




Determinación de parámetros bioquímicos de animales del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción

Determination of biochemical parameters of animals from the Animal Facility of the Facultad de Ciencias Químicas of the Universidad Nacional de Asunción

Wilfrido Javier Arrúa Báez¹ , Juan Rafael Centurión Quintana¹ ,
Yenny Montalbetti Moreno†, Olga Yolanda Heinichen Almada¹ 

¹ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas,
Departamento de Farmacología. San Lorenzo, Paraguay.

†En memoria.

Autor correspondiente: olgahena@qui.una.py

Resumen: Animales de laboratorio criados en diferentes Bioterios muestran variaciones en sus características fisiológicas debido a la dieta, manejo, estado de salud, edad, vías de toma de muestras y otros factores. Por ello la importancia de determinar el perfil bioquímico de ratones y ratas convencionales del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCQ-UNA). En el estudio experimental se utilizaron 60 ratones Swiss y 60 ratas Wistar, machos y hembras, de 11 semanas de edad. Se determinaron distintos parámetros bioquímicos como los perfiles renal, hepático, lipídico y proteico, electrolitos, glicemia y hemoglobina glicosilada. Los animales no fueron expuestos a tratamientos químicos o farmacológicos que pudieran cambiar su estado fisiológico natural. El análisis comparativo de los resultados con los presentados en la literatura, demostraron claramente la existencia de variaciones intra-especie. Las diferencias más notorias se observaron en el perfil hepático; ya que, los niveles de transaminasas séricas de los animales presentaron valores por debajo de la establecida en la bibliografía consultada. Además, claramente se evidenció valores inferiores de glicemia en los animales del Bioterio de la FCQ-UNA comparados con Bioterios de la región. Este estudio estandarizó



el perfil bioquímico de ratas y ratones convencionales del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNA, ofreciendo una herramienta valiosa a los investigadores para el análisis de sus resultados experimentales.

Palabras clave: Animales de laboratorio, Bioterio, *Mus musculus*, perfil bioquímico, *Rattus norvegicus*.

Abstract: Laboratory animals reared in different Animal Facilities show variations in their physiological characteristics due to diet, management, health status, age, sampling routes, and other factors. For this reason, the importance of determining the biochemical profile of conventional mice and rats from the Animal Facility of the Facultad de Ciencias Químicas of the Universidad Nacional de Asunción (FCQ-UNA). In the experimental study, were used 60 Swiss mice and 60 Wistar rats, males and females, 11 weeks old. Were determined different biochemical parameters such as renal, liver, lipid, and protein profiles, electrolytes, glycemia and glycosylated hemoglobin. The animals were not exposed to chemical or pharmacological treatments that could change their natural physiological state.

The comparative analysis of the results with those presented in the literature clearly demonstrated the existence of intra-species variations. The most noticeable differences were observed in the liver profile; since the serum transaminase levels of the animals presented values below that established in the consulted bibliography. In addition, lower glycemia values were clearly evidenced in the animals of the Animal Facility of FCQ-UNA compared to others Animal Facilities of the region. This study standardized the biochemical profile of conventional rats and mice from the Animal Facility of the Facultad de Ciencias Químicas of UNA, offering a valuable tool to researchers for the analysis of their experimental results.

Keywords: Laboratory animals, Animal Facility, *Mus musculus*, biochemical profile, *Rattus norvegicus*.

1. INTRODUCCIÓN

En la larga historia de la investigación médica, los animales siempre han sido importantes herramientas de investigación. El uso de animales permite al investigador realizar experimentos sobre el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, vacunas, nuevos materiales y procedimientos quirúrgicos, investigación de enfermedades, pruebas de seguridad y toxicidad de

diferentes sustancias, entre otras. Dado que no se pueden utilizar humanos para la mayoría de estos experimentos, los animales son un buen sustituto^(1,2).

Los ratones de laboratorio son el modelo animal más utilizado para estudios biológicos de la salud humana, lo que ha llevado al establecimiento de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas⁽³⁾. La demanda de modelos de rata también ha aumentado en investigación farmacológica, oncológica y toxicológica, así como en estudios sobre la eficacia de las drogas, debido a su fácil mantenimiento, corto tiempo de generación y la disponibilidad de linajes endogámicos (al menos 20 generaciones de apareamiento hermano-hermana)⁽⁴⁾.

El ratón es el animal más utilizado en las pruebas de diagnóstico e investigación. Su pequeño tamaño, vida relativamente corta, alta eficiencia reproductiva, adaptación a la explotación en grandes colonias, amplia variabilidad genética y la susceptibilidad a agentes químicos y microbianos, hacen de este animal un modelo apropiado para investigación en diversas disciplinas. El pequeño tamaño corporal permite su mantenimiento en forma eficiente y económica, pero dificulta la administración de drogas, y la colecta de líquidos corporales, así como también las técnicas quirúrgicas^(5,6). Avances en la investigación transgénica y la orientación genética en modelos que utilizan animales de laboratorio han llevado a una comprensión más profunda de los mecanismos de muchas enfermedades y han revelado nuevas posibilidades de tratamiento en medicina humana y veterinaria^(3,5,8). Por otro lado, la rata también presenta particularidades que le favorecen como animal de laboratorio. Está perfectamente caracterizada desde el punto de vista anatómico, fisiológico y genético. Se reproduce muy bien por exo y endocría. Son animales muy adaptables, fáciles de cuidar y manejar. Es posible producirlas libres de patógenos (SPF) con lo cual se reduce la principal variable no controlada que invalida la investigación con animales⁽⁴⁾.

El conocimiento de la fisiología de estos animales permite el estudio de diversas patologías aportando importante información para la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades^(8,10). En este contexto, los parámetros hematológicos, bioquímicos y fisiológicos de estos animales son importantes para los investigadores, ya que se utilizan para evaluar información vital sobre la respuesta del cuerpo a diferentes enfermedades y tratamientos. Estos parámetros dependen de varios factores, incluidos la edad, la nutrición, el medio ambiente (temperatura, humedad relativa, ciclo de luz/oscuridad, ventilación), los factores genéticos, linaje, el genotipo y el sexo, metodología aplicada para administración y recolección de muestras, entre otras. Cambios en cualquiera de estas condiciones afectarían los valores

de referencia de los parámetros mencionados anteriormente^(9,11,12). Por lo tanto, los parámetros bioquímicos y fisiológicos varían en los diferentes países donde se los mantiene, incluso existen variaciones de un Bioterio a otro del mismo país debido a que los factores también están influenciados por cada latitud geográfica de la región^(1,12-14). A nivel nacional no existen reportes publicados acerca de los valores de los distintos parámetros bioquímicos de roedores de Bioterios o animalarios. Por lo cual se utilizan valores de referencia de los países limítrofes. Los valores de referencia bioquímicos en roedores no tratados son datos de gran valor como punto de partida para varios estudios.

Por lo tanto, el conocimiento de los parámetros fisiológicos y la adecuada interpretación de los índices bioquímicos son relevantes para evaluar las alteraciones inducidas por procesos patológicos en diferentes órganos, ya que brindan información sobre la condición clínica del animal, el balance nutricional, y son útiles para monitorizar la eficacia y el pronóstico de los tratamientos^(9,10,15). La estandarización garantiza resultados correctos dentro del concepto de Refinamiento y Reducción debido a que mientras más homogéneo sean los animales, menor covarianza se tiene, y por ende menor tamaño de muestra^(1,6,12). Por todo lo anterior, el objetivo del trabajo fue establecer la primera estandarización de los parámetros bioquímicos de ratones Swiss (*Mus musculus*) y ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCQ-UNA), aportando información relevante para estudios futuros y para orientar a los investigadores en la mejor elección de un modelo experimental.

2. MATERIALES Y MÉTODO

2.1. Químicos y reactivos

Los kits de reactivos para la determinación de los distintos parámetros bioquímicos se adquirieron de HUMAN Diagnosis Worldwide (Montreal, Canadá). El pentobarbital sódico (Nembutal) se obtuvo de Abbott (Japón).

2.2. Animales

En el estudio experimental se utilizaron 30 machos y 30 hembras de las siguientes especies: ratones albinos suizos o Swiss (*Mus musculus*) y ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) provenientes del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, en donde se mantuvieron en cajas de polipropileno con un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad, a 24 ± 2 °C, humedad 50-60% y alimentados con una dieta estándar de balanceado

comercial y agua *ad libitum*, cumpliendo con los requerimientos nutricionales de la especie. Se utilizaron ratones de 30-45 g y ratas de 250 -350 g. Todos los roedores utilizados eran adultos de 11 semanas de edad⁽¹⁷⁾. Los animales no fueron expuestos a tratamientos químicos o farmacológicos que pudieran cambiar su estado fisiológico natural.

2.3. Determinación de parámetros bioquímicos

Las muestras fueron obtenidas por punción cardiaca de los animales anestesiados con 50 mg/Kg de pentobarbital sódico vía intraperitoneal. Los animales fueron sometidos previamente a un periodo de ayuno de 12 horas. Los estudios fueron realizados en tandas de 10 animales por sexo y especie, los cuales fueron elegidos aleatoriamente de forma que las determinaciones sean representativas.

Las muestras de sangre fueron colectadas en tubos que contenían gel separador y activadores de la coagulación, para los análisis bioquímicos en suero. Por otro lado, para las ratas se colectó sangre entera en un tubo adicional que contenía ácido etilendiamino tetracético (EDTA) para la determinación de la hemoglobina glicada.

La determinación de los distintos perfiles bioquímicos fueron realizadas con el analizador semiautomático BTS 350 (Biosystem) y mediante kits de reactivos de la marca HUMAN fundamentados en reacciones enzimáticas colorimétricas de punto final y método cinético. Las mediciones incluyeron el análisis de la glicemia, hemoglobina glicada, perfil renal (creatinina, urea y ácido úrico), perfil hepático (aspartato aminotransferasa – AST o GOT; alanina aminotransferasa – ALT o GPT; fosfatasa alcalina – ALP), proteínas totales y albúmina; el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL) y electrolitos (calcio, magnesio, hierro y fósforo)^(17, 21).

2.4. Estadística

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa Graph Pad Prism 8 utilizando el análisis de varianza (ANOVA) de un factor y verificados mediante el Test de Tukey. Los resultados fueron expresados como media \pm desvío estándar (SD), y los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

2.5. Consideraciones éticas

Al tratarse de un estudio experimental con animales de laboratorio, se

consideró a los mismos como reactivos biológicos y se trabajó de acuerdo a las normas establecidas en la Comisión de Ética de la Comunidad Europea. Se tuvo en cuenta el principio de las Tres Erres por lo cual se utilizó el menor número posible de animales que pueda garantizar resultados estadísticamente fiables. Además, se buscó reducir al mínimo el estrés al cual fueron sometidos los animales durante el procedimiento experimental⁽²²⁾. Los animales fueron sacrificados al final del trabajo, una vez obtenidas las muestras biológicas, empleando sobredosis de pentobarbital. Cabe destacar que el protocolo del trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas – UNA, según CEI 758/2021.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los roedores son animales que tienen características fisiológicas y genéticas similares a las de los humanos y, por lo tanto, han sido ampliamente utilizados en proyectos de investigación en diversas áreas^(10,12). La estandarización de cepas de animales de experimentación es una herramienta importante para evaluar la homeostasis y las complejas interacciones que ocurren en este sistema, permitiendo la comparación y comprensión de eventos relacionados con el desarrollo de la enfermedad⁽⁹⁾.

La determinación de parámetros bioquímicos brinda información importante sobre el estado clínico, el equilibrio nutricional y el funcionamiento metabólico de los órganos y tejidos, así como la evidencia de enfermedades ocultas, lo que permite monitorear el tratamiento y el pronóstico⁽¹⁰⁾. Las concentraciones de los distintos analitos en suero de los animales del Bioterio de la FCQ-UNA, se presentan como media \pm desvío estándar agrupadas por sexo y especie en la Tabla 1.

Los machos, tanto ratones como ratas, presentaron valores más altos de peso corporal en comparación con las hembras de la misma edad.

Los análisis de parámetros bioquímicos demostraron niveles estadísticamente más elevados de GPT en los ratones hembras, mientras que en los machos fueron estadísticamente superiores los niveles plasmáticos de urea, ácido úrico y colesterol total. Por otro lado, las concentraciones séricas de GOT, ALP, creatinina, glucosa, proteínas totales, albúminas, fósforo, hierro, magnesio y calcio, no presentaron variaciones significativas entre ambos sexos (Tabla 1). Los valores de transaminasas, colesterol total, urea y ácido úrico reportados por Branco y Silveira, fueron similares a los obtenidos en este trabajo, destacando los valores significativamente elevados de los parámetros mencionados en los machos⁽²³⁾.

Con respecto a los valores séricos de las ratas Wistar del Bioterio de la FCQ, se observó niveles estadísticamente más altos de GPT, ALP, triglicéridos, fósforo y calcio, en los machos; y niveles más altos de urea, HDL e hierro sérico en las hembras. Mientras que no se observaron diferencias significativas en los niveles de GOT, creatinina, ácido úrico, glicemia, hemoglobina glicada, colesterol total, proteínas totales, albúmina, y magnesio, entre ambos sexos (Tabla 1). Los valores de las transaminasas y fosfatasa alcalina elevados en los machos en comparación con las hembras, concuerdan con los resultados obtenidos por Roberto y Oliveira. Por otro lado, los niveles de colesterol total y triglicéridos de hembras eran significativamente superiores, según lo reportado por los mismos investigadores^(24,25).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos de los animales del Bioterio de la FCQ-UNA

Especie	<i>Mus musculus</i>		<i>Rattus norvegicus</i>		
	Swiss		Wistar		
Linaje	Swiss		Wistar		
Sexo	Machos ♂	Hembras ♀	Machos ♂	Hembras ♀	
Edad	11 semanas	11 semanas	11 semanas	11 semanas	
Parámetros	Unidad	Resultados			
GPT	U/L	25,75±4,88	30,85±7,50**	44,73±7,14***	35,43±4,74
GOT	U/L	83,28±20,35	95,63±26,00	103,17±24,12	104,37±16,36
ALP	U/L	195,58±35,23	190,18±37,19	340,39±71,76***	215,45±28,28
Creatinina	mg/dL	0,36±0,06	0,39±0,07	0,67±0,10	0,64±0,06
Urea	mg/dL	39,45±5,24**	35,18±5,60	44,33±5,83	53,00±5,56***
Ácido úrico	mg/dL	2,10±1,25***	1,08±0,83	1,17±0,36	1,29±0,45
Glucosa	mg/dL	122,93±32,60	124,10±21,57	108,46±11,48	106,00±7,25
HbA1c	%	---	---	3,41±0,47	3,35±0,44
Colesterol T.	mg/dL	95,25±10,94***	70,74±11,93	63,43±16,50	55,48±8,77
Triglicéridos	mg/dL	72,93±23,19	80,55±25,38	81,12±24,32#	63,19±14,77
HDL	mg/dL	---	---	8,53±1,25	11,14±2,77***
Proteínas T.	g/dL	4,11±0,61	4,14±0,59	5,74±0,71	5,48±0,67
Albúmina	g/dL	2,29±0,22	2,42±0,31	2,84±0,37	2,98±0,40
Fósforo	mg/dL	7,01±1,29	7,77±1,45	15,98±4,40***	10,68±2,64
Hierro sérico	µg/dL	223,52±47,61	218,64±51,22	241,48±50,03	330,43±38,26***
Magnesio	mg/dL	2,05±0,28	2,13±0,30	2,77±0,44	2,45±0,34
Calcio	mg/dL	9,05±1,09	9,33±1,36	14,82±1,97***	11,03±1,90

Los datos están expresados como media ±SD, n = 30. El análisis estadístico utilizado fue ANOVA de un factor y verificados mediante el Test de Tukey, en donde p < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo (*p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001).

Al realizar la comparación de los resultados del presente trabajo con aquellos presentados en la literatura, se encontró semejanza en algunos parámetros, y en cuanto a otras, ciertas discordancias (Tablas 2 y 3). La variación de los resultados hallados en los ratones convencionales, cuando se compara con la de otras instituciones, demostró que la concentración plasmática en relación a niveles de GPT y GOT, urea, glucosa, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales y albúmina, fueron estadísticamente inferiores en los ratones albinos suizos de ambos sexos del Bioterio de la FCQ-UNA en comparación con los valores del Bioterio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Federal de Río de Janeiro - UERJ, mientras que los valores de ALP fueron estadísticamente superiores en los ratones del Bioterio de la FCQ-UNA (Tabla 2)⁽²⁶⁾. Por otro lado, comparando con los valores del Bioterio de la Facultad de Medicina de Universidad de São Paulo - USP, se encontraron valores estadísticamente superiores de GPT, GOT, ALP, creatinina, urea, glucosa, fósforo e hierro en nuestros animales, mientras que los valores de colesterol total, triglicérido, proteínas totales, albúmina, magnesio y calcio eran estadísticamente inferiores⁽¹⁷⁾.

Estas diferencias observadas podrían ser atribuidas a varios factores como la toma de muestra, metodología aplicada, linaje estudiado, tipo de alimentación, ambiente, calidad sanitaria, sexo, edad, entre otros^(11,9). Sin embargo, la composición de los balanceados proporcionados a los animales tiene influencia directa sobre alguno de estos parámetros como la glicemia, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales; por lo que estas diferencias pueden deberse a la composición de dichos balanceados. Por ende se tendría que comparar la composición nutricional de cada uno de ellos y ver la correlación que presentan sobre dichos parámetros.

En la Tabla 3 se realizó la comparación de los distintos valores bioquímicos de las ratas Wistar con datos de la literatura. En la misma se muestra que los niveles de GPT, GOT, glucosa, HDL, proteínas totales y albúmina son estadísticamente inferiores en las ratas de ambos sexos de nuestro Bioterio en comparación con las ratas de los Bioterios de la Pontficia Universidad Católica – Goiás, PUC; y la Facultad de Medicina de la Universidad de Colombo, UC. Mientras que los valores de ALP, creatinina, urea, triglicéridos y calcio eran estadísticamente superiores^(27,28). Por otro lado, los niveles de GPT, GOT, ALP, creatinina, glucosa, triglicéridos, albúmina y fósforo fueron estadísticamente superiores a los valores del Bioterio de la USP, mientras que los valores de urea, colesterol total, HDL, proteínas totales, albúmina, hierro, magnesio y calcio eran estadísticamente inferiores⁽¹⁷⁾. Estas diferencias entre los parámetros pueden deberse a los mismos factores mencionados anteriormente con el análisis de los valores de los ratones.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos de ratones Swiss del Bioterio de la FCQ-UNA comparado con valores de otros Bioterios de la región

Parámetros	Unidad	Especie		<i>Mus musculus</i>				
		Biote-rio	FCQ-UNA		UERJ ⁽²⁶⁾		USP ⁽¹⁷⁾	
			Sexo	Machos ♂	Hembras ♀	Machos ♂	Hembras ♀	Machos ♂
			Resultados					
GPT	U/L		25,75±4,88	30,85±7,50	46,15±5,62***	40,69±4,63***	23,60±4,80	24,20±9,17**
GOT	U/L		83,28±20,35	95,63±26,00	121,60±35,93***	163,60±48,13***	27,00±6,63***	33,00±11,03***
ALP	U/L		195,58±35,23	190,18±37,19	169,20±32,56***	147,30±23,58***	80,55±45,15***	70,32±31,11***
Creatinina	mg/dL		0,36±0,06	0,39±0,07	--	--	0,28±0,15	0,14±0,04**
Urea	mg/dL		39,45±5,24	35,18±5,60	60,54±4,64***	40,69±4,63***	22,34±8,12***	18,32±5,39***
Ác. úrico	mg/dL		2,10±1,25	1,08±0,83	2,32±0,28	1,32±0,20		
Glucosa	mg/dL		122,93±32,60	124,10±21,57	147,60±31,76**	214,40±47,29***	66,40±11,40***	75,20±12,82***
Coleste-rol T.	mg/dL		95,25±10,94	70,74±11,93	90,20±6,13	91,81±8,51***	140,00±26,05***	99,80±8,88***
Triglicé-ridos	mg/dL		72,93±23,19	80,55±25,38	140,40±15,36***	94,02±3,29**	79,60±33,30	95,00±14,56**
Proteínas T.	g/dL		4,11±0,61	4,14±0,59	5,31±0,31***	5,14±0,47***	4,76±0,62***	4,76±0,20***
Albúmina	g/dL		2,29±0,22	2,42±0,31	2,77±0,17***	1,84±0,37***	2,56±0,22***	2,42±0,68
Fósforo	mg/dL		7,01±1,29	7,77±1,45	--	--	3,12±0,20***	3,12±0,20***
Hierro sérico	µg/dL		223,52±47,61	218,64±51,22	--	--	166,53±40,55***	137,90±73,76***
Magnesio	mg/dL		2,05±0,28	2,13±0,30	--	--	3,34±0,67***	3,12±0,67***
Calcio	mg/dL		9,05±1,09	9,33±1,36	--	--	12,32±0,87***	10,89±1,12***

Los datos están expresados como media ±SD, n = 30. El análisis estadístico utilizado fue ANOVA de un factor y verificados mediante el Test de Tukey, en donde p < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo (*p < 0,05, ** p < 0,01; *** p < 0,001). FCQ-UNA : Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, UERJ: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Federal de Río de Janeiro UERJ, USP: Facultad de Medicina de Universidad de São Paulo.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos de ratas Wistar del Bioterio de la FCQ-UNA comparado con valores de otros Bioterios de la región

Especie		<i>Rattus norvegicus</i>					
Bioterio	FCQ-UNA		PUC Goiás (Machos) ⁽²⁶⁾ / UC (Hembras) ⁽²⁷⁾		USP ⁽¹⁷⁾		
Sexo	Machos ♂	Hembras ♀	Machos ♂	Hembras ♀	Machos ♂	Hembras ♀	
Parámetros	Unidad	Resultados					
GPT	U/L	44,73±7,14	35,43±4,74	59,47±2,49***	136,42±64,3***	22,20±7,88***	20,20±2,92***
GOT	U/L	103,17±24,12	104,37±16,36	126,29±4,99***	203,51±106***	18,80±7,84***	22,60±2,92***
ALP	U/L	340,39±71,76	215,45±28,28	257,65±11,4***	367,93±120***	110,00±18,23***	109,12±33,18***
Creatinina	mg/dL	0,67±0,10	0,64±0,06	0,50±0,01***	0,52±0,27*	0,36±0,17***	0,39±0,08***
Urea	mg/dL	44,33±5,83	53,00±5,56	37,76±1,00***	--	43,76±5,40	45,90±5,54**
Ác. úrico	mg/dL	1,17±0,36	1,29±0,45	1,06±0,17	--	--	--
Glucosa	mg/dL	108,46±11,48	106,00±7,25	173,50±9,68***	112,15±38,9	102,00±5,55**	110,00±6,13*
Colesterol T.	mg/dL	63,43±16,50	55,48±8,77	64,00±2,42	45,20±14,5**	74,40±8,89**	73,60±4,45***
Triglicéridos	mg/dL	81,12±24,32	63,19±14,77	78,88±7,63	32,88±15,2***	62,00±9,63***	59,60±18,52
HDL	mg/dL	8,53±1,25	11,14±2,77	--	30,15±12,1***	15,80±2,48***	14,40±2,50***
Proteínas T.	g/dL	5,74±0,71	5,48±0,67	6,09±0,09*	--	6,15±0,61*	8,32±0,25***
Albumina	g/dL	2,84±0,37	2,98±0,40	3,59±0,04***	--	2,15±0,33***	1,97±0,18***
Fósforo	mg/dL	15,98±4,40	10,68±2,64	--	--	6,19±1,79***	4,04±0,65***
Hierro sérico	µg/dL	241,48±50,03	330,43±38,26	--	--	419,82±73,50***	429,03±71,23***
Magnesio	mg/dL	2,77±0,44	2,45±0,34	2,49±0,05	--	3,22±0,17***	2,98±0,08***
Calcio	mg/dL	14,82±1,97	11,03±1,90	10,44±0,22***	--	13,28±0,91***	12,52±0,89***

Los datos están expresados como media ±SD, n = 30. El análisis estadístico utilizado fue ANOVA de un factor y verificados mediante el Test de Tukey, en donde p < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo (*p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001). FCQ-UNA : Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción; PUC-Goiás: Pontificia Universidad Católica – Goiás, UC: Facultad de Medicina de la Universidad de Colombo, USP: Facultad de Medicina de Universidad de São Paulo.

Dado que existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros bioquímicos de los distintos bioterios de la región comparados con los valores obtenidos en el Bioterio de la FCQ-UNA, se demuestra la importancia de que cada bioterio debe establecer sus propios valores de referencia, ya que pueden presentarse variaciones en los parámetros bioquímicos debido a las condiciones a las que se someten los animales, y esto puede afectar los resultados de la investigación. Es importante considerar las múltiples variables que interfieren directamente en el metabolismo y, en consecuencia, en los valores bioquímicos: especie, edad, variación genética y

las condiciones ambientales a las que están sometidos los animales, a saber, temperatura, humedad relativa, ventilación, iluminación, ruido, manipulación, alimentación, agua, microbiota, presencia de patógenos y contacto con otros animales. Es evidente que los parámetros bioquímicos medidos en estos roedores pueden verse afectados por diferentes factores/condiciones. Estos valores de referencia pueden ayudar a verificar los resultados utilizando ratones Swiss y ratas Wistar como modelo y también a reducir en cierta medida el número de animales en los grupos de control de futuros proyectos de investigación^(9,11,12). Por todo lo expuesto, cada Bioterio debe establecer sus propios valores normales o rangos fisiológicos para realizar ensayos clínicos y así evitar sesgos en sus resultados experimentales. Cabe resaltar que periódicamente debe ser determinada los rangos normales de los distintos parámetros bioquímicos en las condiciones descritas para cada Bioterio y antes de realizar cualquier ensayo clínico, ya que los resultados podrían no arrojar valores fiables en caso que sus valores determinen acciones de medicamentos o algún tipo de droga estudiada.

4. CONCLUSIONES

El análisis comparativo de nuestros resultados con los de la literatura, demostraron claramente la existencia de variaciones intra-especie, siendo probablemente resultado del control sanitario, manejo y metodología aplicada. Este estudio determinó y estandarizó el perfil bioquímico de ratas y ratones convencionales del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNA, ofreciendo una herramienta valiosa a los investigadores para el análisis de sus resultados experimentales. Estas variaciones deben ser consideradas durante la selección de animales para experimentación, en la evaluación y observación de los resultados obtenidos, y en el análisis de las modificaciones resultantes de procesos patológicos inducidos o espontáneos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Esta investigación fue iniciada y desarrollada por WJAB y OYHA. JRCQ participó en el diseño del estudio, la implementación experimental y la recopilación de datos. OYHA participó en el diseño del estudio, la implementación experimental, la evaluación de los datos y la revisión del manuscrito escrito preliminar. WJAB participó en la coordinación del estudio, la supervisión del trabajo y en la redacción del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declararon ningún posible conflicto de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zúñiga JM, Orellana JM, Tur JA. Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio. Vol. I. Madrid, España: Universidad de Alcalá, Servicio de Publicaciones; 2011. 478 p.
2. Benavides FJ, Guénet JL. Manual de genética de roedores de laboratorio. Principios básicos y aplicaciones. Vol. 38. Madrid, España: Universidad de Alcalá, Servicio de Publicaciones; 2004. 312 p.
3. Silverman S, Tell LA, Nugent-Deal J, Palmer-Holtry K. Chapter 2 - Laboratory Mouse (*Mus musculus*). En: Silverman S, Tell LA, Nugent-Deal J, Palmer-Holtry K, editores. Radiology of Rodents, Rabbits, and Ferrets. Saint Louis: W.B. Saunders; 2005. p. 9-17.
4. McInnes EF. Chapter 2 - Wistar and Sprague–Dawley rats. En: McInnes EF, Mann P, editores. Background Lesions in Laboratory Animals. Saint Louis: W.B. Saunders; 2012. p. 17-36.
5. Bonhomme F, Orth A. *Mus musculus*. En: Reference Module in Life Sciences [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096338067510>
6. Buckland MD, Hall L, Mowlem A, Whatley BF. 11 - The mouse (*Mus musculus*). En: Buckland MD, Hall L, Mowlem A, Whatley BF, editores. A Guide to Laboratory Animal Technology. Butterworth-Heinemann; 1981. p. 92-7.
7. Gould TJ, Goldberg LR. Genes and Behavior: Animal Models. En: Della Sala S, editor. Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, 2nd ed. Oxford: Elsevier; 2022. p. 255-62.
8. Kumari M, Singla M, Sobti RC. Chapter 8 - Animal models and their substitutes in biomedical research. En: Sobti RC, editor. Advances in Animal Experimentation and Modeling. Academic Press; 2022. p. 87-101.
9. Baker DG, Lipman NS. Chapter 33 - Factors That Can Influence Animal

- Research. En: Fox JG, Anderson LC, Otto GM, Pritchett-Corning KR, Whary MT, editores. *Laboratory Animal Medicine* (3th ed). Boston: Academic Press; 2015. p. 1441-96. (American College of Laboratory Animal Medicine).
10. Maurer KJ, Quimby FW. Chapter 34 - Animal Models in Biomedical Research. En: Fox JG, Anderson LC, Otto GM, Pritchett-Corning KR, Whary MT, editores. *Laboratory Animal Medicine* (Third Edition). Boston: Academic Press; 2015. p. 1497-534. (American College of Laboratory Animal Medicine).
 11. Faunalytics. Research Animal Fundamentals - Sources [Internet]. Faunalytics. 10 de junio de 2021. Disponible en: <https://faunalytics.org/research-animal-fundamentals-sources/>
 12. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Internet]. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [citado 8 de junio de 2022]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
 13. Dean D. Basic Care Procedures | Protocol [Internet]. JoVE Science Education Database. 2023 [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.jove.com/v/10290/basic-care-procedures>
 14. Dean D. Rodent Handling and Restraint Techniques | Protocol [Internet]. JoVE Science Education Database. 2023 [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.jove.com/v/10221/rodent-handling-and-restraint-techniques>
 15. Clements PJM, Bolon B, McInnes E, Mukaratirwa S, Scudamore C. Chapter 17 - Animal Models in Toxicologic Research: Rodents. En: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, editores. *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology* (4th ed.). Academic Press; 2022. p. 653-94.
 16. Comité del Consejo Nacional de Investigación (EE UU). Para la Actualización de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio. octava. National Academies Press; 2011.

17. Spinelli MO. Perfil bioquímico dos animais de laboratório do Biotério da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo: USP. 2012; p. 57.
18. Araújo FTM, Teixeira ACP, Araújo MSS, Silva CH, Negrão-Corrêa DA, Martins-Filho OA, et al. Establishment of reference values for hematological and biochemical parameters of mice strains produced in the Animal Facility at Centro de Pesquisas René Racho. Fiocruz - Minas Gerais: São Paulo. 2015; p. 8.
19. Serfilippi LM, Stackhouse Pallma DR, Rusell B, Spainhour CB. Serum Clinical Chemistry and Hematology Reference Values in Outbred Stocks of Albino Mice from Three Commonly Used Vendors and Two Inbred Strains of Albino Mice. *White Blood Cells*. 2003;42(3):7.
20. Melo MGD, Dória GAA, Serafini MR, Araújo AAS. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Sergipe. *Sci. Plena*. 2012;8(9):6.
21. Lima CM, Lima AK, Melo MGD, Dória GAA, Serafini MR, Albuquerque-Júnior RLC, et al. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério da Universidade Tiradentes. *Sci. Plena*. 2014; 10(3).
22. Palacio Arias CA, Betancourth Chávez P, Estrada-Cely GE, López-Ruiz AL, Balaguera Quinche DF. Bioética, bienestar y la experimentación con animales. Bogotá: Asociación de Facultades de Medicina Veterinaria y Zootecnia de Colombia - ASFAMEVE; 2021. 141 p.
23. Branco C, Silveira AC da. Parâmetros bioquímicos e hematológicos de ratos Wistar e camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George. *Rev. Bras. Ciênc. Saúde* [Internet]. 30 de abril de 2011 [citado 7 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.scienceopen.com/document?vid=8aba69e9-05ea-4a9d-995f-609d470cd225>
24. Oliveira F de AS de, Ferreira RC, Parentoni RN, Andrade CCN de, Lopes AL de O, Cruz ALG, et al. Valores de referência de parâmetros bioquímicos e hematológicos de *Rattus norvegicus* (Wistar) da Unidade de Produção Animal do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba. *Sci. Plena*. 16 de abril de 2021; 17(3).
25. Roberto J, Júnior C, Souza E, Martins R, Araújo E, Barros M. Parâmetros bioquímicos de referência de ratos Wistar de diferentes faixas de peso,

provenientes do Biotério das Faculdades Nova Esperança – PB. Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança. 2018;16:81-7.

26. Silva-Santana G, Bax JC, Fernandes DCS, Bacellar DTL, Hooper C, Dias AASO, et al. Clinical hematological and biochemical parameters in Swiss, BALB/c, C57BL/6 and B6D2F1 Mus musculus. Anim. Models. Exp. Med. diciembre de 2020;3(4):304-15.
27. Delwatta SL, Gunatilake M, Baumans V, Seneviratne MD, Dissanayaka MLB, Batagoda SS, et al. Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. Anim. Models. Exp. Med. diciembre de 2018;1(4):250-4.
28. Gonçalves FC, Quintino de Lima Junio C, Moura Gomes C, Torres Blanch G, Nascente Costa SH, Dias Penna KGB. Hematological and biochemical parameters of Wistar rats from Puc - Goiás. Rev. Soc. Bras. Ciênc. em animais laboratório. 2017; 5(2):127-33.