

MANTENIMIENTO EN EL LABORATORIO
Y ALGUNOS USOS EXPERIMENTALES
DEL MONO NOCTURNO, *AOTUS**

Dr. Alfonso Escajadillo**

* Presentado para publicación en mayo de 1984.

** Veterinario, Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

MANTENIMIENTO EN EL LABORATORIO Y ALGUNOS USOS EXPERIMENTALES DEL MONO NOCTURNO, *AOTUS**

El mono nocturno panameño, *Aotus lemurinus lemurinus* es una de las 9 especies en el género. Estos monos deben adaptarse a las condiciones de laboratorio antes de ser usados experimentalmente. Se han reproducido en el laboratorio. Sus enfermedades principales son las infecciones sistémicas por Herpes, y, en nuestro medio, por *Klebsiella*. Se describen tres síndromes clínicos observados en monos *Aotus* en cautiverio: shock hipovolémico, enfermedades diarreicas y adelgazamiento progresivo. El mono *Aotus* es útil para estudios de Malaria, de Herpesvirus, Leishmaniasis, Tracoma, Hepatitis A, Eschistosomiasis y Toxoplasmosis.

Los monos nocturnos, *Aotus*, son uno de los 6 géneros de Primates que existen en Panamá (1,2). Recientemente se han descrito 9 especies dentro del género (3). La especie que más se ha usado en estudios biomédicos es *A. lemurinus*, por ser la más

susceptible a la malaria experimentalmente inducida; tiene dos subespecies: *A. l. lemurinus* (*Aotus* panameño) y *A. l. griseimembra* (*Aotus* colombiano).

El LCG mantiene una colonia de estos monos con fines de investigación. En este trabajo reseñaremos el mantenimiento de estos animales en cautiverio y mencionaremos algunos de sus usos como animales de experimentación.

Mantenimiento en cautiverio

Recepción de los animales.

Los monos *Aotus* son traídos al LCG por campesinos desde zonas rurales, de las Provincias de Coclé, de Panamá y, con menor frecuencia, de Colón. Son capturados a mano, luego de ser obligados a salir de su nido y de perseguirlos hasta hacerlos caer al suelo. A veces son traídos al laboratorio el mismo día de la captura, pero generalmente los traen unos días después.

El viaje a la ciudad, que se hace en parte a pie y el resto en autobuses, les toma hasta 5 horas.

Preferimos que traigan los monos en grupos pequeños, de no más de 5 animales, para asegurarnos así de que puedan ser bien atendidos durante el camino y al llegar al laboratorio. Estos animales representan usualmente dos grupos familiares, que procuramos mantener como tales cuando los podemos identificar. Si esto no es posible, los agrupamos como parejas heterosexuales, con o sin un juvenil, o individualmente.

Los monos que recibimos generalmente son robustos, no están ni obesos ni emaciados, y no tienen las mucosas pálidas. Aunque no lo parezcan, pueden estar deshidratados, según las condiciones del viaje. Por este motivo les ofrecemos de inmediato frutas (naranja, manzana, guineo, que son 86, 84 y 75% agua, respectivamente), y en cantidad suficiente (hasta una mitad de cada fruta, partida en dos trozos, inicialmente) para que no las disputen. Les toma menos de un minuto empezar a comerlas, aún tratándose de manzanas que indudablemente no han visto antes. Si continúan con hambre o con sed, les damos más. A veces pueden presentar mordeduras o arañazos, infligidos unos a otros durante el camino.

Luego de haberlos tenido en una jaula pequeña durante unos minutos para observar su estado general mientras comen, se les sostiene por la espalda con guantes de cuero y se les examina. A las hembras se les palpa el útero transabdominalmente. Se les coloca un collar de cadena metálica provisto de un disco con su número de identificación; y se les vacuna, en el muslo derecho, con una cepa atenuada de *Herpesvirus hominis* (4), usando una aguja calibre 25. Inmediatamente, y a modo de recompensa, se les da 100 mg de thiabendazole (el que lamen ávidamente de la jeringa). Se les pesa y se les extrae una gota de sangre, mediante la punción de la vena marginal de la oreja. Luego se les envía a su jaula junto con una provisión de alimento. Preferimos no manipularlos durante los dos meses siguientes, al cabo de los cuales se les pesa nuevamente.

Adaptación al laboratorio. Bates (5) refiere que los campesinos brasileros distinguían entre monos "mortales", aquellos de constitución delicada, difíciles de mantener en cautiverio, y monos "duros", que se adaptaban bien. En efecto, entre los monos del nuevo mundo tenemos que algunas especies, como los *Saimiri*, se adaptan muy fácilmente a diversas condiciones en cautiverio, mientras que otras, como los *Saguinus*, son más exigentes en sus requerimientos alimenticios y

ambientales. El mono *Aotus* tiene fama de ser de difícil adaptación a las condiciones de laboratorio. Para facilitar este proceso, el carácter del cuidador de animales es muy importante. Según Merrit (6) los monos nocturnos deben habituarse, es decir, perder el miedo al cuidador de animales, para lo cual este debe "moverse lenta y silenciosamente, pero con paso firme. La selección de personal que desarrolle simpatía hacia los animales y perspicacia para interpretar sus necesidades es un factor decisivo". El mismo autor señala que el cuidado de estos monos requiere prestar atención a los pequeños detalles, desarrollar una rutina diaria, y eliminar los ruidos innecesarios.

Otro factor de importancia para que los monos se adapten al cautiverio es la dieta que se les ofrece. Existen alimentos preparados especialmente para monos del nuevo mundo, y son nutricionalmente adecuados, pero no son palatables para todos los monos; algunos ayunan antes de comerlos, pudiendo así entrar en un círculo vicioso en el que la acidosis producida por el ayuno les quita el apetito, y la anorexia aumenta el catabolismo y la acidosis. La estrategia alimentaria que desarrollamos es la de ofrecerles una dieta variada. Esta consiste en dos clases de alimentos comerciales para monos (Marmoset Science Diet, Hill's Di-

vision of Riviana Foods, Topeka, Kansas— alrededor de 1/10 de lata, por mono al día; Purina High Protein Monkey Chow, Ralston Purina Co., St. Louis, MO— 7 galletas humedecidas y papilla de ca. 3 galletas con agua azucarada por mono, al día), avena cocida azucarada, budín de pan, papilla de cereal pediátrico, arroz cocido con algo de aceite, avena cocida azucarada, zanahoria (cruda) y lechuga, además de las frutas antes mencionadas. Esto se suplementa diariamente con 4 gm de Vit C, 20 mg de ácido Fólico y 150 gm de germen de trigo (para un total de aproximadamente 600 monos). La comida se les sirve diariamente entre las 2 y las 3 de la tarde (un poco más temprano los fines de semana). De acuerdo con la disponibilidad de los ingredientes, a veces variamos un poco la dieta. Por ejemplo, en ocasiones les hemos dado papas cocidas, y a veces papaya.

Las jaulas en que colocamos a los monos miden 24" de ancho por 30" de alto y por 28" de fondo. Son fabricadas localmente, según el modelo proporcionado por el Dr. S. T. Kelley a mi predecesor, el Dr. J. Harper; tienen malla de alambre galvanizado de calibre 16, con cuadros de 3/4". El piso de la jaula es de alambre de 1/2 pulgada, para que no se pierdan los trozos grandes de alimento que puedan dejar caer los monos. Están equipadas con un nido rectangular de metal

o de plástico, de perchas, bebedero, comedero y botella con agua. Cuando aprenden a tomar agua de las botellas, retiramos el bebedero. El agua se renueva todos los días. Las jaulas se colocan en grupos de a cuatro, a modo de cuadrado, en estructuras de metal equipadas con ruedas. Debajo de cada jaula hay una bandeja para recoger los desperdicios de alimento y las excretas. Los cuartos que alojan a los animales tienen extractores que proveen no menos de 15 cambios de aire por hora, y están iluminados 12 horas de cada día con luz fluorescente. (Los cuartos que contienen animales experimentales tienen iluminación fluorescente desde la medianoche hasta mediodía, y luz roja tenue — que simula la noche y permite observarlos — el resto del día). Durante las horas de la mañana se hacen las principales labores de limpieza dentro de los cuartos. A los monos curados de malaria los colocamos en parejas dentro de galpones al aire libre.

Otros autores (7 a 13) han descrito el mantenimiento y la reproducción de estos monos en cautiverio en EE.UU. e Inglaterra.

Antes de usar los monos experimentalmente consideramos que deben haber estado por lo menos tres meses en cautiverio, que su peso corporal debe ser igual o mayor que el que tenían al

ingresar, y que deben estar clínicamente sanos.

Alrededor del 70% de los animales que recibimos se convierten en sujetos experimentales adecuados.

Reproducción. A partir de 1980 empezamos a retener parejas de monos curadas de malaria, con el fin de reproducirlos en cautiverio. Entre enero de 1981 y diciembre de 1983 se produjeron 66 crías, de las cuales 61 nacieron vivas. Cincuenta y dos de esas crías nacieron en los meses de febrero a julio; y 14, en el período de agosto a enero. Parece, pues, haber en nuestro medio una diferencia estacional, en su reproducción en cautiverio. En el período de enero a mayo de 1984 las parejas (aproximadamente 40) produjeron 20 crías, y otras 4 nacieron de monos mantenidos en cuartos de experimentación. Sin embargo, hubo 5 abortos (2 de ellos de fetos casi a término; y 3, de medio desarrollo); una cría nació muerta, y 6 murieron antes de cumplir los dos meses. En comparación a los años anteriores se observó un incremento de los abortos, de nacimientos prematuros y de muertes durante la infancia. Atribuimos esto a dos factores: a infecciones con *Klebsiella*, que pudieron haber causado septicemias en las crías (una de ellas, en efecto, tenía peritonitis cau-

sada por este microorganismo), y a la remodelación del laboratorio, que produjo más movimiento de gente y más ruido que lo usual. Las crías de estos monos dependen totalmente del cuidado de los padres, y estos necesitan un ambiente tranquilo para expresar sus instintos paternos en la mejor forma. De todas maneras, estimamos que los resultados de la cría son, hasta el momento, alentadores, y esperamos poder conseguir apoyo económico para expandir la colonia de cría en el futuro.

Enfermedades en cautiverio

Enfermedades infecciosas. Algunas de las enfermedades de los *Aotus* son producidas por agentes que adquieren del hombre, y existe la posibilidad de que los retransmitan a los humanos (hasta la fecha no hay ninguna prueba de que esto haya ocurrido). Es importante que las instituciones que utilizan monos con fines de investigación tengan un programa adecuado de exámenes clínicos, microbiológicos y parasitológicos del personal asociado a los monos, para detectar, investigar, tratar y prevenir cualquier zoonosis que pudiera presentarse y afectar ya sea a los monos, al personal, o a ambos grupos.

Se han descrito virus, helmintos, artrópodos y protozoos que infectan a *Aotus* en la naturaleza. La mayoría de estos organiz-

mos no han sido asociados a enfermedades en cautiverio, con excepción de las filarias que a veces causan adhesiones entre las vísceras abdominales.

Las enfermedades infecciosas que han ocurrido en las colonias de monos nocturnos en cautiverio son las siguientes:

Enfermedades producidas por virus. El mono nocturno es susceptible a infecciones por *Herpesvirus*, de curso generalmente fatal. Estas han ocurrido en forma de epidemias. Los dos virus que fueron identificados son el *H. hominis* y el *H. tamarinus*. Este último tiene como hospedero natural a monos del género *Saimiri*, en los que la infección es asintomática o leve (úlceras en la mucosa bucal). Las infecciones causadas por estos virus no son distinguibles entre sí, ni clínica ni patológicamente (14).

En el LCG los casos de infecciones herpéticas generalizadas ocurrieron casi invariablemente en monos admitidos entre 9 y 14 días antes. La Dra. Evelia Quiroz aisló algunos herpesvirus de casos fatales de la enfermedad ocurridos en monos *Aotus* del LCG, entre febrero y julio de 1981; los identifico mediante sueroneutralización en cultivo de tejidos, como *H. hominis*.

Hepatitis A. En el LCG se encontró que los *Aotus* llegaban al laboratorio sin anticuerpos contra el virus de la Hepati-

tis A y que, entre 40 y 60 días después, el 80% adquirirían estos anticuerpos; además, que tenían antígenos correspondientes al virus de la Hepatitis A en las heces (15). Sin embargo, no hubo sintomatología atribuible inequívocamente a la infección.

Enfermedades producidas por bacterias. El género *Klebsiella* ha causado, en monos nocturnos, acrosaculitis (16), septicemia (17) e infecciones de naturaleza no especificada (8).

La *Klebsiella pneumoniae* ha surgido en el ICG, como un patógeno importante, causando inflamación y supuración de las placas de Peyer y del tejido linfático del ciego, y peritonitis con septicemia, con o sin ulceración del intestino y formación de abscesos en los ganglios linfáticos mesentéricos. Clínicamente los animales presentan fiebre de hasta 106° F, y tienen el abdomen distendido y sensible a la palpación, lo cual a veces permite detectar la presencia de abscesos. Hemos aislado, post mortem, *K. pneumoniae* consistentemente y en cultivos puros del material purulento y de la sangre del corazón. Siete de estos aislamientos fueron identificados como pertenecientes al serotipo K65, en el Centro de Control de Enfermedades de los EEUU. Tres muestras obtenidas del colon de monos aparentemente sanos pertenecían a los serotipos K4, K65 y K70.

Creemos que los *Aotus* silvestres no tienen contacto con la *Klebsiella* y que no estando inmunes una cepa patógena pudo invadir la colonia. La eliminación de la bacteria de la colonia es prácticamente imposible, porque cinco de 10 animales clínicamente sanos la tienen en el colon y porque es una bacteria muy ubicua. Por lo tanto se pensó que la forma más práctica de controlar la enfermedad era inmunizando a los animales, para lo cual procedimos a elaborar una bacterina. (Se cultivó uno de los aislamientos de *K. pneumoniae* en medio líquido durante 24 horas; luego se sembró en Agar MacConkey, para comprobar la pureza; se añadió formalina, para producir una concentración de 0.5% y se mantuvo en refrigeración por 24 horas; se sembró nuevamente en MacConkey, para asegurarnos de que las bacterias habían muerto; se diluyó 1:10 en salina, y se inoculó 0.2 ml subcutáneamente en ratones, para asegurarnos que no había toxicidad asociada a la formalina ni al material capsular.) Esta vacuna ha sido administrada subcutáneamente en 2 dosis, de 0.3 ml, separadas por 2 semanas entre sí. La vacunación no ha causado reacciones adversas.

La pasteurelosis causó neumonía fibrinopurulenta y enterocolitis purulenta en 3 *Aotus* (18). La pseudotuberculosis también ha sido descrita (19). Se mani-

fiesta como una enteritis, hepatitis y esplenitis purulenta y necrotizante. La inyección accidental de *Mycobacterium abscessus* en un mono causó la formación de múltiples granulomas microscópicos en el hígado y en el pulmón (20). Bacterias de los géneros *Salmonella*, *Shigella*, *Arizona*, *Edwardsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y cepas patógenas de *E. coli* han sido aisladas de monos nocturnos, pero su asociación con enfermedades no está clara (21,22). Cepas hemolíticas de *E. coli* y *Proteus* han sido asociadas a enteritis; y de *Bordetella* y *Diplococcus* a la inflamación de los tejidos que infectan (23).

Enfermedades producidas por protozoos. La toxoplasmosis diseminada ha sido descrita en 2 monos nocturnos, que escaparon de su jaula por 2 días y que murieron entre 20 y 25 días después (24).

La amebiasis fue detectada por mi predecesor entre los monos *Aotus* del LCG. En raras ocasiones se ha encontrado que la *E. histolytica* invadiera la pared intestinal. La infección no se manifiesta con sangre en las heces. La giardiasis, que también ocurre entre los monos del LCG, la asociamos más a la pérdida progresiva de peso que a diarrea, aunque ésta también ocurre. *Giardia* y *Entamoeba* han sido detectadas en otra colonia (25).

Balantidium ha sido identificado en una sola ocasión, en 2 monos compañeros de jaula. Tenemos la impresión que las *trichomonas*, que a veces abundan en las heces diarreicas de los monos, pueden tener importancia etiológica.

Enfermedades producidas por helmintos. En el LCG hemos encontrado *Strongyloides*, en monos con enteritis; y *Trypanoxyuris*, visto con poca frecuencia pero en gran número en casos aislados, asociado a diarreas e incontinencia al defecar.

Enfermedades no infecciosas. La Anemia hemolítica causa entre 10 y 20% de mortalidad anual en *A. L. griseimembra*. El cuadro clínico mejoró después del tratamiento parenteral con vitamina E y con Selenio (26).

La glomerulonefritis de los monos nocturnos ha sido asociada al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la membrana basal del glomérulo. Es una entidad descrita post mortem, a base de observaciones microscópicas (27).

La observación de que en el examen microscópico de los testículos de *Aotus* no se veían espermatozoides originó que se describiera la Espermatogénesis detenida (28). Sin embargo, otro autor encontró, examinando cortes seriados de testículos, que sí era posible hallarlos. Más aún, biopsias de animales fértiles mos-

traron una imagen semejante y determinaron que era prematuro considerar patológica esta condición (13).

Se ha descrito una coagulopatía en los monos nocturnos (29) y ha habido un informe de un caso de mielocitoma eosinofílico (30) y otro, de 3 casos de cálculos biliares de colesterol (31).

Cuidado clínico del mono Aotus

El tratamiento del mono enfermo debe empezarse aún cuando el diagnóstico definitivo esté en espera de los resultados del laboratorio.

En algunos casos la sintomatología no es muy aparente. Monos con peritonitis pueden parecer sanos, en el sentido de que se ven activos y fuertes. Es necesario tomarles la temperatura y palparles el abdomen para hacer el diagnóstico. De forma similar, monos con malaria experimental severa, con más de 1 millón de parásitos por milímetro cúbico de sangre, pueden aparentar estar sanos. El adagio "un mono enfermo está más enfermo de lo que parece" es, pues, cierto. La mejor forma de detectar los síntomas de enfermedades es revisando sistemáticamente a los animales y a sus jaulas. La diarrea, por ejemplo, se ve generalmente en el fondo de la jaula; solo en casos crónicos o muy severos se acumulan las heces en la cola del animal (que, por lo demás, ellos

levantan al defecar, a no ser que estén muy enfermos o incontinentes). La cantidad de heces que un mono produce es un buen indicio, aunque indirecto, de su apetito. El apetito es, por supuesto, un buen índice de salud; la falta de apetito en un mono es siempre algo serio. Si la anorexia es total, y ni siquiera quiere comer sus frutas predilectas, peor aún. Al examinar los monos es conveniente mirarles la cara. A pesar de que en *Aotus* ésta es relativamente inexpresiva, nos puede indicar muchas cosas. La mirada de los monos toxémicos se puede confundir con una mirada soñolienta. Los monos que están sufriendo de mala adaptación a veces lo expresan en la mirada, que refleja ansiedad y miedo. La incompatibilidad de una pareja de monos se detecta al no estar posados uno junto al otro, como es normal en la especie. El personal bien motivado siempre está atento a detectar cambios en el comportamiento de sus animales, y los informa con celeridad; esto es muy importante, para mantener una buena colonia.

Los tratamientos específicos los extrapolamos de situaciones similares del hombre y de otros animales, teniendo en cuenta que las dosis de los medicamentos se ajustan en proporción a la superficie corporal del animal, y no en proporción lineal al peso. Esto significa en la práctica que, para una

dosis dada en el hombre en términos de mg/kg de peso, la dosis equivalente en el *Aotus* panameño es más o menos 5 veces mayor. Esta regla no la aplicamos rigidamente; el criterio profesional determina en cada caso, dependiendo del medicamento y del estado del animal, la cantidad de droga a usar.

Tratamos las infecciones por *Klebsiella* con antibióticos al cual el germen ha demostrado sensibilidad *in vitro*. Usamos sulfamida con trimetoprim por vía bucal o, penicilina con estreptomycinina o tetraciclina por vía intramuscular. Si el caso no es muy avanzado, el animal responde.

Tratamos las infecciones de amebas y de giardias con metronidazol. Si un mono, libre de estos parásitos, muestra una diarrea acuosa persistente y el examen microscópico hace ver protozoos flagelados, también lo tratamos con metronidazol. Para las infestaciones con helmintos usamos thiabendazole.

Suturamos las laceraciones con seda, 4-0, luego de anestesiarse al mono con 5-10 mg de ketamina que es muy seguro en esta especie (excepto cuando tienen una hepatitis severa, como en el caso de infecciones por herpes). Cuando no hay piel suficiente para cubrir la herida hemos usado, con buenos resultados, la técnica recomendada en macacos, de compresas húmedas cubiertas por

compresas secas. La capacidad regenerativa y cicatrizante de la piel de estos monos es sorprendente.

Síndrome clínicos. Comentaremos tres síndromes clínicos observados en los monos *Aotus* en cautiverio: el choque hipovolémico, el adelgazamiento progresivo y las enfermedades diarreicas.

Choque hipovolémico. Requiere atención inmediata. Ocurre generalmente después de un episodio agudo de diarrea acuosa o también en casos más o menos crónicos de diarreas no controladas. La deshidratación se detecta examinando la piel, que al plegarse regresa lentamente (o no regresa) a su posición original. La historia o evidencia de diarrea también es indicativa. Si el animal está totalmente inconsciente, le aplicamos subcutáneamente 40 ml de lactado de Ringers, y 10 ml del mismo con succinato de sodio de hidrocortisona por la vena femoral, muy lentamente, con aguja No. 25. Si no logramos penetrar la vena, entibiamos el lactado y lo aplicamos intraperitonealmente. Cuando estos animales están hipotérmicos los colocamos en una incubadora, a la que lentamente le subimos la temperatura. Con estas medidas simples los animales generalmente se recuperan de la crisis, aunque con frecuencia se puede presentar otra más adelante si la diarrea original no se corrige. En caso menos severo, en que el

animal está un poco consciente, no es necesaria la inyección endovenosa; generalmente les damos unos 5 ml de solución de electrolitos por vía oral, y otros 5 ml después de unos 20 minutos (además del lactato subcutáneo). Estos animales generalmente tienen una intensa sed (que de por sí es de ayuda diagnóstica); inicialmente, sin embargo, no se les debe dar acceso *ad libitum* a líquidos porque, cuando lo toman demasiado, se les distiende el estómago y vomitan o pueden sufrir de colapso circulatorio. Es importante vigilar el estado hídrico del animal durante los días siguientes, hasta que su funcionamiento intestinal se normalice.

Enfermedades diarreicas. Independientemente de su causa, las enfermedades acompañadas de diarreas acuosas tienen en común el hecho de que pueden causar el colapso y la muerte por deshidratación. Para prevenir esto, y por sugerencia del Dr. Benenson hemos probado las soluciones orales de electrolitos (32) en la botella, en vez de agua, coloreándola con una solución de vitaminas pediátricas, que permiten visualizar fácilmente la jaula con el paciente. Una vez controlada la diarrea, se les da agua nuevamente. A los monos con diarrea se les quita la naranja de la dieta, sustituyéndola por un trozo adicional de manzana. Al mismo tiempo se obtienen muestras fecales, las

que son examinadas microscópicamente en busca de parásitos. (Examen directo en salina, MIF y/o flotación en Sulfato de Zinc). Se debe tener en cuenta que no siempre la evacuación suelta es manifestación de una enfermedad diarreica. Por ejemplo, en las mañanas, cuando los monos experimentales van a ser agarrados para la obtención de la muestra de sangre, muchos defecan, y las heces no están bien formadas porque han sido expulsadas prematuramente, antes de terminado el proceso normal de reabsorción de líquido en el intestino grueso. El animal con enteritis produce heces de olor desagradable y característico, que tiene valor diagnóstico.

Adelgazamiento progresivo. Este síndrome se presenta de dos maneras principales: entre aquellos monos nuevos, que no se adaptan a las condiciones del laboratorio; y en las crías nacidas en cautiverio, donde se manifiesta como falta adecuada de desarrollo corporal.

Cuando hemos observado esta condición en animales ya adaptados al laboratorio casi siempre hemos detectado un agente etiológico, generalmente la *Giardia*. La mayoría de los casos que hemos observado han sido en monos recién adquiridos; tienen su origen en la mala adaptación de los mismos al cautiverio. Muchos, pero no todos los ca-

sos, pueden ser prevenidos. La prevención se basa en tener a los animales en las mejores condiciones ambientales, donde no estén sujetos a ruidos excesivos (esto último no es posible en el LCG, que está situado en el centro de Panamá y en donde algunos de los monos están cerca de áreas de actividad humana), y bajo el cuidado de una persona que sea gentil en su trato hacia ellos.

Un buen nido donde los animales puedan sentirse seguros es también importante, así como una dieta variada y apetitosa. Aún así habrá un pequeño número de animales que simplemente nunca se adaptarán adecuadamente. (23). El tratamiento del adelgazamiento progresivo es complejo, ya que el ayuno prolongado, a través de los cuerpos cetónicos y la acidosis que produce, quita el apetito, entrando el animal en un círculo vicioso del que a veces no es posible sacarlo. La alimentación forzada (con ponche de leche y huevos, por ejemplo) ayuda en algunos casos, pero es una práctica contraproducente en un animal al que se le quiere hacer perder el miedo al cautiverio.

La falta de desarrollo adecuado en las crías, cuando ocurre, empieza a ser evidente entre los 2 y los 3 meses de edad. Pensamos que este fenómeno tiene componentes de comportamiento además del alimenticio o nutricional. Esta es la edad en que

los monos jóvenes empiezan a alimentarse por su cuenta y a depender menos de la leche materna. A esta edad los padres no siempre dejan arrebatarse la comida de la mano, como cuando el monito es más chico. Consideramos que lo que ocurre es que simplemente los padres, animales más grandes y fuertes que el pequeño, se comen gran parte de la comida antes de que las crías tengan oportunidad de hacerlo. Hemos desarrollado una estrategia que parece haber eliminado este problema: Los monitos se pesan periódicamente, para detectar a tiempo cualquier falta de desarrollo. Arbitrariamente hemos fijado las edades de 4, 6, 8, 10 y 12 semanas, y luego mensualmente. El mejor de los cuidadores ha sido asignado a la colonia de cría; y se les da alimento, a las parejas con crías, por lo menos dos veces al día. Cuando detectamos un mono que no se desarrolla bien, lo retiramos de su jaula diariamente para darle un suplemento de alto valor calórico y proteico. Los datos preliminares indican que este procedimiento simple está dando buenos resultados; quedan por resolver algunos casos que sufren diarrea y en los que no hemos identificados patógenos.

Algunos usos experimentales

Los monos *Aotus* son especialmente útiles en el estudio de la

mediante vacunas de algunas de las principales infecciones humanas, sobre todo de aquellas a las cuales no tienen resistencia natural y a las que son susceptibles experimentalmente.

Su uso más significativo hasta la fecha ha sido en **malaria**, porque es el único animal apropiado para evaluar nuevas drogas antimaláricas in vivo (8,33), y ya se están evaluando en ellos vacunas antimaláricas (34).

Mencionaremos brevemente algunas de las otras enfermedades en cuyo estudio en el laboratorio han demostrado su utilidad estos monos.

Herpesvirus y Cáncer. Por lo menos tres Herpesvirus han producido linfoma maligno en *Aotus* experimentalmente inoculados (35 a 37). Dos de estos virus son endógenos a otros primates del nuevo mundo, y el tercero es el virus de Epstein Barr, agente de la mononucleosis infecciosa y asociado al linfoma de Burkitt. Además, uno de los herpesvirus de monos fue aislado de un *Aotus* que había desarrollado linfoma maligno en forma espontánea (38), la primera evidencia de que un cáncer de mamíferos producido por Herpesvirus podía ser contagioso.

Leishmaniasis. La leishmaniasis visceral es una enfermedad muy severa y la leishmaniasis mucocutánea puede ser desfigurante. Las drogas empleadas en la

actualidad requieren tratamiento intramuscular prolongado, y algunas cepas de parásitos son resistentes. Las nuevas drogas generalmente se prueban inicialmente en hamsters, pero algunos autores señalan la conveniencia de poder evaluarlas en un animal con metabolismo más parecido al del ser humano.

Dos monos nocturnos desarrollaron leishmaniasis visceral fulminante luego de ser inoculados endovenosamente con amastigotes de *L. donovani* obtenidos del bazo de un hamster infectado experimentalmente. Los autores propusieron que el *Aotus* podía usarse para evaluar la eficacia de drogas antileishmánicas (39). Simultáneamente, en el LCG se determinaba que el *Aotus* panameño se podía infectar experimentalmente con *L. braziliensis* y *L. mexicana*. Los monos permanecieron infectados por lo menos durante 3 meses y medio, y la primera especie ulceró el área inoculada (la punta de la nariz). Los animales infectados no tenían sensibilidad cutánea a *Leishmania* (prueba de Montenegro) antes de la infección pero la adquirieron después (40). Este modelo de infección fue utilizado para evaluar el Allopurinol, encontrándose que, luego de 21 días de tratamiento, las úlceras de 4 de los 5 animales infectados se habían recubierto de epitelio. Fue más problemático

determinar la cura parasitológica, ya que el cultivo del material aspirado con aguja dió resultados un tanto inconsistentes (41).

Tracoma. *Chlamydia trachomatis* produce keratoconjuntivitis, y es transmisible sexualmente, pudiendo establecerse infecciones en la cervix, y luego en el recién nacido (conjuntivitis, pneumonías). El mono nocturno ha demostrado desarrollar conjuntivitis severa experimentalmente, y ha sido propuesto como modelo para estudiar la inmunología de esta infección. Una vacuna experimental, consistente en organismos irradiados y aplicada tópicamente, no fue efectiva (42).

Hepatitis A. La hepatitis A es una virosis humana, para la que no hay tratamiento específico ni vacuna. La susceptibilidad del *Aotus* a la infección con el virus fue demostrada en el LCG (15). Posteriormente se han descrito infecciones experimentales en las que se demostró hepatitis histológicamente, y por la elevación de las transaminasas oxalacéticas y pirúvicas en la sangre. Se propuso a este mono como candidato a ser usado en futuras evaluaciones de vacunas contra la enfermedad (43).

Eschistosomiasis. Las Eschistosomiasis son enfermedades crónicas que producen sintomatología intestinal o urinaria, dependiendo de la localización del parásito.

Son enfermedades muy comunes en las zonas rurales de Africa, el Medio Oriente y Asia. Uno de los agentes, el *S. mansoni*, se encuentra en latinoamérica.

Monos nocturnos procedentes de Colombia han demostrado ser susceptibles a la infección experimental con los tres agentes de la enfermedad, y han sido utilizados para estudiar la patogenia de la misma (44).

Toxoplasmosis. En el LCG se demostró la susceptibilidad del mono nocturno al *Toxoplasma gondii*, que les produce infecciones fatales (45). Recientemente, en estudios efectuados en colaboración con el doctor J. Frenkel, hemos comprobado estas observaciones; ahora estamos proyectando experimentos para evaluar en ellos una cepa vacuna, que no es patógena para los ratones y que los protege contra exposiciones posteriores con cepas virulentas (46). Como estos monos son tan susceptibles a la enfermedad serán un modelo muy sensible para comprobar la avirulencia y la eficacia de la vacuna en primates.

SUMMARY

The Panamanian night monkey, *Aotus lemurinus lemurinus*, is one of 9 species in the genus. Captive *Aotus* have first to adapt themselves to laboratory conditions before being used in research. Breeding on a small scale has occurred.

Their main diseases are herpes systemic infections and, at GML, *Klebsiella* infections. Three syndromes — hypovolemic shock, diarrheal disease and weight loss

— are described. Some of the uses of *Aotus* are in research in Malaria, Herpesvirus, Leishmaniasis, Trachoma, Hepatitis A, Schistosomiasis and Toxoplasmosis.

AGRADECIMIENTOS

El mantenimiento de la colonia de monos *Aotus* no sería posible sin la ayuda dedicada de las Sras. Gloria de Cisneros y Paula de Fábrega, técnicas de laboratorio, y de los Sres. K. Thompson, R. De Gracia, H. Brown, O. Bostic, T. González, C. Marín y B. Zaldívar, que cuidan de los animales. El Sr. L. Powers dedicó muchos años a cuidarlos y recientemente se jubiló; la breve estadía del Sr. L. Scott fue especialmente útil en el cuidado de las crías. La Sra. Rosemary de León mecanografió pacientemente este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldman EA: Mammals of Panama. *Smithson Misc Coll* 69: 1-309, 1920
2. Méndez E: *Los Principales Mamíferos Silvestres de Panamá*, Panamá, Barceñas, 1970
3. Hershkovitz, P: Two new species of night monkeys, genus *Aotus* (Cebidae, Platyrrhini): a preliminary report on *Aotus* taxonomy. *Am J Primat* 4: 209-243, 1983
4. Daniel MD, Barahona H, Meléndez LV, Hunt RD, Sehgal P, Marshall B, Ingalls J, Forbes M: Prevention of fatal herpes infections in owl and marmoset monkeys by vaccination. *Fed Proc* 35:569, 1976
5. Bates HW: *The naturalist on the river Amazons*, Berkeley, University of California Press, 1962 (London, John Murray, 1863), p 394
6. Merrit Jr DA: Captive reproduction and husbandry of the douroucouli *Aotus trivirgatus* and the titi monkey *Callicebus* spp. *Int Zoo Yearbook* 20:52-59, 1980
7. Bone JP: Letter to the editor. *Lab Anim Care* 19: 873, 1969
8. Schmidt LH: Infections with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in the owl monkey-model systems for basic biological and chemotherapeutic studies. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 67: 446-474, 1973
9. Merrit Jr DA: The owl monkey, *Aotus trivirgatus*: husbandry, behavior and breeding. *Proc Natn Conf Am Ass Zool Parks Aquariums*: 107-123, 1976
10. Elliot MW, Sehgal PK, Chalifoux L: Management and breeding of *Aotus trivirgatus*. *Lab Anim Sci* 26: 1037-1040, 1976
11. Cicmanec JC, Campbell AK: Breeding the owl monkey (*Aotus trivirgatus*) in a laboratory environment. *Lab Anim Sci* 27: 512-517, 1977
12. Rieckmann KH, Mrema JEK, Marshall PH, Hafner DM: Breeding of *Aotus* monkeys for human malaria research. *Bull Pan Am Health Organ* 14: 251-257, 1980
13. Dixon AF: The owl monkey (*Aotus trivirgatus*), en *Reproduction in New World Primates*. *New Models in Medical Science*, ed por Hearn J, Lancaster, MTP Press, 1983
14. Hunt RD, Meléndez LV: Herpesvirus infections of non-human primates: a review. *Lab Anim Care* 19: 221-234, 1969
15. Le Due JW, Escajadillo A, Lemon SM: Hepatitis A virus among captive Panamanian owl monkeys. *Lancet* Dec 19/26: 1427 - 1428, 1981

16. Giles Jr RC, Hildebrandt PK, Tate C: *Klebsiella* air sacculitis in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). Lab Anim Sci 24: 610-616, 1974
17. Snyder SB, Lund JE, Bone J, Soave OA, Hirsch DC: A study of *Klebsiella* infections in owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). J Am Vet Med Assoc 157: 1935-1939, 1970
18. Benjamin SA, Lang CM: Acute pasterurellosis in owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). Lab Anim Sci 21:258-262, 1971