

**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**UNIDAD DE POSTGRADO**



**TESIS**

**“Comportamiento fisiológico en la infección experimental por  
aislamientos de *Giardia sp.* en el modelo animal *Rattus  
novergicus var. Albinus*”**

**Para optar el título de Segunda Especialidad Profesional. Especialista  
en Microbiología Clínica**

**Autor:**

**Dr. Juan Luis Rodríguez Vega**

**Asesora:**

**Dra. Graciela Olga Albino Cornejo**

**Lambayeque-Perú**

**2023**

“Comportamiento fisiológico en la infección experimental por aislamientos de *Giardia sp.* en el modelo animal *Rattus norvegicus var. Albinus*”



Dr. Juan Luis Rodríguez Vega  
AUTOR

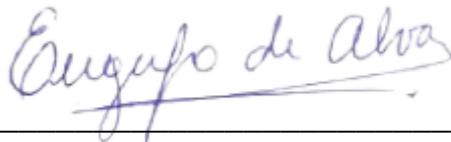


Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
ASESORA

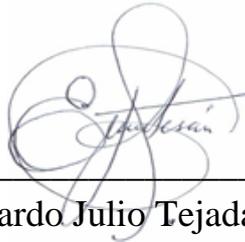
## TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo para optar el título de Segunda Especialidad Profesional.  
Especialista en Microbiología Clínica

APROBADO POR:



Dra. Elsa Violeta Angulo de Alva  
Presidente



Dr. Eduardo Julio Tejada Sánchez  
Secretario



Dra. Gianina Llontop Barandiarán  
Vocal

## Acta de sustentación



### ACTA DE SUSTENTACIÓN ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 001-2023-FCCBB-UI

Siendo las 18:00 horas del día 21 de marzo de 2023, se reunieron vía plataforma virtual [meet.google.com/big-kqqu-ess](https://meet.google.com/big-kqqu-ess), los Miembros de Jurado evaluador de la tesis titulada “Comportamiento fisiológico en la infección experimental por aislamientos de *Giardia sp.* en el modelo animal *Rattus Novergicus Var. Albinus*”, designados por Resolución N° 153-2021-VIRTUAL-ACP-FCCBB/D de fecha 23 de septiembre de 2019, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Dra. Elsa Violeta Angulo de Alva	Presidenta
Dr. Eduardo Julio Tejada Sánchez	Secretario
Dra. Gianina Llontop Barandiarán	Vocal
Dra. Dra. Graciela Olga Albino Cornejo	Asesora

La sustentación fue autorizada por Resolución N°067-2023-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 16 de marzo de 2023.

La Tesis fue presentada y sustentada por el Dr. JUAN LUIS RODRÍGUEZ VEGA y tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurado; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de (EXCELENTE) (20) en la escala vigesimal.

Por lo que queda APTO para obtener el título de Segunda Especialidad Profesional. Especialista en Microbiología Clínica, de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 19:29 horas se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad con la firma de los miembros del jurado.

Dra. Elsa Violeta Angulo de Alva  
Presidenta

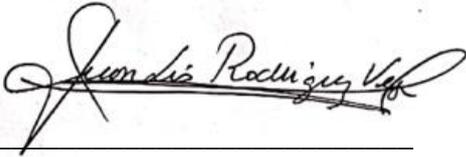
Dr. Eduardo Julio Tejada Sánchez  
Secretario

Dra. Gianina Llontop Barandiarán  
Vocal

Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
Asesora

## Declaración jurada de originalidad

Yo **Juan Luis Rodríguez Vega** investigador principal y **Dra. Graciela Olga Albino Cornejo**, asesor del trabajo de investigación “**Comportamiento fisiológico en la infección experimental por aislamientos de *Giardia sp.* en el modelo animal *rattus novergicus var. Albinus*”**”, declaramos bajo juramento que este trabajo no ha sido plagiado, ni contiene datos falsos. En caso se demostrará lo contrario, asumo responsablemente la anulación de este informe y por ende el proceso administrativo a que hubiere lugar. Que puede conducir a la anulación del título o grado emitido como consecuencia de este informe.



---

Dr. Juan Luis Rodríguez Vega  
AUTOR



---

Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
ASESORA

Lambayeque, febrero del 2023

## **Dedicatoria**

“A mi Madre Angelica Vega Villa, por su dedicación plena a mí, por fortalecerme y apoyarme en mis carreras profesionales hasta la obtención de mi primer doctorado; esta mi segunda especialidad en Microbiología Clínica, era una de sus visiones cuando estudiaba Biología de 1999 hasta 2003 y también va íntegramente dedicado también a mi Padre Juan Israel Rodríguez Carpio, maestro en las ciencias de la conducta y filosofía que de siempre me enseñó a estudiar y a luchar por ser siempre el mejor”

“A mis estudiantes de Educación Básica Regular en el Colegio Nacional de San José de Chiclayo; y a mis innumerables estudiantes de Educación Superior Universitaria de la diferentes universidades públicas y privadas a los que enseñe y con especial afecto a mis estudiantes de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo donde formamos en Ciencias de la Educación y Biológicas desde 2003 hasta el presente”

“A mis amigos de corazón y familia Wilmer Leoncio Calderón Mundaca, Davis Alberto Mejía Pinedo, Cesar Wilson Arellano Sánchez y Álvaro Rafael Romero Peralta muchas gracias por su amistad sincera”

## **Agradecimiento**

“A mi asesora la Dra. Graciela Olga Albino Cornejo por su amistad, exigencia y empeño para formarme en el camino de la excelencia y hacerme mejor persona cada día de mi vida”

“A mis maestros en Microbiología a quienes debo mi formación y robustez del conocimiento que me brindaron: Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza por los conceptos que como FISIOLOGOS entendemos que reglamentan y explican la realidad biológica; a la Dra. Ana del Socorro Vásquez Del Castillo por orientarme tan asertivamente en Análisis Clínico que es la evidencia del comportamiento fisiológico de la economía base para el diagnóstico clínico; a la Dra. Olga Francia Arana por la formación en Bacteriología y las técnicas fundamentales para el aislamiento y reconocimiento estructural de los microorganismos, a la Dra. Gianina Llontop Barandiarán por la formación en Micología clínica y poder comprender la infección por este agente; al Profesor Mario Moreno Mantilla y a la Profesora Teresa Silva García por la formación en Microbiología Humana y Parasitología Clínica así como una amistad sincera, al Profesor Carlos Espinoza Valera por enseñarme los procedimientos de línea base que me permitieron acceder a los niveles de Doctorado y postdoctorado en Biomedicina sustentándome en los cobayos y ratas, a la Dra. Graciela Olga Albino Cornejo por la formación en Virología y por permitirme comprender el célebre aforismo “un virus es un virus” y por ultimo a Wilmer Leoncio Calderón Mundaca a quien enseñe en la FACHSE las técnicas y modelamientos para las ciencias pedagógicas y didácticas y el en la Facultad de Ciencias Biológicas me instruyo en las ciencias del contenido, logrando abrimos paso por todas las universidades regionales y llegando a las nacionales y extranjeras con el espíritu y empoderamiento de SER BIOLOGOS”

# Índice

Acta de sustentación .....	3
Declaración jurada de originalidad.....	4
Dedicatoria.....	5
Agradecimiento .....	6
Índice .....	7
Resumen .....	10
Abstract.....	11
Introducción.....	12
Capítulo I. Marco teórico.....	14
1. 1. Antecedentes .....	14
1. 2. Bases teóricas.....	15
Capítulo II: Métodos y materiales .....	18
2. 1. Tipo y diseño de la investigación .....	18
2. 2. Población y muestra de estudio .....	18
2. 3. Métodos, técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos...	19
Capítulo III: Resultados.....	24
Discusión .....	33
Conclusiones.....	36
Recomendaciones .....	37
Referencias .....	38
Anexos .....	44

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Características generales de <i>Rattus novergicus</i> var. <i>Albinus</i> .....	17
<b>Tabla 2.</b> Parámetros fisiológicos promedio de una muestra de 10 ratas, valoradas transversalmente .....	25
<b>Tabla 3.</b> Parámetros fisiológicos y fisiopatológicos del modelo animal <i>Rattus novergicus</i> var. <i>albinus</i> ante una infección experimental por aislamientos de <i>Giardia</i> sp .....	27
<b>Tabla 4.</b> Frecuencias de aislamientos promedio de quistes y trofozoítos de <i>Giardia</i> sp. en modelo animal con infección experimental .....	28

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Mecánica del experimento según el autor.....	24
<b>Figura 2.</b> Frecuencias de aislamientos promedio de quistes y trofozoítos de Giardia sp. en modelo animal con infección experimental.....	29
<b>Figura 3.</b> Intestino delgado de rata a 40X con tinción de Hematoxilina – Eosina (Rata control) .....	30
<b>Figura 4.</b> Intestino delgado de rata a 100X con tinción de Hematoxilina – Eosina (Rata infectada, se aprecia el daño causado por la proteína VSP y el intenso infiltrado y destrucción de parte de los enterocitos alrededor del círculo demarcado. ....	30
<b>Figura 5.</b> Lavado del intestino delgado región duodenal, donde después de ser tratada con Giemsa se aprecian trofozoítos y quistes, los cuales fueron evaluados en su interacción histopatológica tanto como en el examen coproparasitológico previo (1000X). .....	31
<b>Figura 6.</b> Quiste de Giardia sp. Recuperada de coproparasitológico directo (1000X)..	31
<b>Figura 7.</b> Esquema de Möller, R.; Vázquez, N.; Teliz, D. y Méndez, V. (2013) para disección donde se observan en el modelo rata: 1 hígado, 2 riñón derecho, 3 estómago, 4 bazo, 5 duodeno, 8 ciego, 9 colon ascendente, 10 colon transverso, 11 colon descendente, 12 recto, 13 omento menor, 14 ligamento hepatoduodenal, 15 y 15* ligamento hepatogástrico, 16 omento mayor, 19 mesoduodeno, 22 pliegue ileocecal, 23 mesocolon ascendente, 24 mesocolon transverso, 25 mesocolon descendente, 26 pliegue duodenocólico.....	32

## Resumen

El presente trabajo de investigación surge ante la necesidad de estandarizar parámetros de medición de modelos animales frente a una infección experimental; al no contar en el medio con descriptores uniformizados; en ese sentido se pretende determinar los parámetros fisiológicos del modelo animal *Rattus norvegicus var. albinus* ante una infección experimental por aislamientos de *Giardia sp* presentando un diseño cuasiexperimental a ser aplicada a una muestra de 10 ratas donde se desarrolló una fase de aclimatación y otra de inducción de la infección y estudio de la expresión de la misma en parámetros fisiológicos los que fueron estandarizados; se tuvo en cuenta las normas de cuidado y bienestar animal que la bioética demanda. Se concluye que los parámetros fisiológicos del modelo animal *Rattus norvegicus var. albinus* ante una infección experimental por aislamientos de *Giardia sp* de carácter funcional fueron el Índice de Masa Corporal, el peso y el examen coproparasitológico que evidencio la presencia de trofozoítos (0 – 5059 trofozoítos/30 días de recolección de heces) y de quistes (0 – 2293 quistes/15 días de recolección de heces) y la evaluación histopatológica evidencio una mayor frecuencia de trofozoítos en el duodeno y de quistes en el íleon distal.

**Palabras clave:** Comportamiento fisiológico, infección experimental.

## **Abstract**

This research work arises from the need to standardize measurement parameters of animal models against an experimental infection; by not having standardized descriptors in the medium; In this sense, it is intended to determine the physiological parameters of the *Rattus norvegicus* var. *albinus* in the face of an experimental infection by *Giardia* sp isolates presenting a quasi-experimental design to be applied to a sample of 10 rats where an acclimatization phase and an infection induction phase and study of its expression in physiological parameters were developed. they were standardized; the norms of care and animal welfare that bioethics demands were taken into account. It is concluded that the physiological parameters of the *Rattus norvegicus* var. *albinus* in the face of an experimental infection by isolates of *Giardia* sp of a functional nature were the Body Mass Index, weight and the coproparasitological examination that evidenced the presence of trophozoites (0 - 5059 trophozoites/30 days of feces collection) and cysts (0 – 2293 cysts/15 days of feces collection) and the histopathological evaluation showed a higher frequency of trophozoites in the duodenum and cysts in the distal ileum..

**Keywords:** Physiological behavior, experimental infection.

## Introducción

Los modelos animales constituyen uno de los pilares fundamentales que han permitido el desarrollo de diversas disciplinas biomédicas entre las cuales cabe destacar a la Microbiología Clínica; sobre la cual versa el presente trabajo de investigación; esto en el sentido que han permitido la comprensión de la fisiopatología de la infección al reproducir dichos estatus patológicos; esto a su vez desde ya mas de un siglo han servido de fuente para el estudio de la prevención, infección y tratamiento farmacológico antimicrobiano permitiendo por lo tanto evaluar nuevas moléculas cabeza de serie asimismo enfoques y estrategias terapéuticas frente a la aparición de microorganismos que presentan multirresistencia.

En el contexto actual de investigación en ciencias microbiológicas los modelos experimentales de enfermedades infecciosas compilan en si mismos criterios de modelos discriminativos que suelen ser ideales para reproducir la infección tal como Koch lo esgrimiera en sus ya clásicos postulados; permitiendo que se pueda reproducir o emular dicha infección inferencialmente al ser humano; en esta línea de pensamiento surge una situación encontrada a nivel formativo del microbiólogo y aun mas en el ejercicio de su profesión que es la no existencia de protocolos o nomogramas del modelo rata (que es el más usual) que sean estandarizados y comparativos entre un estatus de homeostasis versus la fisiopatología de una infección experimental lo cual resultaría muy ilustrativo y llenaría este vacío como un precioso material auxiliar para el trabajo de laboratorio ante estudios de inoculación experimental y en la misma actividad investigativa. Por lo tanto, el presente trabajo presenta al comportamiento fisiológico del modelo rata frente a una infección a nivel experimental estableciendo un patrón de conducta referente a las respuestas ante estímulos infecciosos; se justifica en la medida de que adapta elementos propios de la fisiología experimental para valorar dicho proceso a nivel de respuestas fisiopatológicas; evidenciables.

En este sentido se pretende resolver el siguiente problema de investigación: ¿Cómo es el comportamiento fisiológico del modelo animal *Rattus norvegicus var?* albinus ante una infección experimental por *Giardia sp?*; cuya solución formal se estableció en la hipótesis: al caracterizar el comportamiento fisiológico del modelo animal *Rattus norvegicus var. albinus* ante una infección experimental por *Giardia sp* presenta una alteración significativa de parámetros fisiológicos. Para lograr contrastar esta hipótesis de trabajo se formuló el siguiente objetivo general: determinar los

parámetros fisiológicos del modelo animal *Rattus norvegicus var. albinus* ante una infección experimental por aislamientos de *Giardia sp*; para lo cual se establecieron los siguientes objetivos específicos: preparar el inóculo en base al aislamiento de quistes de *Giardia* obtenidos de muestra de pacientes infectados; inocular vía oral los quistes de *Giardia* en *Rattus norvegicus var albinus*, previamente inmunosuprimida; e identificar los parámetros fisiológicos del modelo animal *Rattus norvegicus var. albinus* ante una infección experimental por aislamientos de *Giardia sp*.

Como se precisó líneas arriba el presente trabajo de investigación surge en gran medida por la falta de un modelo de estandarización de las características fisiopatológicas de una infección a nivel experimental, la cual favorecerá el desarrollo de investigación en farmacología de antibióticos y de principios activos de orden fitoquímico. La normalización los datos obtenidos pretende también brindar al investigador nomogramas más fijos que permitan valorar los desvíos de los parámetros fisiológicos como respuesta a la actividad patogénica e infectológica, y de esta manera desarrollar métricas más precisas. Aparte también de servir como indicador para valorar la homeostasis del modelo cuando se le considere control en ensayos de cualquier índole en nuestro medio.

## Capítulo I. Marco teórico

### 1. 1. Antecedentes

Entre las parasitosis intestinales más frecuentes y sintomáticas se encuentran las producidas por protozoos, como *Giardia intestinalis*, parásito de distribución mundial y de indudable patogenicidad, que causa desde diarreas disenteriformes, duodenitis, yeyunitis, e incluso puede colonizar la vesícula biliar, aunque hasta la fecha no ha se encuentra involucrada directamente en los cuadros de colecistitis. Generalmente se reporta entre 1 - 60% de prevalencia, dependiendo mucho de la población estudiada (Rivera M y cols. 2002). La infección es más frecuente en niños que en adultos, afectando generalmente a niños de edad preescolar y escolar. La prevalencia es mayor en la zona rural y con mal saneamiento ambiental (Pascual G y cols. 2010).

En el Perú no se tienen cifras precisas de prevalencia de parasitosis intestinal a nivel nacional, pero se afirma que la prevalencia es alta ya que diversos estudios realizados en departamentos de la sierra y selva peruana muestran prevalencias mayores del 95%, mientras que la prevalencia de enteroparásitos patógenos varía entre 62.3 y 64%. De los cuales para el caso de *G. intestinalis* en la selva se reporta el 21.9% y se considera que está aumentando su prevalencia en la franja amazónica peruana, ya que el estudio dirigido por el INS en 1984 dio como resultado el hallazgo de bajas prevalencias entre 0 a 11%. (MINSa, 2003; Ibáñez, 2004).

En el caso de la Región Lambayeque se tiene reportes recientes de alta prevalencia de *G. intestinalis* en Chongoyape con un 30.1% por microscopia directa y un 43.6% mediante la técnica de ELISA determinándose que es un grave problema de salud Pública. (Monteza y cols. 2015) La naturaleza del parásito contribuye con su prevalencia por tener ciclo directo ano-mano-boca. Referente al tratamiento de *G. intestinalis* se encuentra en el mercado 4 drogas: la quinacrina, el metronidazol, tinidazol y la furazolidone. que casi siempre son ineficaces y con frecuencia producen efectos colaterales indeseables, dentro de los cuales se menciona que son carcinogénicos o mutagénicos. (Wolfe, 1984)

Por lo tanto, las investigaciones relacionadas con la búsqueda de drogas efectivas en dicho tratamiento son de gran importancia en salud. (Torrez y cols, 2001 y Torrez y cols. 1990) A esto se le suma el avance de la medicina tradicional y popular retomando un importante lugar en las investigaciones que aclaren o refuercen el conocimiento empírico para suplir la falta de fármacos efectivos y eficaces.

La Giardiosis, es una de las parasitosis intestinales más frecuentes y sintomáticas a nivel mundial constituyendo una parasitosis de gran importancia epidemiológica y clínica por su alta prevalencia y patogenicidad, generalmente en la población infantil (Atias, 2001). Para el tratamiento de las infecciones por *G. intestinalis* los fármacos de elección son el metronidazol y otros derivados nitroimidazoles como el tinidazol; furazolidona, quinacrina, albendazol y paramomicina.

Todos estos agentes producen efectos secundarios, como náuseas, sabor metálico, coloración amarillenta de la piel (quinacrina), incremento de las enzimas hepáticas (albendazol) y náuseas (Barrón y cols. 2009). Por otro lado, existen evidencias de fracasos terapéuticos y estudios actuales de resistencia ante el Metronidazol, es decir que después de dos ciclos de tratamiento antiparasitario, persisten los síntomas de Giardiosis se recomienda un nuevo estudio de parásitos en heces, y si se observan quistes de *G. intestinalis*, se debe considerar como resistencia al tratamiento, y emplear un fármaco diferente a los derivados nitroimidazólicos. (Vega y cols. 2008; López y cols. 2008).

Desde los albores de la ciencia médica los animales como modelo se han empleado para realizar estudios anatómicos y fisiológicos, comprobando el efecto de una enorme variedad de sustancias desde alimentos hasta brebajes; ya en los inicios y desarrollo de la medicina en la edad antigua en las culturas de oriente y occidente se desarrollaron ensayos de vivisección, hasta el ingreso del ratón como primer murino en el siglo XVI y luego se empezaron a evaluar alimentos; se logró desarrollar la vacuna contra la viruela basándose en ensayos previos en animales; así Claude Bernard desarrolla gran parte de la investigación en diferentes modelos animales, incluso la vacuna antirrábica fue ensayada previamente en animales de experimentación. Ya a principios del siglo XX se introducen plenamente los modelos de primates – no humanos desarrollándose la cirugía experimental y la fisiología quirúrgica hasta el actual enfoque de uso de animales transgénicos en este siglo XXI logrando aprendizaje ya a escala molecular sobre genética, inmunología y fisiopatología del proceso patológico integrador: la inflamación y las consecuencias inmediatas como la cicatrización o fibrosis de lesiones de carácter tisular.

## **1. 2. Bases teóricas**

Para lograr una correcta comprensión de la fisiopatología de la infección es necesario recurrir a la estrategia del modelo animal, puesto que permiten al investigador comprender de manera racional los mecanismos fisiológicos, valorando la función bajo

una perspectiva mecanicista o valorar el efecto de un tratamiento farmacológico o no farmacológico bajo una perspectiva predictiva, los modelos suelen ser denominados homólogos si existe identidad con lo que ocurre en el ser humano, se denominan isomórficos si existe una similitud inferenciable, y parciales si se desarrollan aspectos específicos de la patología o la terapéutica.

Los modelos en investigación biomédica de infecciones experimentales presentan una clasificación previa en tres grandes bloques: modelos por inducción, modelos transgénicos y modelos espontáneos también denominados genéticos, modelos negativos y modelos huérfanos; el empleado en esta investigación es un modelo típico de inducción (Barassi, y cols. 1996). Estos modelos inducidos son reducidos en su cantidad al intentar reproducir de forma fiel la fisiopatología y la etiología por las que cursa una infección, es entonces donde se modifica el modelo ya sea por manipulación genética o quirúrgica, por inducción farmacológica o nutricional, o por cambios del entorno sociobiológico del modelo.

Para tener un contexto referencial se debe recordar que Giardia presenta una forma de trofozoíto en la luz duodenal donde reposa adherida por medio de los discos suctores bilobulados, iniciando su ciclo de vida hasta que se genere la deshidratación del contenido intestinal es aquí donde se desarrolla la diferenciación de trofozoíto a quiste, en este proceso se pierden los flagelos, se compone de una pared quística desarrollando una morfología oval; estos quistes al ser evacuados en las heces son infectantes, al ser ingerido por el nuevo huésped transitan al duodeno donde se disuelve la fase quística generando el trofozoíto clásico tetranucleado que inicia marcha de reproducción binaria anclándose al epitelio intestinal, de esta forma cierra su historia vital.

La histopatología generada por Giardia se debe a un efecto biofísico generado por el disco suctor en la adhesión y fijación al epitelio intestinal, esto genera una alteración en las microvellosidades, que al engrosarse producto de la inflamación y edema, con intenso infiltrado linfocitario merman su superficie de absorción desarrollan una secuencia fisiopatológica característica de la malabsorción, haciendo a veces irrelevante la acción de parasitismo sobre los nutrientes del huésped; su característica aeróbica, la condición inmune del huésped y el tipo de cepa configuran el proceso de patogénesis.

En cuanto a la sintomatología esta discurre desde caracteres silentes hasta caracteres graves, en el ser humano el curso de sintomatología se da previa condición de incubación, periodo que dura 1 a 3 semanas, con evidente diarrea mucosa deprivadas de sangre y de meteorismo, tenesmo y anorexia. En patología de carácter mas severo cuando

se da el efecto histopatológico de la destrucción de la mucosa intestinal se genera un cuadro de malabsorción, al estar la economía entérica permanentemente sustituyendo enterocitos; entonces esta perturbación fisiopatológica se presenta como esteatorrea y luego deficiencias de carácter proteico y de vitaminas liposolubles, dentro de la sintomatología también es clásico evidenciar en los pacientes: náuseas, vomito, cólicos, eructos y retortijones; una característica duración de esta fase aguda del proceso infeccioso demanda de 3 a 4 días y tiende a resolver en función de la activación del sistema inmune por medio de los Linfocitos T, en pacientes que son inmunosuprimidos esta condición puede cursarse como crónica con severo daño histopatológico.

***Las fichas taxonómicas de Rattus norvegicus:***

- ✓ Reino : Animalia
- ✓ Filo : Chordata
- ✓ Clase : Mammalia
- ✓ Orden : Rodentia
- ✓ Suborden : Myomorpha
- ✓ Familia : Muridae
- ✓ Subfamilia : Murinae
- ✓ Género : Rattus Fischer, 1803
- ✓ Especie : *Rattus norvegicus var. Albinus.*

**Tabla 1.** *Características generales de Rattus norvegicus var. Albinus*

<b>Característica</b>	<b>Valores promedio</b>
Tamaño (sin la cola)	17-27 cm
Dimensiones de la cola	15-23 cm
Tamaño corporal	Ligeramente grande
Peso	180-600 g
Tamaño promedio de la camada	2 a 16 ejemplares
Longevidad (libertad)	12 meses
Longevidad (cautividad)	3 años
Hostilidad	Ligeramente agresiva

***Ficha taxonómica de Giardia:***

- ✓ Reino : Protista
- ✓ Subreino : Excavata
- ✓ Filo : Metamonada
- ✓ Clase : Fornicata
- ✓ Orden : Diplomonadida
- ✓ Suborden : Giardiina
- ✓ Género : Giardia Kunstler, 1882

## Capítulo II: Métodos y materiales

### 2. 1. Tipo y diseño de la investigación

La variable del presente trabajo es única: Comportamiento fisiológico ante la infección por el modelo animal; que es definida como el cambio comparativo de los parámetros fisiológicos normales con desviación a la derecha o izquierda de la normalidad ante el estímulo infeccioso generado por una inoculación. Conceptualmente este comportamiento se operativiza por la medición de los parámetros fisiológicos empleando una Lista de cotejo para evaluar el fisiológico del modelo animal frente a la infección experimental; la cual será estandarizada.

De acuerdo con Falcón y Zabaleta (1978) el presente trabajo de investigación fue considerado como experimental con un diseño cuasi experimental clásico siguiendo el siguiente diagrama:

<b>Grupo Antes</b>	<b>Estimulo</b>	<b>Grupo Después</b>
<b>A</b>	No hay estimulo	A1
<b>B</b>	Estimulo de intensidad X	B1

Donde se usaron varios grupos idénticos de ratas (10 ratas por cada grupo) que servirán de grupo experimental B y el grupo testigo o control A; y la variable estimulo se aplicó al grupo experimento (Sánchez y Reyes, 1988); este diseño le confirió mayor nivel de validez y confiabilidad por las características comparativas necesarias para ser evaluadas en el modelo animal (Soto, 1989).

### 2. 2. Población y muestra de estudio

En cuanto a la población estuvo conformado por sujetos de experimentación de la especie *Rattus norvegicus var albinus*, con un peso promedio de  $270 \pm 10g.$ , procedentes del Centro Nacional de Producción Biológica del Instituto Nacional de Salud - MINSA, con sede en Lima, y con certificado de salud. Estos especímenes fueron agrupados muestralmente según el método de Mead (Mead R, 2014), el cual se condensa en la ecuación siguiente:

$$m = \frac{N}{\frac{a}{100} \times \frac{b}{100} \times \frac{c}{100} \times \frac{d}{100}}$$

Donde n es el número final de animales o el número final de animales del cual se debe partir; N es el mínimo estadístico que permite concluir los objetivos propuestos

en el proyecto que para nuestro caso son 5 ratas; a es 100 – Porcentaje de incidencia 1 (% de ratas que responden adecuadamente a un tratamiento de dosis X) es decir  $100 - 25 = 75$ ; b es 100 – Porcentaje de incidencia 2 (% de ratas que responden adecuadamente a un tratamiento con dosis 2X) es decir  $100 - 50 = 50$ ; c es 100 – Porcentaje de incidencia 3 (% de ratas que responden adecuadamente a un tratamiento con dosis 3X) es decir  $100 - 75 = 25$ ; d es 100 - Porcentaje de incidencia 4 (% de ratas que responden adecuadamente a un tratamiento con dosis 0 o control) es decir  $100 - 10 = 90$ .

Se adecuo la ecuación para el presente trabajo quedando de la siguiente forma:

$$m = \frac{N}{\frac{a}{100} \times \frac{d}{100}}$$

$m = 7.4$  lo que redondeando se asumió 8 ratas, para el experimento más 2 controles para reposición; asegurando de esta forma las 3R de Russel aplicadas en bioética.

Se trabajo con un total de diez ratas que se consideró como la muestra animal; de sexo macho, y para ser objeto de valoración el modelo de comportamiento fisiológico se tuvo en cuenta criterios de manejo del modelo animal en la etapa de acondicionamiento y aclimatación donde el enriquecimiento ambiental es clave para mermar la condición de estrés.

### **2. 3. Métodos, técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos**

#### **Métodos**

Los modelos experimentales que se emplean en fisiología incluidos los de infección experimental pretenden dar un presupuesto de homologación por un método comparativo de las funciones de la economía entre humanos y ratas, de esta manera las variables fisiológicas son analizadas de una forma más explícita y del mismo modo se aplican modelos que pretendan dar una visión evolutiva o adaptativa de la realidad que se pueda considerar patente en un proceso infeccioso experimental.

#### **A. Fase de acondicionamiento y aclimatación (cuarentena)**

Con fines de aclimatación las ratas fueron sometidas a una etapa de cuarentena para acondicionarlas por un espacio de 14 días, para minimizar el nivel de estrés y logren adecuarse a las condiciones de laboratorio, adquiriendo de esta forma un peso adecuado y obviamente un índice de masa corporal pertinente; en cuanto a los

animales si alguno presentaba alguna alteración funcional entonces sería reemplazado por otro sano y bajo condiciones similares. Las ratas fueron marcadas con violeta de genciana con finalidad de identificación en áreas determinadas del cuerpo, los especímenes luego fueron pesados anotando el dato obtenido y el día del procedimiento en las respectivas fichas de recolección de datos.

## **B. Fase de inducción infecciosa – parametrización fisiológica – evaluación de la infección:**

### ***Muestras de materia fecal***

De 35 pacientes que presentaron Giardiosis clínicamente sintomática, se logró aislar muestras de heces con presencia de trofozoítos y quistes que fueron determinados en un laboratorio clínico de la ciudad de Chiclayo

### ***Diagnóstico parasitológico de Giardia sp.***

Para la respectiva identificación se empleó el método coproparasitológico por examen directo con suero fisiológico, concentrando los especímenes con formol – éter, examinando las muestras con Lugol de 100X a 400X de acuerdo con la literatura especializada. (Becerril, 2014)

### ***Preservación de quistes del parásito***

Obtenida la muestra se procedió a hacer dilución con agua destilada, este líquido fue filtrado en un embudo con una gaza y el decantado se almaceno a 4°C

### ***Obtención de quistes de Giardia sp.***

Los quistes de Giardia que han sido aislados de muestras humanas infectadas, se resuelven purificar por medio de gradientes sucesivos de sacarosa, de tal forma que se homogenice 5ml del filtrado obtenido inicialmente y puesto a congelación a 4°C, para luego aforarlo con un volumen de 14 ml de agua destilada, luego se trató el filtrado por centrifugación a 400 rpm/5 min esto a 18°C y se resuspendió en agua destilada. Basándonos en metodologías como las de Condo (2016) a un volumen de solución de sacarosa a 1M se agrega un volumen equivalente de suspensión y se volvió a centrifugar bajo los mismos parámetros.

Posteriormente a los quistes que se concentraron en la interfase agua – sacarosa, verificados previamente por observación microscópica, se volvieron a tratar con agua destilada y se sometieron a centrifugación a 400 rpm/5 min esto a 18°C, resuspendiendo con agua destilada y se observó la concentración en laminilla y

cámara de Neubauer, luego se resuspendió la solución a 1 ml de agua destilada y se preservó este inóculo hasta ser empleado en el modelo animal.

### ***Infección experimental en el modelo animal***

De acuerdo a la literatura consultada (Mosquera, 2016; La Torre, 2014; Gómez y cols. 2013; y Gómez y cols. 2009); en el trabajo con modelos experimentales tipo rata y en el cuidado de los mismos; se trabajó para aclimatar al modelo de tal forma que se logró estandarizar variables ambientales como ventilación, temperatura y humedad bajo estándares de corte internacional para el mantenimiento de los especímenes en un bioterio teniendo en cuenta el enriquecimiento ambiental necesario para mermar la carga de estrés.

Para la alimentación del modelo rata se suministró alimento balanceado de marca Purina adecuada a roedores, más agua que se le proporcionaba en un dispositivo a sus respectivas jaulas, el medio líquido se cambiaba cada 2 semanas, el alimento y agua fueron administradas ad libitum, sumado con un correcto enriquecimiento ambiental durante la etapa de cuarentena con la finalidad de extinguir factores de riesgo y variables latentes: angustia, patologías ambientales, estrés, esto fue evaluado en conjunto con un médico veterinario

En esta fase de cuarentena se les suministró de manera profiláctica Metronidazol de 250 mg en una dosis de 20 mg/rata por día, vía oral por 3 días subsecuentes y luego se evaluó coproparasitológicamente a los especímenes para aislar las ratas que estuvieran libres de infección por *Giardia sp.* U otros parásitos intestinales (Wisnivesky, 2003). Posteriormente ya en el día 15 se infectaron experimentalmente 8 ratas (previamente inmunosuprimidas con prednisona) con el inóculo de quistes de *Giardia sp.* Vía oral suspendidas en 0,2 ml de solución isotónica por medio de una cánula oral y luego a las 2 ratas control se les administró 0,2 ml de solución hipotónica estéril.

### ***Estudio de la infección experimental***

Para evaluar la infección experimental el modelo fue procesado por un método coproparasitológico para verificar la presencia de quistes o de trofozoítos, su cuantificación y su impacto histopatológico, la colección de muestra de heces fue diaria durante el periodo de 30 días para configurar en una serie de tiempo el patrón o comportamiento de la infección experimental y su expresión mensurable: la productividad de quistes y trofozoítos.

A la par de este trabajo se valoró los parámetros fisiológicos correspondientes a los diferentes sistemas del modelo animal:

- ✓ Sistema nervioso: temperatura, sueño, vigilia, reflejos, peso.
- ✓ Aparato respiratorio: frecuencia respiratoria.
- ✓ Aparato cardiovascular: tensión arterial, frecuencia cardiaca, pulso.
- ✓ Aparato digestivo: excreción de heces, peristalsis
- ✓ Aparato urinario: diuresis
- ✓ Sistema hematológico: concentración de hemoglobina, hematocrito
- ✓ Sistema músculo esquelético: tono muscular

Antes de la eutanasia, el día anterior se suministró solo agua a las ratas con la finalidad de tener una mejor visibilidad del patrón colonizante en el intestino delgado. Luego se procedió a desarrollar examen coproparasitológico a los animales infectados; y finalmente se practicó individualmente eutanasia a las 10 ratas experimento en grupos de 2 aplicando una inyección de pentobarbital sódico a dosis de 120 – 210 mg/kg VI.

Posteriormente se desarrolló la disección toracoabdominal para localizar el intestino delgado, el cual fue disecado, y cortado longitudinalmente, rapándose las paredes del mismo obteniéndose un producto que fue suspendido en 13 ml de PBS, logrando luego el recuento a 400X de una alícuota de 20 ml (Wisnivesky, 2003) para luego pasar a desarrollar el examen histopatológico del trozo de intestino delgado.

#### ***Cuantificación de quistes y trofozoítos de G. sp***

Se logro mensurar los trofozoítos y quistes por medio de la cámara de Neubauer, estimándose el promedio como una medida estadística descriptiva.

#### **Técnicas**

Para la presente investigación se tuvieron en cuenta las siguientes técnicas:

***Técnicas de Gabinete.*** Se desarrollo la aplicación de dos técnicas importantes de gabinete como lo son el análisis documental y el fichaje, esto dio soporte al presente trabajo para poder fundamentar los procesos de resultados y discusión de los mismos, dando mayor validez al experimento que se realizo

***Técnicas de campo.*** Básicamente se desarrolló la observación directa e indirecta soportados en una lista de cotejo para evidenciar presencia/ausencia de parámetros fisiológicos; Esta lista de cotejo fue fundamental para determinar el cumplimiento total

del protocolo; y como parte operativa e instrumental necesarias para la prueba de hipótesis.

En los aspectos de bioética se tuvieron en cuenta las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) que es una organización científica (internacional y no gubernamental) establecida por la Unesco y la OMS en 1949, basadas en los principios éticos y las tres “R” de Russel. Con la finalidad de cumplir los parámetros bioéticos:

- a) Se procuro la instrucción y capacitación del personal técnico que apoyo en la realización de la presente investigación para el manejo del modelo animal.
- b) Se tuvo en cuenta de modo permanente que el estado sanitario de los animales que estuvo íntimamente ligado a su capacidad de respuesta, de esa manera se valoró la Salud y la perpetuidad de la misma estuvo garantizada durante el periodo experimental.
- c) Las condiciones de alojamiento son importantes, es decir, la carga animal por caja fue la pertinente para reducir el estrés. Actualmente hay la tendencia de aumentar el espacio animal por caja, e inclusive, a estimular sus actividades por medio de ruedas u otros accesorios; lo cual fue aplicado por nosotros.
- d) Además, las constantes ambientales fueron controladas, se debe recordar que las temperaturas extremas, la falta de renovación del aire, las altas concentraciones de amoniaco, entre otras, someten a sufrimientos innecesarios e invalidan los resultados desde el punto de vista experimental.
- e) Durante el proceso de inoculación se realizaron buenas prácticas de sujeción, analgesia y eutanasia (Barassi y cols. 1996).

Se emplearon métodos de bioestadística clásica., para lograr la medición de las diferencias significativas de las variables cuantitativas (continuas y discretas). Se exigió verificar si existe diferencia en los promedios para los diferentes valores cualitativos o cuantitativos; se tuvo en cuenta la estimación de los parámetros del modelo según la respuesta fisiológica.

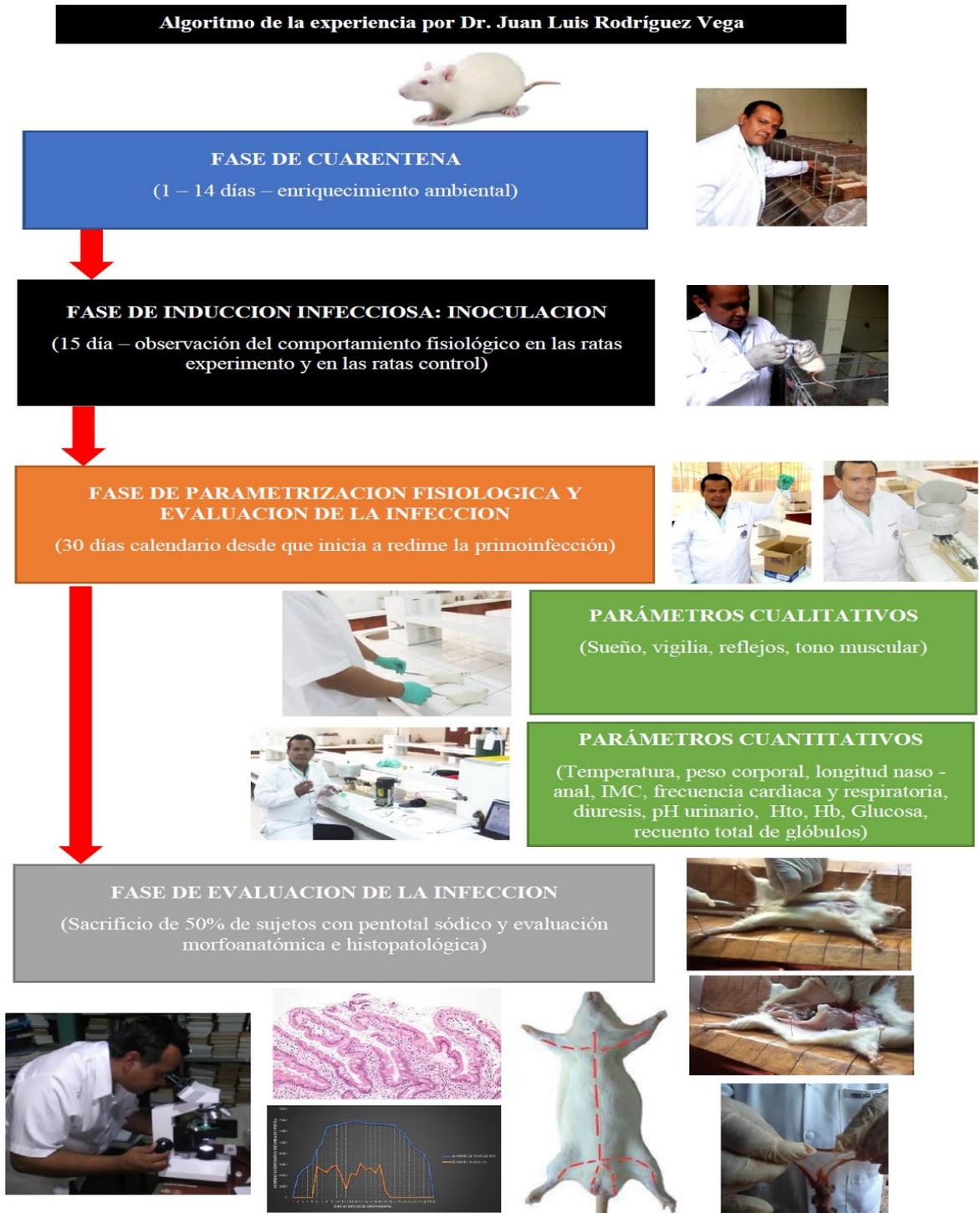
El procedimiento bioestadístico fue descriptivo para las medias de producción quística vs inoculación de agente infeccioso experimental: Se probó el efecto fisiológico de la infección, midiendo las diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental de los parámetros fisiológicos.

# Capítulo III: Resultados

## 3.1. ALGORITMO EXPERIMENTAL DESARROLLADO

El presente desarrollo experimental presento el siguiente algoritmo:

Figura 1. Mecánica del experimento según el autor



La mecánica que fue desarrollada busco parametrizar los elementos fisiológicos característicos a nivel de línea de base para luego trasladarlos a un contexto de infección experimental bajo el modelo rata, al cual se le indujo la infección.

### 3.2. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS NORMALES E INFECCIOSOS DEL MODELO ANIMAL RATTUS NOVERGICUS VAR. ALBINUS

En el proceso de diagnóstico fisiológico se encontraron los siguientes parámetros generales en la muestra de rata control; según se detalla:

**Tabla 2.** *Parámetros fisiológicos promedio de una muestra de 10 ratas, valoradas transversalmente*

Parámetro fisiológico	Promedio +/- DS o Característica
Temperatura	36,5 °C
Sueño	Presente
Vigilia	Presente
Reflejos	Positivos
Peso corporal	255 g
Longitud naso – anal	26 cm
IMC	0,377 g/cm <sup>2</sup>
Frecuencia respiratoria	89,5 soplos/min
Frecuencia cardiaca	450 latidos/min
Diuresis	5,5 ml/100g/día
pH urinario	7,4 – 8,7
Hematocrito	47 +/- 1,8 %
Hemoglobina	15,3 +/- 30 g/dl
Glucosa	122, 5 +/- 17,4 g/dl
Glóbulos rojos	12,12 +/- 1,5 10 <sup>6</sup> ul
Glóbulos blancos	20,80 +/- 2,2 10 <sup>6</sup> ul
Tono muscular	Positivo

Fuente: datos obtenidos en laboratorio

Elaboración: Dr. Juan Luis Rodríguez Vega

La tabla 2 presenta la descriptiva de los parámetros fisiológicos valorados en la muestra de 10 ratas sometidas a la inoculación e infección experimental por Giardia sp. Donde a nivel de sistema nervioso se pudo apreciar una temperatura promedio de 36,5°C, los estratos motores de reflejos tanto posturales como los de natación se mantienen conservados; sueño y vigilia en ciclos conservados de 52% para vigilia y 48% para sueño (en porcentaje de horas – día).

Se encontró que en los parámetros metabólicos el peso corporal promedio fue de 255 g, la longitud naso – anal fue de 26 c, en promedio también y el Índice de Quetelet o Índice

de masa corporal IMC fue de  $0,366 \text{ g/cm}^2$ ; considerando esa condición como normotrófica en el murino. En cuanto al sistema respiratorio se valoró la frecuencia respiratoria como parámetro fisiológico de relevancia y de fácil acceso obteniéndose un promedio de 89,5 soplos/min considerándose esta condición como normopnea; en el sistema cardiovascular se acoto como parámetro fisiológico de relevancia a la frecuencia cardíaca que arrojó como promedio 450 latidos/min considerándose esta situación como normocardia.

A nivel del sistema urinario se evaluó la diuresis promedio en las ratas obteniendo como descriptor: 5,5 ml/100g/día; además de también valorar el pH de la muestra cuyo valor oscila entre 7,4 – 8,7. Al valorar el fluido sanguíneo se tomó en cuenta los parámetros fisiológicos de la misma más comunes empleados en los ensayos, la hemoglobina brindó el promedio  $15,3 \pm 30 \text{ g/dl}$  y el hematocrito con un valor de  $47 \pm 1,8 \%$  sostiene una normovolemia adecuada; además se valoró la glucosa en suero dando como resultado  $122,5 \pm 17,4 \text{ g/dl}$  lo que se considera normoglicemia.

Los niveles basales de glucemia encontrados para las ratas del presente trabajo de investigación arrojan en promedio la cifra de  $122,5 \pm 17,4 \text{ g/dl}$  lo que se considera normoglicemia, y correcta secreción de cortisol, libre de estrés implicado en el eje hipotálamo – hipofisario – adrenal. La cantidad de glóbulos rojos en un recuento general arrojó como promedio  $12,12 \pm 1,5 \times 10^6 \text{ ul}$ ; los glóbulos blancos en un recuento total no diferencial arrojó  $20,80 \pm 2,2 \times 10^6 \text{ ul}$  que para el presente trabajo se asumen línea de base. Por último, a nivel nervioso se evaluó el tono muscular siendo estable y mostrando niveles de reflejo postural óptimo en los especímenes.

**Tabla 3.** *Parámetros fisiológicos y fisiopatológicos del modelo animal Rattus norvegicus var. albinus ante una infección experimental por aislamientos de Giardia sp*

<b>Parámetro fisiológico y fisiopatológico</b>	<b>Promedio +/- DS o Característica</b>
Temperatura	37,5 °C
Sueño	Presente
Vigilia	Presente
Reflejos	Positivos
Peso corporal	200 g
Longitud naso – anal	25 cm
IMC	0,32 g/cm <sup>2</sup>
Frecuencia respiratoria	89,5 soplos/min
Frecuencia cardíaca	450 latidos/min
Diuresis	5,5 ml/100g/día
pH urinario	7,4 – 8,7
Hematocrito	47 +/- 1,8 %
Hemoglobina	15,3 +/- 30 g/dl
Glucosa	122, 5 +/- 17,4 g/dl
Glóbulos rojos	12,12 +/- 1,5 10 <sup>6</sup> ul
Glóbulos blancos	20,80 +/- 2,2 10 <sup>6</sup> ul
Tono muscular	Positivo
Presencia de trofozoíto	0 – 5059 trofozoítos/30 días de recolección de heces
Presencia de quistes	0 – 2293 quistes/15 días de recolección de heces

Fuente: datos obtenidos en laboratorio

Elaboración: Dr. Juan Luis Rodríguez Vega

Los resultados obtenidos en el proceso mismo de infección a nivel promedio durante los 30 días promedio de duración de esta, versan algunas alteraciones en los parámetros fisiológicos propios del tropismo de la infección experimental la tabla 3 muestra estas variaciones resaltadas en azul, y son como regla constante parámetros regulados por el eje Hipotálamo Hipofisiario Adrenal que gobiernan los elementos del desarrollo motor, termorregulación y manejo hidroelectrolítico: temperatura, sueño, vigilia, reflejos y la conservada normotonía del sensorio – motor. Los elementos preservados corresponden al aparato cardiovascular, respiratorio y renal visibles en sus frecuencias: cardíaca y respiratoria, diuresis y pH urinario, parámetros hematológicos preservados como los recuentos globulares totales, el hematocrito y la hemoglobina; denotando el carácter enterotrópico de la infección lo que se vio mermado fue la masa corporal debido a la diarrea en el animal (diarrea moderada) con presencia de trofozoítos

(0 – 5059 trofozoítos/30 días de recolección de heces) y de quistes (0 – 2293 quistes/15 días de recolección de heces) de acuerdo a un patrón de ciclo reproductivo en la dinámica parasito – huésped lo cual impacta en el Índice de Masa Corporal de Quetelet.

**Tabla 4.** Frecuencias de aislamientos promedio de quistes y trofozoítos de *Giardia sp.* en modelo animal con infección experimental

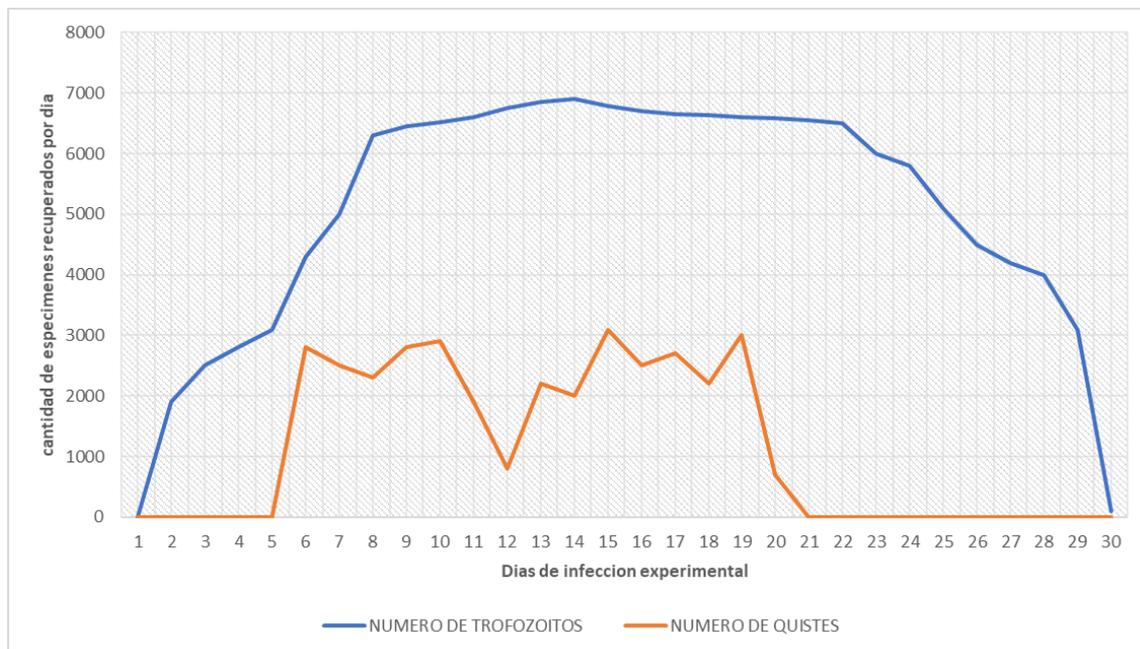
<b>DÍA DE INFECCION</b>	<b>NUMERO DE TROFOZOITOS</b>	<b>NUMERO DE QUISTES</b>
1	0	0
2	1900	0
3	2500	0
4	2800	0
5	3100	0
6	4300	2800
7	5000	2500
8	6300	2300
9	6450	2800
10	6520	2900
11	6600	1900
12	6750	800
13	6850	2200
14	6900	2000
15	6790	3100
16	6710	2500
17	6650	2700
18	6630	2200
19	6600	3000
20	6590	700
21	6550	0
22	6500	0
23	6000	0
24	5800	0
25	5100	0
26	4500	0
27	4200	0
28	4000	0
29	3100	0
30	100	0

Fuente: datos obtenidos en laboratorio

Elaboración: Dr. Juan Luis Rodríguez Vega

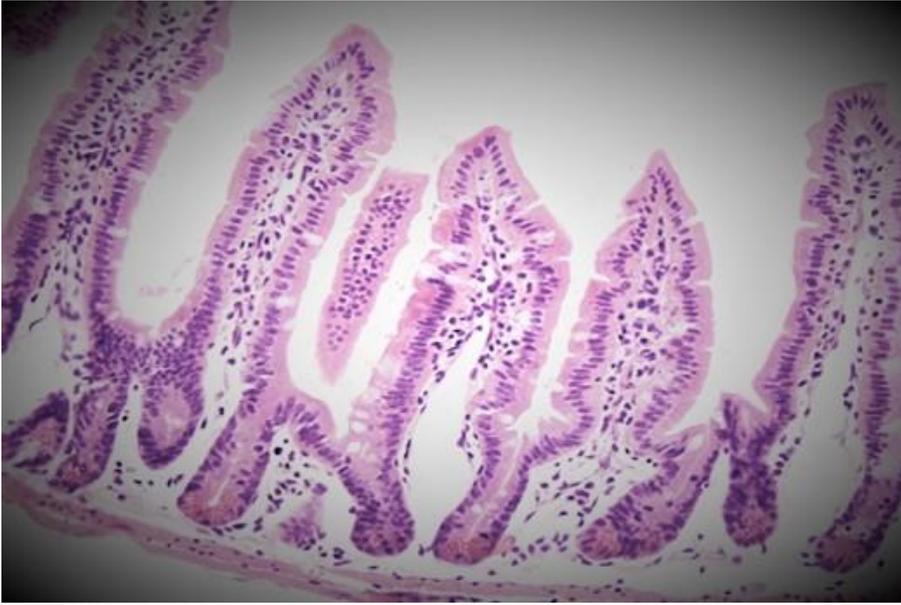
La tabla 4 nos permite apreciar la dinámica em serie de tiempo de la infección en cuanto a su naturaleza productiva de quiste trofozoíto en la interacción huésped – parásito ; en cuanto a los trofozoítos estos son visibles desde el segundo día post inoculación, con el recuento promedio de 1900 células por día de recolección de heces, alcanzando el pico al 14 día de infección con 6900 trofozoítos, y luego deviniendo en una cuasimeseta para llegar al día 24 y caer en productividad hasta el día 30 con 100 trofozoítos. Para el caso de los quistes se apreció una eclosión al 6 día con 2800 quistes promedio en la recolección de heces diaria y una productividad nula desde el día 21; cabe destacar que la productividad de quistes ha sido oscilante, de forma polinómica como se puede apreciar en la figura 2.

**Figura 2.** Frecuencias de aislamientos promedio de quistes y trofozoítos de *Giardia sp.* en modelo animal con infección experimental



El posterior análisis histopatológico a los 7, 15, 22 y 30 días a los que los modelos animales fueron sometidos a eutanasia y resección del intestino delgado, donde se puede apreciar la lesión histopatológica generada por el disco suctor, el cual permitió al trofozoíto adherirse al enterocito integrando superficialmente sus antígenos “Proteínas variantes de superficie” VSP lo cual genera un impacto caracterizado por infiltrado leucocitario, que posteriormente conducirá a un engrosamiento, atrofia o distrofia de las microvellosidades y a si vez una mayor tasa de permeabilidad celular, esto ya se asociaría con una sobrepoblación bacteriana generando una disbiosis, insuficiencia enzimática digestiva generando un cuadro de malabsorción.

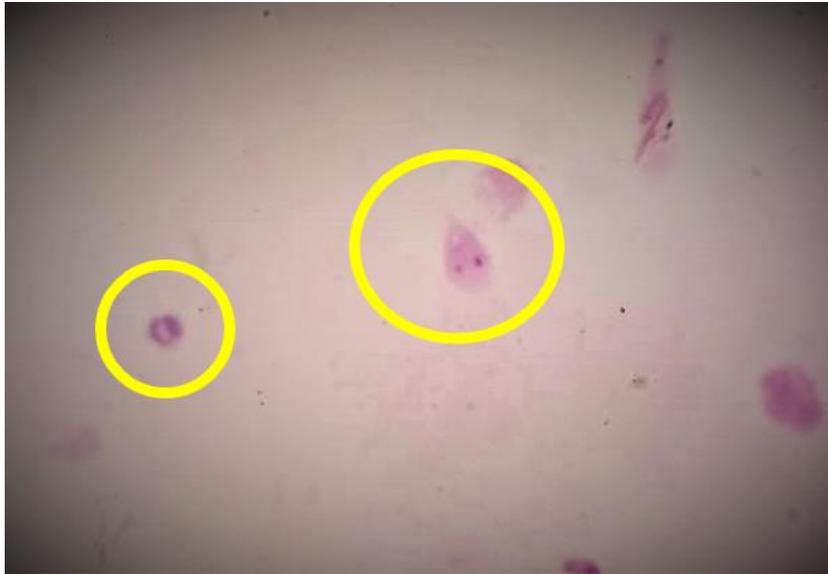
**Figura 3.** Intestino delgado de rata a 40X con tinción de Hematoxilina – Eosina (Rata control)



**Figura 4.** Intestino delgado de rata a 100X con tinción de Hematoxilina – Eosina (Rata infectada, se aprecia el daño causado por la proteína VSP y el intenso infiltrado y destrucción de parte de los enterocitos alrededor del círculo demarcado).



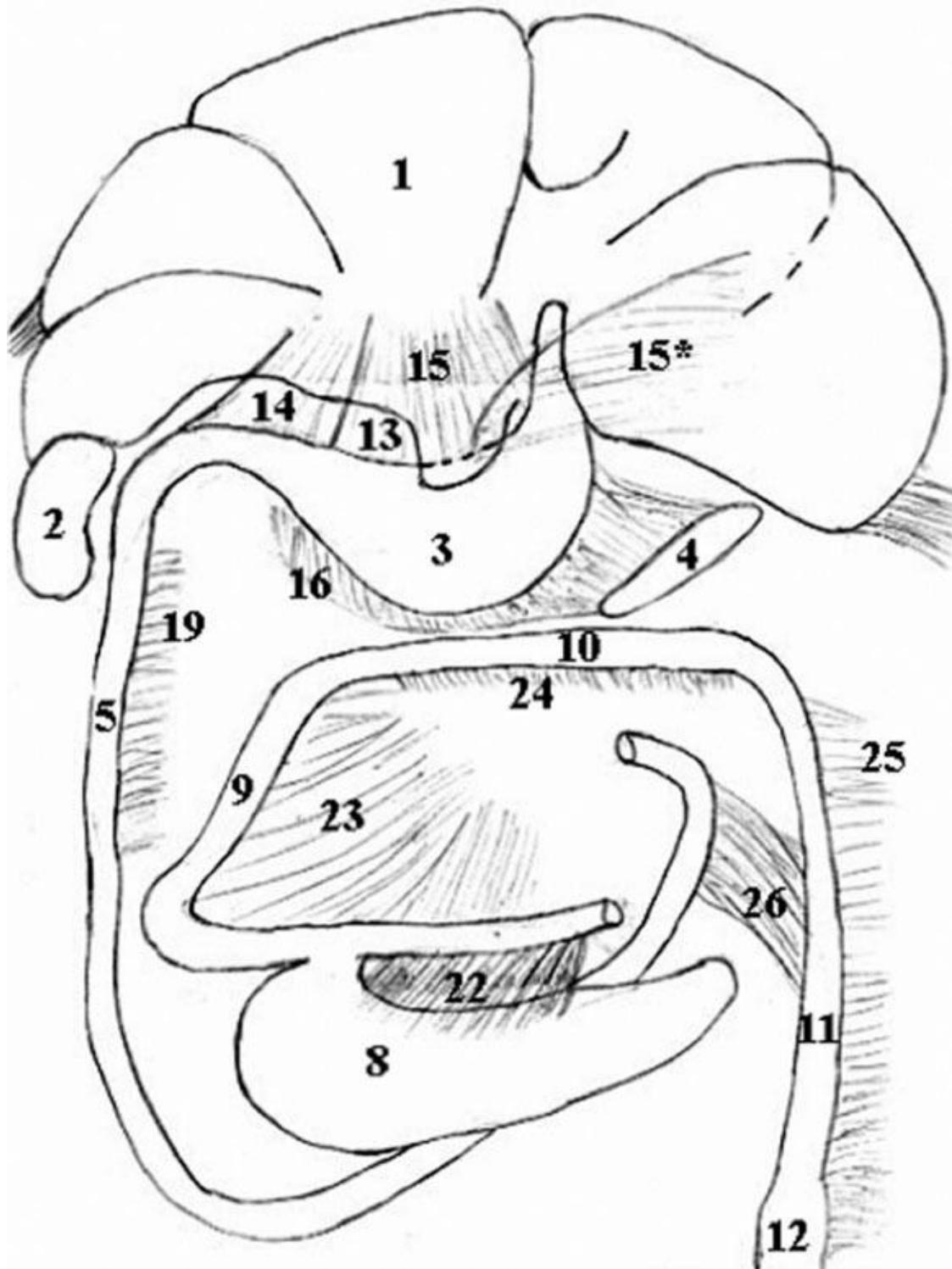
**Figura 5.** Lavado del intestino delgado región duodenal, donde después de ser tratada con Giemsa se aprecian trofozoítos y quistes, los cuales fueron evaluados en su interacción histopatológica tanto como en el examen coproparasitológico previo (1000X).



**Figura 6.** Quiste de *Giardia sp.* Recuperada de coproparasitológico directo (1000X)



**Figura 7.** Esquema de Möller, R.; Vázquez, N.; Teliz, D. y Méndez, V. (2013) para disección donde se observan en el modelo rata: 1 hígado, 2 riñón derecho, 3 estómago, 4 bazo, 5 duodeno, 8 ciego, 9 colon ascendente, 10 colon transverso, 11 colon descendente, 12 recto, 13 omento menor, 14 ligamento hepatoduodenal, 15 y 15\* ligamento hepatogástrico, 16 omento mayor, 19 mesoduodeno, 22 pliegue ileocecal, 23 mesocolon ascendente, 24 mesocolon transverso, 25 mesocolon descendente, 26 pliegue duodenocólico



## Discusión

El empleo de un modelo animal es un símil muy interesante para comparar efectos prototipados en el ser humano, es versátil y operativo en cuanto pueda realizarse inferencias propias de las ciencias biodinámicas como lo son: biofísica, bioquímica, fisiología y farmacología; en el campo de la Microbiología clínica brinda una herramienta muy robusta para valorar el curso de una infección experimental que se vale de este medio para analizar parámetros equivalentes a nivel fisiológico, fisiopatológico y farmacológico que impliquen el desarrollo del ciclo total de la infección desde una perspectiva individual como “casos” o desde una perspectiva colectiva como “morbilidad”. (Krinke Georg, 2000)

La rata suele tener una etología, fisiología y bioquímica muy compatible con el ser humano avalado esto por la condición evolutiva filogenética, los parámetros fisiológicos del presente trabajo son de sencillo uso y estandarización para valorar impactos de mecanismos infecciosos de acuerdo con su tropismo, útiles para valorar sistemas circulatorio, respiratorio, renal, digestivo, nervioso, locomotor, inmunológico entre otros los cuales a nivel de comparación no difieren con los reportados por otros investigadores (Mamani, 2020), a nivel de línea base incluso los valores hematológicos de volúmenes totales y de recuento total coinciden con otros trabajos (Silveira Luciana, Acker Jason, y Holovati Jelena, 2015); cabe destacar que por el carácter del modelo a emplear y la connotación enterotrófica de la infección no se consideraron parámetros conductuales e incluso los asociados al proceso de memoria y aprendizaje espacial (Rodríguez Vega, y cols; 2022)

Cuando se somete a la condición fisiopatológica gobernada por la infección experimental es necesario precisar que la infección por *Giardia* sp. Presenta una variabilidad de excreción de quistes y trofozoítos de acuerdo con la especie; pudiendo apreciarse solo como referencia que, en ovejas (Xiao y cols, 1994), caballos y ganado vacuno (Xiao, 1994) el patrón de eliminación de quistes ocurre de la primera a la sexta semana post inoculación, en gatos aun no se puede establecer el mecanismo por dificultades en tratamiento de la muestra ( Svobodova V y cols, 1995), en perros se modela una producción de quistes muy elevada entre segunda y tercera semana post inoculación (Hewlett EL y cols, 1982), con una similitud al murino gerbo (Arévalo, Duque y Nichols, 1995) que se comporta de manera similar a lo reportado en la presente investigación para ratas.

El modelo ratón ha sido empleado para desarrollar versátilmente la relación huésped – parasito por el robusto sistema inmune de este animal (Müller N, y Gottstein B, 1998) ha permitido incluso realizar prototipado de variabilidad genética de *Giardia* sp. Siendo además patente que cada modelo de infección tiene patrones inmunológicos de respuesta diferenciales, existen trabajos previos (Craft JC, 1982) donde la producción de quistes en modelo rata presenta una forma oscilante polinómica en la serie de tiempo lo que coincide plenamente con los hallazgos del presente trabajo; esto bajo la condición previa de inmunosupresión inducida a fin de que el modelo responda de forma adecuada a la variable estímulo llegando a evidenciar histopatología compatible.

Al ser infectadas las ratas con la muestra procesada de aislamientos de *Giardia* sp obtenida de muestras clínicas se cumplieron totalmente los parámetros para el modelo de estudio de Giardiosis (Faubert GM, y Belosevic M, 1990) logrando la formación de quistes y su eliminación en las excretas a la 2 y tercera semanas post inoculación presentando un comportamiento similar a la infección en el ser humano. Se postula el sustento fisiopatológico de la producción polinómica u oscilante de quistes que es debido a las proteínas asociadas con la variación antigénica (Udezulu IA, y cols, 1992) presentando la variabilidad de cepas de *Giardia* concomitancia con las regiones geográficas; existiendo el proceso de resolución final al día 30 – 31 considerando entonces cuatro semanas del ciclo infeccioso, lo cual es similar a trabajos con otros murinos (Arévalo, Duque y Nicholls, 2005)

Los ciclos de ausencia – presencia – ausencia de quistes y perpetuidad de la infección experimental inoculación – resolución que se evidencian gráficamente en la figura 2 se sustenta como característica “sine qua non” de la *Giardia* (Faubert GM, y Belosevic M, 1990) esto fisiopatológicamente esta sustentado en una prospera generación de Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM anti – *Giardia* y la presencia de anticuerpos de tipo IgG3 o en su defecto IgM – anti *Giardia* ante la presencia del Complemento lo cual ha sido reportado en trabajos de investigación (Heyworth MF; 1992) por la interacción huésped – parasito que sufre una alteración en su equilibrio debido a la noxa generada en el intestino delgado de la rata cuando la infección entro en resolución, lo cual ha sido reportado por algunos investigadores (Olveda RK, Andrews JS Jr., y Hewlett EL; 1982) Los trofozoítos al realizar el examen histopatológico fueron localizados en el duodeno y región del yeyuno proximal durante los días 7 y 30 post inoculación asimismo en los mismos sitios, pero aunados con yeyuno distal y el íleon los días 15 y 22 post inoculación lo cual coincide en tiempos y ubicación topográfica con algunos reportes (Faubert GM, y

Belosevic M; 1990), sobre la presencia histopatológica esta presenta un sustento fisiopatológico debido al marcado pH de tendencia acida en el intestino delgado en el modelo animal desde el duodeno hasta la región del yeyuno distal, el cual se alcaliniza con valores reportados de 7,6 a 8,0 (Fordtran JS, y Locklear TW, 1966) lo cual permite que los ácidos grasos se ionicen y regulen unión con las sales cólicas lo cual permite que el trofozoíto se enquiste; por lo que se observa trofozoítos en el duodeno y quistes en el yeyuno distal lo cual fue reportado en trabajos previos (Schupp DG, y cols; 1990) esta dinámica explica el periodo de presencia de quistes en el coproparasitológico directo; durante la movilización a la resolución de la infección se recupera el daño histopatológico y la proporción vellosidades/criptas de Lieberkühn se vuelve a normalizar a su arquitectura pre infecciosa lo cual coincide y ha sido reportado en trabajos previos (Buret A, y cols; 1990) al retornar al estado normal las células propias del sistema mientérico producen el neurotransmisor oxido nítrico importante para la consolidación neuromotora y activación de canales de calcio voltaje dependientes, este óxido nítrico inhibe el enquistamiento y el desarrollo de trofozoítos de Giardia contribuyendo a la resolución de la infección experimental (Eckmann L, y cols; 2000)

## Conclusiones

Se preparo el inoculo en base al aislamiento de quistes de Giardia obtenidos de muestra de pacientes infectados; y se inoculo por vía oral los quistes de Giardia sp en el modelo animal previamente inmunosuprimido.

Se identificaron los parámetros fisiológicos del modelo animal Rattus norvegicus var. albinus ante una infección experimental por aislamientos de Giardia sp. que siendo una infección enterotrópica presenta a peso, índice de masa corporal y recuento de parásitos en heces y evaluación histopatológica.

Los parámetros fisiológicos del modelo animal Rattus norvegicus var. albinus ante una infección experimental por aislamientos de Giardia sp de carácter funcional fueron el Índice de Masa Corporal, el peso y el examen coproparasitológico que evidencio la presencia de trofozoítos (0 – 5059 trofozoítos/30 días de recolección de heces) y de quistes (0 – 2293 quistes/15 días de recolección de heces) y la evaluación histopatológica evidencio una mayor frecuencia de trofozoítos en el duodeno y de quistes en el íleon distal

## **Recomendaciones**

Se sugiere a los futuros investigadores en la línea de infección experimental a estandarizar los parámetros fisiológicos pues estos son los que gobiernan la explicación del comportamiento del modelo animal; es importante tener en cuenta la biometría del modelo, también la cuarentena y el enriquecimiento, así como la liberación de la carga de estresores con la finalidad de obtener resultados robustos.

Se recomienda enfocar la infección de acuerdo al tropismo del agente infeccioso y es de por sí tácito la recomendación el modelo debe ajustar a los parámetros del sistema al cual atiende la infección, se deben calcular elementos de infectividad, patogenicidad, virulencia y contagiosidad y escalarlo a nivel poblacional si fuese necesario, el método de Mead es el más recomendado para el cálculo de una muestra de ratas.

Se sugiere en esta ruta continuar ya con el procedimiento farmacológico para valorar la molécula o principio activo alternativo *in silico* y luego *in vivo*, para desarrollar el producto biológico más competente en la dinámica de reducción de la infección o su resolución en menor tiempo con la finalidad de no causar daño histopatológico.

## Referencias

- Arcila Quinceno, V. H., Conde Cotes, C. A., Nieto Pico, J. E., & Garcia Prada, F. H. (2010). Comparación de los valores de referencia hematológicos en ratas Wistar/UIS (*Rattus norvegicus*) con parámetros establecidos en laboratorios de altos estándares. Bucaramanga: Spei domus.
- Arévalo, Adriana, Duque, Sofía, y Nicholls, Rubén Santiago. (2005). Comportamiento de la infección experimental por aislamientos colombianos de *Giardia duodenalis* en el modelo animal del gerbo (*Meriones unguiculatus*). *Biomédica*, 25(3), 305-314. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572005000300006&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572005000300006&lng=en&tlng=es)
- Atias, Antonio. 2001. Parasitología Médica. Chile. Publicaciones Técnicas Mediterráneo; Santiago de Chile. Chile.
- Barassi N, Benavides F, Ceccarelli A. 1996. Ética en el uso de animales de experimentación. *Rev. Medicina*. Buenos Aires. 1996. 56 (1). Buenos Aires. Argentina.
- Barrón González M., Rodríguez Garza R., Quiñones Gutiérrez Y. 2009. Inhibición del crecimiento de *Giardia lamblia* por acción del extracto acuoso y metanólico de semillas de *Curcubita pepo*. *Rev. Iberoamericana para la investigación del Desarrollo Educativo*. (9). 1-17.
- Becerril F. M. 2014. Parasitología médica. España: McGraw-Hill Interamericana de España S.L Barcelona. España.
- Bolant, B., Calvo, M., Cejalvo, B., Gimeno, L., Gimeno, F., & Uoris, M. (1989). Hematología y bioquímica clínica de la rata Parte 1 y 2. Valencia. Obtenido de <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/Doctorado/cursos/CirExp/Tecnicas/F043.pdf>
- Buret A, Gall DG, Nation PN, Olson ME. (1990) Intestinal protozoa and epithelial cell kinetics, structure and function. *Parasitol Today* 1990;6:375-80.
- Cardozo, C., Osorio, A., Martínez, C. R., & Lolas, F. (2007). El animal como sujeto experimental Aspectos técnicos y éticos. Chile: Centro interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB).
- Condo M. Claudia, Salamanca C. Efraín, Ticona J. Carlos, MonzónJj. Luis, Flores Ninoska, Udaeta Enrique et al . 2016. Evaluación de la susceptibilidad in vitro sobre trofozoitos de *Giardia lamblia* frente a extractos de plantas de la Medicina

- Tradicional Tacana. Rev.Cs.Farm. y Bioq. [revista en la Internet]. 2016 Jun ; 4(1): 105-112.
- Cossio, M., Gómez, R., Vargas, R., Tadeo, R., & Arruda, M. (2013). Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. Madrid: Scielo. Obtenido de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112013000600047](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000600047)
- Craft JC. (1982) Experimental infection with *Giardia lamblia* in rats. J Infect Dis 1982;145:495-8.
- Delwatta, S., Gunatilake, M., Baumans, V. S., Siyani, S., Batagoda, S., Udagedara, A., & Walpola, P. (2018). Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats. Colombo, Sri Lanka: Animal models and experimental medicine. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388088/>
- Eckmann L, Laurent F, Langford TD, Hetsko ML, Smith JR, Kagnoff MF (2000) Nitric oxide production by human intestinal epithelial cells and competition for arginine as potential determinants of host defense against the lumen-dwelling pathogen *Giardia lamblia*. J Immunol 2000;164:1478-87.
- Falcón Percy y Zabaleta Víctor. 1978. Metodología de la investigación científica. CEPEUNT. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú.
- Faubert GM, Belosevic M. (1990) Animals models for *Giardia duodenalis* type organisms. In: Meyer EA, editor. Human parasitic diseases. Volume 3, Giardiasis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers Biomedical Division;
- Fernández, J., & Heuze, Y. (2007). El programa interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio en las instituciones biomédicas. Mexico: Bioterio de la Universidad Autónoma Metropolitana.
- Filho, W., Lima, C., Ramos, M., Silva, M., Perilhao, M., & Caldeira, M. (2017). Reference database of hematological parameters of growing and aging rats. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1350156>
- Fordtran JS, Locklear TW. (1966) Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids alter eating. Am J Digest Dis 1966;11:503-21.
- Fuentes, F., Mendoza, R., Rosales, A., & Cisneros, R. (2008). Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud. Obtenido de [http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA\\_ANIMALES\\_RATIO.pdf](http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATIO.pdf)

- Fuentes, M., Acosta, L., & Rodríguez, P. (2008). Perfil lipídico, proteico y glicemia en ratas Sprague Dawley y Shr/N producidas en la UCLA. Venezuela: Gaceta de Ciencias Veterinarias. Obtenido de <http://www.ucla.edu.ve/dveterin/departamentos/CienciasBasicas/gcv/2530int2530er2530no/articulos/documasp/~vol13num3art3dic08.pdf>
- Gómez D, Sosa I, Gómez E. 2009. Eficacia de una combinación de sulfadimidina, trimetoprim y sulfato de atropina (Hefrotrim 120) contra giardiasis en perros. Revista de Salud Animal [Internet]. Mar. from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=55190518&lang=es&site=eds-live&scope=site>
- Gómez-Rodríguez B. T., Cortés Suárez S., Izquierdo-Sánchez T. 2013. Efecto del extracto hidroalcohólico de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) en modelo de hepatotoxicidad en ratas. Rev Cubana Plant Med [Internet]. La Habana. Cuba.
- Goñi, A., León, D., Peña, A., Ronda, M., González, B., Arteaga, M., Mancebo, A. (2011). Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en CENPALAB. REDVET.
- He, Q., Su, G., Liu, K., Zhang, F., Jiang, Y., Gao, J., & Xie, H. (2017). Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. Wuhan, China: PLoS one. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5738108/pdf/pone.0189837.pdf>
- Hernández, S. (2006). El modelo animal en las investigaciones biomédicas. Biomedicina, 252-256. Obtenido de <http://www.um.edu.uy/docs/revistabiomedicina/2-3/modelo.pdf>
- Hewlett EL, Andrews JS Jr, Ruffier J, Schaefer FW (1982) Experimental infection of mongrel dogs with Giardia lamblia cysts and cultured trophozoites. J Infect Dis 1982;145:89-93.
- Heyworth MF. (1992) Relative susceptibility of Giardia muris trophozoites to killing by mouse antibodies of different isotypes. J Parasitol 1992;78:73-6.
- Ibáñez H., Nicanor, Jara C., César, Guerra M., Antenor, Díaz L., Enrique. 2004. Prevalencia del enteroparasitismo en escolares de comunidades nativas del alto Marañón, Amazonas, Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 2004, vol. 21 (julio-septiembre) Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36321303>

- Johnson, M. (2012). Ratones y ratas de laboratorio. New Jersey, USA: Synatom Research. Obtenido de <https://www.labome.com/method/Laboratory-Mice-and-Rats.html>
- Krinke Georg. (2000) The Laboratory Rat. 1ª edición. Ed. Academic Press. Reino Unido.
- La Torre Villalba, L. P. 2014. Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) en animales de experimentación. [Tesis de Grado], UCSM. Arequipa. Perú.
- Lima, C., Lima, A., Dória, M., Azevedo, G., Russo, M., Cavalcante, R., & Souza, A. (2014). Valores de referencia hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do bioterio da Universidade Tiradentes. Brasil: Cientia Plena. Obtenido de <https://scientiaplenuvems.com.br/sp/article/view/1784>
- López Sáez MP, Huertas Amorós AJ, Caravacas Espinosa F. 2008. Angioedema crónico asociado a *Giardia lamblia*. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:577-92
- Maldonado, J., & Aquilino, A. (2016). Experimentación con biomodelos animales en ciencias de la salud. *Avances en Biomedicina*, 173-177. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/3313/331349259008.pdf>
- Mead R. (1984) *The desing of experiments: statitical principles for practical application*, CambridgeUniversity Press. Citado en: *Revista Animales de Laboratorio. Seccion Tecnicas*. 2014 (42) pp 31 – 33. [consultado el 10 de enero del 2021]. [consultado el 10 de enero del 2021]. Disponible en: [https://www.uib.cat/digitalAssets/303/303729\\_2014\\_animaleslaboratorio\\_num62\\_31\\_33.pdf](https://www.uib.cat/digitalAssets/303/303729_2014_animaleslaboratorio_num62_31_33.pdf)
- MINISTERIO DE SALUD. 2003. helmintos intestinales en el Perú: análisis de la prevalencia (1981-2001). Lima: oficina general de epidemiología. Lima. Perú.
- Möller, R.; Vázquez, N.; Teliz, D. y Méndez, V. (2013) Peritoneo del aparato digestivo de la rata wistar (*Rattus norvegicus*). *Int.J. Morphol.*, 31(1):128-130, 2013 [https://www.researchgate.net/publication/260774460\\_Peritoneo\\_del\\_Aparato\\_Digestivo\\_de\\_la\\_Rata\\_Wistar\\_Rattus\\_norvegicus](https://www.researchgate.net/publication/260774460_Peritoneo_del_Aparato_Digestivo_de_la_Rata_Wistar_Rattus_norvegicus)
- Monteza S. Jessica, Rentería V. César. 2015. Prevalencia y factores asociados a *Giardia lamblia* en niños de Chongoyape, mediante la detección de coproantígenos y examen microscópico directo. Lambayeque, Perú. Agosto 2014 - febrero 2015. [Tesis de grado]. Facultad de Ciencias Biológicas. UNPRG. Lambayeque. Perú.
- Moreno, E., Araujo, M., Alarcón, M., Lugo, A., Moreno, S., & Borges, R. (2007). Alteraciones hematológicas y de glucosa sanguínea en ratas Wistar con infección

chagásica. Venezuela: Investigación Clínica. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372937667007.pdf>

- Morurelle, A., Herrero, E., & Ricca, M. (2013). Recomendaciones para manipulación y sujeción de ratas y ratones de laboratorio. Buenos Aires: Spei Domus.
- Mosquera Rodríguez Andrés S. 2016. “Aplicación de métodos alternativos para el control de *Giardia spp.* en caninos (*Canis familiaris*)”. [Tesis de Grado]. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.
- Müller N, Gottstein B. (1998) Antigenic variation and the murine immune response to *Giardia lamblia*. Int J Parasitol 1998;28:1829-39.
- Olveda RK, Andrews JS Jr., Hewlett EL. (1982) Murine giardiasis: localization of trophozoites and small bowel histopathology during the course of infection. Am J Trop Med Hyg 1982;31:60-6.
- Pascual, G, Iannacone, J, Hernández, A & Salazar, N. 2010. Parásitos intestinales en pobladores de dos localidades de Yurimaguas, Alto Amazonas, Loreto, Perú. 2010. Neotropical Helminthology, vol. 4, pp. 127- 136.
- Rivera María, De la Parte María A, Hurtado Pilar, Magaldi Luis, Collazo María. 2002. Giardiasis Intestinal. Mini-Revisión. Invest. Clín [Internet]. 2002 Abr ; 43( 2 ): 119-128.
- Rodríguez Vega, Juan Luis, García Ishimine, Richard Fredy, Campos Reyna, Jorge Luis, Mejía Pinedo, Davis Alberto, Lora Loza, Miryam Griselda, & Calderón Mundaca, Wilmer Leoncio. (2022). Efecto de *Spirulina maxima* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 21(1), e4194. Epub 10 de marzo de 2022. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2022000100004&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000100004&lng=es&tlng=es)
- Romero, A. y Medellin, R. (2005). *Rattus norvegicus*. México DF: SNIB - CONABIO.
- Sánchez, Hugo y Carlos Reyes. 1988. Metodología y diseños en la investigación científica. Lima. Perú. Editorial Mantaro.
- Schupp DG, Reiner DS, Gillin FD, Erlandsen SL. (1990) In vitro encystation of *Giardia*. In: Meyer EA, editor. Human parasitic diseases. Volume 3, Giardiasis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers Biomedical Division; 1990. p.137-54.
- Silveira Luciana, Acker Jason, Holovati Jelena. (2015) Differences in Rat and Human Erythrocytes Following Blood Component Manufacturing: The Effect of Additive Solutions. Transfus Med Hemother. 2015. 42; 150 – 157.

- Soto Víctor. 1989. Bases para la investigación científica y tesis universitaria. Editado por el Colegio Médico del Perú. CR VIII. Chiclayo. Perú.
- Svobodova V, Svobodova M, Konvalinova J. (1995) Comparison of the detection of *Giardia intestinalis* cysts with the presence of specific antibodies in dogs and cats. *Vet Med Praha* 1995;40:141-6.
- Torrez D, Holland I, Palacio E. 1990. Efecto de un extracto alcohólico de propóleos sobre el crecimiento de *Giardia lamblia* in Vitro. *Rev Cubana Cienc Vet* 1990;21:15-21. La Habana. Cuba.
- Torrez D, Pérez N, Bozst M, Menidola J, Hernández H. 2001. Sensibilidad de *Giardia lamblia* a extractos de *Artemisia absinthium* y *Artemisia vulgaris* in vitro. *Rev Cubana Med Trop.* 2001;45(S):170-2. La Habana. Cuba.
- Udezulu IA, Visvesvara GS, Moss DM, Leitch GJ. (1992) Isolation of two *Giardia lamblia* (WB strain) clones with distinct surface protein and antigenic profiles and differing infectivity and virulence. *Infect Immun* 1992; 60:2274-80.
- Vargas Mamani, J. J. (2020). Parámetros bioquímicos y sanguíneos de la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*): revisión de la literatura. *Revista Médica Basadrina*, 14(1), 52–55. <https://doi.org/10.33326/26176068.2020.1.927>
- Vargas, B., Miranda, D., García, A., Navarro, M., Maldonado, A., Trejo, A., . . . González, M. (2018). Manejo de animales del bioterio de la UAM-Iztapalapa. México: División de ciencias biológicas y de la salud. Obtenido de <http://publicacionescbs.izt.uam.mx/DOCS/BIOTERIO.pdf>
- Vega Gutiérrez ML, Alfaro González M, Triguez García M, Calvo Romero C. 2008. Giardiasis resistente a metronidazol: a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2008;10:261-6.
- Wilber, R., Zenia, B., Marisel, D., Ana, R., María, G., Marta, R., . . . Soledad, S. (2016). El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. Scielo Perú, 1-2. Obtenido de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342016000200015](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000200015)
- Wisnivesky C. 2003. Ecología y epidemiología de las infecciones parasitarias. Editorial Tecnológica de Costa Rica; Costa Rica.
- Wolfe MS. 1984. *Giardia* and giardiasis. Editado por Plenum. New York. USA.
- Xiao L, Herd RP, McClure KE. (1994) Periparturient rise in the excretion of *Giardia* sp. cysts and *Cryptosporidium parvum* oocysts as a source of infection for lambs. *J Parasitol* 1994;80:55-9.
- Xiao L. (1994) *Giardia* infection in farm animals. *Parasitol Today* 1994;10:436-8.

## Anexos

### Anexo 1. Instrumentos de recolección de datos.

Parámetro fisiológico	Sujeto experimental										Promedio +/- DS	
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10		
<b>Sistema nervioso</b>												
Temperatura												36,5 °C
Sueño	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Vigilia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Reflejos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Peso corporal												255 g
Longitud naso – anal												26 cm
IMC												0,377 g/cm <sup>2</sup>
<b>Sistema respiratorio</b>												
Frecuencia respiratoria												89,5 lat/min
<b>Sistema cardiovascular</b>												
Frecuencia cardiaca												450 res/min
<b>Sistema urinario</b>												
Diuresis												5,5 ml/100g/día
<b>Sistema hematológico</b>												
Hematocrito												47 +/- 1,8 %
Hemoglobina												15,3 +/- 30 g/dl
Glucosa												122, 5 +/- 17,4 g/dl
Glóbulos rojos												12,12 +/- 1,5 10 <sup>6</sup> ul
Glóbulos blancos												20,80 +/- 2,2 10 <sup>6</sup> ul
<b>Sistema musculoesquelético</b>												
Tono muscular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<b>Infectología (15 día de infección – de los 30 días presentados)</b>												
Concentración de quistes en heces												6,800 recuento/campo
Concentración de trofozoítos en heces												3900 recuento/campo
Fiebre												
Histopatología	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Nota: La parrilla se emplea para 10 sujetos experimentales bajo la condición del diseño: infectados (experimento) y no infectados (control)

Elaborado por: Dr. Juan Luis Rodríguez Vega – Fisiólogo – Biofísico

Validado por:

Dr. Davis Alberto Mejía Pinedo – Fisiólogo UNT  
M.Sc. Héctor Melvin Sánchez Moreno – Fisiólogo UNT  
Dr. Jorge Luis Campos Reyna – Fisiólogo UNT

## **Anexo 2. Constancia de originalidad de tesis**

Yo **Dra. Graciela Olga Albino Cornejo**, asesor del trabajo de investigación “**Comportamiento fisiológico en la infección experimental por aislamientos de *Giardia sp.* en el modelo animal *rattus novergicus var. Albinus*”** luego de la revisión exhaustiva del documento constato que la misma tiene un **índice de similitud de 9 %** verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

Las suscrita analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

**Lambayeque, febrero del 2023.**



---

Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
ASESORA  
DNI:17536483

### Anexo 3: Informe de originalidad

## “COMPORTAMIENTO FISIOLÓGICO EN LA INFECCIÓN EXPERIMENTAL POR AISLAMIENTOS DE GIARDIA SP. EN EL MODELO ANIMAL RATTUS NOVERGICUS VAR. ALBINUS”

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

1

Submitted to Universidad Alas Peruanas

Trabajo del estudiante

1%

2

repositorio.unal.edu.co

Fuente de Internet

1%

3

docplayer.es

Fuente de Internet

1%

4

repositorio.unheval.edu.pe

Fuente de Internet

1%

5

bvs.sld.cu

Fuente de Internet

1%

6

dialnet.unirioja.es

Fuente de Internet

1%

7

revistas.curnvirtual.edu.co

Fuente de Internet

1%

8

cuci.udg.mx

Fuente de Internet

<1%

Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
ASESORA  
DNI:17536483

9	<a href="http://www.ins.gob.pe">www.ins.gob.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
10	<a href="http://dspace.unapiquitos.edu.pe">dspace.unapiquitos.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
11	<a href="http://repositorio.unprg.edu.pe">repositorio.unprg.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
12	<a href="http://zdocs.mx">zdocs.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
13	<a href="http://docs.wixstatic.com">docs.wixstatic.com</a> Fuente de Internet	<1 %
14	<a href="http://ciad.repositorioinstitucional.mx">ciad.repositorioinstitucional.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
15	<a href="http://es.wikipedia.org">es.wikipedia.org</a> Fuente de Internet	<1 %

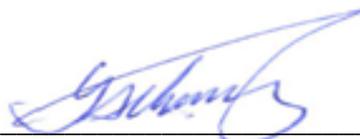
Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 15 words

Excluir bibliografía

Activo



Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
ASESORA  
DNI:17536483

## Anexo 4: Recibo digital

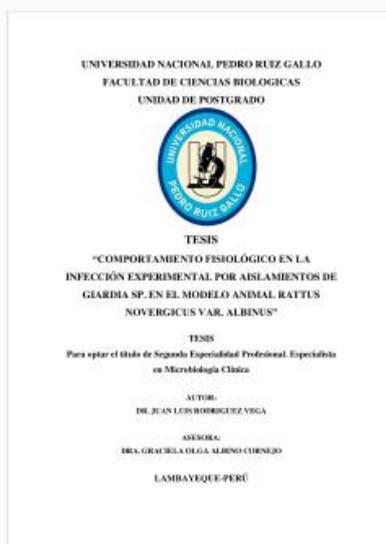


### Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Juan Luis Rodriguez Vega  
Título del ejercicio: Tesis de posgrado  
Título de la entrega: "COMPORTAMIENTO FISIOLÓGICO EN LA INFECCIÓN EXPERI...  
Nombre del archivo: Tesis\_JRV\_21-02-23\_-\_copia.docx  
Tamaño del archivo: 2.71M  
Total páginas: 27  
Total de palabras: 6,971  
Total de caracteres: 38,362  
Fecha de entrega: 27-feb.-2023 09:20a. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entre... 2024295143



Derechos de autor 2023 Turnitin. Todos los derechos reservados.

Dra. Graciela Olga Albino Cornejo  
ASESORA  
DNI:17536483