deberá haber vestíbulos empotrados (4); las puertas de servicio deberán abrirse hacia ambos lados. (33)

Las puertas deberán ser metálicas y revestidas de materiales lavables y resistentes (33) (4). La experiencia ha demostrado que las puertas de por lo menos 42 pulgadas (1.07 m.) de ancho y 84 pulgadas (2.13 m.) de alto son apropiadas para el pasaje de estantes y equipo. (4) (40) (1)

Tales puertas deben encajar apretadamente en sus marcos y estar completamente selladas para impedir la entrada de microorganismos (2) (4) (40); para esto se recomienda la instalación de tiras o franjas autosellantes de aislamiento (2) (4). Las puertas deben estar equipadas con cerrojos y placas de protección y deberán ser de cierre automático. (4)

1.7.- Ventanas.

No se recomienda tener ventanas ni ojos de luz ó tragaluces para los cuartos de los animales, esto es debido a que pueden contribuir a variaciones inaceptables sobre ciertas características ambientales internas tales como la temperatura, humedad relativa, ruidos y el fotoperíodo (4) (1). Sin embargo, si se permiten ventanas internas hacia los cuartos por ser necesarias para las supervisiones. (33)

1.8.- Mesas de trabajo.

Deben ser elaboradas preferentemente de un material impermeable, resistente, durable, de fácil lavado y desinfección y de fácil desplazamiento (33). El material que más se recomienda es el acero inoxidable y las medidas dependerán de las dimensiones de los pasillos y puertas. (29)

1.9. - Equipo.

Se considera equipo a todos los aparatos, utensilios y materiales que no son parte integral de la construcción del bioterio y que se utilizan para la atención rutinaria y el mantenimiento del edificio (31). Este debe ser solicitado de acuerdo a la especie y a la finalidad; como concepto fundamental debe ser fácil de asear y de desinfectar, prefiriéndose los manufacturados con material inoxidable (33). A continuación se enlistará el equipo que se considera para el mantenimiento de un bioterio:

- Autoclave de doble puerta: La esterilización por medio del autoclave es la más recomendable ya que por esta se pueden esterilizar jaulas, estantes, equipo en general, alimento, material de cama y muchas otras cosas que se usan en la atención rutinaria de los bioterios (35). El autoclave se utiliza como una barrera ideal para los animales ya que una puerta abre hacia el material lavado y otra hacia el área limpia. (32)

- Bebederos: Hay tres tipos de bebederos y son:

a) Frascos invertidos ajustados que presentan un liberador ó chupón de agua, son muy utilizados para los roedores (33). El liberador o tubo chupón está hecho de acero inoxidable, aunque también puede ser de vidrio.

b) Los bebederos tipo tazón o copa están hechos de acero inoxidable ó de porcelana, en el caso de roedores han caído en desuso porque los animales los deterioran o los rompen, presentan problemas al lavarlos y hay dispersión de agua en la cama, además de su elevado costo. (37)

c) Los bebederos automáticos son usados cuando se mantienen grandes cantidades de animales (9); en este sistema la tubería con válvulas de salida para cada jaula están montadas sobre cada anaquel ó estante.

El liberador de agua debe ser de un tipo que pueda activarse por los animales. Este tipo de bebederos hacen posible un considerable ahorro de las labores cuando se mantiene un número grande de animales como en el caso de los roedores. Sin embargo estos bebederos deben revisarse frecuentemente ya que las válvulas pueden fallar y disminuir el aporte de agua o pueden presentar fugas ó goteras. (22)

También debe tenerse especial cuidado en el aspecto sanitario de la fuente de agua, en el tanque de distribución de las tuberías y en cada válvula. Si una válvula liberadora en una jaula funciona mal y en esta jaula se encuentran animales enfermos, se puede transmitir la enfermedad a muchas jaulas. A veces el mantenimiento y monitoreo microbiológico del sistema resulta tan costoso y problemático que se pierden las ventajas señaladas anteriormente.

- Comederos: Para roedores se utilizan cestos de metal donde por gravedad baja el alimento para que los animales tengan acceso a él. Los cestos están colocados fuera de la jaula pero también tienen comunicación con el interior de la misma donde se alojan los animales. (32)

Los comederos también pueden estar integrados en la tapa

de las jaulas, la tapa es una reja que tiene dobleces que constituyen el espacio para sostener el alimento. (37)

- Clorinator de agua: Este aparato facilita el tratamiento con cloro para la sanitización del agua de bebida de los animales. El aparato presenta un tanque colector; en este se regula el nivel de agua por medio de una válvula adicional que al ser activada cierra el aporte de agua y al depósito que suministra agua tratada. La válvula posterior vuelve a abrirse cuando cesa el aporte de agua dentro del tanque. (21)

- Carritos de metal: Estos facilitan el transporte de alimento, material de cama y otros accesorios para su distribución en las diferentes áreas del edificio. Se recomienda que sean de acero inoxidable; el tamaño es variable dependiendo de las medidas de los pasillos y puertas. (29)

- Bombas móviles de alta presión: De gran utilidad cuando se mantienen animales grandes, generalmente presenta la posibilidad de mezclar agua con detergentes. Este aparato además de utilizarse para lavar los cuartos de animales también sirve para lavar equipo y accesorios. (32)

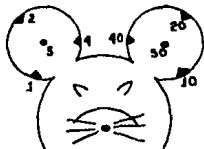
- Dispensador de agua móvil: En cuartos donde hay que llevar regularmente numerosos frascos, este dispensador provee un considerable ahorro de labores. Este aparato se utiliza principalmente cuando no existe un suministro automático de agua. (32)

- Tanque trompa germicida: Es una entrada para desinfectar material que pase hacia los cuartos de animales. El tanque está lleno de una solución germicida; está dividido por una sección vertical bajo la cual pasan los materiales para su desinfección cuando se sumergen en la solución. (32)

- Incinerador: Este debe colocarse cerca de los cuartos de animales para facilitar la reducción de basura, cadáveres, etc. a cenizas y así evitar su acumulación evitando posibles fuentes de infección. (32)

- Pinzas tatuadoras o tatuador eléctrico: Las pinzas se utilizan generalmente en conejos ó cobayos; el eléctrico se emplea en primates y está equipado con un transformador eléctrico de 115 volts AC-60Hz y 30 watts de salida, el cual produce un impulso eléctrico a través de un cable hasta un marcador manual compuesto a su vez de una bobina doble y una barra armada que sirve de soporte y guía de la aguja. (29)

- Pinzas para perforar orejas: También conocidas como mescadores, se utilizan principalmente en ratas y ratones para identificarlos por medio de cortes en las orejas siguiendo una clave que designa el número del animal de la siguiente manera: (32)



- Gabinete: Estos pueden ser de varias medidas; se recomienda que sean de metal y se utilizan para almacenar ó guardar instrumental y material estéril y no estéril, ropa, etc. (26)

1.10.- Fuerza motriz.

Debe hacerse la instalación en forma cuidadosa, teniendo cuidado de calcular bien el gasto para evitar recalentamiento e incendios.

Si la carga es mucha, debe considerarse instalación trifásica de 380 voltios y un sistema complementario de 220/250 voltios. Cada área debe tener bien dispuestos los toma corrientes a prueba de agua para proveer la fuerza necesaria para los equipos de norma y los optativos (de limpieza). (33)

1.11.- Iluminación (luz).

El sistema eléctrico debe ser seguro, proveer iluminación debida y contar con un número suficiente de enchufes, en cuartos donde se requieran, estos enchufes deberán estar localizados por lo menos a 1.5 m. del piso; donde se use agua para la limpieza, se deberán instalar enchufes a prueba de humedad. (4) (33)

Se sugiere la instalación de un sistema de iluminación que provea luz adecuada mientras el personal esté trabajando en los cuartos para animales pero que su intensidad no lastime a los animales. (4) (33) (40)

Las instalaciones de luz deben estar debidamente selladas para impedir el refugio de bichos, y deben estar montadas en la superficie ó bien empotradas en el techo (4) (40) (33). Se prefiere que se utilicen tubos fluorescentes para proveer de luz ya que ofrecen una iluminación uniformemente difusa y se pueden conseguir en una variedad de mecanismos. (4) (40) (33)

Deberá usarse un sistema de iluminación con control de tiempo automático para asegurar la existencia de un ciclo de luz diurno correcto y su funcionamiento deberá ser inspeccionado periódicamente (4). Debe existir un sistema de generación de electricidad de emergencia para poder cubrir la eventualidad de fallas eléctricas, de acuerdo a las necesidades totales de energía. (4) (33)

1.12.- Abastecimiento de agua.

Se debe contar con una fuente segura de abastecimiento de agua, como son cisternas y tinacos, que nos permitan el uso continuo de agua potable ya sea fría y/o caliente para cubrir todas las necesidades del bioterio. (33)

1.13.- Drenaje ó desagües.

Los desagües pueden no ser esenciales en todos los cuartos de animales, especialmente en aquellos que alojan roedores ya que el piso se puede limpiar con jergas con desinfectantes apropiados y secarse. (4)

Si se usan orificios de desagüe en el piso, éste deberá tener un declive y las trampas de desagüe estarán llenas de

agua. Para impedir humedad alta, el desagüe deberá permitir la remoción rápida del agua y el secado de superficies. Las tuberías del desagüe deberán tener por lo menos 10.2 cm. de diámetro; se puede utilizar también un depósito con válvula de sumidero porosa en el desagüe para separar los desperdicios sólidos. Todas las cañerías de desagüe deberán tener extensiones cortas hacia la tubería principal ó estar inclinadas desde su apertura. (4) (33)

Cuando los desagües no estén en uso, deberán estar cubiertos y sellados para prevenir el derrame reverso de gases cloacales y otros contaminantes. Se recomienda el uso de cubiertas de desagüe que se puedan cerrar con cerrojo para prevenir el uso de desagües para la disposición de materiales cuya limpieza y remoción deba efectuarse por otros medios. (4) (33)

1.14. - Lavaderos.

Todas las salas deben estar provistas de lavaderos para las labores de aseo de rutina, aparte de la sala de lavado, que tendrá instalaciones de acuerdo al tamaño del bioterio. (33)

1.15. - Aire acondicionado.

Los animales de laboratorio que se crían en grandes cantidades requieren estar aislados, por razones sanitarias, de otros animales. Esto ha obligado a proporcionar un sistema de ventilación artificial con el objeto de controlar los posibles microorganismos que puedan estar suspendidos en el aire y también para evitar la entrada de pájaros, artrópodos, etc., a través de las ventanas. El más sofisticado de estos sistemas regula el aire que entra en cuanto a su contenido de partículas en suspensión, temperatura y humedad.

El aire debe salir a través de filtros absolutos para evitar mandar a la atmósfera posibles agentes patógenos. Este aire (regulado en temperatura y humedad) puede recircularse continuamente (30). Este sistema es muy complejo ya que provee uniformidad de la temperatura, humedad, circulación de aire, cambios de aire por hora, presión de aire y la filtración de partículas de materia y microorganismos (31). La provisión de aire aunada a la ventilación, sirve para la eliminación de exceso de calor, humedad y olores desagradables.

DD.- ACONDICIONAMIENTO AMBIENTAL

Intimamente relacionadas con los aspectos sanitarios están las condiciones ambientales de los animales de experimentación, dado que muchos pormenores asociados a este tema deben ser contemplados en la construcción. (34)

Con frecuencia este aspecto se descuida, si no en la programación, por lo menos en la construcción, ya que significa un gasto muy alto, alrededor de un 30% del costo de la construcción, y en nuestro país algo más por no estar disponibles en el comercio los aparatos y dispositivos. (33)

Todo ser vivo, hasta el más rudimentario, requiere de

condiciones bióticas adecuadas a sus funciones vitales, con tanto mayor razón animales más diferenciados quienes requieren un hábitat más complejo para desarrollar todo su potencial genético. (2) (33)

Indudablemente todos los animales pueden adaptarse con mayor ó menor facilidad a condiciones adversas a su bienestar pero, sin embargo, en este caso se tratará de animales de experimentación que no solo deben multiplicarse, sino que deben estar en condiciones de ambiente comparables y estables para así considerar válida una prueba sin que juegue un papel importante el error de interpretación. (2) (33)

Un medio ambiente desfavorable puede colocar a los animales en condiciones de stress, falseando muchos de los resultados en experimentación. Por otro lado es necesario considerar que, las condiciones que no son gratas para el personal, menos lo serán para los animales, sin considerar que el personal a cargo cumplirá su trabajo en forma deficiente. (2) (33)

MICRO Y MACROAMBIENTE.

El microambiente de un animal se define como el ambiente físico que lo rodea en forma inmediata; por ejemplo, la temperatura y humedad en la jaula ó encierro primario. Las condiciones físicas en el cuarto ó encierro secundario constituyen el macroambiente. Se sabe desde hace muchos años que hay diferencias entre estos dos ambientes ya que la temperatura, humedad y concentraciones de gases tales como el dióxido de carbono y el amoníaco son más altas en las jaulas (a menos que sean ventiladas individualmente) que el cuarto circundante.

Es bueno recordar que dentro de la caja la temperatura puede aumentar entre 1 y 2 grados centígrados y la humedad relativa entre el 5 y 10%. (24)

La magnitud de las diferencias micro y macroambientales está influenciada por el diseño de la jaula. Algunos investigadores han estudiado la relación de las condiciones microambientales con las relaciones fisiológicas y el estado de salud de los animales; algunos han demostrado que la exposición experimental de los roedores a temperaturas, humedad y concentraciones de amoníaco elevadas puede aumentar su susceptibilidad a los agentes infecciosos, tóxicos y a otros peligrosos; por lo tanto, debería reconocerse a sí mismo que las condiciones microambientales pueden afectar los resultados de la investigación. (4)

Por todo lo planteado, es necesario estudiar cuidadosamente los factores más importantes entre los que se encuentran:

2.1. - Temperatura.

En lo que hace a la temperatura, los mamíferos son homeotermos, o sea, regulan la temperatura corporal dentro de márgenes limitados, con una periodicidad circadiana. La mayoría de los animales usa el sistema respiratorio superior para eliminar calor por evaporación. (34)

La regulación de la temperatura es un balance entre producción y eliminación de calor; esto se alcanza hasta cierto punto por los ajustes autónomos del flujo sanguíneo en piel, pérdida de calor por evaporación ó producción de calor. Mucho más importantes son los ajustes comportamentales y metabólicos, en especial este último porque afecta a todas las funciones relacionadas con el metabolismo. El animal tiene que ambientarse a condiciones variables, el establecimiento de nuevos valores básicos para muchos factores pueden influir sobre los resultados experimentales. (34)

La temperatura debe ser estable y no debe existir variación significativa entre el día y la noche. Todo equipo que proporcione calor no debe producir gases tóxicos ni desecar en exceso el ambiente. (33)

La temperatura no puede ir en detrimento de los otros factores, es decir, no debe mantenerse la temperatura a expensas de impedir una buena ventilación ó de bajar en exceso la humedad relativa. Es necesario hacer presente además que, en lo posible, los animales que se entregan deben ser mantenidos en condiciones similares para evitar cambios bruscos. (33)

La temperatura óptima para el alojamiento de los animales se encuentra generalmente dentro de la zona de termoneutralidad (rango ambiental dentro del cual se mantiene la temperatura corporal con un mínimo de actividad metabólica y el consumo de oxígeno es mínimo y virtualmente independiente de los cambios de la temperatura ambiente) (4) (2); dentro de esta zona un animal no necesita mecanismos físicos ó químicos para controlar la producción ó pérdida de calor, a temperaturas inmediatamente superiores la tasa metabólica aumenta, sin embargo, el animal logra evitar el recalentamiento por medio de la pérdida de calor por evaporación. (4)

La experiencia ha demostrado que para un desarrollo óptimo, comodidad, reactividad y adaptabilidad, los rangos recomendados para roedores van desde 18 a 26 grados centígrados (4) y reduciéndose a 21 a 26 grados centígrados (24), 20 a 24 grados centígrados (2) (33) e incluso hasta 20 a 23 grados centígrados (34); así los roedores son capaces de realizar una gran adaptación de comportamiento y precisan de poca adaptación metabólica, aunque esto no depende de la edad (34). Conviene recordar que el microambiente generalmente está un grado centígrado por encima del macroambiente. (22)

2.2 Ventilación.

El propósito de la ventilación es proveer oxígeno y poder eliminar el exceso de calor causado por la respiración animal, luces y equipo; diluir la concentración de contaminantes gaseosos y de partículas; y controlar los efectos de la infiltración y exfiltración (2) (4). La calidad del microambiente animal está determinada por la efectividad del sistema de ventilación para mantener condiciones térmicas aceptables y controlar los elementos contaminantes dentro del encierro primario. (4)

Así como para una habitación normal donde viven seres humanos se requieren seis cambios del 100% de aire fresco por hora, considerando que el hombre no permanece junto a sus excretas ni a sus alimentos, con mayor razón deberá prestarse importancia a este aspecto en un bioterio donde conviven miles de animales que están respirando con una frecuencia mayor, su metabolismo es más acelerado y conviven con sus excretas y sus alimentos; de allí que deba considerarse una ventilación que asegure entre 15 y 20 cambios del 100% del aire fresco por hora (2) (33), ó como mínimo de 10 a 15 cambios. (24)

También se menciona que las pautas para la ventilación comprendidas entre 10 y 15 cambios del 100% del aire por hora parecen proveer un nivel adecuado de ventilación para las instalaciones de animales, aunque en los últimos años han sido criticadas por el uso excesivo de energía y basarse principalmente en el objetivo de mantener los olores por debajo del nivel indeseable de tolerancia humana. (4)

El aire de las instalaciones animales no debería ser recirculable a menos que se hayan eliminado los contaminantes de partículas y gases tóxicos. El tratamiento del aire es a menudo ineficaz en las instalaciones animales debido a un mantenimiento propio ó insuficiente del sistema; si se utilizan los sistemas recirculantes u otros mecanismos de recuperación de la energía, el sistema deberá ser mantenido cuidadosamente. (4)

Debe tenerse presente que ventilar no significa crear corrientes de aire (33); en el extranjero se utilizan aparatos de aire filtrado, enfriado, deshumedecido y después calentado a la temperatura ideal e inyectado a las salas a baja presión. (33)

Debe considerarse también el control de la presión relativa del aire en áreas de alojamiento de animales y servicio. Por ejemplo, las áreas para cuarentena, aislamiento, equipo sucio, uso de materiales biopeligrosos y vivienda para primates no humanos deberían mantenerse bajo presión relativa negativa por medio del tratamiento apropiado del aire de escape, mientras que el equipo limpio y las áreas de vivienda animal libres de elementos patógenos deberían mantenerse bajo presión relativa positiva. (4)

2.3. - Iluminación (fotoperiodo).

Con referencia a la luz, debemos recordar que los roedores de laboratorio son animales de vida nocturna y son rápidamente cegados por la luz brillante pero poseen buena vista a bajas intensidades (34). La luz, a través de las vías neuroendócrinas, actúa como estimulador y sincronizador de funciones rítmicas, lo que puede modificar la sensibilidad a los estímulos externos (34); esta estimulación sobre los fotoreceptores es responsable de la fotoperiodicidad y regula los ritmos circadianos; siendo el principal efecto del periodo luz-obscuridad reflejado sobre la ciclicidad reproductiva. (2)

La iluminación deberá ser difundida uniformemente a través

de todas las instalaciones animales y proveer suficiente iluminación para ayudar a mantener buenas prácticas de mantenimiento de viviendas, inspección adecuada de los animales, su bienestar y las condiciones de seguridad de trabajo para el personal. (4)

La iluminación puede proveerse de dos formas básicas:

- NATURAL: Proporcionada mediante ventanas, tiene varias desventajas como son la dificultad para la regulación de la temperatura y la dificultad para el control de los fotoperiodos (cantidad de horas-luz proporcionadas en relación con las horas de oscuridad dentro de un ciclo de 24 horas "período circadiano"). (2)

- ARTIFICIAL: Es mucho más recomendable ya que no tiene las desventajas mencionadas, se prefiere que sea la luz "fría" proporcionada por tubos fluorescentes tipo "luz de día". (2) (34)

Aunque no existen datos muy precisos con respecto a la intensidad de luz necesaria para las salas de animales, se han recomendado niveles de 30 bujías/pie cuadrado (4), aunque hay otras recomendaciones que varían como son 40.75 bujías/pie cuadrado (33), e incluso en otras unidades como 300 lux (34) y 807-1345 lumens/metro (2) ó solo 100 lúmenes (24); (cabe señalar que un lux es equivalente a un lumen/metro cuadrado).

Se debe tener en cuenta que la intensidad luminosa dentro de las cajas transparentes puede variar 80 veces entre el estante superior y el inferior, lo que exige tener en cuenta este factor experimental para evitar vicios en los resultados (34). En cuanto al tiempo de horas/luz también existen diferentes datos como son 10-14 horas según la especie animal (2), aunque para ratones se aconsejan 12 horas luz y 12 horas oscuridad (34) (24) (22), a una altura de un metro del suelo para evitar variaciones entre los anaqueles. (34) (4)

La provisión de controles de intensidad variables de luz es un medio aceptable de asegurar que la intensidad de las luces sea consistente con las necesidades de los animales y el personal que trabaja en los cuartos de animales y en la conservación de la energía y el funcionamiento del medidor debería ser revisado periódicamente para asegurar que el ciclo sea apropiado. (4)

2.4. - Ruidos.

El ruido lo podemos definir como un sonido no deseado, típico causante de stress que posee dos componentes fundamentales: intensidad y frecuencia (34). Muchos animales de laboratorio pueden oír frecuencias consideradas ultrasónicas para el hombre; cualquier aparato aparentemente silencioso puede estar emitiendo en altas frecuencias y así interferir en la producción y amantamiento ó bien fomentar el canibalismo. (34)

El stress por el ruido desencadena activación neuronal y endócrina que produce alteraciones en la presión arterial y en los niveles sanguíneos de corticoides, variaciones suprarrenales, etc. Está en discusión el posible beneficio ó

perjuicio de la música funcional ó de un generador de ruidos variables para actuar como tampón frente a otros repentinos. (34)

El ruido de los animales y de las actividades del cuidado de los mismos es inherente al buen funcionamiento de una instalación para animales, y el control del ruido deberá considerarse en el diseño de la instalación; la separación de las áreas para humanos y las de animales es la mejor forma de minimizar las molestias al personal causadas por los sonidos de los animales y por el cuidado rutinario de los mismos. (4)

En cuanto a los efectos causados se menciona que elevaciones por arriba de los 160 decibeles causan daños mecánicos al oído, dolor a 140 decibeles y signos de lesiones en oído medio a una exposición prolongada de 100 decibeles (2); por encima de 95 decibeles causa daños irreversibles en el oído interno y un defecto de audición permanente. (34)

Antes se mencionaba como adecuado un nivel de ruido no mayor de 85 decibeles (29), pero diversos estudios mostraron que una exposición continua a estos niveles acústicos pueden tener efectos auditivos y no auditivos adversos, inclusive eosinopenia, aumento de peso de suprarrenales y reducción de la fertilidad en roedores y aumento de la presión sanguínea en primates no humanos (4); manejándose por lo tanto un límite máximo de ruido en el bioterio de 60 decibeles (34). Además también se ha observado que el ruido en exceso puede causar alteraciones llegando a presentar incluso convulsiones como resultado de un repentino ruido agudo, como el de una campana. Estos ataques se conocen como colapsos audiogénicos y algunas líneas de ratones, tales como la DBA/2 son más propensos a estos colapsos que otros. (24)

2.5.- Humedad relativa.

Generalmente la humedad relativa se controla al mismo tiempo que la temperatura mediante la elección de la caja ó jaula apropiada. El alojamiento tipo caja predispone al mantenimiento de humedad relativamente alta, sobre todo cuando se utiliza viruta como cama. Las cajas con filtros en las tapas controlan adecuadamente el microambiente, aunque también presentan un mayor grado de condensación de vapor de agua incrementándose así la humedad interna. (19)

En este renglón existe un poco de variabilidad en los criterios respecto al porcentaje óptimo de humedad ya que se mencionan porcentajes de 50 a 80% (16), 40 a 70% (24) (4), 50 a 60% (19) (2) y más exacto de un 50% (17).

000.- ALOJAMIENTO PARA RATONES

Los animales de laboratorio son originados en especies silvestres que el hombre cautivo, domesticó, y/o adaptó para fines particulares. Tomando como base esta premisa es necesario aceptar que de un estado silvestre, vale decir, libres, adaptado a su ambiente, con una estructura social particular conveniente a la defensa de su especie, son

capturados, sometidos a cautiverio y a una manipulación extraña a su normal manera de actuar. (33)

Esto necesariamente trae consigo una reacción natural, en la cual solamente sobreviven aquellos individuos mejor dotados para aceptar el cambio ó, en su defecto, donde el hombre con acierto logra respetar y/o acondicionar con ambiente más ó menos similar al natural. (33)

El sistema de enjaulamiento ó alojamiento es uno de los elementos más importantes del ambiente físico y social de los animales de investigación. Deberá ser diseñado cuidadosamente para facilitar el bienestar del animal, reunir los requisitos de la investigación y minimizar las variables experimentales. El sistema de alojamiento debe (4):

- a) Proveer espacio que sea adecuado, permita libertad de movimiento y reajustes normales de postura, y que tenga un sitio de descanso apropiado a la especie.
- b) Proveer un ambiente comfortable.
- c) Proveer un espacio cerrado a prueba de fuga que recluya a los animales en forma segura.
- d) Proveer fácil acceso al alimento y agua.
- e) Proveer ventilación adecuada.
- f) Estar de acuerdo con las necesidades biológicas de los animales, por ejemplo, mantenimiento de la temperatura del cuerpo, permitirles orinar y defecar, y, si es apropiado, reproducirse.
- g) Mantener a los animales secos y limpios, de acuerdo a los requisitos de la especie.
- h) Evitar la restricción física innecesaria.
- i) Proteger a los animales de peligros conocidos.

Los sistemas de enjaulamiento deberían facilitar la investigación y al mismo tiempo mantener la buena salud de los animales; deberán ser construidos con materiales fuertes y duraderos, y diseñados para minimizar el paso de las infecciones a las unidades adyacentes. (4)

Pudiera decirse que, dentro de las especies animales utilizadas en laboratorios, hay tanto animales domésticos (gallinas, ovejas, perros, conejos, etc.) como animales no domesticados pero cautivos (ratas, ratones, monos, etc.). Tanto unos como otros son sometidos a distinta manipulación ó manejo según si el hombre la mantiene ó multiplica en sistema de libertad restringida ó en confinamiento ó cautiverio. (33)

En un sistema de libertad restringida, el animal conserva gran parte de sus costumbres naturales, ya que es libre para moverse, buscar su alimento, conservar sus costumbres sociales y ubicarse donde mejor le acomode. Este sistema es el que comúnmente se usa con los animales domésticos no sometidos a una explotación intensiva ó con aquellos animales silvestres restringidos y protegidos por el hombre. (33)

En el caso de los animales de laboratorio solamente es posible usar el sistema de cautiverio ó de explotación intensiva, vale decir, se les somete a un área restringida en exceso, donde apenas puede realizar sus movimientos, donde el hombre sólo con extender su mano puede coger, capturar y

utilizar, mediante métodos de contención adecuada, al animal en cuestión. (33)

En estas condiciones encontraremos, en el caso de animales pequeños y no agresivos, colonias numerosas en áreas pequeñas con un manejo extraño a su particular modo de vida, que causan alteraciones a los animales como son (33):

- 1) Se obliga al animal a convivir en un espacio pequeño con sus alimentos y excretas.
- 2) Se impone una convivencia entre animales de un sexo, ó distinto sexo, no por su propia elección, sino por azar ó por voluntad del hombre.
- 3) Se le impone una alimentación extraña a la que habitualmente consume en el estado de libertad.
- 4) Se le impone un régimen de iluminación y climático adecuado por el hombre y no siempre por el de su hábitat normal.
- 5) Se encuentra un gran número de animales en un área muy restringida que, con el stress producido por todas estas alteraciones, lo exponen a desarrollar cuadros de patología infectocontagiosa que en su estado de libertad no contrae.

Es necesario plantear estos conceptos con una base general para definir muy bien el quehacer antes de proporcionar una receta standard sobre la forma de confinar los animales y manipularlos. Para confinar es conveniente llegar a un justo equilibrio entre la comodidad y la economía para el hombre que las utiliza, por un lado; y las necesidades biológicas y estructura social de los animales, por el otro. (33)

Se deben observar básicamente tres puntos para proveer de esta condiciones a los animales:

3.1. - Jaulas.

Existen varios tipos de jaulas para mantener en cautiverio a los ratones; el estilo más común es el llamado "caja de zapato". Estas pueden ser de metal, acrílico ó policarbonato; otras son suspendidas con el frente y piso de malla, colgadas de un anaquel y por debajo tienen una charola para el material de cama sobre el siguiente anaquel, el anaquel superior actúa como tapa y la tapadera de la caja impide la salida de los ratones. Estas cajas suspendidas hechas de malla facilitan la higienización pero son inadecuadas para la reproducción ya que las crías se caen a través de la malla. (24)

Las jaulas deberán reunir los siguientes requisitos (33):

- 1) Material durable a prueba de destrucción tanto por parte de los animales como del operador.
- 2) Que sea capaz de mantener por largo tiempo su apariencia original sin deformaciones ni alteraciones del material (plásticos resistentes a ácidos y álcalis, material inoxidable, etc.)
- 3) A prueba de fugas de animales pero con acceso fácil al operador.
- 4) Economía en cuanto a costo inicial.
- 5) Que proporcionen comodidad conveniente a los animales.
- 6) De acuerdo con las finalidades a que está destinada, es decir, que los animales estarán en reproducción, selección ó

serán sometidos permanentemente a manipulación, pruebas de metabolismo, etc.

7) Estandarización del equipo, por lo tanto facilidad para renovarlo ó reponer sus accesorios.

8) Economía de espacio, movilidad y plasticidad (sistemas modulares).

9) Facilidades para observar a los animales.

10) Facilidad de limpieza, lavado y esterilización.

La medida de las cajas ó jaulas dependerá de la función, las cajas grandes de ratón se usan para agrupar de 20 a 30 animales, las hembras con camada deberán tener 322.6 cm cuadrados de área de piso, cada adulto deberá tener 96.7 cm cuadrados del área de piso.

(24)

Como con la caja, también hay diferentes tipos de tapas, éstas usualmente tienen una depresión pronunciada que sirve como comedero y un lugar aparte para la botella de agua. Las hay ranuradas ó perforadas para proveer ventilación e impedir la entrada de luz; otras cuentan con un filtro y se usan comúnmente siendo efectivas para prevenir la entrada aérea de agentes infecciosos; se fabrican de diferentes materiales y en diferentes modelos como son los de superficie amplia para facilitar el recambio de aire y/o con ventanilla plástica para permitir la observación del alimento y el agua. (24)

3.2.- Cama.

Se entiende por cama el uso de algún material aislante que cumple finalidades muy precisas que son servir como aislante y evitar el contacto directo del animal con la jaula disminuyendo las posibilidades de pérdida de calor; el constituir un absorbente y diluyente de las excretas disminuyendo las posibilidades de infección ó de infestación (33), además de que algunas especies la requieren para hacer su nido. (34) (24)

La cama puede estar constituida por diversos materiales, tanto naturales como sintéticos, siempre que reúnan las condiciones de ser aislantes y absorbentes (24) (34) (33) (4). Esta debe ser renovada con cierta periodicidad, dependiendo de:

- Concentración de animales.
- Acondicionamiento climático.
- Metabolismo del animal.

El material usado deberá ser de difícil ingestión por los animales y deberá utilizarse en cantidades suficientes como para mantener secos a los animales entre los cambios de jaula, sin entrar en contacto con tubos de irrigación (4) (24). La cama, especialmente las contruidas por materiales naturales, es usada frecuentemente en sus lugares de origen, como guaridas de animales silvestres pequeños (ratones, ratas, etc.); ya que en los aserraderos la viruta suele estar depositada por grandes períodos expuesta a contaminarse con huevos de parásitos ó bacterias. Este último problema puede ser eliminado si antes del ingreso al bioterio, el material es debidamente desinfectado y esterilizado; por lo que es importante mantener constante los materiales usados para los lechos y tratarlos

para evitar, de esta manera, efectos indeseables sobre los resultados experimentales (34) (33) (24), y deberán ser almacenados fuera del piso en paletas, estantes ó carros. (4)

Los lechos manufacturados con hidrocarburos aromáticos de cedro y de pino pueden inducir la biosíntesis de las enzimas microsomas hepáticas (4); además los árboles tratados con insecticidas, fungicidas, etc., pueden ofrecer viruta contaminada con esos productos (34); por lo tanto, tales lechos podrían ser poco apropiados para su uso en algunos experimentos. (4)

3.3.- Espacio vital.

Este es un aspecto muy importante para el manejo adecuado de los animales para laboratorio, dado que muchos de los conflictos sociales que se presentan son el resultado de un espacio vital deficiente (2). Siempre es conveniente tener presente que todo animal requiere de un espacio para desempeñar sus funciones biológicas, el desconocerlo significaría recargar el ambiente y provocar luchas entre ellos (33); además, el espacio vital también influye en las condiciones de higiene y salud de los animales, ya que puede facilitar ó restringir la transmisión de enfermedades (19). Para el ratón se ha observado que este espacio varia de acuerdo al peso de cada animal, las siguientes recomendaciones se basan en la mejor información disponible y actualizada con respecto a los espacios razonables para el alojamiento de los animales destinados a experimentación (2) (36) (19):

ESPECIE	PESO CORPORAL	AREA DE PISO POR ANIMAL	ALTURA
R	Hasta 10 grs.	39 cm ²	12.7 cm.
A	De 10-15 grs.	52 cm ²	12.7 cm.
T	De 16-25 grs.	77 cm ²	12.7 cm.
O	Más de 25 grs.	97 cm ²	12.7 cm
B			

IV.- ANIMALES DE LABORATORIO.

A nivel internacional los animales se clasifican de acuerdo con su carga parasitológica, bacteriológica, micológica y viral. El "Laboratory Animals Center" de Inglaterra (L.A.C.) delineó una clasificación que abarca cinco categorías ó "estrellas", definiendo para cada una de la lista de organismos que deben estar ausentes. (34)

- En otros medios se usa una clasificación más simple (34):
- Animales convencionales (C) (categorías LAC 1 y 2).
 - Animales libres de gérmenes patógenos específicos (LGPE) (categorías LAC 3 y 4).
 - Animales libres de gérmenes (LG) (categoría LAC 5).

Se considera actualmente que los animales convencionales son solo útiles para la enseñanza de las ciencias biológicas y para experiencias de corta duración, en tanto que los LGPE son los indicados para las experiencias de larga duración como los estudios toxicológicos preclínicos pues no están asociados a gérmenes que puedan causar enfermedad durante la experiencia; los organismos patógenos son eliminados por una cesárea aséptica que constituye el comienzo de animales totalmente libres de gérmenes mantenidos en aisladores. (34)

Existe otra clasificación que también se basa en la condición microbiológica y es la siguiente: (33)

CLASIFICACION

CRITERIO

Animal axénico

Obtenido por histerectomía; mantenido con técnicas libres de gérmenes (germ free).

Animal
Gnotobiótico

Como el anterior, pero pueden -- presentar algunas formas de vida no patógenas y en muy escasa cantidad.

Animal asociado a
flora microbiana
definida

Es un animal axénico al que intencionalmente se le permite la existencia de uno ó más tipos de microorganismos definidos.

Animal mantenido en
barreras sanitarias

Es un animal de flora microbiana definida sacado del aislamiento original y mantenido en ambientes mantenidos con barreras.

Animal monitorizado

Animal mantenido en barreras sanitarias no rigurosas pero que -- demuestra por contacto con animales centinela en pruebas seriadas, estar libre de patógenos de interés.

Animal convencional

Animal con microflora no conocida ni controlada, generalmente -- son mantenidos en condiciones no controladas.

4.1. - Definición.

El término animal de laboratorio normalmente se emplea para describir cualquier animal usado en la investigación científica y se puede definir como un sujeto seleccionado en base a sus características específicas por su adecuación para lograr un propósito determinado, con una definición genética y status de salud y nutricional conocidos, criado y mantenido bajo condiciones medio ambientales controladas y durante este proceso modificado ó no, ligera ó profundamente para lograr su

propósito, el cual siempre está enfocado al avance del conocimiento científico para la salud y el bienestar del hombre. (20)

4.2.- Especies producidas en los bioterios.

Actualmente es muy amplia la variedad de especies que son utilizadas como animales de laboratorio ó experimentales debido principalmente a las diversas necesidades de los investigadores, ya que es necesario buscar a los animales cuyas características se apeguen lo más posible a dichos requerimientos científicos. Las especies más comúnmente empleadas son las siguientes:

- a) Primates.
- b) Perro.
- c) Gato.
- d) Rata.
- e) Cobayo.
- f) Conejo.
- g) Hamster.
- h) Rana.
- i) Pollo.
- j) Ratón.

a) Primates.

En el lenguaje diario puede ser llamado "mono", el nombre científico del mono rhesus (el más usado como animal de laboratorio) es Macaca mulata, los primates constituyen un orden dentro de los mamíferos y pueden ser divididos en tres grupos:

- Humanos.
- Monos superiores e inferiores.
- Lemures, periodicticos y otras formas.

Los monos superiores no tienen cola y se asemejan mucho al hombre, los inferiores son similares a los anteriores pero tienen cola. Antes de ser usados para propósitos experimentales deberán ser sometidos a la prueba de la tuberculina, estudiados para detectar la presencia de patógenos (parásitos, salmonellas, shigellas, etc.) y recibir el tratamiento terapéutico y profiláctico causado por la captura, viaje y además se acostumbren a las dietas y manejo de laboratorio. (37) (25)

b) Perro (Canis familiaris)

Desde tiempos lejanos (siglo XVII), el perro ha sido empleado para procedimientos experimentales en el estudio de la fisiología, farmacología y cirugía. En épocas más recientes ha sido utilizado en estudios de nutrición, comportamiento y microbiología. Dos de las grandes ventajas del perro como animal experimental son la gran variación de tamaño y su naturaleza amistosa y obediente. (37) (25)

c) Gato (Felis catus)

Han sido utilizados estos animales como especímenes de

experimentación en el laboratorio desde 1881. Son usados en estudios de comportamiento a largo plazo y en estudios del sistema nervioso central. Los anatomistas, fisiólogos y farmacólogos son los principales investigadores que los emplean. (37) (25)

e) Cobayo (Cavia Porcellus)

En muchos aspectos este roedor rechoncho es el animal de laboratorio más atractivo. Excepcionalmente curioso, el cobayo investiga lo que sucede fuera de su jaula asomándose a través de las aberturas de ella, expresando interés por una amplia variedad de sonidos. Incapaz de encaramarse, puede saltar cortas distancias; su salto es principalmente vertical con una ocasional contorsión, esta actividad ocurre espontáneamente y bien puede ser una acción instintiva que el cobayo silvestre usaba para eludir animales rapaces.

El cobayo ha sido usado en un amplio rango de investigaciones como son las de tipo nutricional, farmacológico, alérgico, radiológico e inmunológico. Existen tres cepas básicas de cobayos:

- Inglés: De pelaje corto y liso, (la más usada).
- Abisinio: De pelaje largo.
- Peruano: De pelaje corto y revuelto.

El periodo de gestación de este animal tiene un promedio de 68 días, con un rango de 58 a 72 días, que es excepcionalmente largo para un roedor. A diferencia de la rata, ratón, hamster y conejo, el cobayo recién nacido es bien desarrollado, poseyendo un pelaje completo y pudiendo caminar y valerse por sí mismo.

El cobayo puede ser infectado fácilmente con el microbio de la tuberculosis humana y es, por cierto, el animal de elección para el diagnóstico de la enfermedad en el hombre. Otra infección que el cobayo comparte con el hombre es el escorbuto, enfermedad no infecciosa causada por una deficiencia de vitamina "C" en la dieta. (37) (25)

f) Conejo (Oryctolagus cuniculis)

El conejo es el único animal de laboratorio que también es producido para alimento humano; su uso en el laboratorio es principalmente para la preparación de antisuecos, para probar la toxicidad de drogas y productos biológicos y para algunas pruebas corrientes de diagnóstico.

Hay muchas cepas disponibles que van desde el pequeño Polish (peso adulto de 1.5 libras) hasta el Gigante de Flandes (peso adulto de 20 libras). Pese a ser estrechamente relacionados con las liebres, sus crías nacen ciegas, sordas y desvalidas, en contraste con las de éstas que son bien desarrolladas, pueden caminar, ver y oír a las pocas horas de nacidas. El conejo ha sido clasificado en el orden lagomorpha aunque es un animal que roe, y solo una pequeña diferencia técnica en su dentición valió para cambiarlo desde el orden roedores. El conejo alcanza la pubertad en una relación aproximada con el tamaño de la raza, las pequeñas maduran

sexualmente a los cuatro meses de edad, mientras que las grandes lo hacen a los seis meses.

Para obtener mejores resultados, el conejo no debe ser cruzado hasta dos meses después de alcanzar la pubertad; la ovulación ocurre de 10 a 12 horas después del cruzamiento, siendo única en relación a esto, la mayor parte de los expertos opinan que la coneja no tiene un ciclo estral regular. Existen dos buenas razones por las que el conejo no debe ser levantado por medio de las orejas, una es que pueden sufrir daño en el cartilago, y otra que el manipulador puede ser severamente rasguñado por las poderosas patas traseras del animal; la forma más segura de manejar un conejo es tomándolo cerca del cuerpo sujetando con una mano la piel de la nuca del animal y con la otra afirmando las extremidades posteriores. (37) (25)

g. Hamster.

Tres especies de hamster han sido usadas como animales de laboratorio:

- Dorado ó sirio (Mesocricetus auratus)
- Gris ó chino (Cricetus griseus)
- Negro ó europeo (Cricetus cricetus)

En este orden es como son populares como sujetos de experimentación. Los hamsters han sido usados en estudios de la fisiología de los vasos sanguíneos en razón de que las delgadas paredes vascularizadas de sus bolsas internas de la mejilla son fácilmente accesibles. El hamster chino ó gris tiene ventajas en estudios de este tipo sobre el dorado ó sirio; otros estudios donde el hamster ha jugado un papel importante son sobre citogénesis, genética, inmunogenética, hibernación, fisiología de la reproducción, enfermedades infecciosas y enfermedades parasitarias. (37) (25)

El ciclo estral regular es de cuatro días, siendo la indicación externa más obvia la secreción blanca, opaca y espesa del post-estro que se presenta en la mañana del segundo día; el día tres se caracteriza por una secreción serosa, y al primero por una descarga mucosa, ligera, translúcida y filamentososa que se transforma durante el día en la secreción mucosa característica del estro. Alcanza la pubertad a la temprana edad de un mes, sin embargo los cruzamientos deberán postergarse hasta que alcance una edad de siete semanas, siendo su período de gestación de 16 días. (37) (25)

n. Rana (Rana pipiens)

Este animal pertenece a la clase anfibia, al igual que los sapos y las salamandras; en la escala evolutiva los anfibios se encuentran colocados entre los peces y los reptiles, y son el primer grupo de los cordados que viven fuera del agua, tienen extremidades y pulmones y sus fosas nasales se abren en el interior de la cavidad bucal.

También tienen órganos de los sentidos que pueden funcionar ya sea dentro ó fuera del agua; se diferencian de los mamíferos en que tienen un corazón con tres compartimientos, glóbulos rojos nucleados, formación externa del nuevo individuo

y son de sangre fría (el término sangre fría es algo erróneo ya que la temperatura de los anfibios y reptiles depende del ambiente y no es fisiológicamente regulada). Las ranas tienen pulmones y por lo tanto su respiración es aérea, también respiran a través de la piel, la que debe mantenerse húmeda para una respiración cutánea normal.

Las ranas son usadas en estudios de fisiología y radiación (los animales de sangre fría son más resistentes a la radiación que los de sangre caliente), en el laboratorio clínico para pruebas de preñez y en aspectos de anatomía y muchos otros aspectos de la investigación y enseñanza biomédica. (37) (25)

o Pollo (Gallus domesticus).

Una de las principales industrias de este país es la industria avícola; una gran cantidad de tiempo, esfuerzo, dinero e investigación se ha invertido en el desarrollo de dos tipos básicos de pollo: las ponedoras y las productoras de carne.

La investigación biomédica se beneficia en esta lucha y competencia de la industria avícola porque ella determina un buen aporte de pollos sanos genéticamente definidos y a precios razonables, para ser usados en el laboratorio.

Los pollos, como todas las aves, pertenecen a la clase aves; ellos tienen plumas, corazón con cuatro compartimientos, células rojas nucleadas y pulmones. Las aves no orinan externamente, ya que los residuos nitrogenados en forma semisólida se filtran desde la sangre por los riñones y continúan por vía de los uréteres hacia la cloaca, desde donde son expulsados junto con las heces; la temperatura corporal del pollo es de 40.6 a 41.6 grados centígrados, ellos deben ser mantenidos con calefacción hasta que alcanzan seis semanas de edad. (37) (25)

4.3.- Características de ratones de laboratorio.

El ratón es el animal de laboratorio más extensamente usado; su pequeño tamaño, temprana pubertad (madurez sexual), fertilidad, corto período de gestación y relativamente alta posición evolutiva, lo hacen el animal de elección para muchos aspectos de investigación; es más, se usan tres veces más que la rata como mamífero de investigación. (24) (10)

Otros atributos que contribuyen a su popularidad como animales de investigación son su correcta caracterización y entendimiento anatómico, fisiológico y genético; su docilidad, fácil cuidado y manejo, costo bajo y corto período generacional. Es lo ideal por las técnicas de producción de animales libres de gérmenes y libres de patógenos, de tal modo que se pueden eliminar ó reducir las enfermedades como una variable. (24)

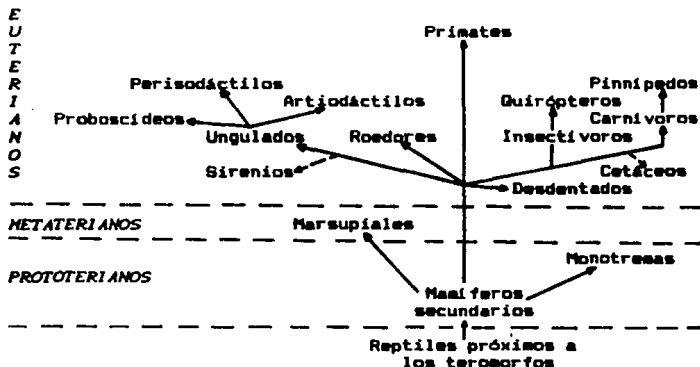
Una desventaja importante del ratón, es precisamente su pequeño tamaño que lo hace un sujeto difícil para cirugía u obtención de muestras voluminosas y mesurables. (24)

Los ratones se usan en un alto rango de investigaciones, pero son igualmente útiles para la investigación del cáncer

debido a su alta incidencia de tumores y su asociación de tipos específicos de tumores con ciertas líneas consanguíneas, además de que la histocompatibilidad dentro de las líneas consanguíneas facilita el trasplante de tumores; también son ampliamente usados en virología por ser susceptibles a muchos virus, especialmente cuando se les inyecta recién nacidos. Su expectativa de vida relativamente corta les hace útiles en investigaciones gerantológicas. (24) (10)

A) Clasificación taxonómica.

El ratón se encuentra localizado en la escala evolutiva de la manera que se representa en el siguiente esquema: (28)



Su clasificación general dentro del reino animal es la siguiente: (33) (16)

REINO: Animal
 PHYLUM: Chordata
 SUPHYLUM: Vertebrata
 CLASE: Mammalia
 ORDEN: Rodentia
 FAMILIA: Muridae
 GENERO: Mus
 ESPECIE: musculus

La familia muridae se distingue por la cola cubierta de escamas y con escasos pelos (6); los roedores son en general, pequeños animales de conducta viva, que se han adaptado a géneros de vida muy variados. En efecto, el orden de los roedores nos muestra cuan grande es la variedad de medios que puede emplear un ser vivo para escapar a las causas de

destrucción que tienden a diezmarlo; uno de los más generales y más eficaces es indiscutiblemente la prodigiosa fecundidad que muestra la mayoría de los animales pertenecientes a este orden. (28)

Los roedores son los más numerosos de todos los mamíferos, se cuentan más de 750 especies y están representados en todas las regiones zoológicas de la tierra; los muridos, son los más extendidos de todos, se encuentran distribuidos por todo el planeta y viven en cualquier agujero excavado en el suelo, en un árbol, etc; el género Mus no parece tener más que dos especies indígenas en Europa; el ratón (Mus musculus) y el ratón enano (Mus minutus); las otras especies, es decir, el musgafío (Mus sylvaticus), la rata negra (Mus rattus) y la rata turón (Mus decumanus), que casi la han suplantado en todas partes, son originarios de Asia y han seguido al hombre en todas sus emigraciones. (28)

a) Morfología.

Las características externas más notables del ratón son su larga cola, orejas erectas y redondas, ojos brillantes, nariz puntiaguda con largos bigotes ó bivrissas y sus cortas patas; tienen cinco dedos en cada extremidad pero el primero carece de una falange media y es muy pequeño, especialmente en la parte externa de la pata. (24)

Los roedores (como ya se mencionó) constituyen el orden más numeroso de mamíferos, generalmente de pequeñas dimensiones, principalmente plantígrados, pentadáctilos y con uñas falciformes (6). Su sistema dentario está muy especializado y en relación con esto, las sustancias vegetales (raíces, granos, frutas, ramas, semillas, etc.) de que se alimentan, son masticadas con movimiento de atrás hacia adelante de la mandíbula (28); está caracterizado por la presencia en cada maxilar de dos incisivos en cinkel, sin raíz, de crecimiento continuo, a los cuales se pueden añadir sobre el maxilar superior otros dos menores; carecen de caninos y a veces también de premolares, también molares con pliegues transversales en la corona. (6)

El sistema dentario se caracteriza: (28)

1o.- La forma de los incisivos y la reducción de su número; en general, no existen más de dos incisivos en cada mandíbula, pero son de una longitud enorme y encorvados; no presentan esmalte mas que en la cara anterior, así el diente se va desgastando mucho más rápido por delante que por detrás y está cortado en bisel sobre su superficie de desgaste, el cual es muy rápido por lo que para compensarlo, el crecimiento es continuo.

2o.- Los caninos faltan siempre, y un largo espacio desprovisto de dientes separa los incisivos de los molares.

3o.- Los molares tienen formas diferentes, según el grado de especialización alcanzado por la especie considerada; en los tipos primitivos son tuberculosos, su crecimiento es limitado y poseen tres raíces, pero en las formas más especializadas, están desprovistos de raíces, cerradas, la corona es

reemplazada por una superficie de desgaste con bandas de esmalte transversales que forman un rayo muy característico.

La fórmula dentaria es definitiva y puede escribirse $2(I\ 1/1, C\ 0/0, M\ 3/3)$ y la dentición de leche sólo es rudimentaria. (28) (24)

Los roedores se distinguen también por el notable desarrollo de los músculos masticadores y particularmente de los maseteros, que pasan por el canal infraorbitario, muy amplio en algunas familias como la de los *Miesticidos*, los *Cávidos*, etc. (6). La cabeza, y sobre todo el hocico, se alarga notablemente y el cóndilo mandibular, a menudo en forma de cilindro alargado paralelamente al plano de simetría, se desliza en una cavidad glenoidea en forma de ranura longitudinal. (28)

c) Anatomía.

Es un mamífero, lo que significa que las crías se forman en el interior de la hembra, nacen con cierto desarrollo y son amamantados; otras características anatómicas que comparte con otros mamíferos (incluyendo al hombre) son su sangre caliente, la presencia de pelo y el corazón dividido en cuatro compartimientos (Ver Fig. 1). (14)

El bazo está localizado al lado izquierdo y en los machos puede ser mayor que en las hembras en un 50%; tejido esplénico accesorio está frecuentemente embebido en el cercano páncreas y aunque puede estar bifurcado esto no es muy frecuente; la hematopoyesis extramedular se encuentra regularmente en la pulpa roja del bazo. (24)

El timo tiene una posición torácica, alcanza su tamaño máximo cerca de la madurez sexual (entre la 5ª y la 8ª semana de edad), produciéndose una rápida involución entre el día 35 al 85 de edad; la timectomía neonatal es practicada frecuentemente en investigaciones de inmunología. (24)

El tejido de grasa café se encuentra en varias partes en el ratón, las masas más prominentes se encuentran entre la escápula y son llamadas frecuentemente "glándulas de hibernación"; en los ratones adultos en condiciones de laboratorio la grasa café puede ser reemplazada por tejido adiposo regular. El tejido adiposo café está compuesto de células poligonales que contienen gotas en su citoplasma granulado; aparentemente la grasa café puede ser metabolizada para incrementar la producción de calor en respuesta a exposiciones a ambientes fríos. (24)

Ubicada en lo profundo de la órbita se encuentra una glándula en forma de herradura llamada glándula de Harderian; es de carácter tubuloalveolar y produce y excreta porfirina, los ductos excretores se abren en la base de la membrana nictitante. (24)

Existen dos pares de glándulas lacrimales en el ratón; la exorbital está localizada subcutáneamente y ventral anterior al oído y la intraorbital está hacia afuera del canto donde se une a los conductos excretores. (24)

La mayoría de los ratones tienen cinco pares de glándulas

mamarias, tres torácicas y dos abdominales, cada una se extiende lateralmente hasta la espalda y es por esta razón que podemos encontrar tumores mamarios en la espalda de los ratones. (24)

El estómago se divide en dos secciones, una de pared delgada no glandular en el lado izquierdo y la otra de pared gruesa ó glandular en la porción derecha (Ver Fig. 2). (24) (14)

El intestino delgado mide alrededor de 18 pulgadas de largo (45 ca.); el intestino grueso se compone de ciego, colon y recto, el ciego es un saco cerrado elongado con aberturas hacia el ileon y el colon; en animales libres de patógenos puede ser de paredes muy delgadas y muy elongado. (24)

Los pulmones tienen posición cardíaca ó post-caval y yacen contra el diafragma y a la izquierda de la línea media. (24)

La distribución y localización de los principales nódulos linfáticos, el timo y el bazo se representan en el siguiente esquema (Ver Fig. 3). (14)

En el macho, los testículos yacen en sacos escrotales a cada lado de la uretra peneana y anteriores al ano; los canales inguinales permanecen abiertos toda la vida y los testículos están frecuentemente en posición retraída; el pene se extiende dentro del tejido subcutáneo hasta el borde anterior de la pelvis, ceñida anteriormente a lo largo de la pared ventral hasta terminar en la papila genital elevada y conteniendo al pene. Las más grandes glándulas accesorias sexuales son pares, siendo elongadas y curvas, son las vesículas seminales; cada glándula tiene un ducto que penetra en la uretra cerca del cuello de la vesícula urinaria; las glándulas coagulatorias se encuentran pegadas a la curvatura menor de las vesículas seminales, las glándulas ampulares se abren directamente dentro del ampula del conducto deferente. La próstata tiene dos pares de lóbulos, dorsal y ventral, además de que el ratón también tiene glándulas bulbouretrales y prepucciales (Ver Figs. 4, 4.1 y 4.2). (24) (14) (16)

En la hembra, el útero es una estructura en forma de "y" dividida en dos cuernos laterales y un cuerpo medio; el cuerpo del útero consiste de una porción craneal que contiene dos cavidades separadas por un septo medio y una porción caudal no dividida, el cérvix. Las paredes del cérvix y vagina son continuas dorsal y ventralmente, pero no lateralmente donde el lúmen de la vagina se extiende anteriormente a lo profundo del cérvix (Ver Figs. 5, 5.1 y 5.2). (24) (14) (16)

» Fisiología.

Algunos datos fisiológicos básicos relacionados con el ratón de laboratorio son los que a continuación se expresan: (17) (24)

CARACTERISTICAS GENERALES

Peso al nacimiento	0.5 - 1 grms.
Peso al destete	9 - 11 grms.
Peso macho adulto	20 - 40 grms.
Peso hembra adulta	25 - 40 grms.
No. de cromosomas	
díplíodes	40
Temperatura rectal	37.4 °C.

PARAMETROS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS

Pulso	330 - 780 /minuto
Respiración	84 - 230 /minuto
Presión sistólica/diastólica	113 / 81
Frecuencia cardiaca	320 - 780 /minuto
Volumen tidal	0.09 - 0.23 ml.
Volumen minuto	11 - 36ml.
Presión sanguínea	147 - 106 mmHg.

VALORES HEMATOLOGICOS

Eritrocitos	7.7 - 12.5 millones/mm ³
Hemoglobina	11.9 - 15.2 mgs/100 ml.
Hematocrito	41.5 ml/100 ml.
Plaquetas	246 - 339 miles/mm ³
pH sanguíneo	7.35
Tiempo de coagulación	14 segundos
Leucocitos	7 - 9 miles/mm ³
Neutrófilos	20 - 24%
Eosinófilos	2%
Basófilos	0 - 0.3%
Linfocitos	70 - 80%
Monocitos	1 - 2%
Nitrógeno	18.80 - 29 mgs/100 ml.
Glucosa	129.5 - 179.5 mgs/100 ml.

ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS

Ciclo estral	4 días (poliéstrico)
Estro	12 - 14 hrs.
Ovulación	Espontánea, 2-3 hrs. de iniciado el estro.
	Empezando el estro.
Tiempo de cópula	
Tránsito de esperma de vagina a cuerno	15 a 60 minutos.
Tránsito del óvulo de las trompas al útero	1 - 4 días.
Depósito de espermias	Útero.
Sitio de fertilización	Trompas de Falopio, 2 hrs. postcoito.
Duración de espermias viables en tracto genital de la hembra	6 hrs.

Duración del óvulo fértil en oviducto	10 - 12 hrs.
Tiempo de fertilización	2 hrs. después de la cópula.
Segmentación del óvulo y formación del blastocele	25 hrs a 4 días.
Implantación	4 - 5 días.
Duración de la gestación	19 - 21 días.
Estro postparto	24 hrs después del parto
Vida sexual útil	1 - 1.5 años
Pubertad en el macho	Espermas fértiles desde la 5a semana de edad.
Pubertad en la hembra	Apertura vaginal 6 - 8 semanas de edad.
No. de crías	5 - 12 por parto.
Actividad sexual	Nocturna.

REQUERIMIENTOS NUTRITIVOS

Proteína	20 - 25 %
Grasa	10 - 12 %
Hidratos de carbono	45 - 55 %
Fibra cruda	4%
Cenizas	5 - 6 %
Elementos nutritivos digestibles totales	85%
Calcio (Ca)	0.6 - 0.8 %
Fósforo (P)	0.5 - 0.7 %
Magnesio (Mg)	0.02%
Potasio (K)	0.02%
Zinc (Zn)	4ppm
Sodio (Na)	0.75%
Hierro (Fe)	0.0025%
Manganeso (Mn)	0.02%
Cobre (Cu)	0.014-0.015 %
Vitamina "A"	250-300UI/Kg ración
Vitamina "D"	150UI/Kg ración
Vitamina "E"	20 - 25mg/Kg ración
Vitamina "K"	1mg/Kg ración
Vitamina "B ₁ "	3mg/Kg ración
Vitamina "B ₂ "	4 - 6mg/Kg ración
Niacina	10mg/Kg ración
Vitamina "B ₆ "	1 - 5mg/Kg ración
Vitamina "B ₁₂ "	10 - 20mg/Kg ración
Acido pantoténico	1.5 - 3mg/Kg ración
Biotina	20 - 50mg/Kgración
Acido fólico	0.5-1.5mg/Kg ración
Colina	1gr/Kg ración
Inositol	10 - 100mg/Kg ración
Consumo de agua	4 - 8 ml/día
Consumo de alimento	4 - 6 gr/día

V.- PERSONAL EN EL BIOTERIO.

En el aspecto de recursos humanos, el número y la calidad del personal requerido para conducir y mantener los programas de asistencia para los animales de bioterio depende de varios factores como son el tiempo y el tamaño de la institución, la cantidad de especies animales consideradas, y el tipo y la frecuencia de las actividades necesarias para el desarrollo de la investigación o la docencia. (4)

Dentro de los recursos humanos, de acuerdo a la división del trabajo, se distinguen cuatro niveles:

NIVEL PROFESIONAL

Este será quien reciba la orientación, en cuanto a políticas, desde las autoridades de la institución y, deberá encargarse de los siguientes aspectos: (33) (23)

- Elección de las especies y cepas de animales, de acuerdo a la finalidad que se persigue.
- Establecer las normas técnicas, en cuanto a mantenimiento y manejo, de cada especie.
- Orientación a los usuarios, en relación a la mejor utilización de cada animal, especialmente en lo relativo a la conveniencia de elegir una u otra especie ó cepa, tipo de jaulas, alimentación, acondicionamiento, vías de inoculación y/o sangrías más apropiadas, anestésicos, etc.
- Desarrollo de investigación aplicada orientada a la optimización de las condiciones de manejo de cada colonia, mejoramiento sanitario, etc.
- Control sanitario, estableciendo los sistemas que permitan el mantenimiento de colonias sanas.
- Adiestramiento del personal, tanto del bioterio mismo, como del que los utilizará en los diversos laboratorios.
- Divulgación técnica, publicación de trabajos, folletos, catálogos, etc.
- Elaboración de informes de producción mensuales y anuales.
- Toda otra actividad que incida en un mejor servicio ó en calidad de los animales.

Como es posible apreciar, el nivel profesional requiere de una especialización y más aún, una especialización dentro de la especialidad, ya que de acuerdo al desarrollo del bioterio, se necesitará una mayor división del trabajo, lo que exigirá una preparación más profunda de temas tales como:

- Anatomía y Fisiología comparada.
- Genética.
- Patología.
- Manejo sanitario.
- Manejo reproductivo.
- Nutrición.
- Cirugía.
- Diseño y acondicionamiento ambiental.
- Economía pecuaria.
- Areas biolimpias.

NIVEL AUXILIAR PARAMEDICO.

Constituye el nexo entre el profesional y el resto del personal. Estará bajo la supervisión directa de éste y será encargado de ejecutar las instrucciones que se le impartan. Para este nivel deberán escogerse individuos con escolaridad mínima de bachillerato completo, con alto sentido de responsabilidad, capaz de manejar números con fluidez. Entre las diversas responsabilidades que tendrá a su cargo, se destacan las siguientes: (33) (23)

1) Será el encargado del manejo administrativo de su unidad, lo que supone:

- Anotación y recopilación de registros de producción.
- Elaboración de informes de producción (mensual ó quincenal) de su unidad.
- Establecimiento de turnos de trabajo para el resto del personal.
- Mantener al día el inventario, tanto de especies como de los animales a su cargo.
- Elaboración de la lista de materiales necesarios para cada mes.
- Elaboración de los formatos de solicitud de animales.

2) Será responsable de supervisar y ejecutar los trabajos de cría y manejo, de acuerdo a las normas que se establezcan, lo que comprende entre otras actividades, las siguientes:

- Sistemas de cruzamientos y manejo reproductivo.
- Tareas de aseo e higiene del recinto.
- Alimentación y abrebaje de animales.
- Segregación de animales enfermos y su comunicación al profesional responsable.
- Control de flujo de trabajo.
- Control de destetes y sexado.
- Control de exactitud en los registros.
- Aplicación de tratamientos medicamentosos indicados por el profesional.
- Supervisión de entregas de animales y verificación de pesos y calidades solicitadas.
- Proponer cambios de rutina de trabajo de acuerdo a las necesidades.

3) Deberá dominar además técnicas de inoculación y sangría para la especie y cepa a su cargo, a fin de colaborar en:

- Programas de producción de reactivos de origen animal que sean requeridos por la institución.
- Desarrollo de líneas de investigación aplicadas.
- Monitoreo sanitario mediante la obtención de muestras de heces, orina y sangre.
- Adiestramiento de personal intra y extrainstitucional.

NIVEL OBRERO CALIFICADO

Deberán poseer educación básica completa, alta responsabilidad y disciplina. La salud debe ser compatible con el cargo, ya que este supone esfuerzo físico. En este nivel, normalmente existirán tres tipos de actividades: (33) (23)

- A) Personal que trabaje directamente con los animales, el cual será, más o menos numeroso, de acuerdo con el grado de automatización del bioterio.
- B) Personal de aseo, generalmente uno para el pasillo limpio y otro para el pasillo sucio.
- C) Personal de sala de lavado, cuyo número estará determinado por el grado de automatización de las faenas de lavado.

NIVEL ADMINISTRATIVO

Como normalmente los bioterios dependen de una institución, el apoyo administrativo lo prestará ésta y solo será necesaria una secretaria. De no ser así, se requerirá todo el personal administrativo que necesita una empresa tal como personal contable, vendedores, etc. (33) (23)

PERSONAL DE LIMPIEZA

Es indispensable contar con este tipo de personal para que proporcione mantenimiento e higienización de las instituciones en forma uniforme y confiable. Es importante también comprobar que este tipo de personal posea hábitos higiénicos aceptables; la institución debe contribuir con el personal proporcionándole la ropa de trabajo limpia y adecuada cuantas veces sea necesario; debe prohibirse al personal que fume, beba ó tome alimentos dentro de las áreas destinadas a los animales.

VI.- OPERATIVIDAD.

El manejo apropiado de los animales de laboratorio depende de muchos factores objetivos y subjetivos que interactúan en diferente forma de acuerdo a la institución en que se lleve a cabo; para asegurar un alto nivel de confiabilidad en el cuidado de los animales, de las instalaciones y del equipo, es imprescindible contar con los servicios de personal capacitado para ello. (33) (23) (4)

El manejo adecuado se puede definir como un sistema de alojamiento y de asistencia que permita a los animales crecer, desarrollarse, madurar, reproducirse y comportarse normalmente, así como mantenerse saludables y en óptimo estado físico. El manejo apropiado también implica un adecuado control genético y del medio ambiente que permita minimizar las variaciones que pudieran modificar las respuestas de los animales ante los experimentos desarrollados. En resumen, podríamos decir que el manejo apropiado de los animales de laboratorio es esencial para el bienestar de los mismos, para su óptimo aprovechamiento y para que los resultados obtenidos sean confiables. (4) (33)

El elevado POTENCIAL REPRODUCTIVO de los ratones es un importante factor en su utilidad como animales de laboratorio; al igual que la rata de laboratorio, el ratón se puede reproducir por dos sistemas, el monogámico y el poligámico. La forma de sexado es por diferencia en la distancia comprendida entre la papila urogenital y el esfínter anal, siendo esta más corta para la hembra; la fertilización puede ser comprobada por la presencia del tapón vaginal, el cual está formado por una

mezcla de las secreciones de las glándulas vesiculares y coagulativas, cuyo tiempo de permanencia es de 16 - 24 hrs pudiendo ser hasta de 48 hrs. (41) (7)

Algunas alteraciones de la capacidad reproductiva en el ratón son las siguientes: (41)

A) Efecto Whitten: Comprende dos principios ó condiciones;

- Hembras agrupadas en jaulas sin un macho, tienden a entrar en anestro.

- Si hembras de la condición anterior son expuestas al olor del macho, inmediatamente comenzarán su ciclo y entrarán en estro a las 72 hrs.

B) Efecto Lee Root: Algunas hembras tienden a entrar en pseudopreñez cuando son mantenidas juntas sin un macho.

C) Efecto Bruce: Es un bloqueo de la preñez; si las hembras preñadas son removidas y expuestas a otro macho dentro de las primeras 24 hrs. de gestación, los embriones se reabsorben y la hembra se cruza con el otro macho.

D) Pseudopreñez: Ocorre cuando el cérvix y la vagina son estimulados por el coito; se libera prolactina haciendo que el cuerpo lúteo secrete progesterona, lo que puede durar 13 días, durante este período no maduran folículos nuevos y el estro no se presenta.

Debido a que la hembra presenta un celo postparto entra en calor poco tiempo después del parto y si hay un macho cerca, otra vez quedará preñada y cuando la camada ha crecido lo suficiente como para ser destetada (3 semanas), una nueva estará por nacer, este método es conocido como INTENSIVO O FORZADO. (37) (7)

El método EXTENSIVO no toma ventaja del celo postparto, pero requiere de la separación de la hembra preñada del macho; después del destete la hembra descansa por una ó dos semanas, período después del cual se reúne con el macho nuevamente. (37) (7)

En el método intensivo la pareja de reproductores es mantenida intacta y nunca son separados; la progenie es cambiada al momento del destete. Si el grupo de crianza está formado por una pareja solamente, el cruzamiento recibe el nombre de MONOGAMICO; si hay un macho y más de una hembra se le llama POLIGAMICO. Se debe usar un solo macho por unidad reproductora ya que de lo contrario lucharán a muerte al ser enjaulados con hembras adultas, estas últimas rara vez pelearán entre ellas. (37) (7)

La única ventaja que el sistema polígamo tiene sobre el monógamo es la economía de machos y el albergue común. Desde cualquier otro punto de vista la integridad de la camada, el pronóstico de la producción, la simplicidad de registros y el control de enfermedades en el sistema monogámico es superior. (37) (7)

El ratón debe disponer de AGUA Y COMIDA en toda oportunidad, este método de libre elección en el consumo de alimentos y bebidas es llamado *ad-libitum*. Variaciones en las concentraciones de los componentes esenciales de la dieta, así como la presencia de materiales extraños pueden tener enorme

influencia sobre los resultados experimentales e invalidar la interpretación de los mismos.

Una dieta ideal es definida como aquella que permite el crecimiento y desempeño óptimo de todas las funciones biológicas, resistencia a las enfermedades, conservación de factores de defensa y del poder de reparación, y extensión de la vida con eficiencia óptima de las potencialidades hereditarias del individuo y de la especie. (34)

La mayoría de las dietas utilizadas se basan en productos naturales y están constituidas por proteínas animales ó vegetales, grasa vegetal ó animal, semillas de oleaginosas, legumbres ó granos de cereales. También son adicionados minerales y vitaminas; el contenido nutricional de los ingredientes utilizados varía con el sol, condiciones climáticas, tiempo de cosecha y otros factores; las fuentes utilizadas para la obtención de nutrientes también varían. (34) (27) (3)

Debemos señalar no solo la importancia de la concentración de proteínas, sino también la de la composición cualitativa y cuantitativa en aminoácidos esenciales y su digestibilidad, características que pueden ser afectadas en el proceso de fabricación; también es importante considerar la relación proteínas-energía, ya que los animales se alimentan hasta satisfacer sus necesidades y por lo tanto los otros ingredientes también deben estar aumentados en una dieta de alto contenido energético; la grasa ofrece energía y ácidos grasos esenciales, además de ser necesaria para la absorción de vitaminas liposolubles. (34) (27) (26) (3)

Existen muchos factores que influyen la contaminación de los alimentos como son: (39)

- La contaminación inicial de la materia prima a su llegada a la fábrica.

- La contaminación producida en la propia fábrica a partir de varios orígenes, entre ellos el contacto con las manos de los operadores, otras fuentes de origen humano, el contacto con superficies (maquinaria, equipo, etc.), contaminación a partir del aire y del agua y la procedente de ingredientes o aditivos.

- La temperatura de conservación a que se somete el alimento durante el almacenamiento.

- El tiempo de exposición a temperaturas que permitan la proliferación de microorganismos.

- La intensidad del tratamiento en lo que se refiere a sus efectos letales sobre organismos de distinta resistencia.

- La contaminación posterior al tratamiento procedente de los orígenes citados al inicio, así como de otras fuentes en relación con operaciones tales como el envasado ó envoltura.

- El efecto selectivo del tratamiento sobre la ecología de la población microbiana sobreviviente.

El alimento debe estar exento de microorganismos patógenos productores de infecciones, la cantidad de alimentos, su período de conservación y los riesgos ó peligros potenciales para la salud de los animales dependen del efecto combinado de todos los factores de contaminación citados. (39)

Debido a que no tiene un valor energético ni sufre cambios durante su utilización biológica, en muchas ocasiones el agua no se considera como nutrimento. Sin embargo, sin este líquido no se pueden llevar a cabo las diferentes reacciones biológicas que sustentan la vida; de hecho se piensa que la vida de este planeta se originó precisamente en el agua.

Sus principales funciones biológicas se basan fundamentalmente en su capacidad para transportar diferentes sustancias a través del cuerpo y de disolver otras y mantenerlas tanto en solución como en suspensión coloidal. Esto se logra gracias a sus propiedades como disolvente y a que permanece líquida dentro de un intervalo de temperatura relativamente amplio. (3)

Microbiológicamente debe hallarse libre de gérmenes patógenos y de sus toxinas; el agua atmosférica sin condensar no contiene bacterias; en las precipitaciones en forma de lluvia, nieve ó granizo, se contamina con bacterias antes de llegar a la superficie de la tierra, por contacto con las partículas de polvo suspendidas en el aire; el número de microorganismos oscila en esta fase entre menos de 10 y varios cientos por centímetro cúbico.

Los factores de autodepuración son tanto más fáciles de reconocer cuanto más tiempo actúan; entre los agentes que reducen decisivamente el número de gérmenes deben señalarse la sedimentación, la actividad de otro microorganismo, la temperatura, la luz solar, los productos metabólicos tóxicos y la tensión de oxígeno existente en el agua de depósitos naturales y artificiales.

La población microbiana total del agua es extraordinariamente heterogénea, lo que es consecuencia de las diferentes microfloras que la constituyen y que dependen de la naturaleza de las poblaciones, de los diferentes intercambios que se realizan con el aire y las capas biógenas de la tierra, del arrastre de tierra superficial y del proceso de desintegración en el agua. (26) (27) (39)

La desinfección del agua puede realizarse básicamente con la utilización de dos métodos diferentes: (26) (39)

FISICOS.

La filtración a través de soportes con un tamaño de poro mínimo (filtros de cerámica, membrana, bacterianos) permiten únicamente la separación de los microorganismos de mayor tamaño; por este procedimiento no pueden separarse los virus.

La ebullición por 10 - 20 minutos es una medida preventiva sencilla y segura en casos de emergencia que sin embargo solo puede llevarse a cabo con pequeñas cantidades de agua (uso individual).

La utilización de luz ultravioleta presupone su aplicación en un agua totalmente limpia, puesto que la turbidez presente disminuye la capacidad normal de penetración de los rayos ultravioleta hasta hacer desaparecer su efecto.

QUIMICOS.

La ozonización es un procedimiento de desinfección muy eficaz, la cantidad normal utilizada es de 0.5 mg de ozono por litro de agua, suficiente para destruir los virus en dos minutos, el ozono actúa en presencia de nitratos.

La cloración en sus distintas modalidades constituye el proceso de desinfección más utilizado y más barato, y correctamente aplicado es el más eficaz. Entre los factores de los que depende su eficacia deben considerarse la dosis de cloro, la temperatura y el pH; la dosis necesaria es de 0.1 mg de cloro activo por litro de agua.

La yodación y la brómación, es decir, la adición de los halógenos yodo y bromo también son efectivas, lo mismo que la cloración, pero su aplicación es más costosa.

En cuanto a los CAMBIOS DE CAMA, estos deberán realizarse por lo menos dos veces por semana a cada uno de los lotes existentes, evitando de esta manera la acumulación de humedad en forma excesiva y disminuyendo la concentración de amoníaco en los cuartos de producción. (22)

VII.- RECURSOS FINANCIEROS Y ADMINISTRACIÓN EN LOS BIOTERIOS.

Los recursos financieros no corresponden al objetivo de este trabajo, ya que ellos dependen de las políticas propias de cada institución; sin embargo se hará mención a los aspectos más relevantes: (33)

CAPITAL DE INVERSION

Estará representado por el costo de toda la infraestructura básica del bioterio. éste deberá ser determinado antes de desarrollar el proyecto, considerando cada aspecto por separado a fin de establecer etapas de avance.

Las etapas de inversión serán las siguientes: (33)

- 1) Elaboración del proyecto de factibilidad y el proyecto arquitectónico, de acuerdo a las normas establecidas.
- 2) Adquisición de los terrenos.
- 3) Urbanización.
- 4) Construcción de la obra gruesa.
- 5) Terminaciones.
- 6) Instalación de implementos de termorregulación, maquinaria de lavado, autoclaves, jaulas, carros, mesones, etc.
- 7) Adquisición de animales necesarios para la colonia de fundación.

CAPITAL DE OPERACION

Representado por un flujo de dinero mensual para mantener el funcionamiento del bioterio, cuyos rubros fundamentales son: (33)

- Salarios y leyes sociales.
- Materias primas, representadas por el alimento, desinfectantes, artículos de aseo, material de escritorio, etc.
- Fuerza y combustible.

- Agua.
- Repuestos.
- Material de cama (viruta).
- Material de laboratorio.

EXCEDENTES

Toda la producción deberá ser valorizada, incluso aquella cuya entrega se efectúa dentro de la misma institución, esto se hará mediante una plantilla de costos.

Se ha hecho corriente la definición breve de la administración como "la función de lograr que las cosas se realicen por medio de otros" u "obtener resultados a través de otros". (42)

Al administrarse las unidades de producción de animales de laboratorio el administrador, cualquier profesional que se dedique a ello, ejercerá funciones que requieran una capacidad administrativa especial. En colaboración con los otros profesionales que trabajan a su alrededor, deberá definir objetivos, planear la producción, implementar manuales de operación, organizar y dirigir el trabajo de los demás, supervisar las tareas generales y establecer medios de control para verificar los resultados obtenidos. (42)

DISCUSION

Considerando que uno de los factores importantes para el buen funcionamiento de un bioterio es el contar con una infraestructura definida y adecuada para la optimización de los recursos técnicos, económicos y humanos, es necesario contar con un documento de referencia adecuado a las necesidades actuales y futuras del centro de operación.

En este manual se busca que sirva para modificar los aspectos que requieran de una actualización. Por ejemplo, se observó que con respecto al diseño de instalaciones, equipo y acondicionamiento ambiental existen algunos manuales que no contemplan estos puntos y en esta ocasión fueron abarcados para que en un futuro pueda usarse como material de referencia tanto para la construcción como para el equipamiento, que pudiera mejorar las condiciones de operatividad actuales, mediante ciertas modificaciones que lo hicieran aplicable al bioterio del Instituto Nacional de Higiene. (4) (13) (33) (40)

También se contempló un capítulo de información general sobre animales de laboratorio, básicamente ratones, ya que en otros manuales no se mencionan y se intenta que sirva como fuente de consulta para personas interesadas en el tema. (6) (10) (14) (16) (17) (24) (25) (28) (33) (37)

CONCLUSIONES

Como se pudo observar, existen ciertas técnicas y equipo que podrían incorporarse al bioterio, siempre y cuando se pudiera contar con los recursos financieros necesarios; además, de esto también depende el que el personal pueda contar con cursos de capacitación frecuentes y actualizados para poder mejorar en el desempeño de sus actividades de rutina.

SUGERENCIAS

Es recomendable que dentro del equipamiento del bioterio se cuente con un equipo de cómputo acorde con las necesidades de trabajo y control de archivos del bioterio, ya que significaría una reducción notable en la carga de trabajo y permitiría un mejor control y orden de todos los registros que se deben llevar.

Se sugiere que de ser posible se creara un medio de difusión sobre información técnica que fuera interno ó incluso externo, donde se dieran a conocer aspectos de relevancia para el personal.

También se podría implementar un sistema de gráficas y tablas para vertir toda la información de los registros y otros datos para que resulten más accesibles y se facilite su consulta.

Finalmente, también se recomienda la elaboración de paquetes audiovisuales y material didáctico que pudiera servir como apoyo para el desarrollo de cursos y cátedras que se imparten tanto en empresas privadas como en instituciones educativas y que pudiera representar un ingreso extra a la institución para solventar los gastos de renovación de equipo ó acondicionamiento de instalaciones.

FIGURA No. 1

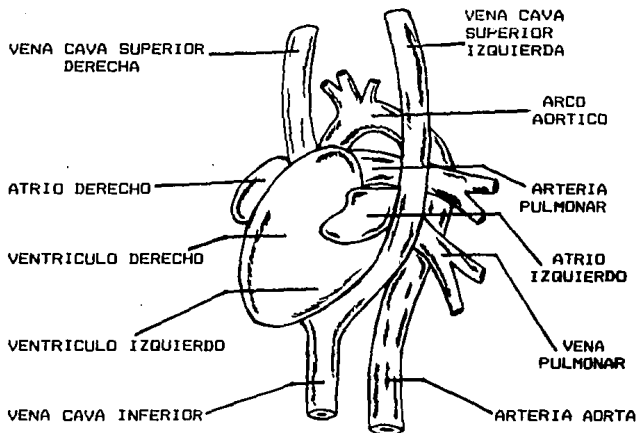


FIGURA No. 2

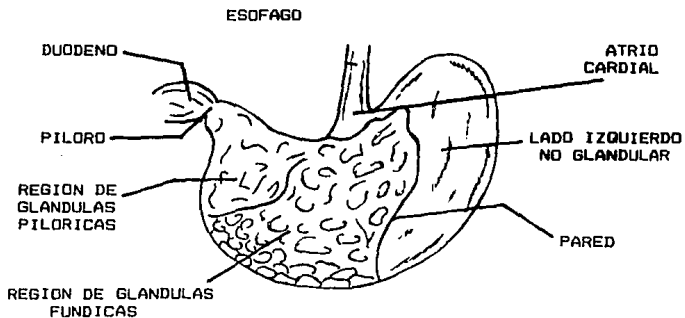


FIGURA No. 3

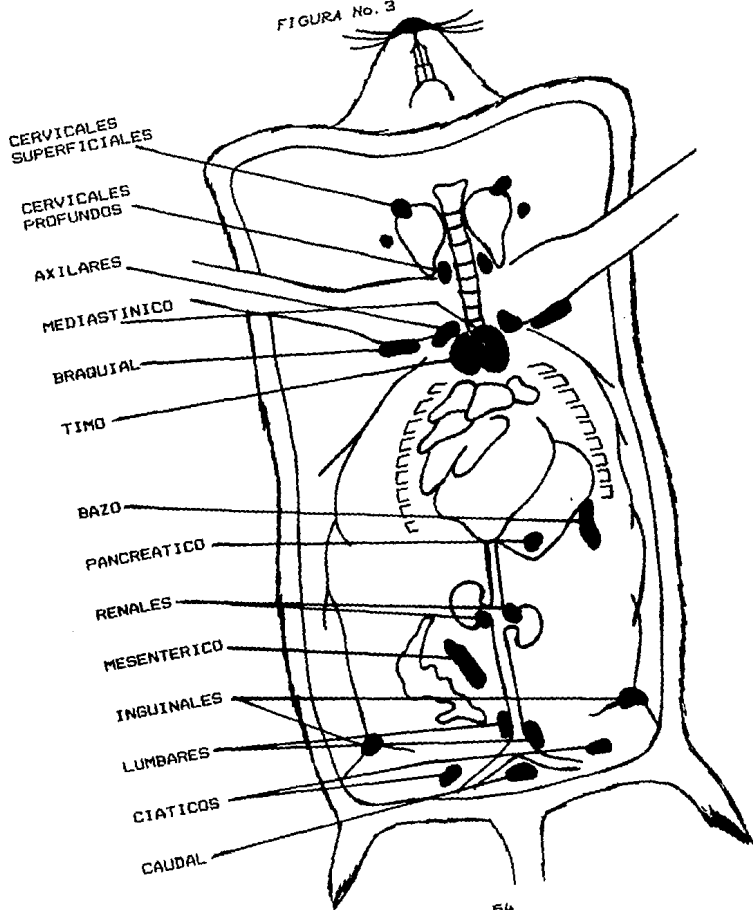


FIGURA No. 4

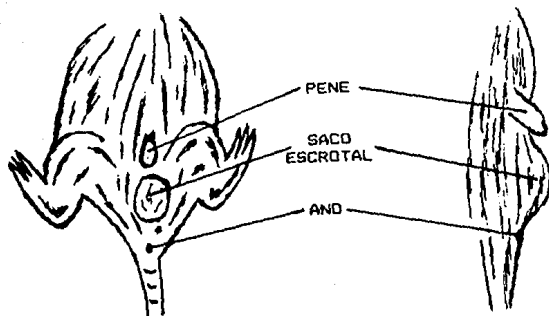


FIGURA No. 4.1

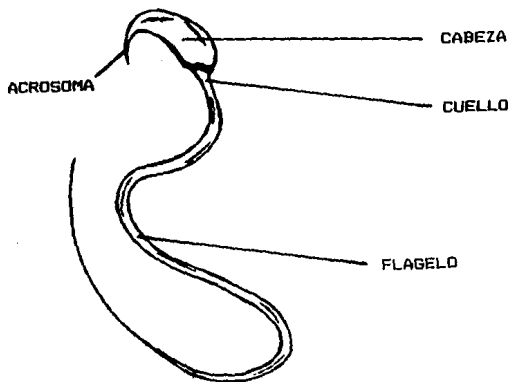


FIGURA No. 4.2

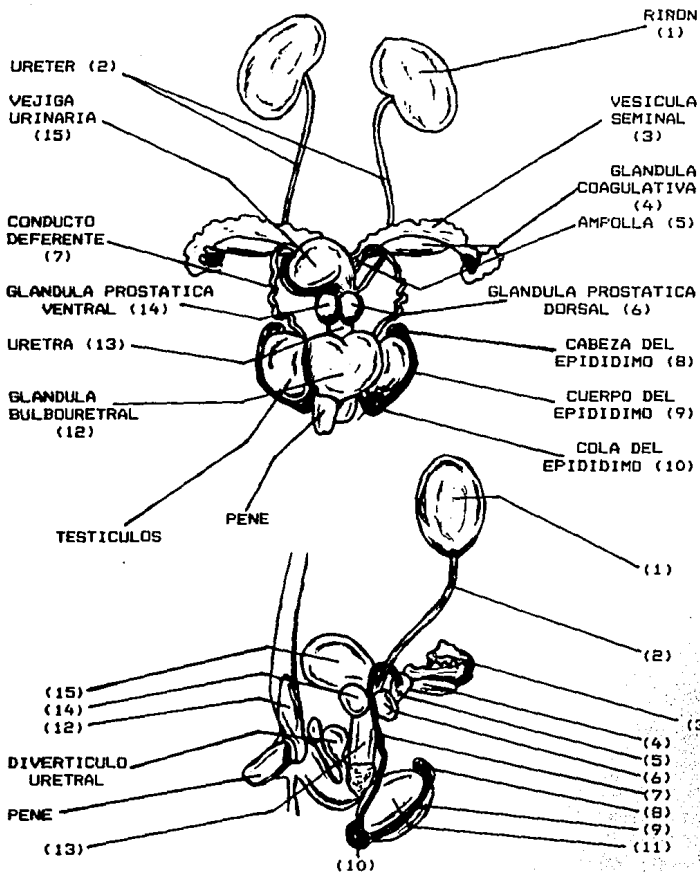


FIGURA No. 5

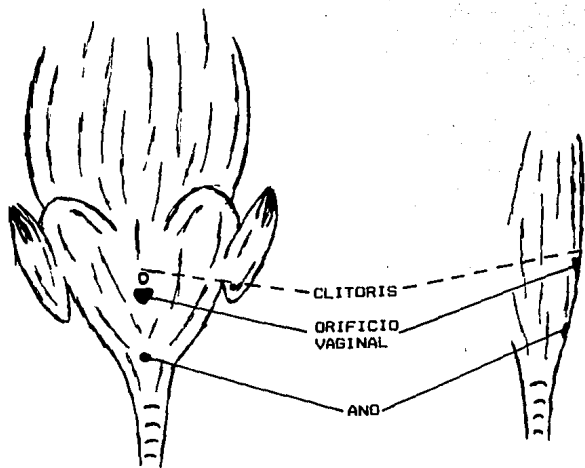


FIGURA No. 5.1

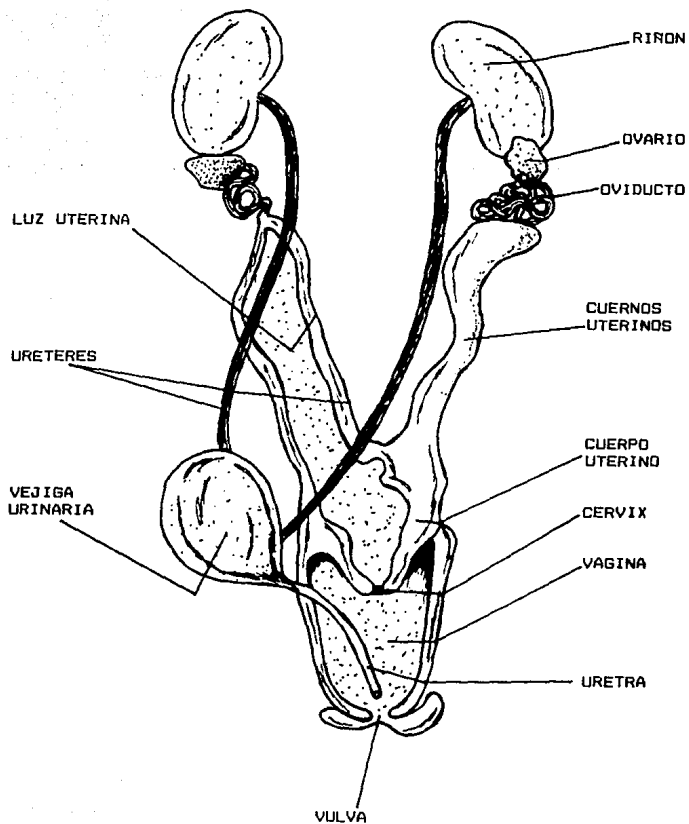
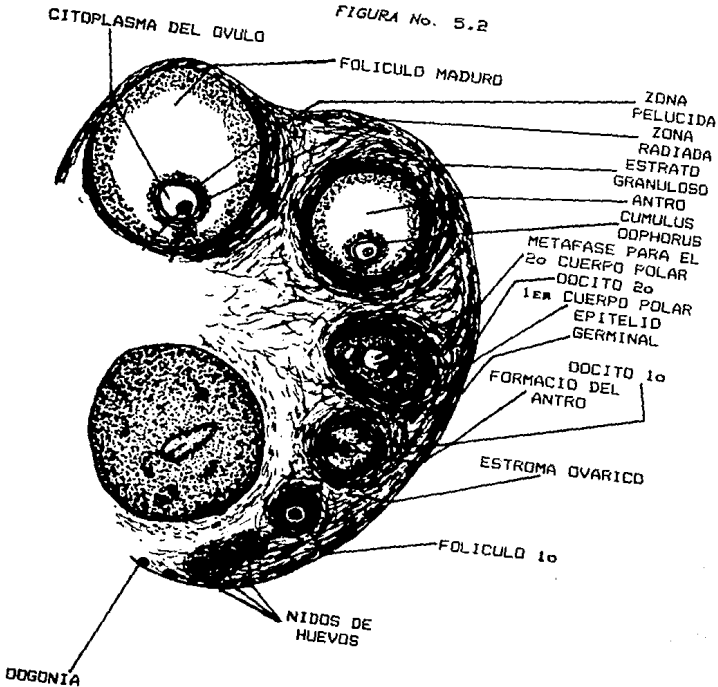


FIGURA No. 5.2



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1) American Association for Lab Animal Science. Handbook for Laboratory Animals Technicians. Publication 67 - 3. U.S.A. 1979
- 2) Arenas R. V. Alojamiento y normas mínimas. Compilación. Bioterio de la Unidad de Investigación en Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría de la Secretaría de Salud. México, D.F. 1985.
- 3) Badú D. S. Química de los alimentos. Departamento de alimentos; División de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1969.
- 4) Committee on Care and Use of the Laboratory Animals of the Institute of Laboratory Animals Resources. National Research Council; Guide for the care and use of Laboratory Animals. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. 1985.
- 5) Chaffe V. W. Surgery of Laboratory Animals, Handbook of Laboratory Animals Science. Edited by Melby E. C. and Altman N. H. CRC Press Inc. Cleveland, Ohio. 1974.
- 6) D'Ancona H. Tratado de Zoología. Tomo II; Zoología Especial. 4a edición. Ed Labor S.A. Barcelona, España. 1972.
- 7) Doyle M. S. Manual para técnicos de laboratorio. Centro Panamericano de Zoonosis. 1974.
- 8) Ferran L. J. Técnica y Economía de tres producciones cárnicas en alojamientos reversibles. Ed Aedos. Barcelona, España. 1974.
- 9) Festing M. F. W. Phenotypic Variability of Inbred and Outbred Mice Nature. Lab Animal; Vol II, No 5. 1979.
- 10) Foster H. L., Small J. L. and Fox J. G. The Mouse in Biomedical Research. Vol IV. Academic Press Inc. San Diego California. 1982.

11) Fox J. G., Cohen B. and Loew F. M. Laboratory Animal Medicine. Academic Press Inc. San Diego, California. 1984.

12) Grande A. E. Informe mensual de producción. Archivo del departamento de bioterios; Instituto Nacional de Higiene. México, D.F. 1993.

13) Guzmán H. Proyecto de diseño de las construcciones y equipo para el bioterio del Hospital General de México, de la Secretaría de Salud. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M. México, D.F. 1985.

14) Harper and Row. Population Biology. Ed. Emmel. U.S.A. 1986

15) Hernández R. El bioterio. Compilación. México, D.F. 1990

16) Heuzé Y. M. Biología básica y manejo del ratón de laboratorio. Compilación. Coordinación del bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. México, D.F. 1991.

17) Illar News. Institute of Laboratory Animal Resources. No. 5, Vol. II. U.S.A. 1976.

18) Lane P. W. and Person A. E. G. The Laboratory Animals: Principles and Practice. Ed. Academic Press. London and New York. 1971.

19) Lane P. W. The Animals House and it's Equipment, in the U.F.A.W. Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. 5th edition. U.F.A.W. Churchill Livingstone, New York, U.S.A. 1976.

20) Lomelí C. El método experimental (memorias). Curso de enfermedades infecciosas de los animales de laboratorio y su problemática en la investigación. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia; U.N.A.M. División de educación continua. México, D.F. 1991.

21) Manual para técnicos en animales de laboratorio. Traducido de la publicación 67-3 de la American Association for Laboratory Animal Science. Joliet, Illinois; U.S.A. 1985.

22) Martínez L. Comunicación personal. Jefe del laboratorio de bioterios de producción. Instituto Nacional de Higiene. México, D.F. 1993.

23) Martínez L. Manual de organización y procedimientos operativos diarios de la colonia de ratones cepa NIH. Gerencia General de Biológicos y Reactivos; Instituto Nacional de Higiene; Departamento de bioterios. México D.F. 1992.

24) McPherson Ch. El ratón, mantenimiento. Minicurso copatrocinado por el American College of Laboratory Animal Medicine y la Washington State University. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. 1990.

25) Menéndez R. Animales de laboratorio en las investigaciones biomédicas. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 1985.

26) Muller G. Microbiología de los alimentos vegetales. Ed Acribia. España. 1991

27) National Academic of Sciences. Control of Diets in Laboratory Animal Experimentation. A Report of the Committee of Laboratory Animal Resources. Washington, D.C. 1978.

28) Perrier R. Tratado elemental de Zoología. Editora Nacional S.A. Ba. edición. México, D.F. 1944.

29) Porter G. M. Fasting and Comparisson between Irradiated and Autoclaved Diets for Breeding Mice, with Observation on Palatability. Lab Animal. No. 4, Vol. X. Riverton, New Jersey. 1991.

30) Poiley S. M. Housing Requeriments General Considerations, Handbook of Lab Animal Science. Edited by Melby E.C. and Altman N.H. Vol. I. Cleveland, Ohio. 1974.

31) Porter G. And Lane P. W. Laboratory Standard Notes for Breeders of Common. Ed. Academic Press. London, England. 1971.

32) Roderick T. H. and Schlager G. Multiple Factor Inheritance in: The Biology of Laboratory Mouse. The Jackson Laboratory and McGraw Hill Co. New York, U.S.A. 1966.

- 33) Romero. S. y Fuenzalida L. Manejo y uso de animales de laboratorio. Compilación. México, D.F. 1989.
- 34) Rosenkranz A. La calidad de los animales de laboratorio y su influencia sobre los estudios de nuevos medicamentos. Fundacal. Boletín informativo No. 7. 1986.
- 35) Saiz L., García J. L. y Compaire C. Animales de laboratorio (producción, manejo y control sanitario). Compilación. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación; Instituto Nacional de Investigación Agraria. Madrid, España. 1983.
- 36) Simmons M. L. and Bric J. O. The Laboratory Mouse Selection and Management. Prentice Hall Inc. Englewood, California. 1970.
- 37) Smith A. W. El ratón: temas seleccionados sobre medicina de animales de laboratorio. No. 3. Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 1989.
- 38) Taylor K. F. G. and Pope R. A New for of Automatic Watering Systems for Laboratory Animals. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. 1991.
- 39) Tacher F. S. and Clark D. S. Análisis microbiológico de los alimentos. Ed. Acribia. Zaragoza, España. 1973.
- 40) Tena E. Procedimientos standard de operación del bioterio de la Jefatura de Control de Calidad. Instituto Mexicano del Seguro Social; Subdirección General de Abastecimiento; Jefatura de Control de Calidad. México, D.F. 1990.
- 41) Villagrán C. Aspectos fundamentales de la reproducción en los animales para laboratorio. Compilación. Departamento de Producción de Animales de Laboratorio; Laboratorio Nacional de Salud Pública; S.S.A. México, D.F. 1985.
- 42) Villagrán C. Aspectos administrativos generales del bioterio. Compilación. Laboratorio Nacional de Salud Pública; S.S.A. México, D.F. 1985.
- 43) Whittingham D. G. and Wood M. G. The Mouse in Biomedical Research. Vol. III. Academic Press Inc. San Diego, California. 1983.