



## Caracterización del peso corporal y de los parámetros hematológicos, hemoquímicos e histopatológicos del primate no humano *Chlorocebus aethiops sabaesus*, y demostración de su utilidad como modelo animal factible en el campo de la biomedicina

**ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL:** Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), BioCubaFarma

**AUTORES PRINCIPALES:** Jorge Castro, Pedro Puente, Rafael Martínez, Iris Valdés, Lázaro Gil, Geraldo Guillén, Yanelys Morera, Iraldo Bello, Karelia Cosme

**Otros autores:** Alexander Hernández, Leticia Martínez, Lizet Aldana, Dagmara Pichardo, Marta Ayala, Laura Iaz, Lisset Hermida, Edith Suzarte, Yaremis Romero

**Filiación:** Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), BioCubaFarma

### RESUMEN

#### Palabras clave

*Chlorocebus aethiops sabaesus*; peso corporal; parámetros hematológicos; parámetros hemoquímicos; parámetros histopatológicos; modelo animal; biomedicina

Los primates no humanos (PNH) constituyen las especies filogenéticamente más cercanas al ser humano, por lo cual en muchas ocasiones son la opción más acertada como modelo experimental en la biomedicina. La disminución drástica de las especies de primates tradicionalmente utilizadas motiva la necesidad de buscar especies alternativas, entre las cuales el *Chlorocebus aethiops sabaesus* emerge como una de las más promisorias. Entre las ventajas de su utilización con fines experimentales están sus bajos costos de mantenimiento, que pueden llegar hasta un 30 % con respecto a los valores de mantenimiento de un mono rhesus y su mayor disponibilidad. Sin embargo, pocos estudios caracterizan a esta especie desde el punto de vista clínico, hematológico, hemoquímico e histopatológico, y los existentes se han realizado con un número limitado de animales o no han tenido en cuenta la influencia del sexo y la edad, lo que dificulta su uso como modelo animal factible. En este trabajo se establecen por primera vez los valores de referencias de los principales parámetros hematológicos y hemoquímicos de los PNH *Chlorocebus aethiops sabaesus* sanos y mantenidos en condiciones de cautiverio, y se identifican las alteraciones histopatológicas más frecuentes de estos primates. Adicionalmente se evalúa su potencialidad para reproducir la infección con el virus dengue-2 y la influencia de esta infección en los principales parámetros clínicos, hematológicos y hemoquímicos. A su vez, se evalúa la utilidad de esta especie en la realización de pruebas preclínicas de seguridad de productos biotecnológicos destinados al tratamiento del cáncer. De esta forma se obtuvo el rango fisiológico del peso corporal para animales de ambos sexos y diferentes períodos etarios, así como las alteraciones histopatológicas y los parámetros hematológicos y hemoquímicos de esta especie mantenida en condiciones experimentales. Además, se registraron los valores de los parámetros clínicos, hematológicos y hemoquímicos de estos PNH tras una infección primaria y secundaria con

virus dengue-2, confirmándose que estos PNH constituyen un modelo experimental relevante para el estudio de esta infección viral, pues se observan períodos de viremia y variaciones hematológicas y hemoquímicas similares a las que ocurren en los seres humanos. También se evaluó el comportamiento de estos parámetros tras la administración de tres productos biotecnológicos para el tratamiento del cáncer, lo que, visto desde la perspectiva toxicológica y por la cercanía filogenética de esta especie con el humano, implica que el margen de seguridad de estos productos es muy favorable. Se establecieron las características antropométricas de esta especie de PNH como referencia y material de consulta para futuras investigaciones. Así mismo, se dan a conocer los valores fisiológicos de los parámetros hematológicos y hemoquímicos de los PNH sanos de esta especie mantenidos en condiciones de cautiverio, los cuales se convierten igualmente en datos de referencia para fines experimentales. Estos resultados avalan la utilidad del *Chlorocebus aethiops sabaesus* como una especie de PNH alternativa, factible y de gran disponibilidad en Cuba, para el estudio no solo de enfermedades infecciosas y la evaluación preclínica de productos farmacológicos, sino, además, en diversas investigaciones biomédicas. Como resultado de esta investigación se obtiene el rango fisiológico del peso corporal que permite establecer las características antropométricas de los PNH *Chlorocebus aethiops sabaesus* como referencia para futuras investigaciones. Por otro lado, se dan a conocer los valores fisiológicos de los parámetros hematológicos y hemoquímicos de los PNH sanos de esta especie mantenidos en condiciones de cautiverio, los cuales se convierten igualmente en datos de referencia de esta especie para fines experimentales. Estos resultados tienen gran importancia práctica, ya que avalan la utilidad del *Chlorocebus aethiops sabaesus* como una especie de PNH alternativa, factible y de gran disponibilidad en Cuba, para el estudio no solo de enfermedades infecciosas y la evaluación preclínica de productos farmacológicos, sino, además, en diversas investigaciones biomédicas.

---

Por su cercanía filogenética al ser humano el uso de primates no humanos (PNH) en las investigaciones biomédicas permite la obtención de grandes avances en la medicina y en la ciencia. Estas especies constituyen en muchas ocasiones el único modelo animal disponible para estudiar diversas enfermedades que afectan al hombre. Los macacos rhesus (*Macaca mulatta*) y macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) son las especies de PNH que se utilizan más comúnmente en las investigaciones biomédicas. Sin embargo, la reducción drástica de sus poblaciones propicia que se valore el uso de otras especies alternativas de PNH. En este sentido, una de las más promisorias y de mayor perspectivas es el mono verde africano (*Chlorocebus aethiops*), que se considera una especie relevante para la realización de estudios biofarmacéuticos. Entre las ventajas de su utilización están sus bajos costos de mantenimiento y su mayor disponibilidad. Además, el hecho de no transmitir el virus del herpes tipo B, así como la abundancia *Chlorocebus aethiops sabaesus* en toda la zona del Caribe, hacen que el mono verde africano constituya una especie de PNH alternativa y promisoriosa para las investigaciones biomédicas.

El peso corporal es un parámetro no específico, pero extremadamente confiable como indicador del bienestar y estado de salud de los animales, y su estudio se usa amplia-

mente por los investigadores en el curso de las investigaciones biomédicas. La medición y seguimiento de este parámetro son evaluados de manera sistemática como parte del análisis clínico de los PNH y constituyen un reflejo del estado de salud. El peso corporal constituye un dato esencial para valorar en todos los estudios preclínicos, pero su medición debe estar asociada a la edad, el sexo y especie del animal, como variable antropométrica importante para la especie.

Por otro lado, los parámetros de hematología y hemoquímica clínica se consideran herramientas útiles para evaluar el estado nutricional y la salud de los animales, así como para la comprensión de los posibles cambios producidos por agentes externos y enfermedades. Estas pruebas son más reveladoras que la observación del animal y menos traumáticas que la biopsia y la cirugía. Factores como la edad, el sexo, la dieta, las condiciones de mantenimiento, el estrés, la gestación, entre otros, pueden afectar estos parámetros. A pesar de la relevancia del mono verde como modelo animal, son pocos los estudios de caracterización de estos parámetros, y los existentes se han realizado en un número limitado de animales o no han tenido en cuenta factores como el sexo y la edad. Otros elementos esenciales que deben evaluarse durante los estudios preclínicos son las características histo-

lógicas de los animales, de forma tal que puedan conocerse las alteraciones incidentales de la especie de PNH. Estos resultados permiten discernir entre el efecto provocado por un producto farmacológico o una infección y el estado normal del animal. En la actualidad no están disponibles las referencias histopatológicas de muchas especies de PNH, incluidos los monos verdes africanos.

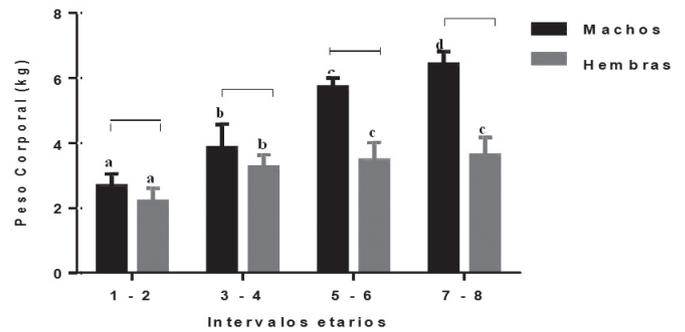
Uno de los problemas que enfrentan la investigación y el desarrollo de nuevos productos destinados al tratamiento de enfermedades infecciosas y el cáncer es la carencia o disponibilidad limitada de modelos animales adecuados. El cáncer es una de las afecciones de mayor incidencia a nivel mundial y en Cuba ocupa el segundo lugar entre las causas de mortalidad. De igual modo, las enfermedades infecciosas también son una importante causa de muerte en el mundo, sobre todo en las zonas tropicales y subtropicales. Dentro de estas, el dengue constituye un problema de salud que afecta numerosos países, y se sabe que anualmente ocurren 390 millones de infecciones causadas por los virus del dengue (VDEN), de las cuales 96 millones manifiestan sintomatología de intensidad variable. Por lo tanto, disponer de una especie de PNH, tal como el mono verde africano en su subespecie caribeña, cuya amplia disponibilidad y fácil manejo lo convierten en un modelo animal atractivo, constituye una prioridad en el campo de la biomedicina y de la industria farmacológica.

## Principales resultados

En este trabajo se describe por primera vez el rango fisiológico del peso corporal, las alteraciones histopatológicas y los principales parámetros hematológicos y hemoquímicos en diferentes grupos etarios y ambos sexos de PNH sanos de la especie *C. aethiops sabaesus* mantenidos en condiciones experimentales. Este primer estudio incluyó 400 PNH sanos de ambos sexos, de peso corporal entre 1-7 kg y divididos en cuatro grupos de 1-2, 3-4, 5-6 y 7-8 años de edad. Para cada animal se determinó su peso corporal y se realizaron determinaciones hematológicas y hemoquímicas. Además, se realizó un análisis histopatológico a partir de tejidos obtenidos de 34 PNH adultos sanos de ambos sexos, una vez practicada la eutanasia y confirmada la muerte.

Durante el estudio todos los PNH mostraron patrones conductuales y fisiológicos acordes con animales sanos. En el caso del peso corporal, los mayores valores de este parámetro se encontraron en los machos para todos los grupos etarios ( $p < 0,05$ ), el cual se incrementó con la edad en ambos sexos, en hembras hasta los 6 años y en los machos hasta los 8 años ( $p < 0,05$ ) (figura 1).

Seguidamente se analizaron 20 parámetros hematológicos y hemoquímicos, y además se evaluó la correlación



**Fig. 1.** Peso corporal de los PNH sanos de la especie *Chlorocebus aethiops sabaesus* mantenidos en condiciones de cautiverio. Los datos se presentan como la media  $\pm$  la desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó mediante un ANOVA de clasificación doble empleando una prueba de Bonferroni. Letras diferentes representan las diferencias estadísticas entre los grupos de edad para el mismo sexo ( $p < 0,05$ ). \* Representa las diferencias estadísticas tras la comparación entre ambos sexos ( $p < 0,05$ ) ( $n = 50$ ).

entre los parámetros y los intervalos etarios de los animales incluidos. En la tabla 1 se muestran algunos de los principales parámetros hematológicos y hemoquímicos de esta especie. Como resultado del estudio histopatológico se encontraron anomalías en varios de los animales, que constituyen hallazgos incidentales a tener en cuenta en el empleo de estos animales en futuras investigaciones (Tabla 2).

Una vez establecidos los parámetros de referencias en términos de peso, hematología y hemoquímica y conocidas las principales lesiones incidentales que pueden aparecer en PNH de esta especie, sanos y criados en condiciones experimentales, el presente estudio se propuso evaluar la utilidad de estos animales en el campo de la biomedicina, como modelo animal para la infección por el virus dengue-2 y en la evaluación preclínica de la seguridad de tres productos biotecnológicos.

En un segundo estudio primeramente se evaluó de la capacidad de replicación del VDEN-2 en los PNH *C. aethiops sabaesus*, para lo cual se emplearon cinco PNH machos, divididos en dos grupos de tres y dos animales, respectivamente. Los animales del grupo I se inocularon con una dosis de  $10^4$  ufp de VDEN-2 infeccioso (cepa SB8553) por vía subcutánea y seguidamente se les realizaron extracciones de sangre diarias durante 10 días para evaluación de la viremia. Sesenta días después estos animales recibieron una segunda dosis viral (reto viral) de  $10^4$  ufp. En este tiempo se inocularon con igual dosis los animales del grupo II, como control de esta inoculación viral. Como resultado se observó que la administración de una dosis de VDEN-2 generó una viremia detectable en ambos grupos de animales, de duración media de 4,6 días y protección ante una segunda dosis viral, de forma similar a lo que se produce en seres humanos.

**Tabla 1.** Media y desviación estándar (SD) de algunos de los principales parámetros hematológicos de los PNH sanos de la especie *Chlorocebus aethiops sabaues* mantenidos en condiciones de cautiverio

		Machos		Hembras	SS
		N	Media ± SD	Media ± SD	
Leucocitos totales	1 - 2 años	50	7,57 ± 2,57 a	6,50 ± 2,91 a	-
	3 - 4 años	50	6,99 ± 1,59 ab	8,10 ± 3,32 b	-
	5 - 6 años	50	6,15 ± 1,97 b	6,42 ± 2,62 a	-
	7 - 8 años	50	6,51 ± 2,69 ab	7,04 ± 3,48 ab	-
Neutrófilos	1 - 2 años	50	0,27 ± 0,12 a	0,27 ± 0,14	-
	3 - 4 años	50	0,24 ± 0,17 a	0,25 ± 0,12	-
	5 - 6 años	50	0,34 ± 0,14 b	0,27 ± 0,13	p<0,05
	7 - 8 años	50	0,32 ± 0,14 ab	0,25 ± 0,13	-
Eritrocitos totales	1 - 2 años	50	5,65 ± 1,07 a	5,30 ± 0,51 a	-
	3 - 4 años	50	5,54 ± 0,78 a	5,61 ± 0,64 ab	-
	5 - 6 años	50	6,18 ± 0,57 b	6,05 ± 0,69 b	-
	7 - 8 años	50	6,46 ± 0,64 b	5,85 ± 0,80 b	p<0,05
Hemoglobina	1 - 2 años	50	12,23 ± 1,55 a	11,62 ± 1,32 a	-
	3 - 4 años	50	12,96 ± 1,44 b	13,09 ± 1,39 b	-
	5 - 6 años	50	13,71 ± 1,41 bc	12,33 ± 1,70 ac	p<0,05
	7 - 8 años	50	14,46 ± 1,58 c	12,79 ± 1,35 bc	p<0,05
Hematocrito	1 - 2 años	50	35,58 ± 7,27 a	34,42 ± 6,54 a	-
	3 - 4 años	50	38,00 ± 6,95 ab	36,61 ± 9,01 ab	-
	5 - 6 años	50	40,31 ± 7,02 bc	35,84 ± 5,84 ab	p<0,05
	7 - 8 años	50	42,99 ± 6,68 c	35,53 ± 7,06 b	-
Plaquetas totales	1 - 2 años	50	247,04 ± 99,80 a	291,76 ± 97,05 a	p<0,05
	3 - 4 años	50	170,36 ± 31,08 b	178,54 ± 96,28 c	-
	5 - 6 años	50	207,43 ± 57,21 b	267,84 ± 78,10 ab	p<0,05
	7 - 8 años	50	202,17 ± 80,08 b	242,68 ± 107,15 b	-
Creatinina	1 - 2 años	50	0,68 ± 0,17 a	0,74 ± 0,22 a	-
	3 - 4 años	50	0,79 ± 0,31 ab	0,58 ± 0,32 b	p<0,05
	5 - 6 años	50	0,92 ± 0,49 b	0,54 ± 0,26 b	p<0,05
	7 - 8 años	50	0,83 ± 0,18 b	0,41 ± 0,25 c	p<0,05
Albúmina	1 - 2 años	50	4,39 ± 0,64	3,90 ± 0,57 a	-
	3 - 4 años	50	4,10 ± 0,74	5,30 ± 1,26 b	p<0,05
	5 - 6 años	50	4,49 ± 0,74	5,26 ± 2,35 b	p<0,05
	7 - 8 años	50	4,00 ± 0,54	5,21 ± 2,28 b	p<0,05
Glucosa	1 - 2 años	50	93,26 ± 16,13 a	88,78 ± 23,41 a	-
	3 - 4 años	50	66,75 ± 13,20 b	97,93 ± 32,37 ab	p<0,05
	5 - 6 años	50	95,11 ± 21,44 a	101,01 ± 36,07 b	-
	7 - 8 años	50	75,45 ± 18,64 b	104,59 ± 35,90 b	p<0,05
Colesterol	1 - 2 años	50	124,58 ± 15,23 a	124,33 ± 8,18 a	-
	3 - 4 años	50	110,98 ± 36,40 b	127,79 ± 18,49 ab	p<0,05
	5 - 6 años	50	124,47 ± 15,76 a	135,23 ± 18,21 b	-
	7 - 8 años	50	110,49 ± 35,42 b	136,77 ± 18,74 b	p<0,05

SS representa las diferencias estadísticas tras la comparación entre ambos sexos (p <0,05). Letras diferentes representan las diferencias estadísticas significativas entre los grupos de edad para el mismo sexo (p <0,05).

**Tabla 2.** Hallazgos incidentales encontrados en los PNH sanos de la especie *Chlorocebus aethiops sabaesus* mantenidos en condiciones de cautiverio

Órganos	Anomalías	Edad	Sexo	n
Cerebro	Calcificación focal	6 años	M	1
Riñón	Nefrocalcinosis	4 años	H	1
Corazón	Pigmentos de lipofuscina	8 años	H	1
Tiroides	Quistes	5 años	M	1
Hígado	Eosinofilia, reacción de las células de Kupffer y neutrofilia	3, 6 y 7	H	3
	Hiperplasia de los conductos biliares.	4 años	M	1
	Proliferación de tejido fibro-conectivo con hiperplasia de conductos biliares e infiltrado a células redondas en espacio porta	5 años	M	1
	Infiltrado de linfocitos en el espacio porta	6 años	H	1
Vejiga	Hiperplasia y degeneración del epitelio/linfocitos en la submucosa	6 años	M	1
	Reacción inflamatoria en submucosa	8 años	M	1
Pulmones	Pigmentos negruzcos, escasos, en vasos y bronquios. Engrosamiento de las paredes alveolares, bronconeumonía y calcificación pulmonar, acompañada por una reacción inflamatoria crónica a células redondas y multinucleadas focalmente diseminada y congestión pulmonar.	Todos los grupos etarios	M / H	34
Próstata	Proliferación de tejido fibro-conectivo en intersticio con hiperplasia e hipertrofia epitelial	8 años	M	1
Arteria Aorta	Calcificación de la capa media	7 años	H	1
Ovarios	Quistes	6 años	H	1
Glándulas adrenales	Congestión e hiperplasia	3 años	H	1

Durante el estudio el peso corporal permaneció estable en todos los animales, al igual que la temperatura corporal. De los parámetros hematológicos evaluados tras la infección primaria con VDEN-2, solo se detectó un incremento significativo después de la inoculación viral en los valores de concentración media de la hemoglobina corpuscular ( $p < 0,05$ ), lo cual puede estar asociado a la disminución de la volemia que ocurre durante la infección con este patógeno, aun cuando no se observen manifestaciones hemorrágicas como sangrado y petequias. En el caso de los parámetros hemoquímicos, se detectaron incrementos en los niveles de la alanina amino transferasa, la aspartato amino transferasa y la fosfatasa alcalina ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, tras la infección secundaria con VDEN-2, se observó un incremento de los leucocitos, eritrocitos y el hematocrito ( $p < 0,05$ ). Además, las enzimas hepáticas alanina amino transferasa, la aspartato amino transferasa, la fosfatasa alcalina y la creatinina también presentaron un incremento de sus valores ( $p < 0,05$ ). Resultados similares se han descrito en humanos, que desarrollan una hepatitis reactiva a consecuencia de la infección por VDEN. De hecho, los hepatocitos constituyen uno de los principales blancos de la infección por VDEN.

También se evaluó el comportamiento de estos parámetros tras la administración de tres productos biotecnológicos para el tratamiento del cáncer, lo que visto desde

la perspectiva toxicológica y por la cercanía filogenética de esta especie con el humano, implica un margen de seguridad muy favorable.

En el primero de estos estudios se evaluó del efecto de las formulaciones CIGB 128 y CIGB 128-A sobre los parámetros clínicos, hematológicos y hemoquímicos de los PNH de la especie *C. aethiops sabaesus*. La formulación CIGB 128 se basa en la mezcla de iguales cantidades del IFN $\alpha$ 2b e IFN $\gamma$ . La formulación CIGB 128-A, incluye las mismas concentraciones de los principios activos, pero con modificaciones en el excipiente. Para el estudio se utilizaron 7 PNH machos (2-7 kg y 3-8 años de vida), distribuidos en dos grupos de tres y cuatro animales, respectivamente. El estudio constó de dos fases de 192 h de duración cada una. En la primera fase, al grupo I se le administró el CIGB 128 y al grupo II el CIGB 128-A. Tras un intervalo de 2 semanas, se desarrolló la segunda fase, donde se invirtieron las formulaciones administradas a cada grupo de animales.

Durante la administración de estos productos, los PNH mostraron patrones conductuales acordes con animales sanos y no se detectaron alteraciones del estado fisiológico en los animales. El peso y la temperatura corporal permanecieron estables. Los parámetros hematológicos en los PNH se evaluaron a las 72 y 192 h después de la administración de las formulaciones, mientras que los parámetros hemoquímicos se determinaron a las 192 h después de cada administración.

Como resultado, se observaron cambios estadísticamente significativos en los valores de la serie roja, específicamente se observó una disminución significativa de los valores de los eritrocitos totales tras la administración del CIGB 128-A ( $p < 0,05$ ); y de la hemoglobina y el hematocrito después de administrado el CIGB 128 ( $p < 0,05$ ), lo que pudiera estar asociado al tratamiento con los dos productos en estudio. De hecho, la disminución de los niveles de eritrocitos totales, la hemoglobina y el hematocrito está reportada en seres humanos, tras la administración del CIGB 128. Otros parámetros como las plaquetas totales, el volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y la concentración media de la hemoglobina corpuscular variaron solo de forma transitoria ( $p < 0,05$ ), ya que al final del estudio mostraron valores similares a los valores determinados inicialmente. El estudio de los parámetros hemoquímicos tras la administración de las formulaciones permitió detectar la disminución de los valores de la aspartato amino transferasa y creatinina posterior a la administración del CIGB 128 ( $p < 0,05$ ), mientras que para el CIGB 128-A solo se observó disminución de la creatinina ( $p < 0,05$ ), aunque sus niveles estuvieron dentro del rango fisiológico determinado en este trabajo para esta especie de PNH.

Por último, se realizó el estudio para evaluar el efecto del CIGB 247 sobre los parámetros clínicos, hematológicos y hemoquímicos de estos PNH. El CIGB 247 es un preparado vacunal basado en un antígeno recombinante del VEGF-A humano combinado con el adyuvante VSSP (*N. meningitidis*) producido en *Escherichia coli*. En el estudio se utilizaron 12 PNH machos (2-7 kg y 1-6 años de vida), distribuidos en cuatro grupos de tres animales cada uno. Los grupos I, II y III se inmunizaron con 100  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$  y 400  $\mu\text{g}$ , respectivamente, de la formulación del CIGB 247 combinado con 200  $\mu\text{g}$  de VSSP. Las formulaciones se administraron por vía subcutánea semanalmente, durante ocho semanas. El grupo IV no recibió ninguna formulación. Los parámetros hematológicos y hemoquímicos se evaluaron en el tiempo 0 y en las semanas cuatro y ocho del estudio.

Como resultado se observó que todos los PNH mostraron patrones conductuales acordes con animales sanos y no se encontraron alteraciones del estado fisiológico de los animales. El peso corporal y la temperatura permanecieron estables durante el estudio. Dentro de los parámetros hematológicos se observó una disminución de los neutrófilos, y un incremento de los leucocitos y los linfocitos solo en el grupo de 100  $\mu\text{g}$  (grupo I). En los grupos experimentales de mayor dosificación (II y III, 200 y 400  $\mu\text{g}$ , respectivamente), se detectó disminución de los monocitos en las semanas 4 y 8 de tratamiento. También una disminución de los niveles del hematocrito en la semana 4 en el grupo II (200  $\mu\text{g}$ ), y del volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media en todos los grupos que recibieron el CIGB 247 tam-

bién en la semana 4, para en la semana 8 experimentar un incremento de los niveles que retornó a los valores iniciales, revela que cualquier posible alteración es de tipo transitoria y los valores retornan a sus niveles anteriores de manera espontánea. Además, los valores de este parámetro siempre estuvieron dentro del rango fisiológico establecido en este trabajo para esta especie.

En el caso de los parámetros hemoquímicos de manera general fue estable su comportamiento, pues solo dos de estos parámetros variaron para una de las dosis ensayadas. No obstante, la recuperación de estos valores fue completada para la última semana de administración del candidato, por lo que puede considerarse transitoria y reversible. En otros estudios se ha visto que es común la aparición de proteinuria posterior a la inhibición del VEGF, lo que pudiera provocar la disminución de las proteínas a nivel sanguíneo y puede incluso producir la elevación de los niveles de transaminasas y en algunos casos hepatotoxicidad.

Este estudio se considera un paso intermedio apropiado que permitirá la realización de estudios toxicológicos más complejos a partir de los resultados obtenidos. También se demostró la similitud de la respuesta obtenida ante la administración de productos anti-VEGF en seres humanos y los *C. aethiops sabaeus*, lo que avala el uso de esta especie en el desarrollo preclínico de otros productos biotecnológicos similares.

Como resultado de esta investigación se obtiene el rango fisiológico del peso corporal que permite establecer las características antropométricas de esta especie de PNH como referencia y material de consulta para futuras investigaciones. Por otro lado, se dan a conocer los valores fisiológicos de los parámetros hematológicos y hemoquímicos de los PNH sanos de la especie *C. aethiops sabaeus* mantenidos en condiciones de cautiverio, los cuales se convierten igualmente en datos de referencia de esta especie para fines experimentales. Estos resultados tienen gran importancia práctica, ya que avalan la utilidad del *Chlorocephalus aethiops sabaeus* como una especie de PNH alternativa, factible y de gran disponibilidad en Cuba, para el estudio no solo de enfermedades infecciosas y la evaluación preclínica de seguridad de productos farmacológicos, sino, además, en diversas investigaciones biomédicas. Además, los bajos costos de mantenimiento de esta especie de PNH, en comparación con las especies tradicionalmente empleadas, permiten a nuestro país un ahorro considerable desde el punto de vista económico.

#### AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

**Dr. C. Jorge Castro Velazco.** Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa. PO Box. 6162, La Habana 10600, Cuba. Correo electrónico: jorge.castro@cigb.edu.cu