

CAPÍTULO 12

La rata como animal de experimentación

Pilar Cagliada

La rata de laboratorio es la variedad doméstica de la rata noruega marrón, (*Rattus norvegicus*), la cual se encuentra en climas fríos, templados y subtropicales de Europa y Norteamérica. En la actualidad es una especie cosmopolita.

Taxonomía

Clase: Mamífera

Orden: Rodentia

Familia: Muridae

Género: *Rattus*

Especie: *Rattusnorvegicus*

La clasificación de las ratas de la familia Muridae y especialmente aquellas que viven en contacto con el hombre es muy confusa. Muchos expertos creen que la rata noruega es una especie distinta de las otras ratas, como por ejemplo la rata del tejado y la doméstica, mientras que otros opinan que es una subespecie de la rata de barco *Rattus rattus* (género y especie). El nombre de rata noruega fue aplicado por primera vez por Berkenhout, quien en 1769 le dio el nombre científico de *Mus norvegicus*. Ahora se acepta que estas ratas pertenecen al género *Rattus*. La *Rattus norvegicus* no se reproduce cuando se la cruza con *Rattus rattus*

Origen e historia

Se piensa que el hábitat original de la rata silvestre marrón (*rattus norvegicus*) fueron las áreas templadas desde el mar Caspio al norte de China y oeste de la India. La rata noruega también acompañaba a las caravanas terrestres y fue así que se diseminó en toda Asia, llegando al continente europeo a principios del siglo XVIII. Esta especie llegó a Ingla-

terra antes del año 1730 y al continente americano por medio de los barcos a mediados y fines del siglo XVIII.

La rata común (*Rattus rattus*) tiene su origen en el sudeste asiático y migró al oeste desde China e India y desde allí a toda Europa a través de los barcos que viajaban al sur de Europa, en los siglos XI y XII, donde produjo las grandes plagas. En el año 1548, los barcos de los exploradores europeos la llevaron a la costa Este de América del Norte.

La rata noruega es un animal más grande y fuerte que la rata común o rata negra y cuando se encuentran en el mismo ambiente la primera domina sobre la segunda.

En los edificios o viviendas las ratas noruegas prefieren los sótanos o pisos inferiores, mientras que las ratas negras prefieren los áticos y cubrera de los techos. Actualmente en las grandes ciudades modernas solamente se ha adaptado la rata noruega a convivir con el hombre.

Rattus norvegicus ha sido la primera especie de mamífero domesticada para propósitos científicos. El registro más temprano de cría de ratas albinas y silvestres para experimentación fue en Alemania en el año 1877; previamente, en Francia e Inglaterra se usaban esporádicamente dichos animales en estudios de fisiología. En EE.UU. comenzaron a utilizarse en investigación alrededor del año 1890, stocks que fueron importados de un laboratorio de Suiza.

El "padre" de la rata albina de laboratorio fue el fisiólogo americano Henry H. Donaldson, quien comenzó a estandarizar colonias en el año 1906, cuando era director del Instituto Wistar en Filadelfia. En 1915 Donaldson publicó un amplio informe sobre los datos biológicos de la rata noruega. La segunda edición publicada en 1924 sirve como estándar para estudios comparativos de la rata domestica con la silvestre. Debido a que existen algunas similitudes entre la rata y el humano, desde el punto de vista biológico, Donaldson le dio prioridad a esta especie con respecto a otras, por ejemplo, tienen los mismos hábitos alimenticios y en algunas circunstancias si se usan equivalencias con respecto a la edad los resultados obtenidos pueden transpolares al hombre.

Las variedades domésticas albina de la rata noruega son las más utilizada en investigaciones biomédicas. Esto se justifica teniendo en cuenta el volumen de información existente acerca de ella, su fácil manejo y relativa rusticidad. Por tener mayor tamaño que el ratón es que se la utiliza mucho en cirugía experimental.

Biología general

La rata es un animal con una alta adaptabilidad, al igual que el ratón, es capaz de sobrevivir a una amplia variedad de condiciones climáticas y de hábitats. Puede ser solitaria o vivir en grandes grupos. En la naturaleza compite con el hombre por el alimento. El hacinamiento combinado con la escasez de alimento puede llevarlas a competir entre ellos sucumbiendo los más débiles. En el laboratorio, el canibalismo se evita con la alimentación *ad-libitum*.

Los sentidos del olfato y auditivo están muy desarrollados, la rata puede oír altas frecuencias, por encima de 80 kHz en el rango ultrasónico. La máxima sensibilidad de audición se sitúa en un rango de 15 a 25 kHz. Se alteran por sonidos de muy baja frecuencia, por lo que hay que tener cuidado con los equipos que se utilizan dentro del bioterio o en sus cercanías (Green E. 1975). Su visión es pobre, la retina está compuesta casi enteramente de rodositos y no muestra células de Purkinje. Es prácticamente ciega a la luz de longitud de onda del rojo, la visión en colores no existe, pero es eficaz ante a la luz de baja longitud de onda. Los receptores táctiles están particularmente bien desarrollados sobre la cabeza, alrededor del hocico, sobre la cola y en las patas. Usa la cola para la orientación sobre el terreno y equilibrio durante el salto; y es el principal órgano de regulación de la temperatura, entre el cuerpo y el medio ambiente, ya que no posee glándulas sudoríparas y no puede jadear. La rata tiene un gran instinto exploratorio, pero es cautelosa y evita el peligro. Acostumbra a repetir estímulos por lo que puede ser entrenada para tolerar procedimientos no placenteros, tales como inyecciones repetidas, u otras maniobras con escaso dolor.

Es capaz de controlar su consumo de alimento dejando o almacenándolo en la caja, pero puede volverse obesa si no tiene suficiente espacio como para hacer ejercicios. En la naturaleza o en condiciones limitadas de comida o espacio roe todo, aun metales como el hierro haciendo que los dientes incisivos se afilen, rompiendo las cajas o contenedores y escapándose. Las ratas normalmente van en busca de comida y retornan al nido luego de una excursión nocturna, viven frecuentemente en depósitos de basura y lugares sucios, sin embargo, presenta hábitos de higiene; para lavarse utiliza sus patas humedecidas con saliva.

Es un animal activo, de hábitos nocturnos, se alimenta durante la noche; y hace la digestión, descansa y duerme durante el día. En condiciones de laboratorio come durante la noche y también durante el día. Especialmente cuando realiza la digestión las ratas pueden manejarse con más facilidad. Con el contacto constante en el bioterio se vuelven dóciles y amigables.

Normalmente estos animales viven más de tres años, si están en buen estado de salud, pero la mayoría de ellos cuando son convencionales y no están controladas presentan enfermedades respiratorias progresivas, por lo que la longevidad del animal en esas circunstancias sería de un año o año y medio. En el caso de los animales SPF el promedio de edad superaría los tres años. La vida reproductiva se extiende hasta los 14 meses de edad, en dicho periodo puede producir entre 6 y 10 camadas, dependiendo de la cepa.

Comportamiento

El comportamiento de la rata de laboratorio depende fundamentalmente del tamaño y tipo de caja donde se alojan, número de animales, de las condiciones ambientales y de manejo.

Los machos son más agresivos y por lo general muerden más que las hembras. Pero la agresión es realmente rara, de forma que, al contrario de lo que ocurre con los ratones, los

machos pueden permanecer alojados en grupo; pero si hay peleas alguno puede resultar muy mal herido. (Fox J. 2006) Si se observan signos de agresividad, por ejemplo, heridas en el lomo o en la cola, hay que retirar de la caja tanto al agresor como al agredido. Las hembras también pueden mantenerse en lotes homosexuales; en los que puede presentarse algunas veces agresividad, es entre los lactantes. Si bien tienen cierta tendencia a escapar de sus jaulas, siempre regresan a las mismas para obtener alimento y bebida.

Cuando se coloca el macho con la hembra, este siempre está listo para el apareamiento, pero la hembra sólo lo acepta en la fase temprana del estro. Durante el apareamiento la hembra se queda inmóvil y muestra lordosis pronunciada. Los machos montan a la hembra y la cópula dura varios segundos. Los machos y las hembras pueden mantenerse en la misma caja, pero es aconsejable sacar al macho antes del parto y durante la lactancia. Unos días antes del parto la hembra prepara el nido. El neonato permanece en el mismo cubierto con el material de la cama para mantener su temperatura corporal, pero si el ambiente está muy caluroso, intenta salir del nido.

Cuando se colocan juntas hembras jóvenes y sin aparear en la misma caja, se puede observar un comportamiento peculiar: arrastran a sus compañeras por la cola o intentan hacerlo tomándolas por la piel laxa del cuello, provocando heridas. Este comportamiento anormal indica que es necesario un cambio en su microambiente, si colocamos una hembra nueva en la caja, o algún elemento que llame la atención como un trozo de madera, papel, pellets, granos o semillas, se puede eliminar o minimizar esta conducta. Las hembras más viejas tienden a aislarse en un rincón de la caja.

Es muy raro observar canibalismo, esto puede indicar mal manejo de la colonia. Si a estos animales se los trata mal o hay deficiencias nutricionales, por ejemplo, avitaminosis, pierden su docilidad normal y agreden a las personas que las manejan; esta agresividad latente puede ser contagiosa. Pero si se las maneja en forma correcta y suave son sumamente mansas. Como son animales de hábitos nocturnos durante la noche el comportamiento cambia abruptamente, son muy activas, corren por toda la caja, juegan, se reproducen, etc.

Variedades

La primera colonia de producción de *Rattus norvegicus* se estableció mediante la exocría de dichos animales. La endocría de ratas comenzó en el Instituto Wistar de Filadelfia en 1909 y la distribución a distintas instituciones de EE.UU., Europa y otras partes del mundo data del año 1911. Casi el 40% de las cepas endocriadas actuales derivan de la cepa Wistar. Dichas cepas a pesar de tener raíces comunes presentan grandes diferencias fenotípicas y tienen una amplia variabilidad genética.

Haremos una breve descripción de las tres cepas mas importantes de las que derivan la mayoría de las cepas actuales:

Wistar

Fue desarrollada por el Instituto Wistar de Filadelfia, Pennsylvania. Es un animal tranquilo, moderadamente prolífica, y se encuentra actualmente en los laboratorios de todo el mundo. Es bastante resistente a las infecciones y tiene baja incidencia a formar tumores espontáneos. Es albina. Su cabeza es ancha y las orejas son largas, el largo de la cola es siempre menor que el largo del cuerpo.

Sprague-Dawley

Fue desarrollada por la granja del mismo nombre, en Madison, Wisconsin. Es de crecimiento más precoz que la anterior y más prolífica. Albina también, pero son más estilizadas. La cabeza es más larga y más estrecha, con orejas más pequeñas. La cola es más larga, Son menos resistentes a las infecciones, pero tienen mucha susceptibilidad a contraer enfermedades respiratorias.

Long-Evans

Es la más pequeña de las tres, y en su color de capa tiene una caperuza negra sobre la cabeza que se extiende hacia la parte posterior del cuello y hombros.

Usos en el laboratorio

Hasta hace poco tiempo, después del ratón, la rata fue el mamífero que más se utilizaba en investigación; pero actualmente fue reemplazada por el pez cebra, quedando así en tercer lugar.

Se han utilizado para investigaciones de todo tipo: Biomedicina, comportamiento y control de calidad de especialidades farmacéuticas. Por medio de la selección y mutaciones genéticas existen numerosos modelos; por ejemplo: ACI con anomalías urogenitales congénitas; ratas CAR y CAS resistentes y susceptibles a caries dentales respectivamente, SHR ratas hipertensas espontáneas, y muchos ejemplos más. (Fox J., 2006)

La gran adaptabilidad y resistencia hace de este animal un modelo apropiado para una gran variedad de investigaciones, obteniéndose numerosos avances en endocrinología, bioquímica, teratología, gerontología, comportamiento, investigaciones cardiovasculares, inmunología, odontología, parasitología, inmunogénica, farmacología, toxicología, fisiología experimental, neurofisiología y oncología. También se lo utiliza en investigaciones sobre nutrición teniendo en cuenta la alta tolerancia que estos animales presentan frente a deficiencias alimenticias. Se utiliza particularmente para entrenamientos en técnicas de microcirugías y trasplantes.

Producción

Macroambiente

La temperatura y la humedad relativa en las habitaciones es igual que para el ratón, 22 +/- 2 °C de temperatura y entre el 50 y 60% de humedad. Cuando la humedad está por debajo de este valor, sumado a una temperatura elevada también se produce el fenómeno de la cola anillada (ring tail) o problemas en el oído medio (CCAC Guide 2020).

La ventilación es muy importante deben realizarse entre 10 y 15 cambios de aire por hora en las salas, ya que la concentración de amoníaco es tóxica e irrita el tracto respiratorio de las ratas. (Zúñiga 2015).

Son animales muy sensibles a los polvos irritantes del medio ambiente (aserrín, polvillo del alimento), a los gases (amoníaco y sulfurados). Una de las primeras respuestas hacia estas irritaciones es el aumento de la actividad de las células calciformes del epitelio traqueal y bronquial. La irritación severa y crónica produce una firme acumulación de tejido linfático a nivel pulmonar, en la bifurcación bronquial, bronquiolos y alrededor de los vasos sanguíneos. En este estadio una infección con cualquiera de los patógenos respiratorios como por ejemplo *Mycoplasma sp.*, *Pasteurella sp.* o Virus Sendai, puede llevar a una enfermedad pulmonar progresiva de la cual el animal nunca se recupera completamente. Por eso es muy importante colocar un buen filtro de aire para prevenir estos inconvenientes. Los ruidos afectan menos a las ratas que a los ratones, aunque cuando estos son muy intensos se observa canibalismo de las crías. La iluminación es tan importante en la rata como en el ratón para la regulación del ciclo estral y reproductivo, 12 horas de luz /12 horas de oscuridad. (Zúñiga 2015). La iluminación demasiado brillante o fuerte puede causar degeneración retiniana y cataratas, así como alteraciones del comportamiento y la reproducción (menor número de camadas o disminuir el tamaño de la camada y aumento de peso durante la gestación) Se ha demostrado en investigaciones recientes que la exposición crónica a la luz LED que emite luz azul (460 nm) es perjudicial para las ratas, lo que requiere un enfoque cauteloso si se utiliza este tipo de luz como la fuente primaria de iluminación (CCAC Guide 2020)

Microambiente

Las cajas o jaulas pueden ser plásticas de policarbonato, polipropileno o metálicas, con tapas enrejadas de acero inoxidable similares a los ratones, pero de mayor tamaño. Los animales adultos con un peso corporal aproximado de 300 gr., tienen una exigencia de espacio de alrededor de 250 cm². Las hembras en periodo de lactación necesitan un espacio mayor para su camada, 1000 cm².

Las ratas no poseen glándulas sudoríparas, solo se encuentran unas pocas en la almohadilla plantar. Al igual que en el ratón, la principal fuente de pérdida de calor es la cola, por mecanismo de vaso dilatación se produce la disipación del calor hacia el medio ambiente. Si las ratas están muy hacinadas y la temperatura ambiente es elevada, hace que falle este sistema termorregulador, pero tienen un último mecanismo de defensa, salivan copiosamente (tienen muy desarrolladas las glándulas salivares) y cubren todo su cuerpo con saliva, a esto se lo denomina *wet fur* (del inglés: pelo mojado); finalmente si este procedimiento falla, la rata morirá rápidamente de hipertermia. Solo se recomienda alojarlas individualmente cuando es necesario para un estudio en particular, como por ejemplo en jaulas metabólicas, y el menor tiempo posible (CCAC Guide 2020)

Al igual que en el ratón el lecho o cama más recomendable es la viruta de álamo blanca, papel o marlo. También pueden confeccionarse con alfalfa, etc., es decir de materiales absorbentes, libres de polvo, atóxicos, y en lo posible, que no produzcan alergias, que no tiñan a los animales y que sean esterilizables.

La higiene del lecho o cama se realiza con la frecuencia que se estime necesaria, con el objeto de mantener los animales limpios y secos. En general, de 1 a 3 cambios por semana es suficiente, dependiendo de la densidad de animales por caja o jaula y de la ventilación del ambiente; una limpieza excesiva perturba las marcas olorosas y estresa al animal (Resasco A. 2018)

La alimentación es *ad libitum* igual que en el ratón. El alimento para las ratas SPF puede esterilizarse por medio de radiación (a este se le deben agregar antioxidantes) o por autoclave (éste debe ser reforzado con vitaminas). La irradiación se realiza con una fuente de cobalto 60 con rayos gamma y la dosis utilizada en este caso es de 2,5 MegaRad (Zúñiga 2015).

En cuanto al agua se suministra *ad libitum* en mamaderas igual que en ratón, en lo posible estéril, clorinada o acidificada con ácido clorhídrico hasta pH 2,5-2,8. Los animales adultos con un peso de 300 gr. consumen aproximadamente 5 gr. de alimento y 10 ml. de agua por cada 100 gr. de peso vivo por día, aunque dicho consumo varía en función de la temperatura y humedad ambiental, el estado sanitario, momento reproductivo y la composición y calidad del alimento. (Zúñiga 2015).

Programa reproductivo

Su ciclo es igual que el ratón. Son poliéstricas continuas, (ciclan cada cuatro días), con ligeras variaciones estacionales en cuanto a la fertilidad. Tras el parto, a las 48 hs. se produce un celo fértil. Si este celo se utiliza se produce un retraso de 3 a 5 días en la implantación de los embriones, lo que impide precisar, exactamente, las fechas de los partos, dificultando el manejo y programación de la colonia. Al nacer pesan, aproximadamente 5 gr. Al igual que el ratón nacen desnudos, con el conducto auditivo, ojos cerrados y sin dientes. Si son albinos, son de

color rojo escarlata y luego de 2 días de color rosado. La rata es muy activa y a la hora de nacer ya es capaz de mamar. El pelo comienza a aparecer al cuarto día y a los 10 días ya están completamente cubiertos. Hacia el 13^{er} día comienzan a abrir los ojos y oídos externos, hacia el día 16^{to} comienzan a ingerir alimento sólido y a tomar agua.

El destete se realiza a los 21 días, igual que el ratón, con un peso de 40-50 gr. De no haberse producido la cubrición en el estro post-parto, el ciclo se reinicia a los 2-4 días posteriores al destete. (Fox J., 2007)

Los sistemas de cría los podemos clasificar en monogámico y poligámico:

Sistema monogámico

Es el apareamiento continuo del macho con la hembra, separando las camadas obtenidas al destete, antes de que se produzca un nuevo nacimiento. Con este método se necesita disponer de un gran número de machos, de cajas y mayor cantidad de personal. Pero tiene la ventaja de poder utilizarse el estro post-parto. Este tipo de sistema se utiliza en los stocks de fundación.

Sistema poligámico

Se coloca un macho con 2 a 6 hembras. Inmediatamente antes del parto, cada hembra es llevada a cajas individuales, no se utiliza el estro post-parto. Tiene la ventaja de que las hembras producen mayor cantidad de leche, se obtiene un mayor número de camadas y se utilizan menor cantidad de machos. La hembra tras el destete regresa nuevamente a la jaula común con el macho. (Benavidez F., 2003).

Ciclo estral

Al igual que en el ratón la duración del ciclo es de 4-5 días, el celo dura 12 hs aproximadamente, y se produce casi siempre durante la noche.

El efecto Lee-boot también se produce en esta especie. El efecto Witthen se da con menor intensidad que en las ratonas, pero la diferencia es que en esta especie no se produce el efecto Bruce.

La gestación, igual que el ratón es de un promedio de 21 días. También en la rata para detectar preñez se observa el tapón vaginal a las 12-14 hs. luego de la cópula, que a veces se desprende y lo vemos entre el lecho. Este tapón nos asegura el apareamiento y un alto porcentaje de preñez. También se puede constatar por la presencia de espermatozoides en frotis vaginales. La pseudogestación es rara, cuando ocurre tiene una duración aproximada de 13 días. En general el tamaño de la camada oscila entre 6 a 12 crías, dependiendo de la cepa y se reduce, así como la fertilidad, tras el octavo o décimo parto.

Tanto en el macho como en la hembra se puede producir infertilidad por falta de vitamina E, es permanente en el macho, pero reversible en la hembra. Otra causa de infertilidad en el macho es la temperatura ambiente muy elevada.

Con el objeto de obtener camadas más numerosas y vigorosas se aconseja no cubrir a las hembras antes de los 55-90 días de edad, cuando han alcanzado un peso corporal de 250 gr. (Benavidez F., 2003).

Manejo

La rata posee un temperamento tranquilo, aun cuando se la someta a tratamientos continuos o no se maneje por largos periodos. Son pacíficos si se los maneja correctamente y se adaptan muy fácilmente a la manipulación. Antes de proceder a la administración de inyecciones, marcaciones, etc., es aconsejable cubrir la cabeza con un paño de tela, lo que tranquiliza mucho al animal y realizar una correcta sujeción para que no pueda escapar, morder, o herir al operador. Y en estas maniobras deben trabajar de a dos operadores.

Sujeción

La rata adulta debe levantarse por la base de la cola, suavemente y durante poco tiempo ya que le puede causar dolor y pánico haciendo que gire sobre sí misma, pudiendo desprenderse la piel de la cola.

Una vez fuera de la caja debemos tomarla firmemente inmovilizando la cabeza con los dedos índice y medio rodeando el cuello, el pulgar y el resto de los dedos rodean el tórax. Si el animal se coloca decúbito dorsal para realizar alguna maniobra, colocándole el dedo pulgar debajo del mentón, las ratas estarán más relajadas. Si el ejemplar es grande, (más de 250 gr.) se usa la otra mano como soporte del tren posterior. El éxito de este método dependerá de la presión aplicada inicialmente al tomar la rata: mucha presión dificulta la respiración y si no es suficiente el animal intentará huir.

Hay que tener mucho cuidado cuando la hembra está en avanzado estado de preñez, dándole un buen sostén en los cuartos posteriores. Cuando se manejan ratas con camada siempre hay que esperar que la madre salga del nido. Y si se manejan los neonatos se debe retirar previamente la madre de la caja.

Identificación

Para la identificación se utilizan los mismos métodos que en ratón, los permanentes: las caravanas de metal en orejas no son aconsejables porque el animal se las arranca y se lastiman; muescas o tatuajes en las orejas; y los implantes subcutáneos de microchips electrónicos. Los tatuajes en la cola se deben realizar con anestésicos locales como aerosoles. (Resasco A. 2018). Los temporarios con tinta en el dorso de las ratas albinas, corte

de pelo o marcas en la cola con tinta indeleble para ensayos cortos, utilizando los mismos códigos que en ratón (Lotus W., 2005). Y los métodos indirectos corresponden a las tarjetas que se colocan en cada jaula o caja.

Sexado

Se realiza a través de la distancia ano genital igual que en el ratón. Los testículos son evidentes a edades muy tempranas especialmente si el animal se sostiene en forma vertical, lo que produce el paso de dichos órganos al escroto. Los machos poseen, asimismo, una amplia papila genital y una distancia urogenital superior a la de las hembras (5 mm en los machos y 2,5 mm en las hembras de 7 días de edad). También se pueden distinguir las mamas en las hembras entre el 8^{vo} y 15^{to} días de edad por falta de pelo alrededor de los pezones. (Benavidez F., 2003).

Administración de drogas y compuestos

Al igual que en ratón la selección de la vía a utilizar depende de múltiples factores: el pH, la osmolalidad y estabilidad de la sustancia; el efecto y tasa de absorción; la compatibilidad y solubilidad; y si se aplicarán dosis únicas o múltiples. También es importante tener en cuenta el volumen total, mililitros por kilogramo de peso. Existen variaciones leves asociadas a la cepa, edad y sexo.

Estos procedimientos deben llevarse a cabo por personal entrenado y siempre deben ser previamente aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL). Tener en cuenta los volúmenes permitidos en esta especie, volúmenes excesivos puede llevar a una pérdida del bienestar de los animales. En caso de ser necesario administrar volúmenes mayores a los permitidos, el procedimiento debe ser consultado con el coordinador responsable y se deben manejar varios sitios de inoculación. (Morton B, Turner P., 2002).

Tópica

Esta vía se realiza igual que en el ratón.

Oral

La vía oral se utiliza generalmente cuando se necesita una exposición sistémica, se sabe que la absorción gastrointestinal es buena y hay un escaso metabolismo de primer paso en el hígado. Se utilizan en investigaciones toxicológicas, para ver efectos locales en el tracto gastrointestinal, etc

La sustancia puede darse por boca o directamente en el estómago del animal:

Inclusión en la comida o el agua de bebida, es el método que más se asemeja a la ingestión de sustancias en humanos y es particularmente adecuado cuando se requiere una administración del compuesto de larga duración, por ejemplo, ensayos carcinogénicos. Aquellas sustancias altamente palatables pueden administrarse mezclándolas con el agua de bebida o la comida, o el animal puede tomarla directamente de una jeringa en forma voluntaria, con un pequeño entrenamiento diario.

Sonda gástrica: está técnica también evita los problemas de la palatabilidad y es el método más preciso para la administración de sustancias en el tracto gastrointestinal. Se realiza a través de una sonda gástrica en forma lenta. Una sonda adecuada debe tener un diámetro de 15 a 16 gauges, de 10 a 12 cm de largo y siempre punta roma. Para introducir la sonda, la rata debe sujetarse con firmeza y es importante asegurarnos que la cabeza y el cuello queden extendidos formando una sola línea con la espalda. Luego la sonda se introduce en la comisura de la boca por el espacio interdental (diastema) y utilizando el reflejo de deglución avanza lenta y suavemente para que sea fácil el pasaje dentro del esófago y/o estómago. Hay que tener mucho cuidado de que el tubo no penetre en tráquea. No puede realizarse con el animal anestesiado ya que se pierde el reflejo de deglución. En algunas ocasiones puede ser necesario restringir por periodos cortos de tiempo el consumo de agua o alimentos, no más de 2 a 4 horas por la alta tasa metabólica de estas especies. La administración de altos volúmenes puede llevar a distensiones severas del estómago y afectar la absorción de la sustancia.

Subcutánea

La inyección subcutánea se utiliza para la administración de grandes volúmenes, pero las sustancias a administrar no deben ser irritantes ni causales dolor. Igual que en el ratón se realiza en la piel laxa del cuello, la aguja se inserta en la piel paralela a la columna vertebral. El volumen del inoculo a administrar es 1 a 5 ml. Con agujas 26 1/2 G.

Intradérmica

La inyección intradérmica es una técnica utilizada frecuentemente en estudios de inflamación, sensibilización y diagnóstico del flujo sanguíneo y en inmunológica. A menudo el objetivo es administrar un antígeno de otra especie o un mediador inflamatorio y estudiar la reacción (edema, inflamación o enrojecimiento) que puede ocurrir rápidamente o después de un periodo de tiempo de minutos o días.

La inyección se hace normalmente en la piel del dorso igual que en el ratón. Se debe rasurar muy bien la zona al menos una hora antes de la inyección. Es muy importante realizar una sujeción firme, y asegurarse que la inyección sea intradérmica y no subcutánea, si se realizó correctamente observamos el habón. Se sitúa la aguja casi en paralelo a la superficie de la piel, con el bisel hacia arriba y se introduce cuidadosamente unos pocos milímetros dentro de ella. El volumen a inocular no debe exceder los 100 ul. La aguja a utili-

zar debe ser pequeña y aguda que sea capaz de penetrar la piel, 26 gauges para esta especie. Cuando se usan varios lugares de inoculación se debe procurar de que estén lo suficientemente separados para evitar la coalescencia.

Intramuscular

Vía sistémica. Se usa a veces, en estudios de liberación lenta en los que se emplean sustancias oleosas, para proporcionar una fuente desde donde la droga sea absorbida gradualmente. También se la utiliza para valorar vacunas y para administrar anestésicos. La inyección se realiza igual que en el ratón, pero a diferencia de éste la rata presenta una buena masa muscular, en la cara lateral y craneal del muslo (el grupo vasto) o en la cara posterior cuidando no dañar el nervio ciático. Se debe sujetar firmemente el miembro del animal y se introduce la aguja lenta y decididamente. Siempre tirar ligeramente hacia atrás el embolo de la jeringa antes de inyectar, para asegurarse de que la aguja no está dentro de un vaso sanguíneo. Se inyecta lentamente el contenido y al finalizar se masajea suavemente la zona. Es una inoculación muy dolorosa, tanto en el momento de la administración como posteriormente, por lo que puede darse una claudicación temporal. Esta vía debe usarse solamente, si no es posible utilizar una vía alternativa menos dolorosa. El volumen inyectado puede distender el músculo produciendo una inflamación en el lugar de la inyección. La aguja debe ser de 21-23 G y no debe superar los 0.1 y .02 milímetros.

Intraperitoneal

La inyección intraperitoneal se utiliza para administrar volúmenes relativamente grandes de sustancias solubles, cuando las sustancias que se administran se absorben rápidamente o cuando la vía oral o endovenosa no son apropiadas. Implica una inyección en la cavidad peritoneal a través de la pared abdominal.

Para evitar lesionar las vísceras, al igual que en el ratón se realiza en el cuadrante inferior derecho inferior del abdomen. El animal se sujeta en forma firme por un operador, en cúbito dorsal, levemente inclinado hacia craneal para que se produzca el desplazamiento de las vísceras. Otro operador realizará la inoculación. Atravesamos piel, se lleva la aguja hacia craneal 1 o 2 mm y luego se introduce en la cavidad abdominal perpendicularmente a la columna vertebral, para evitar que los dos orificios de inoculación coincidan. Se puede inocular hasta 1 ml, con agujas 23 – 26G

Endovenosa

La vía endovenosa se utiliza frecuentemente en experimentos farmacológicos, toxicológicos para simular la vía de exposición a formulación de drogas o productos de reposición de sangre; soluciones de nutrientes y agentes infecciosos o de diagnóstico. La vía asegura el éxito de la máxima exposición al plasma de la forma más rápida posible y evita la posibilidad de eliminación por el metabolismo entero-hepático.

Los vasos frecuentemente utilizados son las venas laterales de la cola, pero a diferencia del ratón, solo en su base (ya que por tener vaina son difíciles de visualizar). Más fáciles de visualizar en ratas jóvenes que en adultas. Por esto se aconseja dilatar los vasos, frotando o calentando la superficie, así se puede localizar mejor y cuando se inyecta correctamente el líquido fluye fácilmente.

La cantidad de inóculo es de 1 ml lentamente. Siempre es conveniente una buena inmovilización de la rata para evitar que la vena se colapse. El tamaño de la aguja debe ser de 23 G. Otras venas que pueden utilizarse son la yugular y la metatarsiana dorsal.

Extracción de sangre

Debemos tener en cuenta el volumen máximo de extracción que puede tolerar el animal en un procedimiento determinado. Esto se calcula teniendo en cuenta si la extracción será en una única toma o tomas progresivas en tiempos determinados; por ejemplo la extracción máxima es del 7,5 % del volumen sanguíneo total y las respuestas de recuperación varían (1 a 2 semanas) dependiendo del tiempo de extracción.

Se han desarrollado varias técnicas para la colección de sangre en rata.

Siempre el desarrollo de una buena técnica debe disminuir el dolor y malestar percibidos por el animal durante el procedimiento.

Vena maxilar externa

Igual que en ratón, lateralmente de la mandíbula, sobre la rama mandibular que casi siempre coincide con el lugar donde se observa un lunar sin pelo. La punción se puede realizar con aguja o lanceta. Se obtienen pequeños volúmenes de sangre recogiendo las gotas en tubos eppendorf.

Vena safena

Al igual que el ratón esta vena atraviesa en forma inclinada la cara externa del muslo. Se rasura la zona y se ejerce una ligera presión o se coloca una bandita elástica para ingurgitar la vena. La punción se hace con aguja o lanceta. Se obtienen pequeños volúmenes de sangre recogiendo las gotas en tubos eppendorf.

Venas y arterias caudales

Para pequeños volúmenes, sencillamente por amputación de la punta de la cola o un pequeño corte de las venas caudales, recolectando la sangre en tubos capilares heparinizados. Esta vía es utilizada como último recurso cuando no pueden o fallan las otras opciones.

Intracardiaca

Se pueden obtener grandes volúmenes de sangre directamente por punción cardíaca, utilizando diferentes técnicas. El animal debe estar previamente anestesiado. Se coloca en decúbito dorsal, se ubica la apófisis xifoides y se inserta la aguja perpendicularmente a la columna vertebral formando un ángulo de 45 °, igual que se realiza en el ratón. Si punzamos el corazón se aspira el émbolo y comienza a fluir la sangre. Las medidas de las agujas son de 20 a 25G. El volumen de sangre dependerá del peso corporal de la rata, generalmente se obtienen 3 ml en un animal adulto.

Cuando se quiere extraer sangre en forma periódica o seriada debemos tener en cuenta los volúmenes y el tiempo entre una extracción y otra, como así la vía por la cual podemos realizarla; igualmente como se explicó en el ratón. El volumen de sangre dependerá del peso de la rata, se puede sangrar el 1 % del peso corporal cada 2 semanas, el 3% del peso corporal una vez al mes y el 6 % es sangrado a blanco. Por ejemplo, para obtener un volumen del 1% del peso de una rata de 200 gr., sangramos hasta 2 ml, el 3% sangramos 6 ml y el 6% obtenemos hasta 12 ml.

Características anatómicas generales

Cabeza y cuerpo

La rata de laboratorio, se caracteriza por tener un cuerpo fusiforme. Están cubiertas de pelo por todo el cuerpo salvo la nariz, labios, pulpejos palmares y plantares y la cola. Además, en ciertas regiones encontramos pelos táctiles, alrededor del hocico, en las patas y sobre la cola. Es normal que presenten ojos prominentes, párpados desarrollados y unas finas y cortas pestañas. Dentro de los párpados encontramos las glándulas meobias, que junto con las secreciones de las glándulas lagrimales y las de Harden, sirven para lavar al ojo y ante un estrés producen porfirinas, pigmento de color rojizo que puede confundirse con sangre, El labio superior presenta un surco central y vertical, que llega hasta el inicio de la nariz. Poseen 5 dedos en las cuatro extremidades, con almohadillas interdigitales dos almohadillas basales.

En cuanto a su estructura esquelética la fórmula vertebral es C7- T13- L6- S4- C27-30. La osificación no es completa hasta el primer año de vida. El segmento dorsal de las costillas se osifica completamente, mientras que el ventral se calcifica no existiendo verdaderos cartílagos costales.

En el miembro anterior la escápula presenta una posición horizontal y el húmero es fácilmente identificable. En el miembro posterior tibia y el peroné están fusionados distalmente.

Los roedores no poseen glándulas sudoríparas y no pueden jadear, si tienen calor aumentan el volumen de agua ingerida y se esconden buscando sombra. Si no logran bajar su temperatura salivan copiosamente para mojar todo el cuerpo con sus patas. Estos animales se adaptan mejor al frío que al calor. Los neonatos no desarrollan los mecanismos termorreguladores

hasta finalizar la primera semana de vida, porque las reservas de glucógeno en ellos son pequeñas. La hipotermia produce una hipoglucemia que puede ser fatal.

Bazo

En forma de lengüeta se dispone a lo largo de la gran curvatura del estómago.

Hígado

Presenta cuatro o cinco grandes lóbulos: lóbulo medial; lóbulo lateral derecho: parcialmente dividido en un lóbulo craneal y otro caudal; lóbulo izquierdo: de gran tamaño y lóbulo caudal: pequeño. La rata no presenta vesícula biliar.

Páncreas

Es un órgano difuso que se extiende en la curvatura del duodeno.

Pulmones

El pulmón derecho presenta 3 lóbulos: craneal, medio y caudal. El pulmón izquierdo está formado por un único lóbulo.

Glándulas mamarias

6 pares de mamas (3 torácicas y 3 abdominales)

Referencias

Benavides F.J. y Guénet J.L. (2003). Manual de Genética de Roedores de Laboratorio Universidad de Alcalá de Henares y la SECAL, España.

CCAC Guide: Rats. Canadian Council on Animal Care, 2020 ISBN 978-0-919087-81-1

Fox J., Barthold S., Davisson M., Newcomer C., Quimby A., (2006) The Mouse in Biomedical Research: Normative Biology, Husbandry, and Models. Volume3. American College of Laboratory Animal Medicine, *Volume (3)* 2nd Edition. USA

Fox J., Davisson M., Barthold S., Newcomer C., Quimby A., (2007). The Mouse in Biomedical Research History, Wild Mice, and Genetics. *Volume (2)* i. American College of Laboratory Animal Medicine Book • Second Edition. USA.

Green E. (1975). Biology of the laboratory mouse. 2nd ed. Dover Publications, New York. USA

Lotus W. (2005). A primer on rodent identification methods *Laboratory Animal Volume (34)*, Nº. 4, 64-67.

Morton B., Jennings S., Buckwell A., Ewbanck R., Godfrey C., Holgate B., Ingles R., James R., Page C., Sharman I., Verchosley R., Westall L. and Wilson A. (2002) Refinando los procedimientos para la administración de sustancias. *Laboratory Animas. SECAL. España.*

Resasco A., (2018). *Título:* Impacto del desarrollo de la línea tumoral A549 en el bienestar de ratones de la cepa NLAE:NIH (S)-*Fox1nu/nu*, Tesis doctoral repositorio de la Facultad de ciencias Veterinarias de Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Zúñiga JM., Orellana M. y Tur Marí J. (2015). Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio Universidad de Alcalá de Henares - SECAL España.