

# Biomodelos animales y enfermedades infecciosas de importancia en salud pública veterinaria

ÁNGELA MARÍA GÓMEZ GALINDO\*

ALEJANDRO RAMÍREZ-HERNÁNDEZ\*\*

JESÚS ALFREDO CORTÉS-VECINO\*\*\*

---

Fecha de recepción: 30 de octubre de 2010

Fecha de aprobación: 10 de enero de 2011

## Resumen

Los modelos animales han sido empleados desde la antigüedad para el entendimiento de procesos fisiológicos y patológicos, y como línea de base para estudios en humanos, para contribuir así al mejoramiento en la calidad de vida de las personas. En las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en la definición microbiológica y genética de estos biomodelos, en el desarrollo de instalaciones para su mantenimiento y, de forma paralela, se ha incrementado la preocupación por su bienestar, basándose en principios como los de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento). En la investigación de enfermedades infecciosas y, entre estas, en el grupo de las enfermedades zoonóticas, que siguen siendo la principal causa de mortalidad y discapacidad de personas en muchos países del mundo, los biomodelos animales han sido esenciales para el entendimiento de procesos fisiopatológicos, para el desarrollo de técnicas diagnósticas, así como para la prevención y control de enfermedades a través de la evaluación y desarrollo de nuevos tratamientos, terapias o vacunas. En la presente revisión se discuten aspectos históricos y técnicos de éstos biomodelos y se resalta su aporte a la investigación en un grupo de patologías infecciosas de importancia para la salud pública veterinaria.

## Palabras clave

Animal de laboratorio, animal de experimentación, biomodelos, salud pública, salud pública veterinaria, enfermedades infecciosas.

\*  
Médica veterinaria,  
Universidad Nacional de  
Colombia, Facultad de  
Medicina Veterinaria y  
de Zootecnia, Grupo de  
Parasitología Veterinaria.  
Correo electrónico:  
amgomezgal@  
unal.edu.co.

\*\*  
Médico veterinario,  
MSc (c), Universidad  
Nacional de Colombia,  
Facultad de Medicina  
Veterinaria y de  
Zootecnia, Grupo de  
Parasitología Veterinaria.  
Correo electrónico:  
aramirezhe@unal.edu.co.

\*\*\*

Médico veterinario,  
MSc, PhD (c),  
Universidad Nacional de  
Colombia, Facultad de  
Medicina Veterinaria y  
de Zootecnia, Grupo de  
Parasitología Veterinaria.  
Director Bioterio  
Central, Facultad de  
Medicina Veterinaria  
y de Zootecnia,  
Universidad Nacional  
de Colombia.  
Correo electrónico:  
jacortesv@unal.edu.co.

## **ANIMAL BIOMODELS AND INFECTIOUS DISEASES OF VETERINARY PUBLIC HEALTH IMPORTANCE**

### **Abstract**

Animal biomodels have been used since ancient times in the study of physiological and pathological processes. This knowledge has been the baseline for many human studies and has contributed to the improvement in life quality of many people. In the last decades, important advances have been reached in the microbiological and genetic definition of these biomodels, in the facilities for their maintenance and also, in a parallel way, in the improvement of their welfare based in the three R's principles (Replacement, Reduction, and Refinement). In the infectious disease research and within these, in the zoonotic diseases research, that are still the main cause for mortality and disability in a lot of countries, the animal biomodels have been fundamental in understanding physiopathological processes, in the development of new diagnostic tests, and also in their prevention and control with the development and testing of new vaccines, drugs and treatment protocols. In this paper, historical and technical aspects of this biomodels are reviewed and their essential role in the research of some infectious diseases of Veterinary Public Health importance is discussed.

### **Key words**

Laboratory animal, experimental animal, biomodels, public health, veterinary public health, infectious diseases.

## **BIOMODELOS ANIMAIS E DOENÇAS INFECCIOSAS DE IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA**

### **Resumo**

Os biomodelos animais têm sido usados desde a antiguidade para a compreensão dos processos fisiológicos e patológicos e têm sido a linha base de estudos em humanos e contribuído para a melhoria da qualidade de vida da população. Nas últimas décadas, são evidentes os desenvolvimentos na definição genética e microbiológica destes biomodelos, na melhoria das instalações para a sua manutenção e, paralelamente, são visíveis os avanços no bem-estar destes animais que se baseiam na teoria dos três "R" (redução, refinamento e substituição). Na investigação das doenças infecciosas e dentro destas, das doenças zoonóticas, que ainda são a primeira causa de mortalidade e morbidade em muitos países do mundo, os biomodelos animais têm sido essenciais para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, para o desenvolvimento de

novas técnicas de diagnóstico, assim como para a sua prevenção e controle através do desenvolvimento e avaliação de novas vacinas, fármacos e/ou terapias. No presente documento, são revistos os aspectos históricos e técnicos destes biomodelos e são discutidos os benefícios que trazem à investigação de um grupo de patologias infecciosas de importância para a saúde pública veterinária.

### **Palavras chave**

Animais de laboratório, animal experimental, biomodelos saúde pública, saúde pública veterinária, doenças infecciosas.

## **Introducción**

El empleo de animales en la investigación de las ciencias biológicas tiene una larga historia, muy ligada a la de la humanidad. Su uso ha permitido resolver hipótesis científicas en diversas áreas de las ciencias biomédicas como la anatomía, la fisiología, la microbiología, la patología, el análisis experimental de la conducta, entre otras disciplinas (Giráldez & Zúñiga, 2008; Loew & Cohen, 2002).

En la civilización griega, personajes como Alcmaeon (540-500 a. C.) y Aristóteles (384-322 a. C.) realizaron las primeras observaciones sobre las posibles funciones de órganos y estructuras anatómicas a través de disecciones en diferentes animales (Vitae, 2007). Posteriormente, Erasístratos (305-240 a. C.), quien es considerado el padre de la anatomía comparada, realizó de manera metódica estudios anatómicos experimentales en humanos y animales de los sistemas cardiovascular y nervioso (Vasques & Tomassi, 2006).

En 1798, el médico inglés Edward Jenner (1748-1822) consiguió el primer acercamiento a lo que hoy conocemos como la vacunación, al usar las lesiones causadas por el virus de la viruela en bovinos como fuente para la producción de la vacuna en humanos (Coto, 2002); principio que fue replicado en otros modelos animales como ovejas, gallinas y perros, para la producción de las vacunas contra el ántrax, cólera y rabia, respectivamente (Mikesell et ál., 1983).

El siglo XX tuvo diferentes periodos que contribuyeron al avance de la ciencia del animal de laboratorio y al mejoramiento de los modelos empleados para la inves-

tigación en diferentes áreas. Después de la segunda mitad de este siglo se presentó una preocupación creciente por el refinamiento de las condiciones de mantenimiento de los animales y una consecuente definición de su calidad sanitaria. La posterior publicación de las denominadas 3R, por los investigadores Russell y Burch (1959), dio un giro conceptual hacia la implementación de técnicas experimentales más humanas que abarcaran los conceptos de *reemplazo*, *reducción* y *refinamiento*, que aún hoy son vigentes. Para la década de los noventa comenzó el desarrollo y uso de modelos transgénicos para el estudio de múltiples enfermedades, y de forma casi simultánea, inició una preocupación por el bienestar del animal empleado en investigación, que se mantiene en nuestros días (Manteca & Zúñiga, 2008; Russel & Burch, 1959).

En el ámbito mundial, la experimentación con animales ha sido una herramienta útil para la resolución de hipótesis, teorías y conceptos que han permitido el avance hacia mejores condiciones de vida en humanos y animales. Actualmente, y gracias al conocimiento de la biología de las diferentes especies, la mayor parte de las áreas de investigación cuentan con modelos animales que cumplen diferentes características según el tipo de estudio (Chaoyong, 2004; Zak & Sande, 1999).

Las enfermedades infecciosas siguen siendo la primera causa de mortalidad en países en vía de desarrollo y la segunda en países desarrollados. De estas, las zoonosis representan la mayor proporción (Pike et ál., 2010). Para su estudio, se han usado animales en investigaciones relacionadas con los mecanismos de infección, la fisiopatología, la evolución clínica y las alternativas terapéuticas, lo que permite avanzar en su prevención, control y cura (Mattar et ál., 2000).

El objetivo de esta revisión es ilustrar la relevancia de los biomodelos animales en el estudio y entendimiento de algunas de las enfermedades infecciosas de mayor importancia para la salud pública veterinaria. Se realizará un acercamiento conceptual al modelo animal y a su aplicación por grupo de enfermedades.

## Modelos animales, animales de laboratorio y bioterios

Todos los modelos tienen por objeto imitar en gran parte determinado evento, y dependiendo de sus características, los modelos empleados en investigación biomédica pueden clasificarse en modelos por computadora *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*

y matemáticos. Entre los modelos *in vivo* se incluyen los modelos animales, que se han empleado en el análisis comparativo de eventos fisiológicos, bioquímicos o genéticos presentes en humanos en estado de salud o enfermedad (Loew & Cohen, 2002; Quimby, 2002).

Estos modelos animales pueden ser clasificados según su origen en modelos inducidos, transgénicos, espontáneos y negativos. En los primeros, el modelo se obtiene al ser inducida de manera experimental la condición por investigar (como la manipulación quirúrgica). Los modelos producto de la manipulación genética (o transgénicos) son modificados para aumentar la predisposición al desarrollo de una condición particular. Por el contrario, en los espontáneos, la condición de interés se obtiene de manera natural gracias a una o varias mutaciones genéticas, mientras que en los negativos, la condición de interés no se desarrolla de manera natural ni experimental. Por tanto, el empleo de estos últimos se ha centrado en la búsqueda de los mecanismos responsables de la falta de susceptibilidad a determinada condición (Montero et ál., 2008).

Los individuos que son empleados como biomodelos en la investigación, en su mayoría, pertenecen al grupo de los animales de laboratorio, caracterizados por la homogeneidad de sus condiciones fenotípicas, genéticas y sanitarias. Especies de roedores como los ratones, ratas cobayos, hámsteres y jerbos; lagomorfos como los conejos; primates no humanos, porcinos, felinos y caninos, son especies que comúnmente se mantienen bajo condiciones de laboratorio. Para el caso de la rata y el ratón, quienes han sido los modelos animales más estudiados a través de la historia, la selección fenotípica estricta y su estandarización genética han permitido obtener diversos grupos categorizados como exocriados, endocriados, híbridos y mutantes (Benavides & Guénet, 2008).

Los biomodelos exocriados, que corresponden al mayor grupo de animales usados en el laboratorio, se originan en el apareamiento de animales genéticamente no relacionados o relacionados lejanamente, favoreciendo la variabilidad genética (baja consanguinidad) y la expresión de características reproductivas y productivas relacionadas con el vigor híbrido. Entre las colonias exocriadas más conocidas en ratón tenemos el Swiss, CD-1, NIH, ICR y CF-1, y en ratas las colonias Wistar, Sprague-Dawley y Long-Evans (Benavidez & Guénet, 2008).

Los biomodelos endocriados, por el contrario, se producen por el cruce entre hermanos, lo que favorece una alta consanguinidad y consecuente susceptibilidad a problemas de salud. Estos animales endocriados pueden ser producto del cruce permanente entre hermanos, que cuando son apareados por más de 20 generaciones, originan una cepa. Cabe resaltar entre las más comunes las cepas Balb/c, DBA, CH3 y C57BL/6 en ratones, y F344, LEW y SHR en ratas. Por otro lado, los biomodelos clasificados como híbridos resultan del cruce entre cepas, y los mutantes presentan una mutación genética de origen natural o inducido (Benavides & Guénet, 2008; ILAR, 1996).

Antes de la selección de un modelo animal, los investigadores deben considerar el empleo de modelos alternativos, realizando una búsqueda exhaustiva sobre el tema. Una vez se determine necesario el empleo de un modelo animal, y teniendo en cuenta el objetivo u objetivos de la investigación, el tiempo del experimento, junto con consideraciones de tipo ético, legislativo y logístico, al igual que el punto de vista de un asesor especializado en el tema de biomodelos animales, se establecerá el modelo animal que represente de la mejor forma el evento por estudiar (Montero et ál., 2008).

Los animales de laboratorio también han sido clasificados por sus características y estandarización microbiológica. Esta última ha permitido obtener biomodelos especializados en diferentes estudios con características microbiológicas definidas. Se pueden categorizar en animales de flora conocida inducida o gnotobióticos, animales libres de microorganismos o axénicos, libres de microorganismos patógenos específicos para la especie o zoonóticos (SPF) y holoxénicos o convencionales, cuya flora es desconocida (Gordon & Pesti, 1972).

Para lograr que estos animales presenten las mencionadas características microbiológicas, es necesario contar con barreras físicas y operativas en los lugares donde son producidos y alojados. Estos lugares, denominados *biotérios* (animarios, estabularios o *laboratory animal facilities*), tienen estructuras físicas que permiten el aislamiento, producción, mantenimiento y experimentación de los animales, y el control estricto de su medio ambiente; gracias a la presencia de barreras operativas o de manejo, como rutinas de trabajo, prácticas de higiene, de desinfección y esterilización de los elementos biológicos y no biológicos del establecimiento que entran en contacto con los animales (Montero et ál., 2008; Muñoz-De la Pascua, 2008).

En estas instalaciones, otros factores asociados con el ambiente inmediato (microambiente) y exterior (macroambiente) a los animales, son controlados. Variables como la temperatura, la humedad relativa, el ruido, la ventilación y el fotoperiodo deben mantenerse en niveles que no afecten la salud ni el bienestar de los sujetos (Montero et ál., 2008; Muñoz-De la Pascua, 2008).

## Empleo de animales para el estudio de enfermedades infecciosas

En la actualidad, el proceso de globalización de los mercados ha traído consigo la internacionalización de agentes infecciosos, algunos con la capacidad de adaptarse a diferentes condiciones ambientales, convirtiéndose en potenciales agentes etiológicos de epidemias y pandemias (Alonso, 2003). Debido al reciente proceso de globalización, entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirman que el impacto social y ambiental que generarían las enfermedades infecciosas en ese marco es incierto. Para ello, se hace necesario hacer investigaciones multidisciplinarias, de forma que los avances en el conocimiento y desarrollo preventivo y terapéutico de estas enfermedades sean también progresivos. Esta perspectiva también debe considerar aquellas enfermedades de tipo zoonótico, en donde la participación de los médicos veterinarios cobra importancia como primeros informantes en los sistemas de vigilancia de casos y brotes (Saker, 2004; WHO, 2002).

## Enfermedades bacterianas

Un 90% de las muertes anuales, causadas por enfermedades infecciosas, son producidas por patologías de origen bacteriano. Un ejemplo de estas lo representa la tuberculosis, una enfermedad zoonótica de suma importancia para la salud pública veterinaria. Las estadísticas son contundentes. Solo para 2009, se reportaron 9,4 millones de nuevos casos, 1,7 millones de muertes totales para ese año, de las cuales, la mayor parte se presentaron en pacientes VIH positivos y mujeres en edad fértil (WHO, 2010a). Esta enfermedad es causada por bacilos de las especies *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* y *M. avium-intracellulare*, y puede ser transmitida por vía aerógena o por el consumo de alimentos de origen animal contaminados. La infección por *M. bovis* puede afectar a una variedad de mamí-

feros, pero se ha considerado como un patógeno primario de bovinos (Caminero et ál., 1992; Clements et ál., 1999; Cosivi et ál., 1998).

Algunos autores han considerado a los bovinos un excelente modelo de estudio para la enfermedad, debido a que manifiestan cuadros clínicos similares a los del ser humano. No obstante, los costos y dificultades de mantenimiento han limitado su uso para tal fin (Van Rhijn et ál., 2008). Es por ello que el desarrollo de estudios en modelos animales de menor tamaño y mantenidos bajo condiciones de laboratorio, como los ratones, sigue siendo una buena alternativa experimental.

Gracias al empleo de ratones, se demostraron por primera vez los postulados de Koch para *M. tuberculosis*. Con el empleo de roedores, de cobayos, primates no humanos y conejos, se amplió el entendimiento de la patogénesis y de la virulencia, lo que permitió el desarrollo de alternativas en la prevención de la enfermedad (Manganelli et ál., 2004; Orme & Collings, 1994; Phyu et ál., 1998). En algunas cepas de ratones, como la B6D2F1Bom (C57BL/6JBom×DBA/2JBom), se han realizado estudios de respuesta inmune y latencia de la enfermedad, emulando la respuesta en humanos infectados e inmunocompetentes (Broglia et ál., 2002).

Dentro de las medidas profilácticas, el bacilo atenuado de *M. bovis* es la única alternativa vacunal disponible contra la tuberculosis, la cual ha sido empleada, principalmente, en poblaciones infantiles en riesgo. El estudio de esta y otras alternativas vacunales, ha empleado ratones para la evaluación del mecanismo inmune protector, de las diferentes vías de administración y del empleo de diferentes adyuvantes. Una desventaja en este modelo murino es que no desarrolla granulomas como los observados en humanos y cobayos. Por ello, las alternativas vacunales promisorias se evalúan también en este último modelo (Gupta & Katoch, 2009).

La campilobacteriosis es una de las principales causas de cuadros diarreicos y gastroenteritis en humanos (WHO, 2010b). En los últimos años, la enfermedad ha presentado una incidencia creciente (WHO, 2000). Uno de los mayores impactos sobre la salud humana que genera la infección por esta bacteria son las patologías secundarias, dentro de las cuales se incluyen los síndromes de Reiter y de Guillain-Barre, con mortalidades de hasta 15% (Clements et ál., 1999; Frost, 2001; García et ál., 2005).

El agente etiológico de esta enfermedad es la bacteria *Campylobacter jejuni*, la cual desencadena cuadros de diarrea en humanos que pueden variar desde manifestaciones leves a severas con consistencia mucosanguinolenta. Esta bacteria se ha encontrado en el tracto digestivo de cerdos, aves de corral, ovejas, ganado, perros, gatos y aves silvestres, constituyéndose los productos derivados, especialmente de aves, en la mayor fuente de infección para humanos (Wassenaar & Blaser, 1999; WHO, 2000).

La patogénesis de la infección se ha estudiado en ratones lactantes (modelo de “ratón infante”), en ñeón de conejo y en otros modelos como los cachorros gnotobióticos de *beagle*, aves, hurones, ovejas, terneros y monos (Caldwell et ál., 1983). Las aves de corral son consideradas como el mejor biomodelo debido a que presentan una patogénesis similar a la vista en humanos (Ruiz-Palacios et ál., 1982). Algunos estudios desarrollados para la identificación de la virulencia de los aislamientos en pacientes han empleado diferentes vías de administración en diferentes cepas de ratones como BALB/c, C3H/Hej, CBA/CAj y C58/J (Baqar et ál., 1996; Lee et ál., 1986). La caracterización de la respuesta inmunológica ha sido descrita en ratas y los estudios de prevención de la infección y su tratamiento han empleado conejos y ratones BALB/c adultos con el fin de determinar los efectos de la antibioticoterapia (Nackamkin, 2002; Wassenaar et ál., 1993; Wassenaar & Blaser, 1999).

Una enfermedad bacteriana, considerada por la OMS como desatendida, es la leptospirosis. Esta patología, de gran impacto para la salud humana, es de suma importancia para la salud pública veterinaria al ser una zoonosis ampliamente difundida. Según Yang et ál. (1997), esta enfermedad es la zoonosis más común en los animales domésticos y silvestres, siendo transmitida a partir de orina y heces de animales infectados, de manera directa o indirecta, a personas a través de lesiones en la piel o mucosas. También puede transmitirse en aguas contaminadas con excretas de animales infectados (Cholvin et ál., 1959; WHO, 2003).

Con el fin de dilucidar la patogénesis de la enfermedad, se han empleado como modelos hámsteres, perros, gatos, primates no humanos y cobayos, siendo estos últimos un modelo útil por el rápido y fatal desarrollo de la enfermedad, particularmente en la infección con *Leptospira interrogans icterohaemorrhagiae*. Adicionalmente, el empleo de animales para el estudio del curso de la infección aguda

ha permitido identificar los factores asociados con esta presentación clínica, y en los estudios de virulencia, se ha identificado el rol de la endotoxina de *Leptospira interrogans* en la infección intestinal de cobayos, algunas cepas de ratones y conejos (Alves et ál., 1991; Ellis & Michna, 1977; Higgins et ál., 1980; Kemenes, 1966; Koizumi & Watanabe, 2003; Larsson et ál., 1985; Pereira et ál., 2005).

Algunas alternativas terapéuticas desarrolladas contra esta espiroqueta han buscado modelos que puedan reproducir la enfermedad, y que sean de fácil manejo, como ratones y cobayos. Para los trabajos en la prevención se ha usado el modelo hámster para la elaboración de vacunas recombinantes (Adler & Faine, 1976; Silva et ál., 2008). Los aislamientos realizados en diferentes animales, al igual que las infecciones experimentales en algunos biomodelos, han permitido identificar nuevos reservorios, modificando las medidas de prevención (Cholvin et ál., 1959; WHO, 2003).

La brucelosis es una enfermedad para la cual se ha buscado minimizar la carga generada en la salud y la economía, a través de prevención, control, erradicación y manejo del riesgo generado en personas por el contacto directo e indirecto con animales infectados y sus productos. Es una zoonosis causada por bacterias gram-negativas aeróbicas, de diferentes especies y serotipos del género *Brucella*, que pueden afectar a humanos y animales (Al-Nassir et ál., 2009; FAO et ál., 2009; Pila et ál., 1997; WHO et ál., 2006).

Existen varios modelos animales que se han empleado para el estudio de la infección y virulencia por *Brucella spp.* Cobayos (Mariño et ál., 1998), bovinos (Folch et ál., 1995; Martínez et ál., 2005) y ratones (Endley et ál., 2001; Stevens et ál., 1996; Ugalde et ál., 2000) son solo algunos ejemplos.

Gracias al empleo de ratones *knock-out* para los genes que codifican diferentes citoquinas, se conoce el papel que algunas de estas presentan durante el curso de la infección (Ko et ál., 2002). Ciertos genes bacterianos de *B. abortus*, asociados con la virulencia *in vivo* de diferentes mutantes bacterianos, han sido identificados en modelos animales, facilitando la búsqueda de alternativas terapéuticas (Endley et ál., 2001; Lestrade et ál., 2000; Ugalde et ál., 2000). También se han desarrollado estudios para la búsqueda e identificación de inmunógenos de *Brucella spp.*, capaces de generar una respuesta inmune de tipo protectora (Velikovsky et ál., 2002);

se ha caracterizado la respuesta inmune y la resistencia a la brucelosis causada por *B. abortus*, posterior a la administración de la vacuna RB51 en ratones (Stevens et ál., 1996); y se han hecho estudios sobre la cronicidad de la infección en este mismo modelo (Hong et ál., 2000).

## Enfermedades parasitarias

Dentro del grupo de enfermedades infecciosas, las parasitarias, causadas por helmintos y protozoarios, son las enfermedades de mayor prevalencia en países en vía de desarrollo, donde causan numerosos casos de enfermedad y muerte cada año (WHO, 2010c).

La leishmaniosis, causada por un protozoario del género *Leishmania* y transmitida por flebotomos de los géneros *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo), es una enfermedad compleja por el número de especies del parásito y del vector que pueden estar implicadas en la transmisión e infección, y por las diversas manifestaciones clínicas cutáneas, mucocutáneas y viscerales. En el orden mundial, cerca de 350 millones de personas se encuentran en riesgo de contraerla, siendo endémica en más de 88 países alrededor del mundo.

La identificación de las variables que se vinculan al curso de la infección y la enfermedad en cuadros cutáneos, ha empleado diferentes modelos animales para su estudio. Como ejemplo tenemos el uso de diferentes cepas de ratones para el estudio de patrones de susceptibilidad o resistencia, la caracterización de la respuesta inmune frente al parásito y el estudio de diferentes alternativas terapéuticas y de efectos tóxicos posteriores al empleo de un tratamiento (Cáceres & Tapia, 1993; Goto, 1995; Requena et ál., 2000; Salay et ál., 2007; Salguero et ál., 2009; Swihart et ál., 1995). El ratón y el hámster, considerado hoy en día como el biomodelo de predilección debido a que presenta evoluciones clínicas similares a los humanos, se han usado en el estudio de nuevas alternativas terapéuticas y vacunales (Calvopina et ál., 2006; Croft et ál., 2006; Gifawesen et ál., 1989; Henao et ál., 2004; Melby et ál., 2001) y en la caracterización de la patogénesis y de la respuesta inmunológica de esta enfermedad (Colmenares et ál., 2002).

En la leishmaniosis visceral o *kala-azar*, los caninos son susceptibles a la infección por el protozoario y cumplen un papel como reservorios para la infección en

humanos. Esta especie ha permitido probar, de forma satisfactoria, vacunas como la basada en el ligando de fucosa-manosa (FML) de *Leishmania donovani*, la cual hoy en día se usa para la inmunoprevención en poblaciones caninas (Nogueira et ál., 2005).

La toxoplasmosis es una enfermedad prevalente en humanos y animales, y difundida a través de todo el mundo (Dubey, 1998). Esta es causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo que desencadena una enfermedad de tipo sistémico en múltiples hospederos, y que puede tener un curso subclínico en individuos inmunocompetentes, pero puede agravarse en personas inmunocomprometidas (embarazo, VIH-sida, trasplantes). En mujeres gestantes susceptibles a la infección, por ejemplo, puede causar malformaciones del feto, secuelas neurológicas y desórdenes oculares (Desmonts & Couvreur, 1974).

Desde la década de los cincuenta se reporta el uso de modelos animales para el estudio de la enfermedad. En ratas, por ejemplo, se identificó que la infección crónica con diferentes cepas, aún durante la preñez, protege a los fetos de la infección congénita (Zenner et ál., 1993). Estudios de virulencia en diferentes aislamientos de toxoplasma en ratones exocriados, han permitido identificar factores asociados, como el estadio del parásito, la dosis infectiva y la ruta de infección, y la especie del hospedero (Dubey et ál., 2007).

El uso de modelos animales permitió identificar a los hospederos intermediarios y definitivos (felinos), dentro del ciclo de vida del parásito, a partir de la identificación de formas resistentes, propagativas (ooquistes) en materia fecal. Adicionalmente, permitieron caracterizar la vía oral de infección natural con ensayos experimentales de consumo de carne con formas tisulares (Frenkel et ál., 1970).

En búsqueda de un buen modelo animal se han empleado cepas de ratones como SWR/J, Balb/c y C57BL/6J, las cuales han mostrado diferentes patrones de susceptibilidad, con hallazgos histopatológicos similares a los presentados en humanos susceptibles y no susceptibles, permitiendo la caracterización de la respuesta inmunológica celular y humoral (McLeod et ál., 1984). El estudio de alternativas terapéuticas se ha evaluado en algunas cepas de ratones inmunosuprimidos (Johnson, 1992) y modelos como el hámster, el gato, el conejo y los primates no humanos han permitido avanzar en el estudio de las infecciones congénitas y sus

secuelas como la coriorretinitis (Culbertson et ál., 1982; Davidson et ál., 1993; Gormley et ál., 1998; Nozik et ál., 1968). Cabe mencionar que el hámster también ha permitido estudiar alternativas terapéuticas para la coriorretinitis y la toxoplasmosis quística cerebral (Gormley et ál., 1998), y que en el estudio de alternativas profilácticas como la vacunación, se han usado cobayos y ratones (Angus et ál., 2000; Haumont et ál., 2000).

## Enfermedades virales

Múltiples enfermedades virales son de importancia para la salud pública veterinaria, por su carácter zoonótico y su impacto en la salud humana y animal. Aún cuando se ha avanzado en la prevención y control de muchas de estas, aún siguen generando muerte y enfermedad en muchas poblaciones (Clements et ál., 1999).

La rabia, que se presenta en alrededor de 150 países del mundo, es una enfermedad causada por un virus de la familia Rhabdoviridae que infecta a animales domésticos y salvajes. A pesar de que existan diversas formas de prevención, en nuestros días se reportan casos fatales de esta enfermedad en diferentes países y, aunque los principales mamíferos reservorios son murciélagos y carnívoros salvajes, cerca del 99% de los casos se generan por mordedura de perros, siendo afectados particularmente los niños (Hemachudha et ál., 2002).

La transmisión, el periodo de incubación y, en particular, el estudio de la patogénesis y la respuesta inmune se ha llevado a cabo en ratones, zorros y gatos (Baer & Cleary 1972; Charlton et ál., 1987; Murphy et ál., 1980; Smith, 1981). Para el diagnóstico de la enfermedad, los ensayos biológicos han empleado ratones lactantes y adultos gracias a la susceptibilidad que presentan a la infección (Bagnaroli et ál., 1970).

El desarrollo de las vacunas actuales ha sido un proceso histórico ligado al uso de biomodelos. Varios años de trabajo del científico Louis Pasteur, quien inició sus primeras investigaciones en perros infectados, sobre la patogénesis y la distribución del virus en el organismo animal, lo llevaron a trabajar la infección experimental en conejos, de donde logró aislar un virus “fijo-atenuado” que se convertiría en la base de la vacuna actual. A través del tiempo, los ensayos experimentales realizados en ratones, primates no humanos y caninos han permitido

mejorar el biológico original (Baer et ál., 1977; Blancou et ál., 1980; Perrin et ál., 1999).

La encefalitis equina es una enfermedad zoonótica infecciosa que puede ser mortal en animales y humanos, es producida por un virus de la familia Togaviridae y transmitida por insectos de diversas especies (*Aedes spp.*, *Psorophora spp.* y *Mansonia spp.*) (Mesa et ál., 2005). Algunos estudios han querido identificar animales de las zonas endémicas como centinelas de la infección sin mucho éxito en algunos casos, realizando estudios serológicos en ovinos, caprinos, caninos y bovinos (Gallo et ál., 1979; Jhonson & Martin, 1974).

La caracterización de la respuesta inmunológica frente a la infección por el virus de la encefalitis equina se ha realizado en modelos murinos, en donde se han identificado moléculas relacionadas con la inmunidad y las sustancias inmunomoduladoras de la infección viral (Valero, 2008). El ratón (adulto y lactante) ha sido el modelo de preferencia para estudios de virulencia y patogenicidad, debido a que presenta una particular susceptibilidad en inoculaciones intracraneales e intraperitoneales del virus (Sidwell et ál., 1967; Leblanc et ál., 1978). A pesar de lo anterior, el diagnóstico de encefalitis ha empleado otros modelos como la rata, el hámster, el cobayo y los primates para el aislamiento (Scherer et ál., 1964, Sidwell et ál., 1967). Por otro lado, el modelo en hámster lactante muestra similitudes con el desarrollado en ratón, por eso en algunos países ha sido empleado como centinela de la infección en vectores (Scherer et ál., 1964).

Debido a las graves secuelas presentadas en los neonatos, después de las infecciones trasplacentarias se han desarrollado modelos como la rata para la caracterización de esta vía de transmisión, debido a que presentan similitudes con los humanos en los cambios histopatológicos en placenta, embrión y feto (García-Tamayo et ál., 1981).

Con el fin de identificar la posible infectividad de este virus vía aerosol, la cual tiene importancia en su uso como arma biológica, se han empleado ratones y cobayos. En los últimos, se han encontrado características clínicas neurológicas similares a las observadas en humanos, lo que permite tener un modelo que servirá de herramienta en la identificación de mecanismos de patogénesis y alternativas terapéuticas ante la posible amenaza que representa este virus (Roy et ál., 2009). En estudios de inmunoprofilaxis de la enfermedad, recientemente se han empleado ratones y

hámsteres para la evaluación de la vacuna denominada V3526, la cual ha arrojado buenos niveles de seguridad y eficacia (Hart et ál., 2000; Turrel & Parker, 2008).

## Discusión

El empleo de animales para el estudio de las enfermedades que afectan la salud humana y animal ha sido tal vez una de las herramientas que ha permitido un mayor avance en su entendimiento, prevención y control. El conocimiento de las enfermedades en lo referente a su causa, patogenia, virulencia, transmisión, evolución clínica, tratamiento y susceptibilidad, al cual han aportado estos biomodelos, ha permitido avanzar en su profilaxis, tratamiento y control.

La revisión aquí realizada busca resaltar el valor de los resultados obtenidos a partir de la experimentación en animales. No obstante, debe tenerse presente que antes de emplearlos deben hacerse consideraciones previas enmarcadas en los principios establecidos por Russell y Burch (1959), de las 3R, con el que se busca sustentar toda investigación en animales, por medio de las premisas de reducción, refinamiento y reemplazo.

Existen alternativas de reemplazo a los biomodelos animales usados en la investigación de estas enfermedades, con las cuales se pueden obtener resultados validables. El empleo de cultivos celulares para estudios de virulencia y el uso de técnicas serológicas y moleculares en reemplazo del uso de animales para el diagnóstico (por ejemplo, de encefalitis viral equina) (Wang et ál., 2005) son solo algunos ejemplos.

Los investigadores de este y otros campos de las ciencias veterinarias, deben realizar diseños experimentales que permitan garantizar el uso del menor número posible de sujetos para obtener datos válidos (reducción) y refinar al máximo sus técnicas experimentales, garantizando condiciones mínimas de estrés y discomfort, garantizando el bienestar de los sujetos usados en la investigación.

En estas páginas, hemos intentado citar algunos de los beneficios que la experimentación animal ha traído en el estudio de enfermedades infecciosas de importancia en la salud pública veterinaria. No obstante, hemos podido excluir de este listado otras entidades patológicas de importancia para este campo y, sin duda, muchos otros avances logrados a partir del uso de estos biomodelos.

## Referencias

- Adler, B. and Faine, S. Susceptibility of mice treated with cyclophosphamide to lethal infection with *Leptospira interrogans* Serovar pomona. *Infect. Immun.* 14. 3 (1976): 703-708.
- Aguayo-Leiva, I.; Vano-Galvan, S.; Salguero, I.; Carrillo-Gijon, R.; Valles, A.; Herrera, P.; and Munoz-Zato, E. Reactive angioendotheliomatosis in a patient with Myelodysplastic Syndrome presenting as a cellulitis-like plaque. *Eur. J. Dermatol.* 19. 2 (2009): 182-183.
- Alarcón, M. V.; Lloret-Salamanca, A.; Lloret, P. G.; Iglesias, D. J.; Talon, M.; and Salguero, J. Effects of antagonists and inhibitors of ethylene biosynthesis on maize root elongation. *Plant Signal Behav.* 4. 12 (2009).
- Al-Nassir, W.; Lisgaris, M.; and Salata, R. *Brucellosis. Medscape Reference* febrero 3 (2009). Oct. 2010. <<http://emedicine.medscape.com/article/213430-overview>>.
- Alonso, D. Globalización y enfermedades infecciosas. *Análisis del Real Instituto Elcano* 70 (2003): 1-10.
- Alves, V. A.; Gayotto, L. C.; Yasuda, P. H.; Wakamatsu, A.; Kanamura, C. T.; and De Brito, T. Leptospiral antigens (*L. interrogans* serogroup ictero-haemorrhagiae) in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury. *Exp. Pathol.* 42. 2 (1991): 81-93.
- Angus, C. W.; Klivington-Evans, D.; Dubey, J. P.; and Kovacs, J. A. Immunization with a DNA plasmid encoding the SAG1 (P30) protein of *Toxoplasma gondii* is immunogenic and protective in rodents. *J. Infect. Dis.* 181. 1 (2000): 317-324.
- Baer, G. M. and Cleary, W. F. A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies. *J. Infect. Dis.* 125. 5 (1972): 520-527.
- Baer, G. M., Shaddock, J. H., Moore, S. A., Yager, P. A., Baron, S. S., Levy, H. B. Successful prophylaxis against rabies in mice and Rhesus monkeys: the interferon system and vaccine. *J. Infect. Dis.* 136. 2 (1977): 286-291.
- Bagnaroli, R. A.; Larghi, O. P.; and Marchevsky, N. Susceptibility of newborn and adult mice to rabies virus as demonstrated by immunofluorescence. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 68. 5 (1970): 388-392.

Baqar, S.; Bourgeois, A. L.; Applebee, L. A.; Mourad, A. S.; Kleinosky, M. T.; Mohran, Z.; and Murphy, J. R. Murine intranasal challenge model for the study of *Campylobacter* pathogenesis and immunity. *Infect. Immun.* 64. 12 (1996): 4933-4939.

Benavides, F. y Guénet, J. Tipos de modelos experimentales en función de su condición genética. Estandarización. Eds. J. Zúñiga, J. Orellana y J. Tur. *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio*. Vol. I. Salamanca: Europa Artes Gráficas, 2008. 185-207.

Blancou, J.; Andral, B.; and Andral, L. A model in mice for the study of the early death phenomenon after vaccination and challenge with rabies virus. *J. Gen. Virol.* 50. 2 (1980): 433-435.

Brogliá, B.; Bonifachich, E.; Cerqueiro, M.; Diaz, N.; Diez, G.; González, N.; Laube, G.; Miceli, I.; Pérez, C.; Rey, J.; and Silberberg, R. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Archivos Argentinos de Pediatría* 100. 2 (2002): 159-178.

Cáceres, G. y Tapia, F. Immunopatología de la cutánea en la leishmaniasis cutánea americana. *Dermatología Venezolana* 31. 2 (1993): 1-19.

Caldwell, M. B.; Walker, R. I.; Stewart, S. D.; and Rogers, J. E. Simple adult rabbit model for *Campylobacter jejuni* enteritis. *Infect. Immun.* 42. 3 (1983): 1176-1182.

Calvopina, M.; Barroso, P. A.; Marco, J. D.; Korenaga, M.; Cooper, P. J.; Nonaka, S.; and Hashiguchi, Y. Efficacy of vaccination with a combination of *Leishmania* amastigote antigens and the lipid A-analogue ONO-4007 for immunoprophylaxis and immunotherapy against *Leishmania amazonensis* infection in a murine model of New World cutaneous leishmaniasis. *Vaccine* 24. 27-28 (2006): 5645-5652.

Caminero, J.; Casal, M.; Ausina, V.; Pina, J.; and Sauret, J. Diagnóstico de la tuberculosis. *Archivos de Bronconeumología. Separ.* 28 (1992): 39-44.

Chaoyong, M. Animal models of disease. *Modern Drug Discovery* 30 (2004).

Charlton, K. C.; Casey, G. A.; Webster, W. A.; y Bundza, A. Experimental rabies in skunks and foxes. Pathogenesis of the spongiform lesions. *Laboratory Investigation* 57. 6 (1987).

Cholvin, N. R.; Morse, E. V.; and Langham, R. F. Experimental leptospira pomona infections in dogs. *J. Infect. Dis.* 104. 1 (1959): 92-100.

Clements, J.; Creese, P.; Crump, A.; Doyle, S.; Miller, A.; Rio, F.; Tulloch, J.; Vallanjon, M.; Wolfheim, C.; and Heymann, D. *Informe sobre enfermedades infecto-contagiosas. Eliminar obstáculos al desarrollo sostenible*. Ginebra: OMS, 1999.

Colmenares, M.; Kar, S.; Goldsmith-Pestana, K.; and McMahon-Pratt, D. Mechanisms of pathogenesis: differences amongst Leishmania species. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 96 *Suppl.* 1 (2002): S3-7.

Cosivi, O.; Grange, J. M.; Daborn, C. J.; Raviglione, M. C.; Fujikura, T.; Cousins, D.; Robinson, R. A.; Huchzermeyer, H. F.; De Kantor, I.; and Meslin, F. X. Zoonotic tuberculosis due to Mycobacterium bovis in developing countries. *Emerg. Infect. Dis.* 4. 1 (1998): 59-70.

Coto, C. E. Viruela: peste del pasado, amenaza del presente. *Química Viva* 1. 1 (2002): 1-14.

Croft, S. L.; Seifert, K.; and Yardley, V. Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J. Med. Res.* 123. 3 (2006): 399-410.

Culbertson, W. W.; Tabbara, K. F.; and O'Connor, R. Experimental ocular toxoplasmosis in primates. *Arch. Ophthalmol.* 100. 2 (1982): 321-323.

Davidson, M. G.; Lappin, M. R.; English, R. V.; and Tompkins, M. B. A feline model of ocular toxoplasmosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34. 13 (1993): 3653-3660.

Desmonts, G. and Couvreur, J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N. Y. Acad. Med.* 50. 2 (1974): 146-159.

Dubey, J. Toxoplasmosis. Eds. W. Topley, L. Collier, A. Balows, M. Sussman, *Topley & Wilson's microbiology and microbial infections: parasitology*. Vol. 5. 9 ed. Hodder Arnold, 1998. 303-318.

Dubey, J. P.; Cortes-Vecino, J. A.; Vargas-Duarte, J. J.; Sundar, N.; Velmurugan, G. V.; Bandini, L. M.; Polo, L. J.; Zambrano, L.; Mora, L. E.; Kwok, O. C.; Smith, T.; and Su, C. Prevalence of Toxoplasma gondii in dogs from Colombia, South America and genetic characterization of T. gondii isolates. *Vet. Parasitol.* 145. 1-2 (2007): 45-50.

Ellis, W. A. and Michna, S. W. Bovine leptospirosis: experimental infection of pregnant heifers with a strain belonging to the Hebdomadis serogroup. *Res. Vet. Sci.* 22. 2 (1977): 229-236.

Endley, S.; McMurray, D.; and Ficht, T.A. Interruption of the cydB locus in Brucella abortus attenuates intracellular survival and viru-

lence in the mouse model of infection. *J. Bacteriol.* 183. 8 (2001): 2454-2462.

FAO, WHO, OIE. *Brucella mellitensis* in Eurasia and the Middle East. *Animal Production and Health Proceedings* 10 (2009): 1-57.

Folch, H.; Rojas, X.; Oñate, A.; Alonso, O.; and Leyan, V. Humoral and cellular response in calves vaccinated with *Brucella abortus* RB51. *Archivos de Medicina Veterinaria* XXVII-número extraordinario (1995).

Frenkel, J. K.; Dubey, J. P.; and Miller, N. L. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science* 167. 3919 (1970): 893-896.

Frost, J. A. Current epidemiological issues in human campylobacteriosis. *Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol* 30 (2001): 85S-95S.

Gallo, M.; Bautista, C.; Zárate, M.; Rosales, C.; and Gonzáles, A. Evaluación de la respuesta serológica de los bovinos al virus de la encefalitis equina venezolana infectados en forma natural y experimental. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 86. 1 (1979): 10-19.

García, F.; Pérez, I.; Pérez, D.; y Echeita, A. Campilobacteriosis: aspectos clínicos y epidemiológicos. *Seguridad Alimentaria* (2005). <<http://www.colvema.com/PDF/Campilo.pdf>>.

García-Tamayo, J.; Esparza, J.; and Martínez, A. J. Placental and fetal alterations due to Venezuelan equine encephalitis virus in rats. *Infect. Immun.* 32. 2 (1981): 813-821.

Gifawesen, C. and Farrell, J. P. Comparison of T-cell responses in self-limiting versus progressive visceral *Leishmania donovani* infections in golden hamsters. *Infect. Immun.* 57. 10 (1989): 3091-3096.

Giráldez, A. y Zúñiga, J. La ciencia del animal de laboratorio y el procedimiento experimental. Eds. J. Zúñiga, J. Orellana, J. Tur. *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio*. Vol. I. Salamanca: Europa Artes Gráficas, 2008.. 13-35.

Gordon, H. A. and Pesti, L. The gnotobiotic animal as a tool in the study of host. *Bacteriol. Rev.* 35. 4 (1971): 390-429.

Gormley, P. D.; Pavesio, C. E.; Minnasian, D.; and Lightman, S. Effects of drug therapy on *Toxoplasma* cysts in an animal model of acute and chronic disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39. 7 (1998): 1171-1175.

Goto, H.; Rojas, J. I.; Sporrang, L.; De Carreira, P.; Sánchez, C.; and Orn, A. Leishmania (viannia) panamensis-induced cutaneous leishmaniasis in susceptible and resistant mouse strains. *Rev. Inst. Med. Trop.* 37. 6 (1995): 475-481.

Gupta, U. D. and Katoch, V. M. Animal models of tuberculosis for vaccine development. *Indian J. Med. Res.* 129. 1 (2009): 11-18.

Hart, M. K.; Caswell-Stephan, K.; Bakken, R.; Tammariello, R.; Pratt, W.; Davis, N.; Johnston, R. E.; Smith, J.; and Steele, K. Improved mucosal protection against Venezuelan equine encephalitis virus is induced by the molecularly defined, live-attenuated V3526 vaccine candidate. *Vaccine* 18. 26 (2000): 3067-3075.

Haumont, M.; Delhay, L.; García, L.; Jurado, M.; Mazzu, P.; Daminet, V.; Verlant, V.; Bollen, A.; Biemans, R.; and Jacquet, A. Protective immunity against congenital toxoplasmosis with recombinant SAG1 protein in a guinea pig model. *Infect. Immun.* 68. 9 (2000): 4948-4953.

Hemachudha, T.; Laothamatas, J.; and Rupprecht, C. E. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet. Neurol.* 1. 2 (2002): 101-109.

Henao, H. H.; Osorio, Y.; Saravia, N. G.; Gómez, A.; and Travi, B. Efficacy and toxicity of pentavalent antimonials (Glucantime and Pentostam) in an American cutaneous leishmaniasis animal model: luminometry application. *Biomédica* 24. 4 (2004): 393-402.

Higgins, R.; Descoteaux, J. P.; and Degre, R. Pathogenesis of experimental *Leptospira interrogans* serotype icterohaemorrhagiae infection in the guinea pigs: possible role of endotoxin of intestinal bacteria in the development of lesions. *Can J. Comp. Med.* 44. 3 (1980): 304-308.

Hong, P. C.; Tsolis, R. M.; and Ficht, T. A. Identification of genes required for chronic persistence of *Brucella abortus* in mice. *Infect. Immun.* 68. 7 (2000): 4102-4107.

ILAR. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, D. C.: National Academies Press, 1996.

Jhonson, K. M. and Martin, D. H. Venezuelan equine encephalitis. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 18 (1974).

Johnson, L. L. SCID mouse models of acute and relapsing chronic *Toxoplasma gondii* infections. *Infect. Immun.* 60. 9 (1992): 3719-3724.

Kemenes, F. *Leptospira icterohaemorrhagiae*-infection of experimental animals with artificially decreased resistance. *Ann. Soc. Belges Med. Trop. Parasitol. Mycol.* 46. 2 (1966): 235-244.

Ko, J.; Gendron-Fitzpatrick, A.; Ficht, T. A.; and Splitter, G. A. Virulence criteria for *Brucella abortus* strains as determined by interferon regulatory factor 1-deficient mice. *Infect. Immun.* 70. 12 (2002): 7004-7012.

Koizumi, N. and Watanabe, H. Identification of a novel antigen of pathogenic *Leptospira* spp. that reacted with convalescent mice sera. *J. Med. Microbiol.* 52. Pt 7 (2003): 585-589.

Larsson, C. E.; Santa Rosa, C. A.; Larsson, M. H.; Birgel, E. H.; Fernandes, W. R.; and Paim, G. V. Laboratory and clinical features of experimental feline leptospirosis. *Int. J. Zoonoses* 12. 2 (1985): 111-119.

LeBlanc, P. A.; Scherer, W. F.; and Sussdorf, D. H. Infections of congenitally athymic (nude) and normal mice with avirulent and virulent strains of Venezuelan encephalitis virus. *Infect. Immun.* 21. 3 (1978): 779-785.

Lee, A.; O'Rourke, J. L.; Barrington, P. J.; and Trust, T. J. Mucus colonization as a determinant of pathogenicity in intestinal infection by *Campylobacter jejuni*: a mouse cecal model. *Infect. Immun.* 51. 2 (1986): 536-546.

Lestrade, P.; Delrue, R. M.; Danese, I.; Didembourg, C.; Taminiau, B.; Mertens, P.; De Bolle, X.; Tibor, A.; Tang, C. M.; and Letesson, J. J. Identification and characterization of in vivo attenuated mutants of *Brucella melitensis*. *Mol. Microbiol.* 38. 3 (2000): 543-551.

Loew, F. and Cohen, B. Laboratory animal medicine: historical perspectives. Eds. J. G. Fox, B. J. Cohen and F. M. Loew. *Laboratory animal medicine*. 2nd ed. New York: Academic Press, 2002. 1-17.

Manganelli, R.; Fattorini, L.; Tan, D.; Iona, E.; Orefici, G.; Altavilla, G.; Cusatelli, P.; and Smith, I. The extra cytoplasmic function sigma factor sigma(E) is essential for *Mycobacterium tuberculosis* virulence in mice. *Infect. Immun.* 72. 5 (2004): 3038-3041.

Manteca, X. y Zúñiga, J. Bienestar. Necesidades fisiológicas y factores relacionados. Eds. J. Zúñiga, J. Orellana and J. Tur. *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio*. Vol. I. Salamanca: Europa Artes Gráficas, 2008. 411-431.

Mariño, O. C.; Gallego, I. M.; Rueda, E.; Sedano, L.; and Schurig, G. Evaluation of a potential vaccine: Brucella abortus RB51 susceptibility and protection in guinea pigs. Ponencia presentada en Networking in Brucellosis Research II: Proceedings of the UNU/BIOLAC Brucellosis Workshop. Tokyo, Japan. 1998.

Martínez, R.; Toro, R.; Montoya, F.; Burbano, M.; Tobón, J.; Gallego, J.; and Ariza, F. Evaluación genética para resistencia a Brucelosis en ganado criollo colombiano BON. *Archivos de Zootecnia* 54 (2005): 333-340.

Mattar, S.; Visbal, J.; y Bermúdez, A. Zoonosis: ¿cerca o lejos de nosotros?. *Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba* 5. 1 (2000): 5-9.

McLeod, R.; Estes, R. G.; Mack, D. G.; and Cohen, H. Immune response of mice to ingested *Toxoplasma gondii*: a model of toxoplasma infection acquired by ingestion. *J. Infect. Dis.* 149. 2 (1984): 234-244.

Melby, P. C.; Chandrasekar, B.; Zhao, W.; and Coe, J. E. The hamster as a model of human visceral leishmaniasis: progressive disease and impaired generation of nitric oxide in the face of a prominent Th1-like cytokine response. *J. Immunol.* 166. 3 (2001): 1912-1920.

Mesa, F.; Cárdenas, J. A.; y Villamil, L. C. *Las encefalitis equinas en la salud pública*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, 2005.

Mikesell, P.; Ivins, B.; Ristroph, J.; Vodkin, M.; Dreier, T.; and Leppa, S. Plasmids, Pasteur and Antrax. *ASM News* 49. 7 (1983): 1-3.

Montero, J.; Tur, J.; and Romero, A. Modelos animales. Tipos y generalidades. Eds. J. Zúñiga, J. Orellana y J. Tur. *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio*. Vol. I. Salamanca: Europa Artes Gráficas, 2008. 81-94,

Muñoz-de la Pascua, L. Condiciones del entorno animal. Instalaciones y alojamiento. Eds. J. Zúñiga, J. Orellana y J. Tur. *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio*. Vol. I. Salamanca: Europa Artes Gráficas, 2008. 253-277.

Murphy, F. A.; Bell, J. F.; Bauer, S. P.; Gardner, J. J.; Moore, G. J.; Harrison, A. K.; and Coe, J. E. Experimental chronic rabies in the cat. *Lab. Invest.* 43. 3 (1980): 231-241.

Nachamkin, I. Chronic effects of *Campylobacter* infection. *Microbes Infect.* 4. 4 (2002): 399-403.

Nogueira, F. S.; Moreira, M. A.; Borja-Cabrera, G. P.; Santos, F. N.; Menz, I.; Parra, L. E.; Xu, Z.; Chu, H. J.; Palatnik-de-Sousa, C. B.;

and Luvizotto, M. C. Leishmune vaccine blocks the transmission of canine visceral leishmaniasis: absence of *Leishmania* parasites in blood, skin and lymph nodes of vaccinated exposed dogs. *Vaccine* 23. 40 (2005): 4805-4810.

Nozik, R. A. and O'Connor, G. R. Experimental toxoplasmic retino-choroiditis. *Arch. Ophthalmol.* 79. 4 (1968): 485-489.

Orme, I. and Collings, F. Animal models of tuberculosis. Ed. B. Bloom. *Tuberculosis, pathogenesis, protection and control.* ASM Press, 1994. 113-134.

Pereira, M. M.; Da Silva, J. J.; Pinto, M. A.; Da Silva, M. F.; Machado, M. P.; Lenzi, H. L.; and Marchevsky, R. S. Experimental leptospirosis in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): a new model for studies of severe pulmonary leptospirosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 72. 1 (2005): 13-20.

Perrin, P.; Jacob, Y.; Aguilar-Setien, A.; Loza-Rubio, E.; Jallet, C.; Desmezieres, E.; Aubert, M.; Cliquet, F.; and Tordo, N. Immunization of dogs with a DNA vaccine induces protection against rabies virus. *Vaccine* 18. 5-6 (1999): 479-486.

Phyu, S.; Mustafa, T.; Hofstad, T.; Nilsen, R.; Fosse, R.; and Bjune, G. A mouse model for latent tuberculosis. *Scand J. Infect. Dis.* 30. 1 (1998): 59-68.

Pike, B. L.; Saylor, K. E.; Fair, J. N.; Lebreton, M.; Tamoufe, U.; Djoko, C. F.; Rimoin, A. W.; and Wolfe, N. D. The origin and prevention of pandemics. *Clin. Infect. Dis.* 50. 12 (2010): 1636-1640.

Pila, R.; Pila, R.; Basulto, M.; Hernández, O.; García, J.; y Torres, G. Estudio clínico de la brucellosis humana. *Revista Médica del Uruguay* 13 (1997): 110-117.

Quimby, F. *Animal models in biomedical research.* Eds. J. G. Fox, B. Cohen, F. Loew. *Laboratory animal medicine.* 2002. 1185-1225.

Requena, J. M.; Soto, M.; Doria, M. D.; and Alonso, C. Immune and clinical parameters associated with *Leishmania infantum* infection in the golden hamster model. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 76. 3-4 (2000): 269-281.

Roy, C. J.; Reed, D. S.; Wilhelmsen, C. L.; Hartings, J.; Norris, S.; and Steele, K. E. Pathogenesis of aerosolized Eastern Equine Encephalitis virus infection in guinea pigs. *Virology* 6 (2009): 1-13.

Russell, W. and Burch, R. The principles of humane experimental technique: UFAW. London: Methuen, 1959.

Saker, L.; Lee, K.; Cannito, B.; Gilmore, A.; and Campbell-Lendrum, D. *Globalization and infectious diseases: a review of the linkages*. Geneva: UNDP, World Bank, WHO-TDR, 2004. Oct. 2010. <<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/globalization-infectious-diseases>>.

Salay, G.; Dorta, M. L.; Santos, N. M.; Mortara, R. A.; Brodskyn, C.; Oliveira, C. I.; Barbieri, C. L.; and Rodrigues, M. M. Testing of four Leishmania vaccine candidates in a mouse model of infection with Leishmania (Viannia) braziliensis, the main causative agent of cutaneous leishmaniasis in the New World. *Clin. Vaccine Immunol.* 14. 9 (2007): 1173-1181.

Salguero, E.; Plaza, D.; Marino, A.; Moreno, C.; and Delgado, G. Characterising vancomycin's immunotoxic profile using Swiss and CFW mice as an experimental model. *Biomed. Pharmacother* 63. 6 (2009): 436-441.

Scherer, W. F.; Dickerman, R. W.; Chia, C. W.; Ventura, A.; Moorhouse, A.; and Geiger, R. Venezuelan equine encephalitis virus in Veracruz, México, and the use of hamsters as sentinels. *Science* 145 (1964): 274-275.

Sidwell, R. W.; Gebhardt, L. P.; and Thorpe, B. D. Epidemiological aspects of Venezuelan equine encephalitis virus infections. *Bacteriol. Rev.* 31. 1 (1967): 65-81.

Silva, E. F.; Santos, C. S.; Athanazio, D. A.; Seyffert, N.; Seixas, F. K.; Cerqueira, G. M.; Fagundes, M. Q.; Brod, C. S.; Reis, M. G.; Dellagostin, O. A.; and Ko, A. I. Characterization of virulence of Leptospira isolates in a hamster model. *Vaccine* 26. 31 (2008): 3892-3896.

Smith, J. S. Mouse model for abortive rabies infection of the central nervous system. *Infect. Immun.* 31. 1 (1981): 297-308.

Stevens, M. G.; Olsen, S. C.; Palmer, M. V.; and Pugh, G. W. Jr. Immune responses and resistance to brucellosis in mice vaccinated orally with Brucella abortus RB51. *Infect. Immun.* 64. 11 (1996): 4534-4541.

Swihart, K.; Fruth, U.; Messmer, N.; Hug, K.; Behin, R.; Huang, S.; Del Giudice, G.; Aguet, M.; and Louis, J. A. Mice from a genetically resistant background lacking the interferon gamma receptor are susceptible to infection with Leishmania major but mount a polarized T

helper cell 1-type CD4+ T cell response. *J. Exp. Med.* 181. 3 (1995): 961-971.

Turell, M. J. and Parker, M. D. Protection of hamsters by Venezuelan equine encephalitis virus candidate vaccine V3526 against lethal challenge by mosquito bite and intraperitoneal injection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 78. 2 (2008): 328-332.

Ugalde, J. E.; Czibener, C.; Feldman, M. F.; and Ugalde, R. A. Identification and characterization of the *Brucella abortus* phosphoglucosyltransferase gene: role of lipopolysaccharide in virulence and intracellular multiplication. *Infect. Immun.* 68. 10 (2000): 5716-5723.

Valero, N. Efecto inmunomodulador de la melatonina en modelos experimentales de la infección por el virus de encefalitis equina venezolana. Trabajo de Ph.D. Universidad de Alcalá-Venezuela. 2008.

Van Rhijn, I.; Godfroid, J.; Michel, A.; and Rutten, V. Bovine tuberculosis as a model for human tuberculosis: advantages over small animal models. *Microbes Infect.* 10. 7 (2008): 711-715.

Vasques, C. y Tomassi, L. La Anatomía en la Grecia Clásica: el periodo Alejandrino. *Revista del Hospital J. M. Ramos Mejía* 11. 1 (2006).

Velikovskiy, C. A.; Cassataro, J.; Giambartolomei, G. H.; Goldbaum, F. A.; Estein, S.; Bowden, R. A.; Bruno, L.; Fossati, C. A.; and Spitz, M. A DNA vaccine encoding lumazine synthase from *Brucella abortus* induces protective immunity in BALB/c mice. *Infect. Immun.* 70. 5 (2002): 2507-2511.

Academia Biomédica Digital. Alcmaeon de Croton (540 -500 A.C ) filósofo y médico griego. *VITAE* 30 (2007). Oct. 2010. <<http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=15&n=386>>.

Wang, E.; Paessler, S.; Aguilar, P.; Smith, D.; Coffey, L.; Pfeiffer, M.; Olson, J.; Blair, P.; Guevara, C.; Estrada, J.; and Weaver, S. C. A novel, rapid assay for detection and differentiation of serotype-specific antibodies to Venezuelan equine encephalitis complex alphaviruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 72 (2005): 805-810.

Wassenaar, T. M. and Blaser, M. J. Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of humans. *Microbes and Infection* 1. 12 (1999): 1023-1033.

Wassenaar, T. M.; Van der Zeijst, B. A.; Ayling, R.; and Newell, D. G. Colonization of chicks by motility mutants of *Campylobacter jejuni* demonstrates the importance of flagellin A expression. *General Microbiology* 139 Pt 6 (1993): 1171-1175.

WHO, FAO, OIE. *Brucellosis in human and animals*. Geneva: World Health Organization, 2006.

WHO. *Future trends in veterinary public health*. Geneva: World Health Organization, 2002.

WHO. *Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control*. Geneva: World Health Organization, 2003.

WHO. *Campylobacter. Fact Sheets 255* (2000). <<https://apps.who.int/inf-fs/en/fact255.html>>.

WHO. Launch of the WHO Global Tuberculosis Control Report 2010. *WHO* (2010a). <[http://www.who.int/tb/features\\_archive/global\\_report2010\\_launch\\_11nov10/en/index.html](http://www.who.int/tb/features_archive/global_report2010_launch_11nov10/en/index.html)>.

WHO. *Campylobacter. WHO* (2010b). Oct. 2010. <<http://www.who.int/topics/campylobacter/>>.

WHO. Parasitic diseases. *WHO* (2010c). Oct. 2010. <[http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/soa\\_parasitic/](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/)>.

Yang, C. W.; Pan, M. J.; Wu, M. S.; Chen, Y. M.; Tsen, Y. T.; Lin, C. L.; Wu, C. H.; and Huang, C. C. Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *Am. J. Kidney Dis.* 30. 6 (1997): 840-845.

Zak, O. and Sande, M. *Handbook of animal models of infection*. New York: Academic Press, 1999.

Zenner, L.; Darcy, F.; Cesbron-Delauw, M. F.; and Capron, A. Rat model of congenital toxoplasmosis: rate of transmission of three *Toxoplasma gondii* strains to fetuses and protective effect of a chronic infection. *Infection and Immunity* 61. 1 (1993): 360-363.