

Estudio Histológico en Embriones de Cobayo (*Cavia porcellus*) y su Utilidad como Modelo para la Comprensión del Desarrollo Embrionario Humano

Histological Study in Guinea Pig Embryos (*Cavia porcellus*) and its Usefulness as a Model for Understanding Human Embryonic Development

Luis Abarza-Morales¹; Franco Opazo¹; Paola Gajardo-Martínez² & Ignacio Roa²

ABARZA-MORALES, L.; OPAZO, F.; GAJARDO-MARTÍNEZ, P. & ROA, I. Estudio histológico en embriones de cobayo (*Cavia porcellus*) y su utilidad como modelo para la comprensión del desarrollo embrionario humano. *Int. J. Morphol.*, 42(1):21-27, 2024.

RESUMEN: El cobayo es un modelo animal ampliamente utilizado en la investigación biomédica debido a sus similitudes biológicas con los seres humanos. El objetivo de nuestro estudio es proporcionar sustento morfológico para utilizar preparados histológicos de embriones de cobayo como modelo de estudio para comprender los procesos del desarrollo embrionario humano. Nuestros resultados muestran que los embriones de cobayo presentan características morfológicas similares a las observadas en los embriones humanos, lo que sugiere que pueden utilizarse como un modelo efectivo para estudiar el desarrollo embrionario humano. Este hallazgo tiene importantes implicancias para la investigación y la docencia utilizando este modelo animal. Se analizaron preparados histológicos de embriones de cobayo teñidos con hematoxilina eosina, adquiridos por la Universidad Autónoma de Chile. Se tomaron microfotografías de preparados histológicos de cobayo en diferentes estadios del desarrollo y se seleccionaron las mejores imágenes para la descripción de estructuras y establecer estimados de la embriogénesis. Del análisis de los preparados se desprende que órganos como esófago, médula espinal y corazón presentan similitudes anatómicas e histológicas que hacen posible compararlas con el desarrollo embrionario humano y la edad de gestación en etapas tempranas. El uso de preparados de embriones de cobayo y su análisis desde un aspecto histológico resulta ser una estrategia metodológica factible debido a las similitudes en la embriogénesis de los mamíferos y las concordancias morfológicas con el desarrollo de los órganos entre humanos y roedores. Esto permite implementar este modelo animal como una herramienta para comprender el desarrollo embrionario humano.

PALABRAS CLAVE: Desarrollo embrionario; histología; *Cavia porcellus*.

INTRODUCCIÓN

El uso de modelos animales en la experimentación con fines biomédicos ha permitido profundizar en el conocimiento y comprensión de los órganos y sistemas que componen al ser humano (Council for International Organization of Medical Sciences & The International Council for Laboratory Animal Science, 1985). Durante más de 50 años los modelos animales basados en roedores han sido fundamentales para el estudio del desarrollo de los mamíferos por ejemplo, el desarrollo del sistema nervioso, cardiovascular e inmunológico entre otros (Dobbing & Sands, 1970; Godlewski *et al.*, 1997; Zorn & Wells, 2009; Xue *et al.*, 2013).

El cobayo, *Cavia porcellus* es un mamífero roedor que habita una amplia zona de la cordillera andina, corresponde al orden Rodentia, suborden Hystricomorpha, familia Caviidae y género *Cavia* (Zapata *et al.*, 2009). Morfológicamente es de cuerpo alargado y cubierto de pelos desde que nacen. Estos animales se diferencian en distintos tipos y variedades de acuerdo a su conformación, forma, longitud y colores del pelaje. Esta especie ha sido utilizada frecuentemente como animal de experimentación, con un peak en los años 60, sin embargo, las descripciones histológicas de este animal en estado embrionario son aún un campo de investigación poco explorado (Viana *et al.*, 2019).

¹ Facultad de Ciencias de la Salud. Integrante grupo Mexpa, Universidad Autónoma de Chile, sede Talca, Talca, Chile.

² Depto. de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.

En la actualidad se prefieren otras especies de roedores, los cuales incluso han sido modificados genéticamente para enfermedades específicas, tales como el ratón (*Mus musculus*) y la rata (*Rattus norvegicus* domestica) (Benavides & Guénet, 2003). En este sentido los estadios de desarrollo de los embriones de cobayo se podrían comparar con los del ratón que han sido ampliamente documentados (Savolainen *et al.*, 2009), e incluso con embriones humanos, como son los estadios de Carnegie (Sterba, 1995; O’Rahilly & Müller, 2010; Gómez-Gómez *et al.*, 2012; Butler & Juurlink, 2018).

El cobayo presenta similitudes importantes con el ser humano en relación al desarrollo embrionario y sus anexos (Harman & Prickett, 1932), el ciclo reproductivo y anatomía de órganos (Godlewski *et al.*, 1997; Barbino *et al.*, 2011), lo que posibilita el estudio de estos y su utilidad en la enseñanza de la anatomía macroscópica y microscópica (Cooper & Schiller, 1975; Bellinger *et al.*, 2015). Adicionalmente la diferenciación sexual de los genitales externos de cobayo y el cierre uretral, son similares a la formación de la uretra tubular humana (Wang *et al.*, 2018), sumado a la motilidad embrionaria temprana, características que lo convierten en un buen candidato para ser utilizado como modelo animal en el estudio comparado con seres humanos (Felt *et al.*, 2012).

Contar con modelos confiables para el análisis histológico comparativo, como el modelo animal de cobayo, representa una excelente oportunidad para el aprendizaje de la histoembriología, más aún dadas las limitaciones éticas de utilizar muestras de origen humano y la necesidad de visualizar el desarrollo embrionario y los

tejidos de forma práctica. Por otra parte, muchos estudiantes de Ciencias de la Salud encuentran esta disciplina desafiante, por lo que es fundamental desarrollar habilidades de análisis histológico que les permitan integrar conceptos y desarrollar competencias diagnósticas, pensamiento científico y capacidad investigativa (Matos *et al.*, 2018).

Finalmente, en la actualidad las microfotografías de los órganos se adaptan perfectamente a las Tecnologías de la Información y Comunicación (TICs), lo que permite que se puedan utilizar en el aula, ya sea de manera presencial y/o remota (Gamboa, 2015). El objetivo así fue realizar la comparación entre la embriogénesis del cobayo y ser humano.

MATERIAL Y MÉTODO

Para el presente estudio descriptivo no experimental se utilizó un set de 10 muestras histológicas de embriones de *Cavia porcellus* pertenecientes a la colección del Laboratorio de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Chile, teñidos con hematoxilina-eosina, dichas muestras se encuentran en diferentes fases del desarrollo intrauterino (no documentadas).

Para la observación y estudio de los preparados se utilizó un microscopio óptico, trinocular modelo Axio (Zeiss®, Germany) y con cámara incorporada modelo Axio Cam ERc5s (Zeiss®, Germany). Se tomaron microfotografías con distintos aumentos y se seleccionaron aquellas capturas con imágenes claras y detalladas que permitieran realizar una descripción del estado del desarrollo de diversos órganos, tales como esófago, tráquea, médula espinal y corazón.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Histológicamente, en el embrión de cobayo se logra identificar órganos en distintos estadios del desarrollo, los cuales se describen a continuación:

Esófago. El esófago se presenta como una víscera hueca con forma tubular que se extiende desde la faringe por cefálico hasta conectar con el estómago en dirección caudal, se encuentra localizado por dorsal respecto a la tráquea dentro del tórax. Cuando ya se ha separado de ésta por el tabique traqueoesofágico, presenta un lumen estrecho, incluso obstruido transitoriamente, y una pared engrosada (Fig. 1). Es posible distinguir un epitelio estratificado cúbico, caracterizado por la forma redondeada de los núcleos de las células superficiales, rodeado por varias capas de células de aspecto mesenquimático y dispuestas de manera concéntrica. Las tunicas que confor-

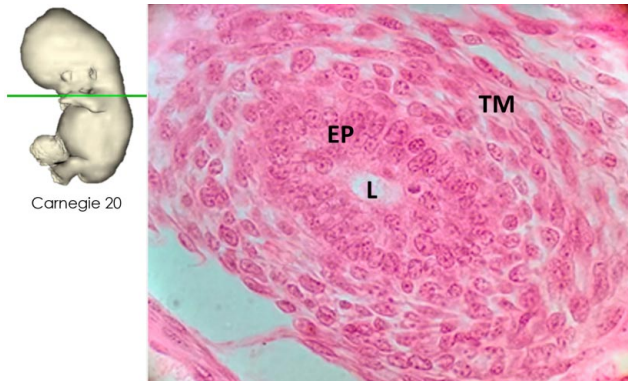


Fig. 1. Corte transversal de Esófago de Cobayo [100x] [HE]. Se puede advertir el esófago de morfología tubular que cuenta con un epitelio estratificado (EP), que rodea al lumen (L) mientras que el tejido exterior no está completamente diferenciado, sin embargo ya se observan células musculares de aspecto fusiforme (células musculares lisas), y de aspecto mesenquimático (TM). Por sus características posiblemente estadio Carnegie 20 lo que equivale a las 7 semanas en un embrión humano.

man el esófago definitivo aún no se encuentran del todo diferenciadas, aunque se distinguen células fusiformes tal como son las fibras musculares lisas. Características similares a las presentadas en el embrión humano entre la sexta y séptima semana del desarrollo (Carlson, 2019).

Con respecto a lo encontrado en la Figura 2, que se encuentra situada en la región del mediastino, evidenciándose la tráquea hacia ventral mientras que el esófago hacia dorsal. La diferencia entre ambos, además de su localización, es la amplitud del lumen y el epitelio que lo reviste; en la tráquea ya se distingue un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado mientras que en el esófago es estratificado cúbico. Las tunicas que conforman ambas estructuras aún no están definidas y presentan aspecto mesenquimatoso. Se destaca además, la presencia de tejido nervioso lateral a ambas estructuras que identificamos como el plexo nervioso conformado por el nervio vago en torno al esófago, hallazgos homologables a la octava semana de desarrollo embrionario humano (Carlson, 2019).

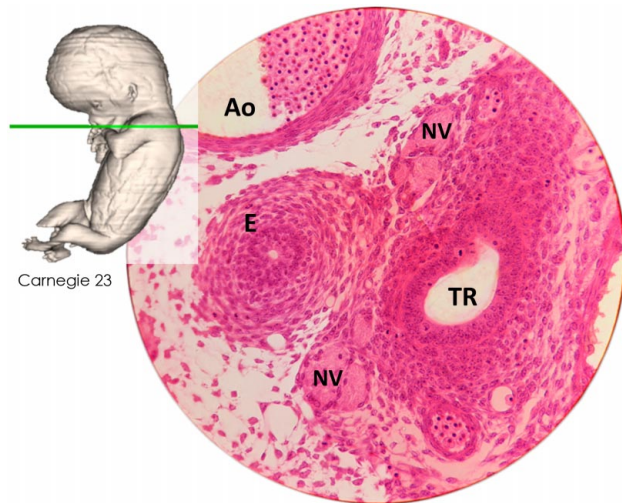


Fig. 2. Corte transversal de esófago y tráquea de Cobayo [10x] [HE]. Este corte permite apreciar la relación ventral de la tráquea (TR) respecto al esófago (E) que se mantiene dorsal, mientras que justo por detrás de ambas estructuras tubulares se encuentra una gran estructura vascular, la aorta dorsal (Ao). Respecto a los cortes previos se observa una diferenciación del epitelio y los tejidos que recubren el esófago. Adicionalmente en torno al esófago comienza a desarrollarse el plexo esofágico conformado por el nervio vago (NV). Por sus características corresponde al estadio Carnegie 23 lo que equivale a las 8 semanas en un embrión humano.

En preparados que muestran etapas más avanzadas del desarrollo (Fig. 3), el esófago presenta características similares a las de un esófago de un adulto. El lumen de aspecto “estrellado”, es mucho más amplio y el epitelio de la mucosa, es ahora estratificado plano. La túnica submucosa está representada por tejido conectivo de as-

pecto laxo, la túnica muscular se encuentra diferenciada en una capa interna de células musculares lisas dispuestas en sentido concéntrico y en una capa externa de células en disposición longitudinal. Externamente encontramos la túnica adventicia que está constituida por tejido conectivo fibrilar laxo. En un feto humano, esto corresponde a alrededor del cuarto mes, ya es posible distinguir un esófago con las características descritas, en particular por la diferenciación del epitelio estratificado plano o escamoso (Carlson, 2019).

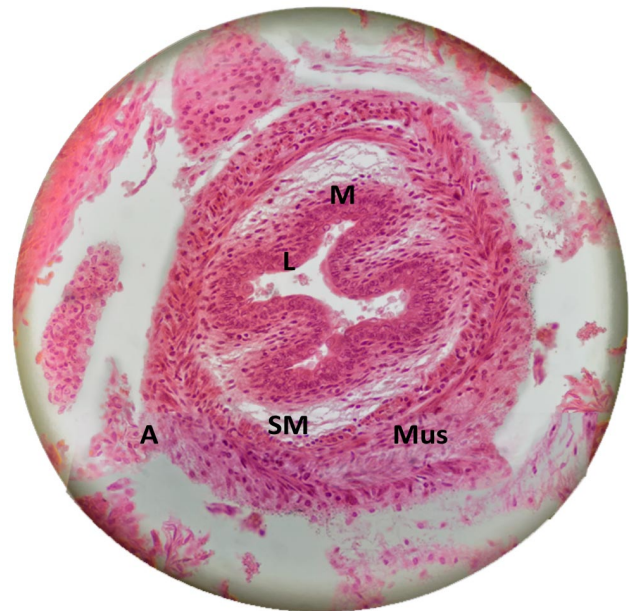


Fig. 3. Corte transversal de esófago de Cobayo [40x] [HE]. En este corte es posible apreciar como a medida que avanza el desarrollo ya es posible diferenciar las tunicas del esófago mejor diferenciado donde identificamos una mucosa (M), submucosa (SM), muscular (Mus) y adventicia (A). También es posible notar diferencias morfológicas con los cortes anteriores como el lumen (L) es mucho más amplio plegado sus tunicas de la forma característica de las vísceras huecas ya desarrolladas. Por sus características corresponde a las 17 semanas en un embrión humano.

Médula espinal. La Figura 4 muestra detalles de la médula espinal en desarrollo. En esta se observa una porción de médula espinal en corte transversal con 3 capas bien diferenciadas. En primer lugar, se encuentra el canal central de la médula, espacio donde hay líquido cerebro espinal producido por el epitelio ependimario y por los plexos coroideos. En la capa ependimaria, destacan los ependimocitos, células de tipo glial, que tienen forma cúbica a cilíndricas constituyendo un epitelio simple. Los ependimocitos poseen cilios en su margen apical y se apoyan directamente sobre el tejido nervioso, ya que este epitelio carece de lámina basal, excepto cuando cubren los plexos coroideos. En el costado superior derecho de la fo-

tografía, se visualizan células endimarias en mitosis. A continuación, la porción más desarrollada de la médula espinal en formación es la capa intermedia o del manto (CI), donde se observan numerosos neuroblastos (Nb), cuyos somas en conjunto formarán más tarde la sustancia gris; es posible identificarlos tempranamente porque dentro de cada núcleo se encuentra un nucléolo prominente.

Finalmente, la capa marginal (CM), localizada externamente, es el lugar donde se encuentran las prolongaciones axónicas en desarrollo. Esta capa marginal dará origen a la sustancia blanca definitiva. Externamente se observan leptomeninges (Lm) como son la piamadre y aracnoides que podemos diferenciar sólo por la ubicación que adoptan las células, por lo tanto, concluimos que el estadio del desarrollo en el caso humano correspondería a la octava semana (Fitzgerald & Fitzgerald, 1997).

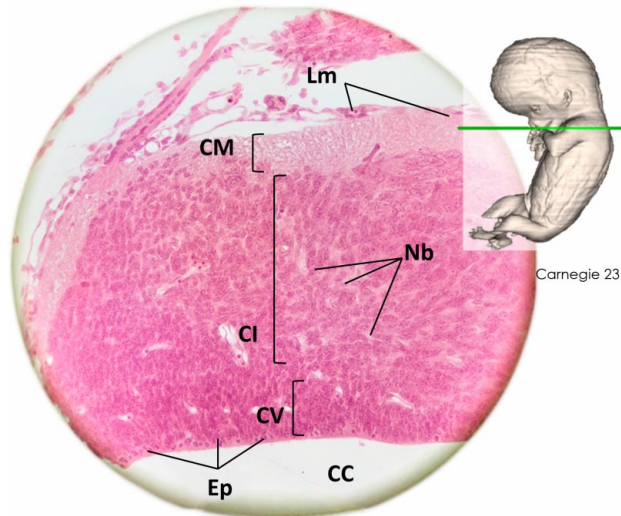


Fig. 4. Corte transversal médula espinal de Cobayo [40x] [HE]. En esta fotografía se visualiza una vista parcial de médula espinal en estadio temprano del desarrollo donde se distingue el canal central de la médula (CC), capa ventricular (CV), capa intermedia (CI), capa marginal (CM), neuroblastos (Nb), glioblastos (Gb), ependimocitos (Ep) y leptomeninges (Lm). Por sus características corresponde al estadio Carnegie 23 lo que equivale a las 8 semanas en un embrión humano.

En la Figura 5. se pueden apreciar restos de notocorda (N), rodeada por células del esclerótomo, este es uno de los primeros cambios que se evidencian en el somito para constituir el proceso de formación del cuerpo de la vértebra, perdiendo sus adherencias y tomando una forma mesenquimatoso que luego se diferenciará en cartílago y hueso. En el embrión de cobayo más desarrollado, la médula espinal ya posee la estructura característica de los cordados, es decir, sustancia gris (SG) en el centro con una forma de “mariposa”, en donde se distinguen las astas

dorsales o sensitivas (AD) y las astas ventrales o motoras (AV), rodeadas por sustancia blanca (SB). En el centro se localiza el canal central o conducto endimario (CC) y por fuera, las meninges (Me), que ya se encuentran definidas, siendo la duramadre la meninge más externa y engrosada. Lateral a la médula espinal se localizan dos ganglios espinales (GE), conformados por la agrupación cuerpos de neuronas de forma globosa rodeados por una cápsula de tejido conectivo denso irregular (Sadler, 2019).

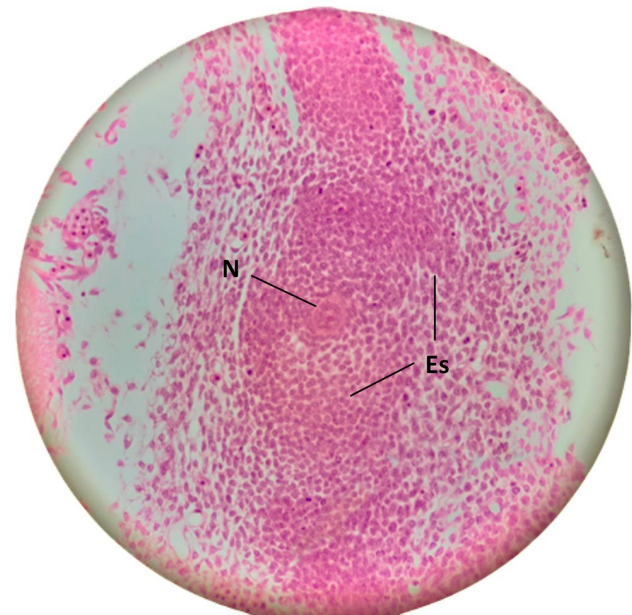


Fig. 5. Corte transversal de cuerpo vertebral de Cobayo en formación [40x] [HE]. Se observa remanente de notocorda (N) que formará el futuro núcleo pulposos presente en los discos intervertebrales; estos restos se encuentran rodeados por gran cantidad de células del esclerótomo (Es).

Corazón. El corazón se encuentra rodeado por la cavidad pericárdica, donde los ventrículos se presentan bien definidos y con gran cantidad de eritrocitos todavía inmaduros debido a la presencia de núcleos en su interior, (originados a partir de la primera onda hematopoyética en el saco vitelino) y atrios aún comunicados, además de no observarse la presencia del septum primum. En el centro del corazón, se aprecia la almohadilla endocárdica que participará luego en la tabicación definitiva del corazón y la formación del aparato valvar, concordante con la quinta a sexta semana de desarrollo humano (Hamilton & Mossman, 1975). En la región superior de la imagen se observan grandes vasos sanguíneos como las venas cardinales comunes derecha e izquierda, aorta dorsal y en relación a ellas la presencia de estructuras tales como el esófago y tráquea. El hígado aparece por inferior justo bajo el diafragma (Fig. 6).

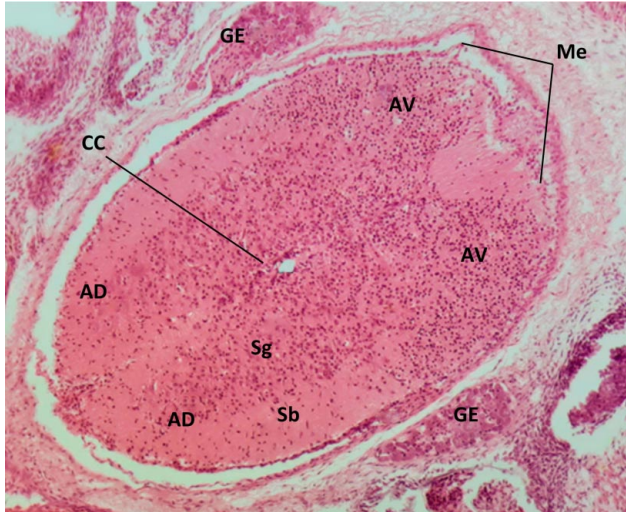


Fig. 6. Corte transversal de médula espinal de Cobayo [40x] [HE]. En esta fotografía se distinguen perfectamente la sustancia gris (Sg), sustancia blanca (Sb), astas dorsales (AD), astas ventrales (AV), canal central de la médula (CC), meninges (Me) y ganglio espinal (GE).

En la Figura 7, en corte coronal, es posible observar tres cavidades: el atrio derecho (AD) y los dos ventrículos, derecho (VD), con paredes más delgadas que el izquierdo (VI). Presentan músculo pectíneo y trabéculas y el desarrollo inicial de músculos pectinados a nivel del atrio. El septum interventricular (Siv) separa ambas cámaras. En la región superior derecha de la imagen se encuentra una valva arterial semilunar que corresponde a la valva aórtica (VAo). Comparando el estadio de desarrollo humano, esta imagen corresponde a finales de la quinta e inicios de la sexta semana ya que se evidencia la formación de la valva semilunar (Carlson, 2019).

La Figura 8 muestra un acercamiento de la pared ventricular en donde se observan células musculares cilíndricas y ramificadas, con núcleos alargados y de forma elíptica cuyo eje mayor está orientado según el eje mayor de cada fibra. El miocardio forma una trama tipo anastomosis que le permite funcionar como un todo, al unísono, como si fuera un sincicio funcional. Con este tipo de aumento y coloración se hace difícil visualizar estriaciones transversales y discos intercalares.

Finalmente, en la microfotografía de la Figura 9 que corresponde a un aumento digital de los pequeños vasos de la Figura 8, se observan dos pequeños vasos sanguíneos que corresponden a una vénula (v) y capilar (c), con eritrocitos nucleados, inmaduros (e) que en el humano se presentarían por un tiempo muy breve a partir de la 3ra semana y posteriormente serán reemplazados por eritrocitos no nucleados desde la semana 5 procedentes

del hígado. Solo se observa una transición de estas células por un periodo muy breve alrededor de la séptima semana. La presencia de eritrocitos nucleados en el desarrollo inicial del embrión, contribuirían a la sobrevivencia del embrión en el periodo de organogénesis Estas estructuras

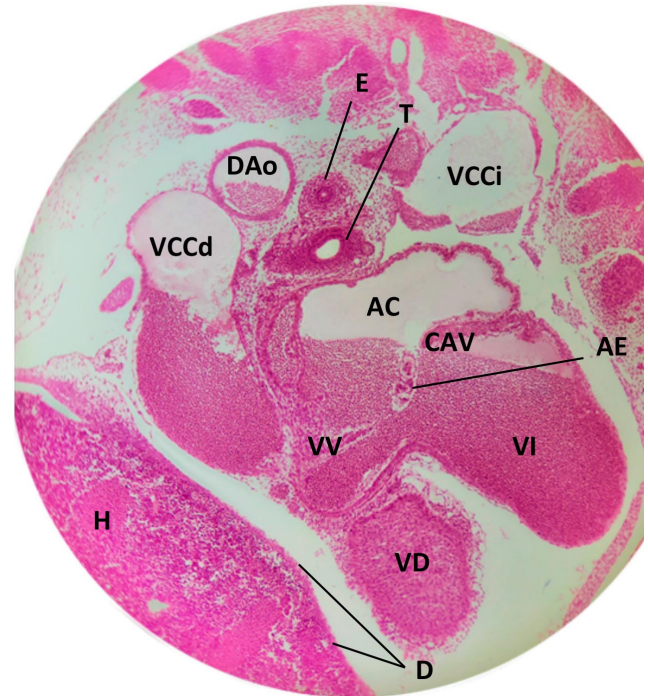


Fig. 7. Corte transversal de corazón de Cobayo [10x] [HE]. En este corte se puede distinguir un corazón con tres cámaras que en su centro contiene la almohadilla endocárdica (AE), mientras que por sobre los ventrículos tiene un atrio común (AC), justo por debajo un ventrículo izquierdo (VI), ventrículo derecho (VD) separando este último se encuentra la válvula venosa (VV). También se logran identificar estructuras vecinas tales como: tráquea (T), vena cardinal común derecha (VCCd), vena cardinal común izquierda (VCCi); el esófago (E); la aorta dorsal (AoD); el diafragma (D) y justo inferior el hígado (H).

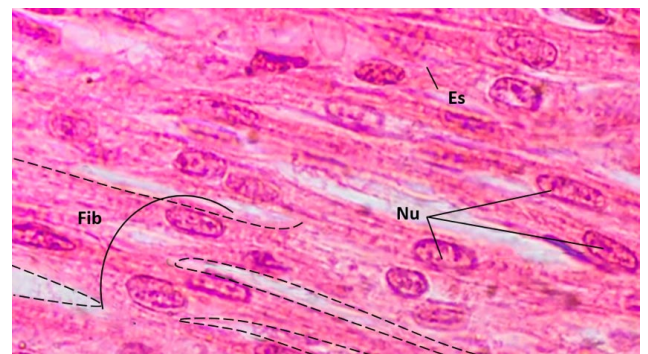


Fig. 8. Acercamiento de corte coronal de corazón de Cobayo [100x] [HE]. Se observa una porción de la pared ventricular del músculo cardiaco. Se demarca el diámetro y la forma ramificada de la fibra muscular (Fib). Nótese la presencia de núcleos (Nu) y estriaciones transversales (Es).

vasculares diminutas son indispensables para llevar los nutrientes hacia los tejidos en diferenciación y crecimiento, como también para retirar los desechos metabólicos que se generan a nivel tisular.

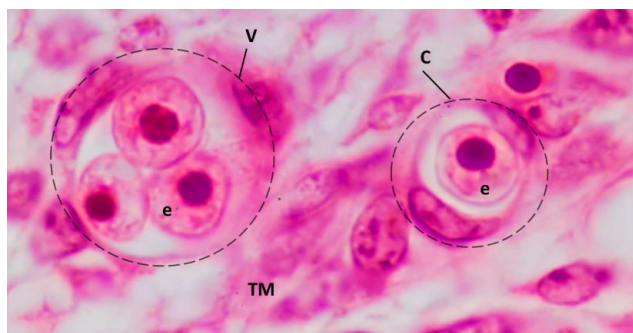


Fig. 9. Aumento de microfotografía de Cobayo [100x] [HE]. Vénula (V) y capilar sanguíneo (C) con eritrocitos nucleados inmaduros (e), rodeados por tejido mesenquimático (TM). (100X)

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestra investigación evidencian que la descripción histológica de preparados de embriones de cobayo es una herramienta efectiva para integrar los contenidos teóricos de embriología humana, mediante procesos cognitivos como la identificación, análisis, rotulación y secuenciación de tipos celulares, tejidos y órganos en desarrollo. Esta herramienta se relaciona con contenidos de otras disciplinas, como anatomía, biología celular e histología. Además, órganos como el esófago, corazón y médula espinal presentan un desarrollo embrionario comparable al del ser humano, lo que lo convierte en un modelo útil de estudio.

En el marco de nuestra investigación, se aprovecharon de manera óptima los escasos preparados histológicos de embriones de cobayo utilizados en la docencia de pregrado de nuestra universidad. Una ventaja considerable desde el punto de vista bioético reside en que no fue necesario llevar a cabo la manipulación ni el sacrificio de ejemplares de cobayo para la obtención de las muestras, en contraste con la práctica habitual de procesar embriones obtenidos de hembras gestantes, lo cual implica el sacrificio de estas últimas.

Se reconoce que existen diversos modelos animales utilizados para el estudio de la embriología, entre ellos el erizo de mar, el pez cebra, la rana, el pollo y el ratón, entre otros. Sin embargo, algunos de estos modelos se encuentran más alejados filogenéticamente y presentan procesos y estructuras significativamente diferentes al intentar homologarlos con el ser humano. En este sentido, el uso de preparados de embriones de cobayo se presenta

como una opción conveniente, debido a que se trata de un mamífero que guarda mayor similitud con el desarrollo de embriones humanos.

El aporte de nuestra investigación radica en la escasa evidencia de estudios histológicos en embriones de cobayo, lo cual hace que los órganos descritos, en esta ocasión, como esófago, tráquea, corazón y médula espinal, constituyan una referencia importante para la comparación con el desarrollo embriológico humano. Como limitaciones de nuestro estudio se relacionan con la escasa disponibilidad de preparados y la alta frecuencia de artefactos que impidieron más y mejores microfotografías.

ABARZA-MORALES, L.; OPAZO, F.; GAJARDO-MARTÍNEZ, P. & ROA, I. Histological study in guinea pig embryos (*Cavia porcellus*) and its usefulness as a model for understanding human embryonic development. *Int. J. Morphol.*, 42(1):21-27, 2024.

SUMMARY: The guinea pig is an animal model widely used in biomedical research due to its biological similarities with humans. The objective of our study is to provide morphological support to use histological preparations of guinea pig embryos as a study model to understand the processes of human embryonic development. Our results show that guinea pig embryos present morphological characteristics similar to those observed in human embryos, suggesting that they can be used as an effective model to study human embryonic development. This finding has important implications for research and teaching using this animal model. Histological preparations of guinea pig embryos stained with hematoxylin eosin, acquired by the Autonomous University of Chile, were analyzed. Photomicrographs of histological preparations of guinea pigs at different stages of development were taken and the best images were selected to describe structures and establish estimates of embryogenesis. From the analysis of the preparations it is clear that organs such as the esophagus, spinal cord and heart present anatomical and histological similarities that make it possible to compare them with human embryonic development and gestation age in early stages. The use of guinea pig embryo preparations and their analysis from a histological aspect turns out to be a feasible methodological strategy due to the similarities in mammalian embryogenesis and the morphological concordances with the development of organs between humans and rodents. This allows this animal model to be implemented as a tool to understand human embryonic development.

KEY WORDS: Embryonic development; Histology; *Cavia porcellus*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbino, M. T.; Oliveira, C. M.; Fonseca, E. T.; Favaron, P. O.; Rodrigues, M. N. & Miglino, M. A. Anatomia do fígado de fetos de Guinéa pig em final de gestação (*Cavia porcellus* [Linnaeus, 1758]). *Biotemas*, 24(3):97-103, 2011.

- Bellinger, S. A.; Lucas, D. & Kleven, G. A. An ecologically relevant guinea pig model of fetal behavior. *Behav. Brain Res.*, 283:175-83, 2015.
- Benavides, F. J. & Guénet, J. L. *Manual de Genética de Roedores de Laboratorio: Principios Básicos y Aplicaciones*. Barcelona, Universidad de Alcalá, 2003.
- Butler, H. & Juurlink, B. H. J. *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos*. Boca Ratón, CRC Press, 2018.
- Carlson, B. M. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 6a ed. Amsterdam, Elsevier, 2019.
- Cooper, G. & Schiller, A. L. *Anatomy of the Guinea Pig*. Cambridge, Harvard University Press, 1975.
- Council for International Organization of Medical Sciences & The International Council for Laboratory Animal Science. *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*. Ginebra, CIOMS, 1985.
- Dobbing, J. & Sands, J. Growth and development of the brain and spinal cord of the guinea pig. *Brain Res.*, 17(1):115-23, 1970.
- Felt, R. H. M.; Mulder, E. J. H.; Lüchinger, A. B.; van Kan, C. M.; Taverne, M. A. M. & de Vries, J. I. P. Spontaneous cyclic embryonic movements in humans and guinea pigs. *Dev. Neurobiol.*, 72(8):1133-9, 2012.
- Fitzgerald, M. J. T. & Fitzgerald, M. *Embriología Humana*. Ciudad de México, El Manual Moderno, 1997.
- Gamboa, L. L. F. Elaboración de material histológico didáctico en embriología con embriones de rata. *Morfología*, 7(2):10-28 2015.
- Godlewski, G.; Gaubert-Cristol, R.; Rouy, S. & Prudhomme, M. Liver development in the rat and in man during the embryonic period (Carnegie stages 11-23). *Microsc. Res. Tech.*, 39(4):314-27, 1997.
- Gómez-Gómez, M.; Danglot-Banck, C.; Santamaría-Díaz, H. & Riera-Kinke, C. Desarrollo embriológico y evolución anatomofisiológica del corazón (Segunda parte). *Rev. Mex. Pediatr.*, 79(3):144-50, 2012.
- Hamilton, W. J. & Mossman, H. W. *Embriología Humana, Desarrollo prenatal de la forma y la función*. 4a ed. Buenos Aires, Intermédica, 1975.
- Harman, M. T. & Prickett, M. The development of the external form of the guinea-pig (*Cavia cobaya*) between the ages of eleven days and twenty days of gestation. *Am. J. Anat.*, 49(3):351-78, 1932.
- Matos R. A.; Concepción, O. T.; Fernández, L. A.; Fernández C. R. R. & Arias, P. D. E. Fundamentos pedagógicos y didácticos de la enseñanza de las técnicas histológicas básicas en la formación de posgrado. *Educ. Med. Sup.*, 32(1):185-95, 2018.
- O'Rahilly, R. & Müller, F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*, 192(2):73-84, 2010.
- Sadler, T. W. *Langman's Embriología médica*. 14ª ed. Filadelfia, Wolters Kluwer, 2019.
- Savolainen, S. M.; Foley, J. F. & Elmore, S. A. Histology atlas of the developing mouse heart with emphasis on E11.5 to E18.5. *Toxicol. Pathol.*, 37(4):395-414, 2009.
- Sterba, O. Staging and ageing of mammalian embryos and fetuses. *Acta Vet. Brno.*, 64(1):83-9, 1995.
- Viana, D. C.; Dos Santos, A. C.; Silva, F. M. O.; Favaron, P. O.; Alcántara, D.; Assis-Neto, A. C. & Miglino, M. A. Skin development in 14 to 60-day-old guinea pig fetus. *Int. J. Morphol.*, 37(2):416-22, 2019.
- Wang, S.; Shi, M.; Zhu, D.; Mathews, R. & Zheng, Z. External genital development, urethra formation, and hypospadias induction in guinea pig: a double zipper model for human urethral development. *Urology*, 113:179-86, 2018.
- Xue, L.; Cai, J. Y.; Ma, J.; Huang, Z.; Guo, M. X.; Fu, L. Z.; Shi, Y. B. & Li, W. X. Global expression profiling reveals genetic programs underlying the developmental divergence between mouse and human embryogenesis. *BMC Genomics*, 14:568, 2013.
- Zapata, B. J. L.; del Sol, M. & Vásquez, B. Renal stereology in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Int. J. Morphol.*, 27(2):419-24, 2009.
- Zorn, A. M. & Wells, J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 25(1):221-51, 2009.

Dirección de correspondencia:

Dr. Ignacio Roa
Unidad de Morfología
Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Talca
Av. Lircay s/n
Talca
CHILE

E-mail: iroa@utalca.cl