

EL ANIMAL COMO SUJETO EXPERIMENTAL

ASPECTOS TÉCNICOS Y ÉTICOS



Carmen Alicia Cardozo de Martínez • Afife Mrad de Osorio
Constanza Martínez C. • Eduardo Rodríguez Yunta
Fernando Lolas Stepke

Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB)
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo
Universidad de Chile

EL ANIMAL COMO SUJETO EXPERIMENTAL. ASPECTOS TÉCNICOS Y ÉTICOS

© CIEB, Universidad de Chile
Primera edición, marzo de 2007

<http://www.uchile.cl/bioetica/>
e-mail: c-bio@uchile.cl

Registro de Propiedad Intelectual N°
ISBN:

Diseño y diagramación: Fabiola Hurtado Céspedes

Impreso: Andros Impresores.
Impreso en Chile

Ninguna parte de esta publicación, incluyendo el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida por medio alguno, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o fotocopia, sin autorización previa el editor.

EL ANIMAL COMO SUJETO EXPERIMENTAL ASPECTOS TÉCNICOS Y ÉTICOS

Carmen Alicia Cardozo de Martínez • Afife Mrad de Osorio
Constanza Martínez C. • Eduardo Rodríguez Yunta
Fernando Lolas Stepke

Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB)
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo
Universidad de Chile

ÍNDICE

AUTORES	11
INTRODUCCIÓN	
La investigación con animales: una bioética para la ciencia de fronteras	13
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO	21
El animal experimental como reactivo biológico	21
Aspectos que modulan, regulan e influyen en la experimentación y en el bienestar del modelo animal	22
Control sanitario e higiene	23
Clasificación y características de las barreras	29
Lista de barreras sanitarias	31
Genética y control genético	32
Tipos genéticos	33
<i>Colonias exocriadas</i>	34
<i>Cepas endocriadas</i>	35
<i>Híbridos</i>	35
<i>Colonias parcialmente endocriadas</i>	36
<i>Cepas endocriadas apareadas al azar</i>	36
<i>Cepas endocriadas recombinantes</i>	36
<i>Mutantes</i>	36
<i>Cepas congénicas</i>	37
<i>Cepas coisogénicas</i>	37
<i>Subcepas y desviación genética</i>	37
Métodos de apareamiento	38
Control genético	38
Banco de embriones	39
Elección del modelo genético	40
Nomenclatura	41
<i>Fuentes de animales definidos</i>	42
<i>Centros de referencia genética</i>	42

Monitoreo genético	43
Salas de animales	44
<i>Recepción</i>	45
<i>Cuarentena y acondicionamiento</i>	46
<i>Áreas de producción y mantenimiento de animales</i>	46
<i>Área para procedimientos</i>	46
<i>Área de cirugía</i>	47
<i>Área de recuperación</i>	47
<i>Ambiente</i>	47
<i>Alojamiento</i>	48
<i>Recomendaciones de espacio</i>	49
<i>Temperatura y humedad</i>	51
<i>Ventilación</i>	53
<i>Iluminación</i>	55
<i>Ruido</i>	56
<i>Alimentación</i>	57
<i>Agua</i>	59
<i>Cama</i>	59
<i>Jaulas</i>	61
Factores ambientales y genéticos que regulan al animal de experimentación (compendio)	63
Especies más utilizadas en experimentación biomédica	64
2. ASPECTOS EN EL MANEJO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION	67
Animales de experimentación y desarrollo biotecnológico	67
Recomendaciones para el tratamiento de los animales experimentales	69
El bienestar del animal como requisito de calidad	69
3. ANESTESIA, ANALGESIA Y EUTANASIA	73
Anestesia	73
Analgesia	73
Eutanasia	73
Punto final	83

4. ALTERNATIVAS AL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO	85
¿Qué son los métodos alternativos?	86
Las tres R de Russell y Burch	86
El principio de las tres R como expresión de virtudes y valores	91
5. LOS ANIMALES DE LABORATORIO COMO MODELOS PARA ENFERMEDADES HUMANAS	93
Uso de transgénicos como modelos animales	95
Animales genéticamente modificados con el propósito de generar biofarmacias	98
Uso de animales como modelos para probar vacunas	99
Uso de animales como modelos para pruebas de toxicidad	100
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	102
Estatuto moral de los animales	104
Los animales: seres sintientes	107
La investigación con animales como modelos de enfermedades humanas	111
Modificaciones genéticas	113
Principios éticos	115
Principios éticos básicos de la experimentación animal como reactivo biológico	116
Principios de ética de la experimentación animal, adoptados en Talloires (1979)	117
Principios éticos del CCAC	117
Principios éticos internacionales Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) para investigación biomédica con animales	119
Principios del gobierno de Estados Unidos de América para la utilización y cuidado de los animales vertebrados usados en la investigación científica, las pruebas de laboratorio y la enseñanza	120
Dilemas éticos	123
Los animales, ¿tienen derechos?	128

7. COMITÉS INSTITUCIONALES PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES	133
Características	133
Protocolo para el cuidado y uso de los animales	136
8. LA SITUACIÓN LATINOAMERICANA EN LA INVESTIGACIÓN CON ANIMALES EXPERIMENTALES	139
ANEXOS	145
FORMULARIO PARA LA EVALUACIÓN DE PROYECTOS QUE INVOLUCRAN ANIMALES DE LABORATORIO	145
I. REGULACIONES	149
II. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE DIFERENTES ESPECIES ANIMALES	165
III. DOSIS DE ANESTÉSICOS UTILIZADAS EN ROEDORES Y CONEJOS	166
IV. DATOS DE CRÍA Y REPRODUCCIÓN	167
V. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS Y NUTRICIONALES	168
RECOMENDACIONES PARA EUTANASIA	169
VI. BIBLIOGRAFÍA	171
Alternativas	171
Anestesia y dolor	172
Bienestar animal	174
Bioseguridad	175
Cirugía	177
Cuidado y manejo de los animales de laboratorio	178
Diseño experimental y tamaño de la muestra	181
Diseño y construcción de instalaciones para animales	182
Educación profesional y técnica	184
Ética	185
Eutanasia	186
Farmacología y terapéutica	187
Genética y nomenclatura	188
Modelos animales	189

Nutrición	190
Parasitología	193
Patología y patología clínica	193
Recursos	195
Referencias generales	195
Tipos de animales	196
Anfibios, reptiles, y peces	196
Animales silvestres, exóticos y de zoológico	197
Animales de granja	198
Aves	200
Perros y gatos	201
Primates no-humanos	201
Roedores y conejos	203
Otros animales	206
VII. PUBLICACIONES PERIÓDICAS	207
VIII. SELECCIÓN DE ORGANIZACIONES RELACIONADAS CON LA CIENCIA DE ANIMALES DE LABORATORIO	211
IX. GLOSARIO	217
AGRADECIMIENTOS	227

AUTORES

Carmen Alicia Cardozo de Martínez: Odontóloga Universidad Javeriana, Magíster en Periodoncia Universidad Nacional. Profesora Asociada Facultad de Odontología, Investigadora principal Grupo Reactivos Biológicos Instituto de Biotecnología, Coordinadora Red de Bioética Universidad Nacional de Colombia, Bogotá Colombia, Programa Internacional de Posgrado en Ética en Investigación Biomédica y Psicosocial Grant # 1R25TW06056-01, *Fogarty International Center* (FYC) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos.

Afife Mrad de Osorio: Química Farmacéutica Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Ciencia y Tecnología de Animales Experimentales, Escuela Paulista de Medicina, São Paulo Brasil, Profesora Honoraria Universidad Nacional de Colombia. Investigadora Grupo Reactivos Biológicos Instituto de Biotecnología.

Constanza Martínez C.: Odontóloga Universidad Nacional de Colombia, Magíster en Bioquímica Universidad Nacional. Certificación Auditora de la Calidad en laboratorios de investigación, estudiante doctorado en Biología Molecular, Celular y Neurociencias Universidad de Chile, Investigadora Grupo Reactivos Biológicos Instituto de Biotecnología.

Eduardo Rodríguez Yunta: Doctor en Biología Celular y Molecular. Master en Teología, especialidad Ética. España. Coordinador del Programa de Formación Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial, Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética, Universidad de Chile.

Fernando Lolas Stepke: Médico Psiquiatra. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Académico de Número

de la Academia Chilena de la Lengua y Académico Correspondiente de la Real Academia Española. Profesor Visitante en universidades de América Latina, Norteamérica y Europa. Director del Programa de Bioética OPS/OMS y del Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La investigación con animales: una bioética para la ciencia de fronteras

El método experimental y el conocimiento

Las ciencias experimentales deben su desarrollo a numerosos supuestos culturales. Entre ellos, las nociones de realidad, verdad y experiencia han sufrido avatares históricos que tipifican épocas y estilos del pensamiento científico. Tal vez lo que más caracteriza a la ciencia occidental sea la idea del método como un camino privilegiado para arribar a certidumbres. Lo que la modernidad introduce, especialmente desde el *Novum Organum*, no es sólo la posibilidad de que la razón, como facultad humana, permita conocer y eventualmente dominar la naturaleza, sino su aplicación a las preguntas regladas, limitadas y especificables que vinieron a conocerse como *experimentos*. La fantasía de muchos sabios fue la del “*experimentum crucis*”, aquel arreglo de condiciones y circunstancias que permitirían resolver de una vez y para siempre un problema específico. El nudo gordiano de la duda eliminado con un golpe bien asestado al corazón de la naturaleza. Si la *analogía* y la *especulación* fueron, en su momento, métodos para el conocimiento de la naturaleza, el experimento vino a significar el dominio no sólo de la forma de preguntar sino de las respuestas posibles. La misma distinción entre lo inanimado y lo animado, entre lo inorgánico y lo orgánico, fue resuelta mediante el clásico experimento de Wöhler y la síntesis de la urea. La medicina científica, decía Claude Bernard, ha de ser la medicina experimental. Los postulados de Koch resumen, en lo esencial, el pensamiento experimental aplicado a la naciente microbiología en su vertiente terapéutica.

No necesitamos recalcar la oposición, que el pensamiento ilustrado quizá percibió tenuemente, entre *experiencia* humana –una dimensión del espíritu individual– y *experimento* científico –una dimensión del método. La primera conduce a formas implícitas o tácitas de conocimiento, difíciles de comunicar mediante retóricas universales y, por ello, relegadas a lo inefable personal. El segundo alcanza el virtuosismo de una dominación de la naturaleza a manos de un interrogador hábil. La *natura naturans* es reemplazada por la *natura naturata*, domeñada, estilizada y “artificializada” en el experimento. La imaginación, decía un grande de la ciencia francesa, debe colgarse con el abrigo a la entrada del laboratorio. La fantasía debe permitir planear buenos experimentos; no sirve, ni debe servir, para interpretar sus resultados.

Los medios de que se sirve el espíritu experimental han tenido diversa fortuna. Los planos inclinados, las sustancias químicas, los arreglos de objetos para permitir la influencia de fuerzas, las retortas, matraces e implementos que permiten el libre juego de lo natural y aseguran su observación, fundaron las ciencias de la naturaleza inanimada. En algún momento, los seres vivos se convirtieron en medios privilegiados para obtener datos, informaciones y certidumbres.

Humanidad y animales en el conocimiento científico

La convivencia entre la especie humana y otras especies animales ha adoptado diversas formas. La caza, la domesticación, la crianza controlada, la utilización como alimento, son algunas. La muerte sacrificial para aplacar divinidades, la reverencia ritual a ciertos animales (el buey Apis, el cocodrilo, el Anubis, el toro, el halcón, el águila) y sus derivaciones totémicas indican una identificación con fuerzas y poderes que engloban por igual a hombres y otros seres vivos. La caza, la pesca, las corridas de toros, las riñas de gallos o de perros atestiguan una dominación en parte lúdica, en parte agresiva y violenta.

En todos estos ejemplos, necesariamente esquemáticos, se intuye la centralidad de la idea del animal como fuente y origen de conocimiento. Ya sea de la naturaleza en general, de animales en particular, o aún de la humanidad. El animal, concebido a la manera de LaMettrie o Descartes como autómatas o máquinas, o pensado como creación divina y partícipe del destino humano, ayuda a conocer y conocerse. La noción judeocristiana de la especie humana como cimera y culminación de la naturaleza no hace sino reflejar el antropocentrismo de las culturas que luego cultivaron las ciencias. Al menos las experimentales, en el sentido de obtener sus certidumbres por preguntas acotadas, métodos reglados y retóricas falseables por la observación empírica.

El uso del animal como fuente de conocimientos experimentales tiene ya una larga tradición. Toda la moderna farmacología, la fisiología, la toxicología, la algología, la psicología, la etología, por sólo mencionar disciplinas de evidente aplicación a los asuntos humanos, se ha basado en someter animales a experimentos o en observar la ocurrencia espontánea de fenómenos en ellos. Cuando la sacralidad del cuerpo humano era norma y prohibición para las disecciones, eran animales los que brindaban, por analogía, el conocimiento de sus entrañas al servicio de la medicina. Cuando existen intervenciones riesgosas o dañinas, son animales quienes primero deben exponer sus vidas. Cuando los estudiantes de medicina y ciencias biológicas deben conocer el funcionamiento de los sistemas orgánicos, en y con animales se realiza el aprendizaje. La estructura de las ciencias médicas sería inconcebible sin el empleo de animales y sin su sometimiento a condiciones que la conciencia moral prohíbe imponer a seres humanos.

También en las ciencias del comportamiento han sido protagonistas los animales. La psicología científica, si bien se inauguró con la introspección como método en la era de Wilhelm Wundt y sus sucesores funcionalistas y estructuralistas, pasó luego a pretender el estatuto de una ciencia cuantificable, nomotética y universal. El conductismo, en su expresión

más metafísica, avalaba el empleo de cualquier ser viviente para descubrir las leyes inmutables del refuerzo y la predicción del comportamiento. Así, el perro de Pavlov, la rata de Skinner, el gato de Thorndike, el mono de Köhler fueron epítomes de una saga de construcciones teóricas de incalculable valor para la ciencia psicológica. Lo que esos experimentos enseñaron se extrapoló al comportamiento humano y fundamentó desde intervenciones en la industria y la escuela hasta formas especializadas de terapéutica.

Aunque es verdad que la tendencia ha sido a reducir o limitar el uso de animales en la experimentación, el tema está lejos de cerrarse. Los antiviviseccionistas del pasado encuentran hoy renovados bríos en la defensa de los derechos de los animales, que algunos quisieran ver elevados al rango de derechos constitucionales. Cuando esta idea se propaló en Alemania, por ejemplo, se inmediato se observó que ello dañaría los estudios experimentales.

Conciencia moral y experimentación animal

En la actualidad, las ciencias biomédicas obtienen su información relevante de distintos tipos de arreglo experimental. Los estudios *in vitro* utilizan sustancias, tejidos y células. Los experimentos *in vivo* típicamente emplean animales y la expresión no suele usarse rutinariamente para los estudios *en sujetos humanos*, en los que quizá una tradición embarazosa evita hablar de experimento. Cada vez más se propugna la noción de experimentos *in silico* para aludir a aquellas simulaciones realizadas en computadores, que pueden generar nuevo conocimiento utilizando los registros e informaciones almacenados en grandes bases de datos. Aunque no suele hablarse de experimento para tratar los derivados cognoscitivos del *metaanálisis*, esta técnica de reanálisis de la literatura científica permite consolidar o crear evidencias “sumergidas” y dispersas en publicaciones, y cabe hablar de un experimento *in acta*. Finalmente, recordando la época

de la medicina romántica, cabe pensar en experimentos *in intellectus*, esto es, experimentos imaginarios, no suficientemente reconocidos por el “*establishment*” científico pero, probablemente, muy frecuentes como anticipo de auténticos diseños experimentales.

Al igual que los sujetos humanos, los animales no son máquinas pasivas de respuesta. Re-accionan, esto es, responden según el contexto en que se hallen. Eso es precisamente el comportamiento. Los animales se comportan: se portan o conducen “con” el entorno, y de allí surge un grado de impredecibilidad mayor que en el caso de materiales inanimados. Por cierto, la gran contribución del conductismo metafísico fue insistir en la matematización del comportamiento y en su sujeción a leyes relativamente estables. Al igual que en el caso de los humanos, aún cuando no se explora al animal completo sino alguno de sus órganos o tejidos, la cantidad de variables que inciden sobre la respuesta es muy amplia: constitución genética, forma de crianza, condiciones ambientales pasadas y presentes, nutrición, por sólo mencionar algunas. Como “reactivo”, el biológico tiene muchos grados de incertidumbre, cuyo control es justamente el motivo de exigentes estudios. La provisión de individuos de características conocidas es una industria indispensable en la investigación biomédica.

La reactividad del animal experimental no solamente es una fuente de imprecisiones que afecta desde el tamaño muestral hasta la confiabilidad de los datos recogidos. Es, asimismo, uno de los fundamentos para sostener que el experimento *in vivo*, como el humano, es más un diálogo que una mera actividad técnica. La dignidad de la vida, en cualquiera de sus formas, exige un cuidadoso trabajo de formación y reflexión que no siempre queda cabalmente reflejado en los planes de estudio o la labor profesional de los investigadores. Si se piensa solamente en los millones de ratas, gatos, perros, palomas, monos, cerdos o peces sacrificados en nombre de la ciencia, y se formula la pregunta de qué autoriza a usarlos de esa forma, para satisfacer necesidades y deseos humanos, puede llegarse a

pensamientos inquietantes. No es necesario invocar, como el australiano Peter Singer, el concepto de “especieísmo” o recordar aquellos sabios caballos parlantes de Jonathan Swift para reconocer que el egoísmo de la especie humana requiere argumentos sólidos y una continua reflexión. Sin los extremos de un radicalismo “anti” (anti-experimentos, anti-ciencia, anti-industria), el adecuado balance entre necesidad y compasión es materia de estudio y de formación.

Debe recordarse que el animal creado y criado en y para el laboratorio puede ser distinto de su contraparte silvestre. Por más que ese sea el caso, la vida merece respeto y cuidado, no solamente atendiendo a que es un medio privilegiado para un buen fin sino a que se trata de un fin en sí misma. Podrán los animales tener menos de la capacidad introspectiva de los seres humanos (esa capacidad de “ensimismarse” de la que habla Ortega y Gasset), parecerán tener menos autoconciencia, pero que padecen dolor, nostalgia, alegría y pena y exhiben características individuales, en el caso de los mamíferos, parece incontrovertible fundamento de una ética de la relación entre especies. Aunque el ambiente del laboratorio es uno entre los muchos que moldean esta relación, se trata sin duda de uno de los mejor institucionalizados. Es la destreza en el manejo del animal experimental una de las marcas del investigador que se inicia. Decía un neurofisiólogo mexicano: “en este laboratorio, el único que tiene razón es el gato”, indicando que la pregunta correcta puede arrojar respuestas adecuadas solamente si el interrogado es tratado con el cuidado de un buen informante y respetado en sus fueros de ser vivo.

Este volumen recoge algunos conceptos fundamentales en lo técnico y en lo ético para un adecuado tratamiento del sujeto experimental “animal” en el trabajo científico. Resume temas que todo investigador debe conocer para el uso y cuidado de los animales (desde el punto de vista genético, sanitario, de albergue, alimentación, categorización y especies más utilizadas en investigación). Presenta también un breve examen sobre

los diferentes modelos animales usados para investigación en patologías humanas y la situación latinoamericana en relación con la investigación en este campo. Se incluye el manejo de animales en proyectos de investigación y la administración adecuada de anestesia, analgesia y eutanasia.

Dedicamos un apartado especial a las alternativas a modelos animales, por considerarlo tema de vital importancia, no sólo para la obtención de adecuados resultados investigativos, sino por las consideraciones éticas y los acuerdos internacionales vigentes. Dentro de esas consideraciones tratamos de reconciliar varias miradas: la proteccionista de los derechos de los animales, el equilibrio reflexivo en relación con los dilemas en el desarrollo y uso de modelos transgénicos para patologías humanas, y el respeto frente a seres sintientes, desde la ética sensitivo naturalista. Para cerrar, presentamos algunos aspectos relacionados con la conformación y funcionamiento de comités de uso y cuidado de animales de experimentación.

Finalmente, se anexan datos relacionados con regulaciones, características de animales, dosis de anestésicos, datos de cría, bibliografía, selección de organizaciones de ciencia y tecnología de animales y un glosario.

El Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB) de la Universidad de Chile, a través de sus diversas actividades y proyectos, aborda los aspectos conceptuales, metódicos y morales del trabajo científico. La contribución que ahora se presenta, sin duda perfectible, espera contribuir a la mejor formación de los estudiantes y a la reflexión de los investigadores. Muchas omisiones se deben a la ignorancia y muchas ignorancias se traducen en omisiones, porque no cabe pensar que un espíritu científico auténtico se deleite en cometer aberrantes crueldades con los seres vivos, nuestros compañeros “biosféricos” en la tarea de la supervivencia.

Fernando Lolas Stepke

I. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO

El animal experimental como reactivo biológico

Se trata de un animal cuya calidad genética y ambiental ha sido controlada y asegurada y, por tanto, es capaz de dar una respuesta fiable y reproducible a la pregunta experimental. Se suma a ello todas las consideraciones de cuidado para el bienestar de cada uno según especie y sus requerimientos etológicos, de manera que no se generen alteraciones o adaptaciones que modifiquen el modelo animal, alterando la respuesta investigativa.

Para obtener este tipo de animal es necesario conocer el concepto de “barrera”¹ (que comprende las medidas y condiciones bajo las cuales se producen y reproducen los animales en los bioterios), para garantizar que mantenga condiciones definidas, tanto desde el punto de vista genético como sanitario.

El concepto “homogeneidad del reactivo biológico” implica definir las condiciones del animal en cuanto a características somáticas –peso, sexo y edad–, genéticas –igualdad o similitud biológica de su información genética a partir del mantenimiento de una tasa de consanguinidad elevada– y sanitarias –según los requerimientos del experimento: axénicos (sin gérmenes), gnotoxénicos (con gérmenes controlados) o estándares con flora nativa.

1 La temperatura adecuada para cada especie; nivel de ruido, intensidad de la luz, paso por autoclave de las cajas, camas y del agua y la comida de los animales; verificación por control microbiológico medioambiental de las condiciones de las salas de cría y mantenimiento de los animales; cambio de ropa de investigadores y operarios para el ingreso a las salas de animales, son algunas de barreras que garantizan que no se introduzcan nuevas bacterias o contaminantes que alteren o cambien el modelo animal.

Aspectos que modulan, regulan e influyen en la experimentación y en el bienestar del modelo animal

El cuidado, la utilización apropiada y el trato humanitario de los animales empleados en investigación, pruebas de laboratorio y educación requieren de un conocimiento especializado de los ambientes, procesos y procedimientos relacionados con su uso y cuidado. Ello también implica el establecimiento de condiciones de infraestructura y ambientes de trabajo propios y específicos. En la actualidad, en la mayoría de los países que cuentan con esta ciencia y tecnología desarrolladas, se exige que dichas condiciones sean certificadas y categorizadas según competencias y necesidades. Por eso, es importante la formulación de un programa de aseguramiento de la calidad que incluya control sanitario y genético, y entrenamiento y validación permanente de procesos y procedimientos de laboratorio (dentro de ellos, el conocimiento de la etología de cada especie animal utilizada).

Se debe planear un adecuado ambiente físico y social, hospedaje, espacio y manejo para el albergue de los animales, considerando factores como:

- La especie, raza o cepa de animales y sus características individuales tales como sexo, edad, tamaño, conducta y salud.
- La habilidad de los animales para integrar grupos con sus semejantes, a través de la vista, olfato y posible contacto, ya sea que los animales se mantengan aislados o en grupos.
- El diseño y construcción del alojamiento.
- La disponibilidad y adecuación de elementos enriquecedores del medio ambiente.
- Las metas del proyecto y el diseño experimental (por ejemplo, producción, crianza, investigación, pruebas de laboratorio y educación).
- La intensidad de la manipulación animal y el grado de alteración, cambio o patología que puedan causar los procedimientos.

- La presencia de materiales peligrosos o que causen enfermedad.
- La duración del período de permanencia de los animales.

Esto implica que el diseño de las áreas de albergue, las zonas de trabajo y las áreas de almacenamiento, lavado, esterilización y desplazamiento deben ser cuidadosamente diseñadas por personal experto en el tema. El equipo de trabajo, además de ser idóneo, debe contar con el apoyo de un CICUAL (Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio), que vele porque cada proyecto de investigación cumpla con los requisitos adecuados y humanitarios de trato y manejo de los animales, y garantice la capacitación y entrenamiento requeridos por los investigadores y el personal que se aproxime a los animales.

Control sanitario e higiene

Constituye el programa básico de cuidado de los animales en salas de experimentación o bioterios. Allí los animales se integran a una serie de cuidados sanitarios que les protege de microorganismos no definidos como parte de su condición y, por otro lado, se resguarda a quienes los manejan de no contaminarse de microorganismos, especialmente de tipo zoonótico. Este programa incluye procedimientos de rutina diaria, semanal o mensual que permiten la óptima remoción de materiales y elementos potencialmente colonizables por microorganismos que pueden afectar el entorno y la condición biológica del mismo animal. Para ello es indispensable establecer parámetros de monitoreo sanitario al animal y a su medio de albergue.

Se hace referencia a la práctica repetida de una batería de pruebas, por un lado, para evidenciar que el animal mantiene las características de la flora con las cuales fue certificado para el tipo de estudio diseñado y, por otro, para hacer un seguimiento permanente a las condiciones del medio ambiente donde se aloja y cuida el animal, verificando de manera constante y periódica el no ingreso de nuevos microorganismos

que puedan introducir cambios o variables en éste. El control al material biológico incluye evaluación sexológica, de heces y orina; el no biológico, peritaje del agua, comida, cama, cajas y medioambiente.

El mantenimiento adecuado y estable de las condiciones microbiológicas requiere la definición de protocolos de higiene, desinfección y esterilización, tanto del material biológico como no biológico, y del medio ambiente. Para eso es importante tener claramente definidos los protocolos de su obtención, definición y sustento conceptual y científico.

La frecuencia e intensidad de los procedimientos de limpieza dependen de las características fisiológicas y conducta normal del animal. Los métodos de intervenciones higiénicas varían de acuerdo con muchos factores, entre ellos: tamaño, tipo y propiedades físicas del encierro; tipo, número, tamaño, edad y condición reproductiva de los animales; tipo y uso de los materiales de cama; temperatura y humedad relativa; naturaleza de los materiales que crean la necesidad de la higiene; fisiología normal y características de conducta de los animales, y rapidez con que se contaminan las superficies del albergue.

Algunos sistemas de alojamiento o protocolos experimentales pueden requerir técnicas de manejo específicos, tales como la manipulación aséptica o la modificación de la frecuencia del cambio de cama, situación que debe ser cuidadosamente evaluada por parte del investigador y el director del bioterio, pues esto puede modificar la conducta del animal y cambiar el modelo.

En las instalaciones para alojar animales no se deben usar agentes que enmascaren los olores, sustituirse las buenas prácticas de higiene o ventilación adecuada ni, tampoco, exponer a los animales a compuestos volátiles que podrían modificar los procesos fisiológicos y metabólicos básicos.

La higiene incluye la limpieza del encierro primario y secundario, con procedimientos validados y buenas prácticas de laboratorio para garantizar el bienestar animal y, por lo tanto, los resultados de las investigaciones. La detección de agentes infecciosos específicos, como los priones, requiere un manejo de protección y total destrucción en el proceso de desinfección.

La evaluación sanitaria de los animales empleados en investigación sirve para clasificarlos y, asimismo, establecer su participación según la calificación requerida para cada tipo de ensayo biológico. Asimismo, para su posible y permitido uso en docencia. Esta determinación sanitaria permite, a la vez, conocer las condiciones de producción y mantenimiento y la inexistencia de riesgos para las personas que están en contacto con ellos.

Las clasificaciones más conocidas y más utilizadas son:

- Gnotobióticos: nacen libres de gérmenes, pero se contaminan intencionalmente con determinados microorganismos.
- Axénicos (*germ free*): libres de todo germen demostrable.

Entre los métodos de obtención de los animales incluidos en los dos grupos anteriores, encontramos la histerectomía de una madre convencional, reproducción por emparentamiento de dos animales gnotobióticos, etc.

Una vez obtenidos, los animales deben dejarse en aisladores previamente esterilizados, que garanticen el mantenimiento de su calidad sanitaria. También debe seguirse el mismo protocolo con el agua, la comida, la cama y el aire. Estos métodos de obtención y mantenimiento son estrictos porque el objetivo es evitar cualquier tipo de contaminación con microorganismos a través de estas fuentes.

- Animales SPF (*specific pathogen free*): libres de patógenos específicos, mantenidos en sistemas separados del ambiente externo mediante barreras físicas, diseñadas específicamente para prevenir su

contaminación con patógenos potenciales. El término, por sí mismo, no ofrece una idea exacta de la calidad sanitaria de los animales si no se conocen los microorganismos patógenos ausentes en ellos.

- Convencionales: no necesitan barreras tan estrictas para su crianza y están libres de enfermedades transmisibles al hombre. Cuando su uso es permitido y siguiendo protocolos aprobados por comités de ética, se utilizan para docencia o entrenamiento.

Con el fin de definir mejor la calidad sanitaria de los animales de laboratorio, fueron propuestos y utilizados varios sistemas de clasificación que tienen en cuenta su flora microbiana, su carga parasitológica y su sistema de manejo.

Uno de los métodos más difundidos fue el utilizado por el ahora desaparecido Centro de Animales de Laboratorio del Consejo de Investigaciones Médicas, del Reino Unido (LAC/MRC) en su Sistema de Acreditación de Criadores de Animales de Laboratorio. Éste clasificaba los roedores y lagomorfos con estrellas y a los perros y gatos con letras. A continuación, un resumen de la clasificación por categorías y sus usos.

Una estrella: Comparable a animales criados sin barreras, tradicionalmente llamados “convencionales”, pero libres de las enfermedades comunes a los animales comunicables al hombre. Éstos suelen ser útiles para colegios y universidades que enseñan ciencias biológicas.

Dos estrellas: Comparables a los llamados “convencionales”, mantenidos bajo mayores patrones de manejo y, por lo tanto, no infectados con CESTODOS, lo que indicaría contaminación directa o indirecta de la colonia con otros animales. También deben estar libres de enfermedades epidémicas serias, específicas para cada especie. Pueden ser satisfactorios para algunos experimentos de corta duración.

Tres estrellas: Comparables a los derivados por histerectomía.

Cuatro estrellas: Comparables a los designados como SPF.

Los pertenecientes a las categorías de tres y cuatro estrellas están libres de un amplio rango de patógenos y son aptos para casi todas las disciplinas. Tienden a ser el grado estándar de animales de laboratorio en los países desarrollados.

Cinco estrellas: Comparables a los libres de gérmenes.

Los perros y gatos fueron divididos en cuatro categorías: A, AA, AAA y AAAA.

A: Es la inferior, basada en un examen veterinario clínico que denota un animal sano mantenido convencionalmente.

AA: Comparables a los convencionales mantenidos bajo patrones de manejo superior; libres de parásitos externos e internos, con excepción de especies de *Ascaris*.

AAA: Derivados por histerectomía y mantenidos bajo barreras; libres de una gran variedad de patógenos virales o bacterianos.

AAAA: Libres de todo organismo detectable, como resultado de técnicas de cría y manejo en sistemas cerrados estériles.

Para cada especie y categoría sanitaria, se publicaron las listas de los microorganismos y parásitos que deben estar ausentes cuando se realicen los exámenes de laboratorio adecuados.

Como resultado de un programa conjunto para la cooperación y desarrollo en ciencia y tecnología entre los gobiernos de Japón y Estados Unidos, se elaboró un Manual de Monitoreo Microbiológico de Animales de Laboratorio. Si bien allí no se establece una clasificación sanitaria de

los animales, se aporta una lista de agentes conocidos o sospechados como patógenos, para ratas y ratones, que pueden interferir con los resultados experimentales. También se entrega una descripción de los agentes, características de la infección, métodos de control y prevención, y métodos de ensayo del agente patógeno. Es una excelente guía para el control requerido en colonias de ratas y ratones que abastezcan animales definidos sanitariamente.

El Instituto Central para Animales Experimentales de Japón (*Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, Japan*), que actúa como Centro de Coordinación de Monitoreo Sanitario del Consejo Internacional de Ciencia de Animales de Laboratorio (ICLAS), propone la estandarización del monitoreo sanitario clasificando los contaminantes microbiológicos de ratas y ratones en categorías de la A hasta la E

Clasificación sanitaria de los modelos animales experimentales

Categoría actual	Denominación tradicional	Se requiere ausencia de	Barreras y manejo	Adecuados para
* Una estrella	Convencionales	Enfermedades zoonóticas	Cuidado veterinario estándar	Docencia
** Dos estrellas	Convencionales	Enfermedades epidémicas específicas	Cuidado veterinario; monitoreo microbiológico permanente	Experimentos de corta duración
*** Tres estrellas	Libres de gérmenes patógenos específicos	Organismos incapaces de pasaje transplacentario y otros, raros en colonias con alto estándar de manejo	Simples; alto estándar de manejo; definición de procedimientos operacionales estándar	Experimentación biológica y biomédica básica

Características de los animales de laboratorio

**** Cuatro estrellas	Libres de gérmenes patógenos específicos	Libres de un amplio rango de patógenos	Sofisticadas; alto estándar de manejo: definición y validación de POES	Experimentación biológica y biomédica
***** Cinco estrellas	Libres de gérmenes	Cualquier organismo demostrable	Sistema cerrado estéril	Técnicas especiales y específicas en investigación biológica y biomédica

El monitoreo sanitario debe ser realizado por los laboratorios especializados en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, contaminación microbiológica y problemas de naturaleza no microbiana. El técnico que está en permanente contacto con los animales debe ser entrenado para reconocer problemas de salud y ser provisto de una lista de verificación detallada de las observaciones rutinarias.

Dada la necesidad de limitar el número de animales muestreado para ser analizado, se han desarrollado planes de muestreo basados en consideraciones estadísticas. Se requiere información previa sobre límites de confianza aceptables y porcentaje estimado de animales infectados.

Clasificación y características de las barreras

Simple:	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación con presión positiva. • Filtración de aire. • Pasteurización de la dieta. • El personal cambia su ropa exterior al entrar al bioterio. • Esterilización de las camas y jaulas.
Sofisticadas:	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación con presión positiva. • Filtración de aire para partículas mayores que 5 micrones. • Esterilización de la dieta. • El personal cambia toda su ropa al entrar al bioterio. Facilidades para tomar baño. • Esterilización de jaulas y camas.

Sin barreras adecuadas, los animales se contaminan con microorganismos patógenos. La significación de estas contaminaciones y sus consecuencias dependen de cada especie, de las condiciones de cada colonia y de la situación experimental. La contaminación cruzada entre el hombre y los animales puede constituir un riesgo para ambos grupos, lo que debe preocupar especialmente.

La obtención y conservación de animales de alta calidad sanitaria y microbiológicamente definidos, requiere altos patrones de manejo, barreras físicas y procedimientos adecuados para evitar la entrada de patógenos indeseables. Debemos recordar que cuanto mayor es la categoría del animal, mayores serán los requerimientos de barrera sanitaria. El mayor riesgo de transmisión de patógenos específicos lo constituye la presencia de miembros de la misma especie de menor categoría sanitaria. Por eso, una de las barreras más importante es la separación de animales de diferentes categorías en instalaciones aisladas. También debe recordarse que el hombre es uno de los principales contaminantes de los animales; debe evitarse usar los mismos técnicos para tratar animales de diferente categoría y/o se deben extremar las barreras destinadas a evitar que los cuidadores o investigadores transmitan ciertos patógenos a las colonias.

Cuando se usan animales infectados experimentalmente, debe pensarse también en barreras destinadas a evitar la salida de microorganismos de las áreas infectadas.

Algunos conceptos que vale la pena reforzar son:

- a) La barrera total es la suma de las barreras parciales, desde la más sencilla a la más sofisticada. No poder afrontar instalaciones costosas no justifica la falta de empleo de otras barreras simples como, por ejemplo, cerrar con llave las puertas para limitar el acceso de visitantes o del personal no autorizado en determinados sectores, o el lavado frecuente de las manos con procedimientos adecuados.

- b) Las barreras sanitarias –consistentes en instalaciones, equipos, procedimientos y rutinas– deben estar validadas.
- c) Su utilización debe realizarse siguiendo estrictos Procedimientos Operativos Estandarizados (POE's) escritos, en cuya aplicación deben estar familiarizados y entrenados los usuarios.
- d) Los POE's deben estar disponibles en cada área de trabajo a la que corresponden. La dirección del establecimiento o el departamento que corresponda deben contar con un ejemplar completo.

A continuación, una lista de las principales barreras sanitarias y algunos comentarios sobre su instalación y utilización.

Lista de barreras sanitarias

1. Ubicación del bioterio fuera del alcance de peligros sanitarios (separación de instalaciones de diferente grado sanitario, alejamiento de lugares frecuentados por animales salvajes o personas enfermas, etc.) y utilización de sistemas y materiales de construcción que eviten el alojamiento de plagas y faciliten los procesos de sanitización.
2. Diseño del bioterio adecuado, para asegurar el aislamiento de las zonas de animales y de los elementos sanitizados respecto de las zonas con mayor grado de contaminación. Es aconsejable la utilización de código de colores.
3. Filtración adecuada del aire de ingreso y gradiente de presión desde las zonas más limpias a las más contaminadas (presión mayor en corredor limpio) salvo en bioterio de animales infectados, donde la presión menor debe estar en las salas de animales y el aire debe filtrarse también a la salida de éstas.
4. Flujo de personas y materiales, destinado a evitar contaminación cruzada.

5. Barreras anti-roedores y anti-insectos en las zonas de acceso (chapas lisas de, aproximadamente, 40 cms. de altura y lámparas ultravioleta con elemento electrocutante).
6. Limitación de la entrada de personas a lo estrictamente indispensable, implementando el uso, en grado progresivo, de trampas con desinfectante para calzado, cambio de calzado, vestimenta de ropa exterior sanitizada, ducha y uso de uniforme estéril, incluyendo máscaras, gorro y guantes.
7. Equipos de desinfección o esterilización (tanques o máquinas de lavado, hervidores, tanques de desinfección, cámaras de vapor fluente, sistemas de sanitización de agua –filtración, cloración, acidificación, etc.–, estufas de esterilización, autoclaves, cámara de esterilización con ácido peracético, salidas por túneles provistos de lámparas ultravioleta o de sistema de fumigación).
8. Uso de insecticidas y desinfectantes adecuados por métodos validados.
9. Cuarentena y monitoreo de todos los animales que llegan del exterior.
10. Monitoreo rutinario del personal y de los animales para identificar portadores de patógenos indeseables.
11. Adiestramiento del personal auxiliar, técnico y profesional en el cumplimiento de las rutinas y procedimientos y en la utilización correcta de las barreras físicas.

Genética y control genético

Afianzando el concepto de reactivo biológico, los aspectos relacionados con la homogeneidad y/o definición genética de los animales son de incuestionable importancia. No es posible utilizar en el laboratorio un animal cuya genética no sea conocida o completamente definida, puesto

que podría responder a condiciones desconocidas por el investigador y sesgar de ese modo sus resultados.

Es requisito universalmente exigido que el animal utilizado en investigación biológica o biomédica sea obtenido de un centro de producción certificado; resulta inadmisibles la utilización de animales de granja o de centros de zoonosis para esta clase de investigación, y aún para docencia.

Las características genéticas son relevantes para seleccionar los animales de acuerdo con los objetivos experimentales. Existen distintos tipos de colonias y cepas; por esta razón, es fundamental que el investigador conozca sus diferencias y desarrolle criterios de selección, inclusión o exclusión con relación a sus proyectos.

Es esencial una investigación de las características genéticas para seleccionar los animales, con el fin de elegir los portadores de caracteres consistentes con los objetivos experimentales. Deben considerarse las diferencias conocidas entre especies, colonias o cepas que incluyen: expectativas de vida, anatomía, tamaño corporal, sistemas fisiológicos y metabólicos, requerimientos nutricionales, susceptibilidad a enfermedades, características comportamentales, susceptibilidad a xenobióticos, entre otras. Es muy importante conocer la historia genética completa de los animales antes de comenzar a trabajar.

Tipos genéticos

Con relación a sus tipos genéticos, los animales se clasifican en Colonias Exocriadas (*outbred stocks*), Cepas Endocriadas (*inbred strains*); Híbridos, Colonias Parcialmente Endocriadas, Cepas Endocriadas Apareadas al Azar, Cepas Endocriadas Recombinantes, Cepas Congénicas y Cepas Coisogénicas.

Colonias exocriadas

Mantenidas de forma de evitar el cruzamiento de familiares cercanos. El objetivo es mantener el *pool* y la dispersión genética inicial por tantas generaciones como sea posible. Para esto deben ser mantenidas como colonias cerradas, sin selección y de manera de dar menos del 1% de endocría por generación. El logro de este objetivo dependerá del tamaño de la colonia, el método de elección de los próximos reproductores y el método de cruzamiento que se elija.

Los sistemas de cría recomendados para las colonias exocriadas dependen del tamaño del núcleo de reproducción a saber:

10 - 25 Machos reproductores por generación. Se recomienda:

- Sistemas que maximizan evitar la endocría.

26 - 100 Machos reproductores por generación. Se recomiendan:

- Sistemas que maximizan evitar la endocría.
- Sistemas de cruzamiento rotatorio.

Más de 100 Machos reproductores por generación. Se recomiendan:

- Sistemas de cruzamiento rotatorio.
- Cruzamiento al azar.

Sistemas que maximizan evitar la endocría: están basados en que cada macho reproductor contribuye con un macho y cada hembra reproductora contribuye con una hembra para la próxima generación de reproductores. Estos nuevos reproductores se aparean de forma de evitar el cruzamiento de familiares cercanos.

Sistemas de cruzamiento rotatorio: su objetivo es evitar el cruzamiento de familiares cercanos y asegurar que la próxima generación del núcleo

reproductor provenga de un grupo de padres más amplio que el esperable por azar.

Cruzamiento al azar: el núcleo de reproducción para la próxima generación se elige al azar en la colonia total y son apareados por sorteo, sin tener en cuenta el grado de parentesco. Pueden ocurrir apareamientos de familiares cercanos, lo cual es una desventaja, pero no ocasionará un nivel alto de endocría cuando la colonia es de tamaño considerable.

Cepas endocriadas

Obtenidas a partir de una pareja única, por continuo cruzamiento entre hermanos o entre padres e hijos. Después de 20 o más generaciones con este método, se obtiene un coeficiente de endocría (probabilidad de que dos genes de cualquier *locus* sean idénticos) del 98,6%. Este es el nivel mínimo aceptado internacionalmente para que una cepa sea designada endocriada. Estas cepas deben ser mantenidas por continuo apareamiento del mismo tipo.

En general, la endocría disminuye el rendimiento reproductivo y tiende a disminuir la expectativa de vida. Con frecuencia, el proceso de endocría pone al descubierto anomalías genéticas encubiertas en las colonias exocriadas.

Híbridos

Existen dos tipos, el F1 y el F2. El primero resulta del cruzamiento de dos cepas endocriadas. Todos ellos son isogénicos (significa que todos los individuos son genéticamente idénticos como gemelos monocigotos) pero heterocigotos en todos los genes en que las cepas progenitoras difieran. En general, son más adaptables a los cambios ambientales que las cepas de sus padres y tienen mejor rendimiento reproductivo. Sólo se usa la primera generación. Los F2 son los animales resultantes del

cruzamiento entre dos híbridos F1. Tienen una base genética mayor que los F1.

Colonias parcialmente endocriadas

Colonias en las cuales el cruzamiento entre hermanos no ha alcanzado aún 20 generaciones.

Cepas endocriadas apareadas al azar

Cepas que tuvieron por lo menos 20 generaciones de cruzamiento entre hermanos, pero no están siendo mantenidas con este tipo de cruzamiento. Esto puede realizarse por algunas generaciones para producir un gran número de animales experimentales por un método como el de las luces de tráfico (*traffic light*).

Cepas endocriadas recombinantes

Producidas a partir de dos cepas endocriadas que se aparean para obtener los híbridos F1. Éstos se vuelven a cruzar para formar el híbrido F2. De estos últimos se seleccionan, al azar, machos y hembras que se endocrían nuevamente, dando origen a múltiples líneas. El reordenamiento y fijación de los genes, originalmente presentes en las cepas progenitoras, ocurre en forma azarosa en las cepas endocriadas recombinantes así obtenidas.

Mutantes

Animales resultantes de una mutación natural o inducida. La variación genética de estos animales es similar a la de la cepa que le dio origen. Generalmente, tienen características reproductivas pobres.

Cepas congénicas

Producidas por retrocruzamiento (*backcrossing*), es decir, cruzamiento repetido de animales portadores de un gen mutante con animales de una cepa endocriada que, normalmente, no es portadora de dicho gen. Se obtienen retrocruzando, por 10 a 12 generaciones, el híbrido F1 portador de la mutante seleccionada con la cepa portadora del fondo genético requerido. La línea así obtenida se mantiene luego en estado homocigótico por cruzamiento entre hermanos. Con este sistema no se transfiere solamente el gen mutante sino, también, una porción cromosomal adyacente cuyo tamaño depende del número de generaciones de retrocruzamiento usado para obtener la cepa congénica.

Cepas coisogénicas

Se obtienen ocasionalmente, cuando ocurre una mutación en una cepa endocriada. En este caso, la mutante sólo difiere de la cepa original en un único *locus*.

Subcepas y desviación genética

Pueden existir diferencias genéticas entre cepas o colonias que comparten el mismo nombre original, pero que fueron mantenidas en diferentes localidades. Por definición, esas cepas se llaman subcepas. También, pueden producirse diferenciaciones genéticas en una cepa o colonia mantenida en una localidad determinada durante un período largo de tiempo y, por eso, es muy importante el monitoreo genético permanente. Cuando se requiere asegurar la preservación de una determinada genética por largos períodos, se puede recurrir a las técnicas de preservación de embriones por congelamiento a muy bajas temperaturas.

Métodos de apareamiento

El sistema elegido dependerá de los hábitos de la especie y del tipo de cría requerida.

Pares monogámicos: consiste en albergar juntos una hembra y un macho en forma permanente. Este método facilita el sistema de registros y permite aprovechar el estro posparto cuando éste ocurre. Es un método más costoso en espacio, trabajo y materiales.

Harenes: un macho se coloca junto con dos o más hembras. Es un método que ahorra machos, pero dificulta los registros. Pueden emplearse dos sistemas:

- a) Harén permanente: el grupo se mantiene junto durante su vida reproductiva y se aprovecha el estro posparto, pero se dificultan registros detallados y hay riesgo de sobrepoblación.
- b) Retiro de la jaula: las hembras grávidas son retiradas a cajas separadas en el último período de gestación, para facilitar los registros. Se evita la sobrepoblación, pero se pierde la posibilidad de aprovechar el estro posparto.

Los métodos más convenientes para cada especie podrán ser consultados en manuales apropiados.

Control genético

Con el fin de garantizar la autenticidad de las cepas o colonias utilizadas en la investigación o trabajo biológico, las poblaciones de animales de laboratorio deben ser sometidas a un control genético programado. Esto es de la mayor relevancia para el monitoreo de líneas consanguíneas. El propósito es descubrir, en forma temprana, la aparición de mutaciones o errores en la elección de los reproductores. Como los ensayos genéticos son efectuados sobre una muestra pequeña de los individuos y *locus*,

sus resultados tienen valor relativo y deben utilizarse varios métodos en forma complementaria.

Los principales métodos utilizados consisten en:

- a) Injertos de piel.
- b) Identificación de genes de pigmentación.
- c) Análisis de polimorfismo químico.
- d) Morfología esquelética.
- e) Análisis de histocompatibilidad.
- f) Análisis de DNA genómico.

La observación de variaciones en la prolificidad, la agresividad, las particularidades patológicas y/o fisiológicas, y la respuesta a drogas puede también alertar sobre posibles contaminaciones genéticas.

Banco de embriones

En la actualidad, existen numerosas cepas endocriadas, congénicas y mutantes, como también numerosas colonias exocriadas. Solamente el Índice Internacional de Animales de Laboratorio tiene más de 4500 entradas, correspondiendo la mayoría a ratones y, en segundo lugar, a ratas.

Sería imposible mantener un número muy elevado de cepas y colonias en constante reproducción, debido al costo, espacio y trabajo requeridos. Además, existe riesgo de la aparición de mutaciones y de contaminación con agentes patógenos. Por esos motivos, muchas de estas cepas están siendo mantenidas en bancos de embriones, congelados en nitrógeno líquido y en estado de reimplantación. Se descongelan y transfieren a madres adoptivas cuando las necesidades de las investigaciones así lo requieren.

Elección del modelo genético

Algunas propiedades –como isogenicidad, homocigosis, estabilidad genética a largo término, identificabilidad, uniformidad fenotípica, individualidad, posibilidad de distribución internacional y existencia de un banco de datos– difieren en magnitud en los diferentes tipos genéticos y esto debe considerarse al realizarse la decisión de usar un determinado modelo.

La elección dependerá del tipo de trabajo que se desee realizar, de las características de las cepas y colonias, de la información disponible en trabajos publicados y de la disponibilidad local. Cuando no se tiene suficiente información, deben realizarse estudios pilotos en varios modelos para determinar el más conveniente. Hay que tener en cuenta el desempeño reproductivo, pues esto puede llegar a ser un factor limitante para la realización de los trabajos definitivos.

Cuando la característica importante no es fuertemente hereditaria, podrán usarse colonias exocriadas que, generalmente, tienen un potencial reproductivo alto. No es lógico usarlas con el criterio de que ellas representan mejor a la totalidad de la especie. Para esto es mejor utilizar un espectro de diferentes cepas endocriadas y de híbridos F1. Tradicionalmente, se pensaba que, cuando el experimento requería un modelo animal con intención de extrapolar los resultados al hombre (para el estudio de una enfermedad humana, por ejemplo) la utilización de animales criados al azar era la más adecuada, por asemejarse más al tipo de reproducción de los humanos. Esto ha sido cuestionado últimamente por algunos autores, con variados argumentos, que proponen el uso de varias cepas isogénicas en diseños factoriales.

Cuando el carácter requerido es altamente hereditario, es preferible utilizar una cepa endocriada conveniente. Las cepas congénicas son muy útiles para estudiar los efectos de un gen mutante simple, puesto que la endocriada no portadora de ese gen provee el animal control ideal.

Cuando los animales son utilizados como reactivos para valoraciones biológicas, debe tenerse en cuenta el índice de precisión *lambda* (cociente entre la desviación estándar y la pendiente) característico de la especie, colonia o cepa. Este determinará el número de repuestas necesarias para los límites de confianza requeridos. El mejor modelo será el que proporcione el valor más bajo para *lambda* a igualdad de precio por unidad.

La literatura internacional presenta numerosos ejemplos del impacto de la genética de los animales de laboratorio sobre los resultados experimentales.

Nomenclatura

Como ya se dijo, la validez, interpretación y reproducción de los resultados dependen de la exacta identificación del modelo animal utilizando una nomenclatura adecuada. En los trabajos publicados, existe una gran omisión a este respecto, la que se manifiesta más marcadamente al describir colonias exocriadas. Muchos investigadores siguen usando los nombres originales (por ejemplo ratones suizos o ratas *wistar*), a pesar de que en la actualidad los criadores tienen nombres más diferenciados para una identificación más exacta. Debido a los diferentes sistemas de crianza y al número limitado de parejas trasladadas, las colonias derivadas de una misma colonia original pueden ser genéticamente diferentes y, por lo tanto, tener diferente denominación. Si esto no es tenido en cuenta, las diferencias genéticas pueden ocasionar variables inexplicables en los resultados experimentales.

Existen normas internacionales para la nomenclatura de colonias exocriadas y de cepas endocriadas y congénicas. Estas reglas son para ratas y ratones, pero se recomienda que un sistema de nomenclatura similar sea usado para hámster, cobayo y otros roedores. Cuando no se puedan obtener animales estandarizados de origen específico, puede resultar imposible aplicar las guías publicadas de nomenclatura. En tales

casos, los animales deben ser identificados por clasificación taxonómica y fuente de origen.

El Comité Internacional de Nomenclatura Genética para Ratones también desarrolló extensas reglas para nomenclatura de genes, anormalidades cromosomales y cepas endocriadas.

El objetivo del sistema de nomenclatura es dar la mayor cantidad de información relevante posible. Los detalles del sistema están fuera del alcance de esta guía debido a su complejidad. Se remite al lector a la consulta de la bibliografía citada.

Fuentes de animales definidos

Publicaciones internacionalmente reconocidas permiten conocer las cepas, colonias y mutantes existentes y localizar rápidamente las instituciones que las poseen en determinado estado sanitario.

Centros de referencia genética

El Consejo Internacional de Ciencia de Animales de Laboratorio ha designado centros de referencia especializados en diferentes técnicas de monitores genéticos y en diferentes especies de animales.

A continuación se presenta un resumen orientador que incluye conceptos básicos de manejo genético de los animales:

Tipos de colonias	Características
Colonias <i>outbred stock</i> o exocriadas	Mantenidas de manera que se evita el cruzamiento con familiares cercanos; el objetivo es mantener la dispersión genética.
Cepas <i>inbred strains</i> o endocriadas	Obtenidas a partir de una pareja única por continuo cruzamiento entre hermanos o entre padres e hijos. Después de 20 o más generaciones se obtiene un coeficiente de endocria del 98,6%.

Híbridos	Existen dos tipos: el F1 resulta del cruzamiento de dos cepas endocriadas y son más adaptables a los cambios ambientales que las cepas de sus padres y tienen mejor rendimiento reproductivo; el F2 resulta del cruzamiento entre los híbridos F1.
Mutantes	Son animales resultantes de una mutación natural o inducida. Generalmente tienen características reproductivas pobres.

Métodos de apareamiento

Método	Características
Pares monogámicos	Consiste en albergar juntos una hembra y un macho en forma permanente. Facilita el método de registro.
Harenes	Un macho se coloca junto con dos o más hembras. Dificulta los registros. Pueden emplearse dos sistemas: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Harén permanente</i>: el grupo se mantiene unido durante su vida reproductiva y se aprovecha el celo posparto; se dificultan los registros detallados. • <i>Retiro de la jaula</i>: las hembras grávidas son retiradas a cajas separadas en el último periodo de gestación; facilita los registros pero se desaprovecha el celo posparto.

Monitoreo genético

A través de un conjunto de técnicas, nos permite verificar si los animales que utilizamos conservan aún las características genéticas originales de la línea de la cual provienen, o si han sufrido alguna variación asociada al fenómeno conocido como “contaminación genética”. Este control está orientado a la detección de genes específicos y no permite detectar la presencia de mutaciones espontáneas, ya que no evalúa la totalidad del genoma.

Los controles pueden dividirse en tres categorías:

- Caracterización: describe el genotipo de una línea nueva, analizando el mayor número de *loci* posibles.
- Tipo I: se emplea sólo para confirmar el perfil genético de una línea.

- Tipo II: se analiza un grupo mínimo de *loci*, seleccionados especialmente para discriminar entre varias líneas.

El control genético de los animales de experimentación es de especial importancia para garantizar la validez y la reproducibilidad de los resultados de las investigaciones. Cualquiera alteración no detectada de su patrimonio genético puede implicar, también, una alteración de sus características fenotípicas, lo cual, al no ser detectado a tiempo, pueden hacer que la cepa se aleje progresivamente de su patrón genético inicial hasta alcanzar diferencias inaceptables. En ocasiones, se puede producir una contaminación genética con el genoma de otra cepa diferente debido a errores en la selección de los progenitores. Estas alteraciones son fácilmente evitables con un programa de cruces adecuado y métodos de control del genotipo en la sala experimental o bioterio.

Existen diversos métodos de control de la pureza genética de los animales de laboratorio, entre los cuales se encuentran: polimorfismo bioquímico, basado en la diferencia alélica de algunas enzimas de las cepas analizadas; cefalometría, ya que el tamaño y forma de algunos huesos del macizo craneofacial está determinado por un numeroso grupo de genes; histocompatibilidad tisular, determinado con aloinjertos, usando anticuerpos monoclonales, y polimorfismos en la secuencia de ADN, por métodos moleculares en los que se puede cuantificar el número variable de repeticiones en *tandem* (VNTR), polimorfismos de simple nucleótido (SSLP) o polimorfismos para la longitud de fragmentos de restricción (RFLP).

Salas de animales

Existe abundante evidencia de que las condiciones ambientales en que se crían y experimentan los animales influyen decisivamente en las respuestas a los diferentes tratamientos. Si se requieren repuestas estandarizadas, las condiciones en que se mantiene a los animales deben ser fijas y comparables en todos los laboratorios del mundo.

En general, los cambios en el ambiente son registrados por los receptores externos de los animales que envían la información al Sistema Nervioso Central (SNC) el que, a su vez, informará al sistema neuroendocrino para restaurar cualquier desbalance homeostático. Esto producirá cambios en el modelo animal y, con ello, alteraciones, reconocibles o no, en las repuestas ocasionadas por el tratamiento experimental. Estas alteraciones pueden traducirse en una modificación del tipo de respuesta o en un aumento de la variabilidad de los resultados, entre o dentro de los laboratorios.

Los principales factores ambientales que afectan a los animales pueden clasificarse en:

- a) Climáticos (temperatura, humedad, ventilación, etc.).
- b) Fisicoquímicos (iluminación, ruido, presencia de contaminantes, anestésicos y sanitizantes, composición del aire y cama, etc.).
- c) Habitacionales (forma, tamaño, tipo y población de las jaulas, etc.).
- d) Nutricionales (dietas, agua y esquema de administración).
- e) Microorganismos y parásitos, con especial referencia a los patógenos específicos de cada especie.
- f) Situación experimental.

El diseño de los bioterios –o sitios donde se cuida y usa el animal como modelo de experimentación– requiere condiciones mínimas adecuadas para su desarrollo. A continuación, describiremos de manera concisa los espacios mínimos que debe tener cada uno de estos sitios.

Recepción

Debe ser un espacio independiente del resto de las áreas de animales y estar destinado a dar alojamiento a aquellos sujetos de nueva adquisición, evitando así su contacto con los de colonias ya establecidas

y la posible transmisión de enfermedades. Sus dimensiones deben ajustarse a las acciones inherentes al manejo, acomodo y control de los sujetos involucrados, así como permitir una operación higiénica e independiente para cada especie animal empleada, de acuerdo con el criterio veterinario.

Cuarentena y acondicionamiento

El bioterio debe contar con un sector específico e independiente para este propósito. Sus dimensiones dependerán de la cantidad y variedad de animales adquiridos de fuentes externas. Debe permitir la separación física de especies y la realización de evaluaciones y tratamientos, indispensables para favorecer un período de acondicionamiento óptimo en los animales, durante el cual se estabilizan y familiarizan con sus nuevas instalaciones, previo a su uso experimental.

Áreas de producción y mantenimiento de los animales

Cualquier área destinada a la manutención de animales de laboratorio por 24 horas o más, debe considerarse como área de alojamiento. Las diferentes especies deben ser alojadas en zonas independientes, de acuerdo con los proyectos de investigación y el propósito experimental o reproductivo al cual estén sujetos, aunque este concepto se ha ido modificando por la aparición de los aisladores multiespecies.

Debe proveerse espacio suficiente durante etapas críticas como la gestación y la lactancia, para que los animales se reproduzcan y se mantengan en condiciones apropiadas.

Área para procedimientos

Dependiendo de la orientación del programa de trabajo del bioterio, éste debe contar con un cuarto de procedimientos diversos para la

manipulación experimental de animales, sus tratamientos, recolección de fluidos corporales, identificación, preparación quirúrgica u otros. Esta área permite el trabajo con animales de un grupo mientras el resto de la camada o compañeros no se excitan frente al procedimiento.

Área de cirugía

Es un sector del bioterio destinado y equipado de acuerdo con el desarrollo de procedimientos experimentales, analíticos o de enseñanza e investigación que requieran el empleo de técnicas quirúrgicas en condiciones asépticas. Sus dimensiones y equipamiento responden a las necesidades de las especies animales mantenidas por la institución, de conformidad con el criterio veterinario.

Área de recuperación

Destinada y equipada de acuerdo con las necesidades de atención de animales sometidos a procedimientos invasivos. Su diseño, dimensiones y equipamiento responden a las necesidades de las especies animales de la institución, de conformidad con el criterio veterinario. Es un área destinada a la estabilización física y emocional del animal, previa al reingreso a su jaula de mantenimiento después de un procedimiento quirúrgico.

Ambiente

El microambiente en el cual se alberga un animal es el ambiente físico que lo rodea de manera inmediata. Está compuesto por caja o jaula, cama, temperatura, humedad y la composición gaseosa y particulada del aire. El medio ambiente físico del encierro secundario –es decir, la sala de experimentación, establo o corral al aire libre– constituye el macroambiente.

Las modificaciones en el ambiente pueden producir cambios en el modelo animal, reconocibles o no, así como en las respuestas ocasionadas por el tratamiento experimental. Estas alteraciones pueden traducirse en una modificación del tipo de respuesta o en un aumento de la variabilidad de los resultados entre o dentro de los laboratorios donde se practique el mismo procedimiento para obtener resultados similares.

En los encierros primarios pequeños puede ser difícil medir las características microambientales. La información disponible indica que la temperatura, humedad y concentración de gases y partículas a menudo son más altas en el microambiente del animal que en el macroambiente. Las condiciones microambientales pueden inducir cambios en los procesos metabólicos y fisiológicos o alteraciones en la susceptibilidad a enfermedades.

Las condiciones microambientales pueden inducir cambios en los procesos metabólicos y fisiológicos, efectos en la estructura del cerebro y en la capacidad de recuperación de enfermedades o heridas, y alteraciones en la susceptibilidad a enfermedades. Deben buscarse las condiciones microambientales que satisfagan las necesidades fisiológicas de los animales y prevengan el estrés psicofisiológico. Una descripción puntual de estas condiciones se entrega a continuación:

Alojamiento

Encierro primario: una jaula, generalmente, constituye los límites del ambiente inmediato del animal. Los encierros primarios aceptables o adecuados deben permitir:

- Satisfacer las necesidades fisiológicas y de conducta de los animales, incluyendo la micción y la defecación, el mantenimiento de la temperatura corporal, los movimientos normales y postura, y, cuando esté indicado, la reproducción.

- Las interacciones sociales entre individuos de la misma especie y el establecimiento de jerarquía dentro del encierro o entre encierros, evitando la sobrepoblación.
- Que los animales permanezcan limpios y secos en las condiciones de humedad adecuadas del ambiente (de acuerdo con los requerimientos de las especies).
- Una ventilación adecuada.
- El acceso de los animales al agua y alimento.
- Un medio ambiente seguro, que impida el escape de los animales o que se entrapen entre superficies opuestas o en aberturas estructurales.
- La ausencia de bordes cortantes o proyecciones que puedan causarles lesiones.
- La observación de los animales con la mínima molestia para ellos.
- Que los animales observen libremente lo que sucede en el exterior de la jaula.

Recomendaciones de espacio

Es un asunto complejo pues deben considerarse los aspectos biológicos y etológicos que permitan al animal expresar toda su condición psicofisiológica normal. Por ello no es suficiente considerar solamente su peso o superficie corporal. Las recomendaciones de espacio más usadas han sido establecidas en la Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio de ILAR (*Institute of Laboratory Animal Resource*), que se basan en el juicio profesional y la experiencia de acuerdo con cada especie y tipo animal. En términos generales, si se tienen en cuenta estos parámetros es posible garantizar un albergue adecuado para el animal. Junto con un programa adecuado de cuidado, le proporcionará un trato humanitario, garantizando, a la vez, la menor cantidad de sesgos en los ensayos.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

La altura, la estructuración y los medios de enriquecimiento afectan el uso que el animal pueda darle al espacio. Algunas especies se benefician más con paredes (los roedores thigmotácticos) o con los refugios (algunos primates del Nuevo Mundo) o de complejidades en la jaula (gatos y chimpancés) que del simple aumento del área de piso. La evaluación de las necesidades de espacio de los animales debe ser un proceso continuo. A lo largo del tiempo o en protocolos de largo plazo se deben considerar ajustes en el espacio de piso y en el de altura, y, cuando sea necesario, modificarlos.

A continuación, se muestran las recomendaciones del espacio asignado a las especies comunes de roedores alojados en grupos; si se alojan individualmente o exceden los pesos listados, podrían requerir de más espacio.

Espacio recomendado para roedores de laboratorio de uso común, alojados en grupo			
Animales	Peso Corporal g	Área de piso/Animal cm ²	Altura a /cm.
Ratones	<10	38.71	12.7
	Hasta 15	51.61	12.7
	Hasta 25	77.42	12.7
	>25 ^b	96.77	12.7
Ratas	<100	109.68	17.78
	Hasta 200	148.39	17.78
	Hasta 300	187.1	17.78
	Hasta 400	258.1	17.78
	Hasta 500	387.1	17.78
	>500 ^b	451.61	17.78
Hámsteres	<60	64.52	15.24
	Hasta 80	83.87	15.24
	Hasta 100	103.23	15.24
	>100 ^b	122.58	15.24
Cobayos	<350	387.1	17.78
	>350 ^b	651.6	17.78
a. De piso a techo de la jaula.			
b. Los animales más grandes pueden requerir más espacio para satisfacer los estándares de rendimiento.			

Temperatura y humedad

El mantenimiento de la temperatura corporal dentro de los límites de la variación normal es esencial para el bienestar de los homeotermos. Generalmente, la exposición de los animales no adaptados a temperaturas superiores a los 29,4° C o por debajo de 4,4° C, sin que tengan acceso a protección en un refugio u otro mecanismo, puede producir efectos clínicos que pueden poner en peligro su vida. Los animales se pueden adaptar a condiciones extremas mediante mecanismos morfológicos, fisiológicos y de conducta, pero tales adaptaciones llevan tiempo y pueden alterar los resultados experimentales o afectar los rendimientos.

La temperatura ambiental y la humedad relativa pueden depender del diseño y las prácticas del alojamiento, y pueden ser considerablemente diferentes entre los encierros primario y secundario. Los factores que contribuyen a la variación de temperatura y humedad incluyen los materiales y la construcción del alojamiento, uso de filtros, número de animales por jaula, ventilación forzada de los encierros, frecuencia del cambio de material de lecho y del tipo de lecho.

Es importante mantener estable la temperatura en el bioterio, porque los animales que allí se alojan son, por lo general, mamíferos. Cuando la temperatura exterior cambia, éstos generan transformaciones para mantener su temperatura interior estable lo cual puede alterar los resultados. Dentro de estas transformaciones podemos encontrar cambios en su comportamiento, en el grosor de la piel, en su metabolismo, circulación, morfología, velocidad de crecimiento e, incluso, en los ciclos reproductivos y el tamaño de las camadas.

La respuesta a pruebas de toxicidad también se ve afectada por cambios o desajustes en la temperatura y/o humedad, de tal manera que puede llegar hasta a invertir completamente la curva de respuesta.

La temperatura debe ser controlada a diario, inclusive la temperatura interna de la jaula. Determinar qué la puede estar modificando; por ejemplo, el tipo de jaula, los filtros, el tipo de cama, especie alojada, sexo y densidad de alojamiento.

El mantenimiento de la temperatura corporal dentro de los límites de la variación normal es esencial para el bienestar de los animales homeotermos. La exposición de los animales no adaptados a temperaturas superiores a los 29,4° C o por debajo de 4,4° C, sin que tengan acceso a protección en un refugio u otro mecanismo, puede generar cambios inmunológicos que repercutan en los resultados de las pruebas. Al alterar el sistema inmune, estos cambios pueden generar prolongación del tiempo de recuperación post operatoria o post procedimental, o puede inducirse la muerte de los animales. Existe también la posibilidad de que éstos generen adaptaciones a cambios extremos de temperatura –pues tienen esta capacidad intrínseca–, pero ello lleva tiempo y cambios morfológicos y fisiológicos que modifican el modelo inicial, invalidando entonces los resultados del proyecto o adicionando variables que deben ser nuevamente consideradas.

La temperatura ambiental y la humedad relativa pueden depender del diseño y las prácticas del alojamiento, y pueden ser considerablemente diferentes entre los encierros primario y secundario. Los factores que contribuyen a la variación de temperatura y humedad incluyen los materiales y la construcción del alojamiento, el uso de filtros, el número de animales por jaula, la ventilación forzada de los encierros, la frecuencia del cambio de material del lecho y el tipo de lecho.

La humedad del ambiente ayuda a la termorregulación. Casi siempre los animales de laboratorio requieren una humedad relativa de alrededor del 55%. Las variaciones en la humedad pueden ser de mayor o menor severidad, dependiendo de la temperatura (menos perjudicial a menor temperatura). Por debajo del 40% (muy bajo) se presentan alteraciones del

tracto respiratorio por la cantidad de polvo y el “signo de cola en anillo” en ratones. Con humedad alta se favorece la presencia de microorganismos y formación de amoniaco por el ataque de éstos a los excrementos, lo cual vuelve a los animales más susceptibles a las infecciones.

Especie animal	Temperatura ° C
Ratón, rata, hámster	19-23
Cobayo	16-23
Conejo	16-20
Gato, perro	15-24
Oveja	10-24

Ventilación

Los propósitos de la ventilación son suministrar oxígeno adecuadamente; eliminar la carga térmica producto de la respiración animal, la iluminación y los aparatos; diluir los gases y partículas contaminantes; ajustar el contenido de humedad del aire del cuarto, y, en donde sea apropiado, crear diferencia de presión de aire entre espacios adyacentes. Sin embargo, establecer un índice de ventilación en el cuarto no asegura su adecuación en el encierro primario del animal y, por lo tanto, no garantiza la calidad del microambiente.

Durante muchos años se ha usado la recomendación de 10 a 15 cambios por hora del volumen total de aire del encierro secundario y aún se considera un estándar general aceptable. Aun cuando es eficaz para muchas situaciones en las casas de animales, esta recomendación no toma en cuenta el rango de las posibles cargas térmicas, las especies, tamaño y número de animales en cuestión, el tipo de lecho o la frecuencia de su cambio, las dimensiones del cuarto o la eficiencia de la distribución del aire del encierro secundario hacia el primario².

² American Society of Heating, Refrigeration, and Air Conditioning Engineers, Inc. (ASHRAE). *ASHRAE Handbook*. I-P edition. Atlanta: ASHRAE; 1992.

La ventilación tiene un impacto significativo en la salud de los animales. El olor excesivo indica un problema de ventilación por la concentración de gases de desecho; generalmente, dentro de la jaula es mayor que en todo el cuarto.

La ventilación en la jaula es afectada por la presencia de un filtro y el tipo de filtro, así como por su diseño y localización de acuerdo con el patrón del flujo de aire del cuarto. Es importante contar con un sistema de renovación de aire que elimine los gases tóxicos, controle la temperatura y la humedad, evite la entrada de agentes patógenos y no produzca corrientes.

Es conveniente crear diferencias de presión entre las salas y los corredores (presiones positivas en las áreas más limpias), para evitar el intercambio de agentes infecciosos entre las salas de animales “limpios” y las de infectados experimentalmente. Cuando se trabaja con material infeccioso es necesario filtrar el aire que sale de las salas.

Entre los propósitos de la ventilación se encuentran: suministrar oxígeno adecuadamente; eliminar la carga térmica producto de la respiración animal, la iluminación y los aparatos; diluir gases como amonio y dióxido de carbono; diluir agentes infecciosos o contaminantes que puedan causar alergia; ajustar el contenido de humedad del aire del encierro y, en donde sea apropiado, crear diferencia de presión de aire entre espacios adyacentes. Sin embargo, establecer un índice de ventilación en el encierro primario no asegura la adecuación de la ventilación para el animal y, por lo tanto, no garantiza la calidad del microambiente.

Se recomienda tener de 10 a 15 cambios por hora del volumen total de aire del encierro secundario. Aún cuando es eficaz en muchas situaciones para el encierro de animales, esta recomendación no toma en cuenta posibles diferencias por el rango de las cargas térmicas, las especies, tamaño y número de animales, el tipo de cama o la frecuencia de su

cambio, las dimensiones del encierro o la eficiencia de la distribución del aire del encierro secundario hacia el primario. Debido a este factor, se prefieren sistemas de ventilación individual para los encierros primarios. Estas condiciones las suministran en la actualidad los sistemas de microaisladores, como el *One Cage*, por ejemplo.

Iluminación

La intensidad, longitud de onda y foto período son variables que pueden influir en el comportamiento de los animales de laboratorio; por eso la luz debe ser uniforme y sin reflejos.

Las especies de laboratorio más comunes son las de hábitos nocturnos o crepusculares, por ello sus ojos no están adaptados a una luz muy fuerte y altas intensidades causan cambios degenerativos en la retina, sobre todo en los animales albinos.

La intensidad debe variar con la iluminación total de las salas, el material de construcción de las cajas y su ubicación en las estanterías. No se recomienda tener iluminación exterior “natural”, pues la intensidad y horario de la luz a través de las ventanas dependerá de la condición climática. La iluminación siempre debe ser artificial; las lámparas fluorescentes que tienen un amplio espectro de salida (tipo luz día) pueden ser adecuadas.

Dentro de los aspectos que se ven afectados por la intensidad de la luz podemos mencionar el ciclo sexual, la reproducción, la mortalidad, el pre-desmame, la velocidad de crecimiento, la actividad, el comportamiento (influyendo sobre la agresividad y la incidencia de canibalismo en los roedores), la respuesta a carcinógenos químicos y el peso de los órganos sexuales, variando la consecuencia con la especie y la cepa.

Respecto de la longitud de onda, aunque pocas especies de laboratorio

tienen discriminación de colores, pueden, sin embargo, ser afectadas por variaciones en la misma.

Un ciclo artificial de 12 horas de iluminación y 12 de oscuridad, siempre en el mismo horario, se considera conveniente. Se debe usar un sistema de control de la iluminación que asegure un ciclo diurno y nocturno regular, ya que la luz puede afectar la morfología, fisiología y conducta de varios animales. El funcionamiento del reloj interruptor o sistema automático debe verificarse periódicamente para asegurar su cumplimiento. En muchas especies animales el foto período es un regulador crítico de la conducta reproductiva y puede alterar el incremento de peso corporal y la ingestión de alimento.

Al establecer los niveles de iluminación apropiados para los encierros animales, se deben considerar numerosos factores que puedan afectar las necesidades de éstos: la intensidad de la luz, la duración de la exposición, la longitud de onda, la exposición previa, la pigmentación del animal, las horas de exposición con relación al ciclo circadiano y diurno, la temperatura corporal, el estatus hormonal y la edad, especie, sexo, variedad o linaje del animal.

Se debe evitar o reducir al mínimo la exposición accidental a la luz durante el ciclo de oscuridad. Debido a que algunas especies no comen en condiciones de baja intensidad de luz u oscuridad, tales horarios de iluminación se deben limitar a una duración que no comprometa su bienestar.

Ruido

El ruido –considerado como un sonido indeseable– provoca estrés en los animales de laboratorio y, cuando es excesivo, puede alterar la manera en la que éstos se alimentan y causar un daño mecánico al sistema auditivo.

Los equipos del laboratorio, como computadores o teléfonos, generan ruidos audibles sólo por los animales que oyen ultrasonido. Es recomendable que los niveles de ruido en las instalaciones de animales no excedan los 75 decibeles (db).

El ruido que producen los animales y las actividades de cuidado constituyen un aspecto importante en la operación de un bioterio, por lo que su control debe considerarse en el diseño y operación de las instalaciones. En la evaluación de los efectos potenciales del ruido se debe incluir la intensidad, frecuencia, rapidez de inicio, duración y vibración potencial del sonido, y el rango de audición, historia de la exposición al ruido y susceptibilidad por su efecto sobre la especie, tipo o subtipo.

La exposición a sonidos más altos de 85 db puede constituir un factor estresante para muchos animales y tener efectos físicos en el comportamiento, que incluyen eosinopenia, aumento del peso de las adrenales y disminución de la fertilidad en roedores. Muchas especies pueden oír frecuencias de sonidos que son inaudibles para los seres humanos, por eso se deben considerar cuidadosamente los efectos potenciales de equipos y materiales que producen ruido en el rango de audición de los animales cercanos, por ejemplo, los terminales de repetición de videos.

Alimentación

Los animales deben ser alimentados con dietas sabrosas, libres de cualquier agente contaminante (esterilizadas o esterilizables) y nutricionalmente adecuadas, diariamente o de acuerdo a sus requerimientos particulares, a menos que el protocolo de la investigación lo demande de otra manera. Los subcomités de nutrición del *National Research Council Committee* han preparado documentos completos acerca de los requerimientos nutricionales de los animales de laboratorio. Estas publicaciones abordan los temas de control de calidad de los ingredientes usados en la

alimentación, ausencia de contaminantes químicos y microbiológicos y de tóxicos naturales, biodisponibilidad de los nutrientes en los alimentos y sabor (producidos de manera similar a un medicamento).

Las dietas disponibles comercialmente para mascotas no son las indicadas para la nutrición adecuada de los animales de experimentación. Ello requiere un cuidadoso estudio, más aún si los animales serán sometidos a procedimientos que requieran cambios metabólicos o nutricionales como parte del ensayo.

Las áreas en las cuales se almacenan o procesan los ingredientes de las dietas deben mantenerse limpias y cerradas, sin contacto con el piso para evitar su contaminación. Los sacos abiertos, mientras no se usen, deben guardarse en envases a prueba de plagas para reducir al mínimo la contaminación y para evitar la diseminación de enfermedades potenciales. La exposición a temperaturas superiores a los 21° C (70° F), humedades relativas extremas, condiciones malsanas, luz, oxígeno, insectos y otras plagas acelera el deterioro del alimento.

Cuando los animales deban recibir comida perecible –carne, fruta y vegetales– se deben tomar las precauciones adecuadas: por un lado, en la selección del producto y su origen, y, por otro, en el cuidadoso y riguroso almacenamiento. Estos alimentos pueden ser fuentes potenciales de contaminación, introduciendo variables ya sea en el modelo animal o en la investigación que se está desarrollando.

Los contaminantes pueden tener efectos severos sobre los procesos bioquímicos y fisiológicos, aun en concentraciones tan bajas que no causen signos clínicos de intoxicación. Por ejemplo, algunos inducen la síntesis de enzimas hepáticas que alteran la respuesta del animal a los fármacos. Ciertos protocolos experimentales pueden requerir el uso de dietas probadas para identificar los contaminantes biológicos y no biológicos y documentar sus concentraciones.

Para soportar la degradación causada por la esterilización, las dietas esterilizables en autoclave requieren ajustes en la concentración de nutrientes, en el tipo de ingredientes y en los métodos de preparación, procedimiento que debe ser realizado por un nutricionista especializado en modelos animales de experimentación.

Agua

Los animales deben tener acceso a agua potable no contaminada y de acuerdo con sus necesidades particulares. Debe hacerse un recambio adecuado para evitar la aparición de contaminantes, puesto que, al beber, el animal introduce saliva y restos de comida, y, con ello, bacterias que pueden contaminar el agua.

Puede ser necesaria la determinación periódica del pH, dureza y contaminación química y microbiológica para asegurar que la calidad del agua sea aceptable, especialmente si los componentes normales del agua de una localidad dada pudieran influir en los resultados del estudio. Cuando los protocolos experimentales requieren agua de alta pureza, se la puede tratar o purificar para eliminar o reducir al mínimo la contaminación química y microbiana. Se debe considerar cuidadosamente la selección del tratamiento del agua debido a la posibilidad de causar alteraciones fisiológicas, cambiar la microflora o alterar los resultados experimentales.

En muchas ocasiones, el agua puede ser sometida a un proceso de acidulación con vitamina C para evitar la colonización bacteriana inducida por la succión misma que realizan los animales del agua de los bebederos; por ello, es necesario realizar un monitoreo permanente de su condición para evitar cambios que alteren al animal y, por tanto, el ensayo.

Cama

El material de cama de los animales es un factor controlable en el

microambiente del encierro primario que puede influir en su bienestar y en los resultados experimentales, puesto que el animal permanece en contacto continuo con él y allí desarrolla sus actividades lúdicas y reproductoras. El veterinario o director del bioterio o sala de experimentación animal, de acuerdo con los investigadores, debe seleccionar el material más apropiado que permita la expresión de sus características comportamentales y que no interfiera con las condiciones biológicas estables del animal, particularmente desde el punto de vista inmunológico. Ningún lecho es ideal para alguna especie en particular, bajo todas las condiciones de manejo y experimentales, así como tampoco ninguno es ideal para todas las especies. Lo que si es una condición general es que se haga un cambio total de cama con una periodicidad que permita comodidad y frescura, y que no ocurra ningún tipo de colonización bacteriana o acumulación de excretas que pueda alterar el medio ambiente del animal.

Las diferentes especies de animales requieren materiales de cama con características específicas según su tradicional modo de vida, de apareamiento o reproducción; por ello, se han utilizado camas de madera, cascarilla de arroz, bagazo de caña de azúcar, papel y, en la actualidad, camas sintéticas. El uso de madera blanda picada o de sus virutas, sin tratamiento, está contraindicado en general para todos los protocolos en investigación biológica y biomédica, debido a que puede afectar el metabolismo animal. No se recomiendan, tampoco, las virutas de cedro porque emiten hidrocarburos aromáticos inductores de las enzimas microsomales hepáticas y citotoxicidad, y se ha reportado que aumentan la incidencia de cáncer.

La cama o material de lecho debe tener siempre las mismas características y proceder de una fuente conocida y libre de pesticidas, en el caso de la madera o la cascarilla de arroz. Debe ser adecuadamente obtenida mediante procesos o procedimientos higiénicos, someterse a un proceso de cernido que elimine restos de polvillo o virutilla, empacarse y esterilizarse. Deben

realizarse periódicamente pruebas microbiológicas y, de ser posible, pruebas químicas que ratifiquen la inexistencia de contaminantes de este tipo.

Los paquetes estériles de la cama deben ser mantenidos en un área especial para que no sufran cambios ni se contaminen mientras se utilizan. Los cambios de cama deben ser hechos bajo los principios de las buenas prácticas, garantizando que los animales se mantengan secos, que no se estresen y que sea un proceso que no altere la vida cotidiana de los animales. Se requiere una cuidadosa revisión para que siempre sean hechos en las mismas condiciones.

Jaulas

Las jaulas pueden ser móviles o fijas. Al elegir jaulas para los animales experimentales, deben tenerse en cuenta cuatro factores:

Ser apta para encerrar al animal. Esto significa que debe estar confeccionada con elementos que el animal no pueda romper, separar o deformar y así poder escapar. La separación entre los alambres o las barras debe ser suficientemente pequeña para prevenir el escape, tanto de los animales adultos como de los jóvenes. También debe considerarse el cierre de las puertas y el ajuste de los comederos y bebederos que pueden dejar agujeros al separarse o desprenderse de las jaulas. Las ratas y los ratones pueden levantar las tapas cuando éstas son muy livianas.

Permitir el confort y la salud de los animales. Proveer espacio adecuado que permita libertad, lugar apropiado para el desarrollo de cada especie, y, además, un acceso fácil a la comida, al agua y a ventilación adecuada. Las jaulas de transporte deben sustituirse inmediatamente después de la llegada a destino por otras que estén de acuerdo con las normas y recomendaciones internacionales para las diferentes especies

El albergue de los animales está directamente relacionado con su ambiente social. Su efecto varía con la especie y la experiencia de los animales. Debe prestarse atención a la naturaleza territorial o comunal de las especies y al hecho de albergarlos individualmente o en grupo. Respecto de los animales comunitarios, debe tratarse de albergarlos en grupos, si es conveniente desde el punto de vista del experimento. Debe considerarse la densidad poblacional, la familiaridad inicial entre los animales, la edad, sexo, cepa, entre otros factores. La introducción de un nuevo miembro a un grupo puede alterar el comportamiento y las funciones fisiológicas.

En la actualidad se realizan muchos estudios de “enriquecimiento” del ambiente de la jaula, apropiados para la especie, sobre todo si los animales deben mantenerse por periodos prolongados.

Aunque no existen datos concretos relacionados con la calidad y cantidad de “actividad” necesaria para el bienestar físico y psicológico de cada especie, se sabe que es imprescindible para la expresión de todas las características propias del animal y su especie. La necesidad de ejercicio suplementario depende del juicio profesional, basado en el conocimiento de la especie y la naturaleza de la investigación. Si bien puede ser preciso mantener perros en jaulas por periodos cortos (hasta tres meses), debido a la necesidad de recuperación posquirúrgica, para estudios metabólicos o por motivos que requieran aislamiento, debe recordarse que el uso de perreras más espaciales da mayor oportunidad de ejercicio y deben usarse al mantener los perros por periodos más prolongados. Cualquiera jaula, corral o perrera debe permitir que el animal se de vuelta fácilmente, camine y se acueste en lugar limpio y seco.

Factores ambientales y genéticos que regulan al animal de experimentación (compendio)

Factores	Control de los factores a través de POES
Biológicos	
Genotipo	Endogamia, exogamia, perfil genético, esquemas de rotación, esquemas de reproducción asistida por ordenador.
Endoflora, parásitos	Animales gnobióticos, SPF convencionales, técnicas gnobióticas, transferencia de embriones, descontaminación biológica.
Gérmenes ambientales	Barrera higiénica efectiva, apropiado diseño de instalaciones.
Aire	Filtros de aire *filtros de polvo, HEPA, renovaciones.
Alimento y cama	Pasteurización, esterilización, irradiación, PNT definidos.
Agua	Pasteurización, esterilización, acidificación, filtración.
Plantilla, personal	<i>Air-lock</i> de paso, cambio de ropa, higiene, zoonosis, alergias.
Insectos	Barreras de diseño apropiado de las instalaciones.
Parásitos (endo y ecto)	Diseño apropiado de construcción (profesional).
Otros animales roedores salvajes	Cuarentena, barreras y medidas higiénicas de contención efectiva.
No biológicos	
Unidad animal, habitación	Planificación, diseño y construcción de las instalaciones.
Temperatura, humedad, aireación, presión de aire, gases	Sistema de climatización, diseño apropiado basado en la producción de calor de los animales, ajuste automático de los valores preseleccionados.
Luz (período, intensidad) color	Encendido periódico automático, reducción gradual, ultravioleta.
Sonido (ruido, intensidad, frecuencia)	Aislamiento, prevención del sonido originado durante el trabajo, insonorización del equipo y las instalaciones.
Jaulas	Superficies suaves, conductividad de la temperatura, bienestar.
Alimento	Formulación de la idea, ingredientes naturales, dieta purificada, dieta definida químicamente, control de calidad.
Cama	Libre de polvo, hecha de material no tratado químicamente, poder de absorción adecuado, intervalo de cambio.

Especies más utilizadas en experimentación biomédica

Especie	Ventajas	Fisiología y anatomía	Reproducción	Generalidad
RATÓN (<i>Mus musculus</i>)	Tamaño pequeño, alta fecundidad, fácil manejo, bajo costo, variabilidad.	Hábitos nocturnos. La mitad de la mandíbula tiene un incisivo y tres molares, no tiene canino y premolares.	Hembras son poliéstricas, su ciclo estral es de 4 días con una duración de 14 hrs. Después del apareo se debe verificar tapón, las crías nacen de 19 a 21 días.	Viven en jerarquías, el material utilizado para la cama de estar libre de químicos, polvo y microorganismos; la comida se suministra <i>ad-libitum</i> , en forma de pellets de 3-5 grs. al día; el agua se administra <i>ad-libitum</i> y se puede acidular o clorar.
RATA (<i>Rattus norvegicus</i>)	Es el más usado en fisiología, toxicología, farmacología, inmunología, su tamaño facilita técnicas de microcirugía.	Tamaño de 10 a 15 veces mayor al del ratón, no posee vesícula biliar. Posee una glándula en la comisura del ojo llamada Arderían	Hembra con ciclo estral de 4 a 5 días y dura 12 hrs.	Son menos agresivos que los ratones; al igual que con éstos se debe controlar la temperatura, aire, humedad y bajos niveles de amoníaco; el agua y la comida se suministran <i>ad-libitum</i> .
COBAYO (<i>Cavia porcellus</i>)	Utilizado en producción de sueros, vacunas, estudio en enfermedades infecciosas, estudios del oído, ácido fólico y Vitamina C.	Son herbívoros, alternan períodos de actividad con cortos períodos de sueño; tanto el macho como la hembra tienen mamas en la región inguinal.	Son poliéstricas, el período de preñez es de 68 días; cuando nacen las crías están bien desarrolladas, tiene pelo, orejas y ojos abiertos, pueden caminar inmediatamente y en pocas horas pueden comer dieta sólida.	Son animales sociales, viven en grupos; sensibles a fluctuaciones de temperatura y corrientes de aire; no sintetizan Vitamina C y debe adicionarse en la dieta.

Características de los animales de laboratorio

JERBO (<i>Meriones unguiculatus</i>)	Buena tasa de reproducción; actividad diurna; resisten la falta de agua por 45 días; desarrollan altos niveles de colesterol y obesidad; tendencia a formar caries.	Cola larga, pelaje corto; las orejas están cubiertas de pelo, la piel de la cola es floja y puede salirse fácilmente si no son sujetados adecuadamente.	Conducta sexual monogámica; las hembras son poliéstricas; el ciclo estral es cada 4-6 días y dura 24 hrs.; el periodo de gestación es de 24 a 26 días.	Son herbívoros y granívoros; se recomiendan dietas bajas en grasa para evitar la obesidad e infertilidad; comen de 5 a 8 grs. /día y beben de 4 a 5 ml de agua al día.
HAMSTER	Estudios de reproducción, teratogénesis, leptospirosis leishmania, infecciones virales y estudios de hipotermia	A los costados de la boca tiene bolsas llamadas abasones para guardar alimento.	El ciclo estral es muy regular; después del apareo la hembra se pone agresiva con el macho; presenta celo posparto pero no es fértil.	Son roedores de hábitos nocturnos y solitarios; tienen periodos de hibernación de 2 a 3 días; las hembras son más agresivas que los machos y son animales omnívoros.
CONEJO (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Docilidad, fertilidad, grandes vasos en las orejas, se utilizan en pruebas de piretógenos y e inmunología.	Desarrollado el sentido del olfato y la audición, el estómago no se contrae para vaciarse, ingiere alimento entre 60-80 veces al día.	Poliéstrica continua y no ovula espontáneamente sino que lo hace inducida por el coito.	Deben ser alojados en jaulas individuales, no deben tener cambios bruscos de aire, temperatura o ruido; son herbívoros, comen 36-60/ Kg. de peso y beben 50-150 ml agua/Kg. de peso.

2. ASPECTOS EN EL MANEJO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION

Animales de experimentación y desarrollo biotecnológico

La experimentación con animales desempeña un papel principal en áreas prioritarias de investigación como la biotecnología. Gracias a ella se han hecho grandes avances en la investigación en salud; por ejemplo, el desarrollo de métodos para el diagnóstico de enfermedades y el refinamiento de sistemas para la obtención de vacunas. Se han diseñado vacunas específicas, obtenido nuevos modelos para el tratamiento de enfermedades o el análisis de fármacos, e identificado y caracterizado las moléculas de dianas de acción farmacológica. La investigación en animales ha contribuido también al desarrollo de la biología y la técnica de trasplantes de corazón, riñón, córnea, retina, piel, etc. Ha permitido el refinamiento de métodos clínicos, como la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética o los tratamientos radiológicos probados con anterioridad en modelos animales.

En cuanto a la investigación del cáncer, se han estudiado los mecanismos implicados en la progresión tumoral, así como el control de la proliferación, la diferenciación y muerte celular, invasión y metástasis; también la eficacia, efectos y resistencia de la inmunoterapia, la radioterapia y la quimioterapia, y los factores celulares y moleculares de predicción de radio sensibilidad. Respecto de su prevención, ha habido estudios acerca de los genes de susceptibilidad y las alteraciones genéticas inducidas, y procedimientos para su diagnóstico precoz.

Sobre enfermedades infecciosas, se han analizado los mecanismos de resistencia a antibióticos en enfermedades de origen bacteriano, la

tuberculosis y brucelosis en cuanto a su caracterización molecular, se han validado nuevos métodos de diagnóstico rápido y la persistencia de patógenos y su relación con los estados de inmunosupresión.

Por otro lado, se han estudiado enfermedades virales, como la hepatitis, los mecanismos del daño hepático, los factores de evolución a cronicidad, cirrosis y hepatoma. También se ha investigado mucho acerca de la evolución del virus de inmunodeficiencia humana en el individuo infectado, el papel del huésped en la progresión de la enfermedad y las terapias combinadas de inmunomodulación y antivirales, por nombrar sólo algunos estudios respecto de esta enfermedad.

En neurociencias, se ha dilucidado las bases moleculares y celulares de las enfermedades neurodegenerativas, prestando especial atención a los avances terapéuticos mediante el estudio de los mecanismos de regeneración y reparación del tejido nervioso.

En enfermedades cardiovasculares, se ha investigado sobre biopatología de la pared vascular; aterogénesis, progresión y regresión de la lesión; trombosis arterial; regulación de la respuesta vascular a los procedimientos de revascularización; cardiopatía isquémica, protección miocárdica, fisiopatología de la isquemia y reperfusión miocárdica, y sobre bases celulares y moleculares de la hipertensión arterial.

La investigación en animales también ha aportado beneficios para otras especies animales, contribuyendo al desarrollo de vacunas, antibióticos o anestésicos de aplicación directa a los animales domésticos y al diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

Pero no ha sido solamente la investigación biomédica la que ha gozado de los beneficios de la experimentación con animales. En agroalimentación, se han caracterizado genes para ser usados en el diseño de plantas transgénicas, se ha avanzado en el estudio de las interacciones entre

plantas y otros organismos en procura de la preservación del medio ambiente, y se han diseñado métodos de diagnóstico de organismos perjudiciales para las plantas.

Recomendaciones para el tratamiento de los animales experimentales

En la práctica, el cuidado de los animales de laboratorio recae en varias personas, pero, legalmente y dependiendo de las leyes del país donde se realice el estudio, la responsabilidad final es del investigador principal, quien debe observar ciertas precauciones, además de diligenciar el formulario de registro establecido por la norma respectiva.

Las recomendaciones básicas que debe tener en cuenta son:

- Acoger los términos de la legislación pertinente.
- Elegir la especie más apropiada o la alternativa no animal, si existiere, que responda a las necesidades del proyecto. Requiere conocimiento previo de la historia natural de dicha especie y debe tener en cuenta su estado de conservación.
- Utilizar el menor número posible de animales (estudio piloto, buen diseño experimental y uso de pruebas estadísticas apropiadas).
- Discutir previamente con sus colegas el valor científico de la investigación, así como sus aspectos éticos durante todos los procedimientos.
- Obtener animales de proveedores serios. En caso de tratarse de animales silvestres, su captura debe hacerse minimizando el dolor y acogiendo la legislación vigente.

El bienestar del animal como requisito de calidad

En la actualidad se da gran importancia al ambiente del albergue del animal experimental, puesto que afecta los resultados del proceso investigativo

y debe ser documentado en el diseño experimental. La preocupación por el mejoramiento y adecuación de los ambientes ha llegado incluso hasta postular “ambientes enriquecidos” que favorezcan la recreación y desarrollo lúdico. Un ejemplo es proporcionar al animal provisión de materiales adecuados para la construcción de nidos y la colocación de laberintos, ruedas, cubos de madera, etc., que hagan su confinamiento más agradable. Las razones para ello no son solamente humanitarias sino científicas o técnicas: mantener un modelo animal estable promueve la adecuada respuesta al estímulo o interrogante experimental. En todos los contextos hay una correlación positiva entre lo humanitario y la eficiencia científica. Está comprobado que los animales estresados no se constituyen en unos buenos sujetos de investigación.

Categorización de molestias

Con el fin de poder proceder a la aplicación de principios universales para el buen manejo de los animales de laboratorio se han establecido categorías para clasificar las molestias que se pueden generar durante la fase de experimentación:

Molestias menores	Toma de muestra de sangre. Examen rectal. Toma de muestra de flujo vaginal. Administración forzada de sustancias inocuas. Experimentos terminales bajo anestesia. Vacunas coadyuvantes. Toma de radiografías en animales no anestesiados.
Molestias moderadas	Toma frecuente de muestras de sangre. Prueba de pirógenos. Cateterización y canulación. Uso de yesos o inmovilización. Cesárea. Recuperación de anestesia general. Inmunización sin adyuvantes completos. Transplantes de piel.

Aspectos en el manejo de animales de experimentación

Molestias severas	Extracción de fluido ascítico. Sangría total sin anestesia previa. Inducción de defectos genéticos. Deprivación prolongada de comida, agua o sueño. Pruebas de dosis letal 50 y concentración letal 50. Inmovilización con relajantes sin sedación. Inducción de infecciones experimentales. Pruebas de carcinogenicidad con producción de tumores. Inducción de convulsiones.
-------------------	--

Se ha establecido también una categorización de la invasividad en los procedimientos experimentales, que permite que tanto el investigador como el comité de ética establezcan necesidades de formación o entrenamiento de los operadores, estudiantes o investigadores; asesoría al grupo o miembros del equipo de investigación; definición de procedimientos operacionales estandarizados o procedimientos alternativos o complementarios; acompañamiento y supervisión durante la realización de los ensayos, los cuales deben ser expresamente declarados para efectos de la aprobación del protocolo de investigación:

Categoría	Procedimientos
A	Realizados en invertebrados o células/tejidos aislados.
B	Que causan nulo o mínimo estrés o malestar.
C	Que causan leve estrés o dolor de corta duración.
D	Que causan moderado a severo estrés o malestar.
E	Que causan dolor severo o al límite de tolerancia de animales conscientes.

3. ANESTESIA, ANALGESIA Y EUTANASIA

Anestesia

Sus objetivos son facilitar la manipulación del animal o la realización de procedimientos quirúrgicos o dolorosos, dar un trato humanitario a los animales, reducir al mínimo las consecuencias negativas de la cirugía y realizar investigaciones que no podrían hacerse con el animal consciente.

Es necesario determinar la especie del animal, su estado actual, el objetivo del experimento, el tipo de procedimiento, su duración, la experiencia del investigador y los medios con los que se dispone³.

Analgesia

El empleo de analgesia proporciona más ventajas que inconvenientes desde el punto de vista ético y del bienestar animal. Es la técnica más difundida para reducir o eliminar el dolor. Existen dos grupos principales de fármacos: los derivados del opio o la morfina y los antiinflamatorios no esteroideos AINE.

Se deben adoptar todas las precauciones nombradas dentro de los medicamentos anestésicos. Puede aparecer depresión respiratoria y del SNC, y excitación según la especie. Cuidar además del control legal.

Eutanasia

Puede requerirse el sacrificio de animales cuando: 1) finaliza su período

³ Para tipos de anestésicos, revisar anexos de esta misma publicación.

económico o reproductivo; 2) tienen algún daño severo; 3) están enfermos (el individuo o la colonia); 4) tienen dolor intolerable como resultado del experimento, o 5) se requiere su muerte como parte del protocolo experimental. El sacrificio debe realizarse por métodos apropiados.

El criterio de eutanasia, como muchos otros en el campo de la utilización de animales de laboratorio, ha evolucionado desde considerar eutanásico todo procedimiento que produce la muerte sin ocasionar dolor, hasta la necesidad de evitar también otras sensaciones como pánico, miedo, aprensión, ansiedad, pena, angustia o incomodidad.

Muchas instituciones internacionalmente reconocidas, han definido el concepto de eutanasia. A continuación, algunas de estas definiciones, mencionando su origen:

- a) Panel sobre Eutanasia de la Asociación de Médicos Veterinarios de USA (AVMA) (aceptada por todas las agencias reguladoras norteamericanas). “Es el acto de inducir muerte indolora” siendo el criterio fundamental que ocurra inconsciencia rápida, seguida de paro cardíaco o respiratorio.
- b) Regulaciones sobre Bienestar Animal de USA. “Es la destrucción humanitaria de un animal, realizada por un método que produce inconsciencia rápida y muerte subsiguiente sin evidencia de dolor o “distres”, o por un método que utiliza anestesia producida por un agente que causa pérdida de conciencia indolora y muerte subsiguiente”.
- c) Consejo Nacional de Investigaciones (MRC) de USA. “Es el procedimiento de matar animales rápida e indoloramente”.
- d) Fundación para la Investigación Biomédica de USA. Remite a la etimología de la palabra y define “buena muerte” como “aquella en que el animal no experimenta dolor, miedo ni otro estrés significativo antes de morir”.

El tema de los aspectos éticos involucrados en la eutanasia ha sido objeto de muchos trabajos en los últimos tiempos, preocupando tanto a la comunidad científica como a las instituciones defensoras de los derechos de los animales.

Se enfatiza la necesidad de definir y reconocer el dolor en los animales, y de no confundir respuestas reflejas con respuestas de dolor. Algunos agentes que actúan por depresión de las células nerviosas del cerebro, bloqueando primero la aprensión y la percepción del dolor, pueden liberar el control muscular durante la primera etapa de la anestesia, dando como resultado una “fase de excitación”, durante la cual puede presentarse vocalización y contracción muscular. Tampoco debe tomarse la falta de movimiento como inconsciencia o ausencia de dolor: los agentes paralizantes, como el curare, no inducen inconsciencia, ni deprimen la corteza cerebral. Estos agentes solos, no deben ser usados para eutanasia. Evidentemente, las técnicas que no producen movimientos o vocalización son las más aceptables desde el punto de vista estético y se debe tratar de perfeccionar el método eutanásico para evitar también el distres de los operadores y de observadores eventuales. Muchas personas que realizan eutanasias repetidas desarrollan insatisfacción, lo que da origen a ausentismo y/o conductas inapropiadas con los animales.

El dolor se define como la sensación resultante de impulsos nerviosos que alcanzan la corteza cerebral a través de la vía nociceptiva y que se originan en los receptores a estímulos nocivos (nociceptores). Estos receptores responden a un exceso de energía mecánica, térmica o química. Algunas sustancias químicas endógenas, como también las corrientes eléctricas, son capaces de generar impulsos nerviosos en los nociceptores.

El impulso nervioso es transmitido a dos conjuntos de redes neurales, uno de ellos se relaciona con los reflejos nociceptivos y el otro con una vía ascendente para el procesamiento sensorial. En algunos casos, como

en la anestesia quirúrgica leve, ocurren los reflejos pero se suprime la actividad de la vía ascendente y el estímulo nocivo no se percibe como dolor. El dolor tiene un componente sensorial discriminativo, que informa sobre intensidad, duración, localización y calidad del estímulo, y otro motivacional afectivo que da la percepción de sufrimiento, miedo, ansiedad y depresión. Para que se experimente dolor, la corteza cerebral y las estructuras subcorticales deben estar operantes. Este funcionamiento puede eliminarse por hipoxia, depresión por drogas, *shock* eléctrico, entre otros medios.

La posibilidad de reconocer dolor y distres en los animales requiere del conocimiento de la etología y respuestas normales de la especie o raza particular, y del entrenamiento para reconocer síntomas anormales como agresión defensiva, dilatación pupilar, temblores musculares, intento de escape, forcejeo, vocalización de distres, salivación, micción, defecación, sudación, inmovilización, etc. Los animales jóvenes pueden diferir de los adultos en estas respuestas.

El estado de inconsciencia puede comprobarse con el reflejo parpebral o corneal. La ausencia de parpadeo indica inconsciencia (no debe utilizarse este criterio en las situaciones en que se usan paralizantes musculares o anestesia disociativa, como con hidrato de cloral o clorhidrato de ketamina). El electroencefalograma liso o isoelectrico también indica que el animal está inconsciente y, por lo tanto, insensible al dolor.

El criterio más importante para aceptar un método eutanásico es que su acción inicial sea sobre el SNC, asegurando insensibilidad al dolor lo más rápidamente posible. Es condenable utilizar sólo los agentes que no inducen rápida inconsciencia antes de la muerte (curare, succinilcolina, gallamina, nicotina, sales de magnesio y potasio, decametonio y estriknina).

La elección del método más adecuado debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- Especie, edad y tamaño de los animales.
- Que sea indoloro y no produzca pánico, miedo, aprensión, ansiedad, angustia, pena o incomodidad.
- Que sea confiable y reproducible.
- Que produzca rápidamente la pérdida de conciencia y, luego, la muerte sin recuperación de la conciencia.
- Que sea simple de ejecutar y seguro para el personal y las instalaciones.
- Que sea barato.
- Si es posible, que sea estético tanto para el operador como para observadores ocasionales. Ante la disyuntiva debe tenerse primero en cuenta la sensibilidad del animal y no la sensibilidad del operador, aunque esta última también debe considerarse cuando sea posible. Si no interfiere en el experimento se recomienda utilizar tranquilizantes, sobre todo en las especies mayores, antes de proceder a la eutanasia (gatos y perros).
- Que produzca mínimo impacto ambiental.
- Que produzca mínimos efectos físicos, fisiológicos, bioquímicos o histológicos (por ejemplo, el efecto de los barbitúricos sobre las enzimas microsomales).
- Que no vicie los datos experimentales.
- Que haya disponibilidad de equipos y drogas y, si es posible, evitar drogas que inducen abuso.
- Velocidad requerida y preferencia o habilidad personal.

En Inglaterra, las especies comprendidas en la ley que protege a los animales usados en procedimientos científicos deben ser sacrificadas

por los métodos estipulados en el “esquema I”, incorporado a dicha ley. Para utilizar otro método, éste debe estar aprobado especialmente en la licencia que se le otorga a cada proyecto.

En general, debería aceptarse el criterio de que si, por motivos científicos, el procedimiento de eutanasia propuesto en un proyecto no concuerda con las recomendaciones de las guías reconocidas, la aceptación de dicho procedimiento debe quedar en manos de un comité ético científico independiente, no comprometido directamente con el proyecto en cuestión.

El método de sujeción del animal para realizar la eutanasia, también debe ser evaluado, con el fin de evitar dolor y distres, garantizando la seguridad de las personas.

Si es posible no debe realizarse la eutanasia de un animal en presencia de otros, pues la vocalización o el comportamiento de distres y/o la liberación de olores o feromonas de un animal asustado puede causar ansiedad, aprensión y miedo en los demás.

Antes de eliminar un supuesto cadáver se debe comprobar la muerte. Esto debe ser realizado por personal entrenado, observando los siguientes signos: inmovilidad, paro respiratorio, falta de reflejos, paro cardíaco (usando un estetoscopio o abriendo la cavidad torácica), falta de presión, cambio de coloración de la piel y micción o defecación involuntaria. Ninguna de las anteriores observaciones se debe considerar definitiva y siempre debe comprobarse la aparición del *rigor mortis* (atiesamiento de los músculos esqueléticos). La muerte puede acelerarse por medios físicos, como desangramiento o decapitación.

Los procedimientos eutanásicos pueden clasificarse en tres grupos:

- Hipoxia directa o indirecta.

- Depresión directa de los mecanismos que aseguran las funciones vitales.
- Daño físico al cerebro.

Otra clasificación apunta a dividir los métodos en químicos o físicos. Entre los primeros se encuentran la inhalación de gases anestésicos y no anestésicos, y la administración de agentes farmacológicos no inhalantes. Los métodos físicos tradicionales comprenden conmoción por golpe en la cabeza con desangramiento inmediato, descompresión, dislocamiento cervical, electrocución, decapitación y disparo de pistola entre los más comunes. En los últimos tiempos también se introdujo el uso de congelamiento con nitrógeno líquido y de irradiación con microondas.

En la inhalación es importante contar con un equipo adecuado, que permita conseguir concentraciones adecuadas y variables de gas, para garantizar que el animal estará sometido a un distress mínimo y que la inconsciencia y la muerte se producirán rápidamente.

Algunas causas de distress en eutanasia por inhalación son: el contacto con las formas líquidas del agente utilizado, las que pueden producir irritación; la introducción del gas a una presión molesta para los animales; la colocación del animal en un ambiente tan pobre en oxígeno que resulte sofocante; el frío generado, por ejemplo, por el uso de CO₂ sólido, el ruido generado por la entrada de gas; entre otras.

La inhalación puede ser inaceptable en un experimento particular, puesto que se alteran los gases sanguíneos y pueden dañarse los tejidos pulmonares.

Los gases no anestésicos más importantes son monóxido de carbono, dióxido de carbono, nitrógeno y ácido cianhídrico. El más recomendado es el dióxido de carbono (CO₂), porque provoca hipoxia definida como deficiencia de oxígeno en los tejidos.

Los gases anestésicos más frecuentemente utilizados en eutanasia son: éter, cloroformo, halotano, metoxifluorano y óxido nitroso. Este método es útil cuando la venipuntura es difícil, aunque tiene la desventaja de la aparición de agitación en algunos animales, asociada con la fase de excitación de la anestesia. El éter y el cloroformo son relativamente económicos, los otros gases son más caros y, en nuestro medio, no son de fácil disponibilidad en los laboratorios biológicos generales. Por este motivo sólo discutiremos el uso de los dos primeros.

Se requiere el uso de una cámara letal situada en una sala separada de las salas de animales, provista con ventilación adecuada e instalación eléctrica protegida. Se pueden utilizar varios agentes químicos. La mayoría son sustancias usadas como anestésicos o preanestésicos, todos depresores del SNC. Es de elección la administración por vía endovenosa, en el caso de que sea posible. Las vías orales e intraperitoneal dificultan la determinación de la dosis letal para cada individuo y entregan respuestas demoradas. En este caso es mejor colocar el animal en una posición que evite caídas. Además, con ciertas sustancias se produce una acción irritante sobre los tejidos. Una ruta rápida sería la intracardiaca, pero requiere un entrenamiento especial y sólo sería recomendable para animales previamente anestesiados. Los animales difíciles de manejar deben ser tratados con tranquilizantes o narcóticos antes de proceder a la eutanasia.

Los principales agentes químicos que se utilizan en eutanasia son: barbitúricos (sobre todo pentobarbital sódico), mezcla de barbitúricos, hidrato de cloral, T-61 (solución eutanásica comercial), sulfato de magnesio, cloruro de potasio y clorhidrato de ketamina. También se han empleado curarizantes y hasta estricnina, que son condenables para eutanasia.

Los métodos físicos son necesarios cuando los otros pueden invalidar los resultados esperados en un experimento. En general, cuando se debe

investigar sustancias químicas o enzimas en sangre o en tejidos, los animales deben sacrificarse por técnicas físicas. Por el contrario, varios de estos métodos no pueden utilizarse si se requiere examen del cerebro o de la médula espinal. Comprenden: dislocamiento cervical, decapitación, conmoción cerebral por golpe en la cabeza, descompresión, electrocución, disparo de pistola, congelamiento y exposición a microondas. La guía del AVMA recomienda el uso previo de sedación o leve anestesia al realizarse eutanasia por dislocación cervical, obligando la necesidad de estos tratamientos si se usa guillotina. Esto está siendo muy discutido por la posibilidad de que las drogas utilizadas puedan alterar los resultados experimentales. Pueden ser estéticamente desagradables para el operador pero, en general, son rápidos y menos estresantes para el animal. Se requiere el entrenamiento del personal que los ejecuta. Este debe haber practicado con animales sobrantes sacrificados por métodos químicos. Deben existir procedimientos operacionales que eviten al máximo el “error humano”.

Cuando se aplican la mayoría de los métodos físicos se observan movimientos involuntarios del animal, pero esto ocurre después de que éste no puede sentir sensaciones de ninguna especie.

El dislocamiento cervical es aceptable para roedores menores de 200 grs., conejos menores de 1Kg. y algunas aves. En las ratas y conejos mayores, los músculos del cuello son más grandes y dificultan el proceso. Existen aparatos especiales para realizar esta técnica en roedores y conejos pequeños.

La decapitación se usa para roedores y conejos pequeños. Las ratas y ratones recién nacidos pueden decapitarse cortándoles la cabeza con tijeras afiladas. Para los animales mayores deben usarse guillotinas especialmente diseñadas y con filo bien mantenido. Es un procedimiento desagradable desde el punto de vista estético, pero en roedores y otras

especies pequeñas hay una desaparición inmediata del reflejo del parpadeo y un alisamiento del electroencefalograma. Sin embargo, ciertos estudios sugieren que la pérdida de conciencia puede demorar de 13 a 14 segundos después de la decapitación.

La electrocución se utiliza en ocasiones, sobre todo para animales grandes. Es conveniente para perros pero no para gatos, porque el pelo de éstos es pobre conductor de la electricidad. Se deben evitar las técnicas que dirijan la corriente al corazón en vez de ir directamente al cerebro; por ese motivo, los electrodos deben colocarse en el oído, de modo que con el shock inicial la corriente pase por el cerebro y se produzca depresión del SNC. El shock subsiguiente fibrilará el corazón. Puede usarse para peces y reptiles que deben ser enfriados previamente a 4° C para disminuir su actividad metabólica e inducir depresión. Se observa extensión y rigidez de las patas, cabeza y cuello, lo que puede ser desagradable para el espectador, aunque el animal no sufra, ya que la inconsciencia es instantánea. Cuando la electrocución esta bien realizada se pierde la función motora al mismo tiempo que la conciencia

El disparo con arma de fuego se utiliza para animales grandes. La bala debe estallar en el cerebro para inducir la pérdida de conciencia. Requiere entrenamiento de la persona que ejecuta la eutanasia para conseguir la finalidad en forma instantánea.

El congelamiento rápido y la irradiación por microondas causarían inmediata depresión del SNC, según el resultado de estudios preliminares. En el primer caso, se realiza inmersión del animal en nitrógeno líquido; esto produce una congelación instantánea del cerebro. Con la segunda técnica se obtiene un aumento de temperatura en pocos segundos, lo que causa pérdida de la conciencia sin producir quemaduras.

El primero de estos métodos permite realizar experimentos en que se requiere, por ejemplo, determinar metabolitos cerebrales lábiles. Se

requiere equipo apropiado y personal entrenado, existiendo varias técnicas para realizar la eutanasia. Los animales mayores de 40 grs. deben estar ya inconscientes al sumergirse en el N₂ líquido, por lo que se requiere el uso previo de un anestésico. La irradiación con microondas también esta siendo usada por neurobiólogos para fijar metabolitos cerebrales, evitando la pérdida de la integridad anatómica del cerebro. El equipo debe estar hecho especialmente para eutanasia y nunca deben usarse los hornos caseros.

Los criterios primordiales, en términos del bienestar animal, son que el método sea indoloro, consiga una rápida inconsciencia y muerte, requiera una mínima inmovilización, evite la excitación, sea apropiado para la edad, especie y salud animal, minimice el miedo y el estrés, sea fiable, reproducible, irreversible, sencillo de administrar y seguro para el operador.

Se puede aplicar cuando haya efectos adversos prolongados para el animal después del experimento, provocando un grado de sufrimiento superior al previsto, o cuando se tiene que hacer un sangrado total u obtener tejidos para un estudio.

Punto final

Este concepto es parte de las consideraciones éticas en la eutanasia, diseminadas y puestas en práctica de manera incremental en los últimos tiempos en relación con el alivio y finalización del dolor en un animal sometido a un procedimiento experimental: el investigador debe saber cuándo anteponer el sufrimiento y el dolor de un animal ante los resultados de una investigación, sacrificándolo antes de que el ensayo concluya.

El doctor David Norton, del Centro de Bioética de la Universidad de Birmingham, habla de cinco situaciones en las que el investigador se puede enfrentar ante esta determinación:

- Cuando el animal presenta una alteración metabólica o sistémica colateral al ensayo, que puede desvirtuar totalmente sus resultados, por ejemplo, una diarrea aguda, pues es metabólicamente inestable.
- Cuando el animal es incapaz de dar una respuesta confiable, porque es muy sensible al estrés, se angustia y patentiza su estado, inestabilizando su respuesta biológica; ya está demostrado que la condición inmunológica se modifica completamente frente a estados de angustia.
- Cuando el deterioro del animal, como consecuencia del estudio, sobrepasa las expectativas iniciales del ensayo, lo cual obliga a terminar con el sufrimiento del animal.
- Cuando hay sufrimiento innecesario o equivocado, inducido en un procedimiento que no aportará ningún tipo de datos o beneficios al proyecto.
- Cuando el sufrimiento puede estar justificado, pero los resultados ya son predecibles o proyectables, razón por la cual se debe someter al animal a la eutanasia.

Lo que evidencia este principio humanitario es la urgencia de acompañar de manera constante y permanente al animal en un ensayo, generar criterios de análisis y entendimiento del comportamiento y el sufrimiento animal, y registrar paso a paso cada hallazgo, cambio o situación que pueda exigir la aplicación del punto final. La existencia de un programa de aseguramiento de la calidad y el diligenciamiento de formatos adecuados para estos casos son vitales para el investigador responsable y su equipo de trabajo, pero fundamentalmente para el comité de ética.

4. ALTERNATIVAS AL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO

El uso de los animales ha sido fundamental para el desarrollo de la investigación biológica y biomédica. Para garantizar la máxima calidad y seguridad de los productos de consumo es necesario probarlos con seres vivos. Sin embargo, su uso requiere una justificación válida, cumplir una serie de requisitos y acuerdos universales y locales, y con la apropiación de valores relacionados con el respeto, la dignidad, responsabilidad, justicia y equidad, los cuales deben ser evaluados por grupos interdisciplinarios desde la perspectiva ética

Como respuesta a estas consideraciones surgió, desde hace ya más de 50 años, la necesidad de definir, crear y desarrollar métodos alternativos al uso de animales de laboratorio, buscando reducir el número de animales utilizados y garantizar su bienestar. Estos acuerdos aún no permean de manera suficiente a la comunidad latinoamericana, razón por la cual es necesario seguir buscando los mecanismos para su apropiación por parte de la comunidad científica, los profesores y los encargados de definir las políticas de investigación en nuestros países.

El Fondo para el Reemplazo de Animales en Experimentos Médicos (*Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments*, FRAME) del Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*, ECVAM) publica mensualmente la revista de *Alternatives to Laboratory Animals* (ATLA), con el fin que la comunidad científica interesada conozca o divulgue los avances de sus investigaciones, con miras al reemplazo del modelo animal (total o parcial) con métodos *in vitro*, que validen el procedimiento y los resultados esperados de la misma forma que con el modelo *in vivo*.

¿Qué son los métodos alternativos?

Son métodos y técnicas en las que: 1) se incorpora un refinamiento de los procedimientos, de modo que se disminuye el dolor o malestar de los animales, asegurando su bienestar, 2) se reduce el número de animales estableciendo unas condiciones exigidas para su albergue y cuidado, 3) se reemplaza del uso de animales por sistemas que no requieren seres vivos, sin cambiar los resultados que podrían generarse con su uso. El objetivo de estos métodos es cumplir con el principio de las tres R, creado por Russell y Burch, que postula el concepto de ciencia humanitaria y sensible para el trabajo científico.

Las tres R de Russell y Burch

En 1957, durante una reunión organizada por la *Universities Federation for Animal Welfare*, se discutió por primera vez la situación del animal experimental. Russell y Burch fueron allí los promotores del principio de las tres R. En 1969, la FRAME habló sobre el avance que supondría la aplicación de la visión de Russell y Burch, recalcando que su aplicación traería un beneficio de carácter científico humanitario.

El concepto se originó en una proposición hecha en 1954 por D. Hume, fundador de la *Universities Federation For Animal Welfare* (UFAW) — organización que inició un estudio científico sobre técnicas humanitarias en experimentos con animales de laboratorio. W.M.S. Russell, zoólogo, y R.L. Burch, microbiólogo, fueron los encargados de desarrollar el trabajo que llevó a la publicación de “Los Principios de las Técnicas Experimentales Humanitarias”, en 1959.

Este principio busca garantizar el uso racional y respetuoso del animal experimental, *reduciendo* el número de animales usado en los proyectos de investigación, definiendo para ello todas las condiciones genéticas y medioambientales del animal (dramatipo); *reemplazando* el animal

siempre que se posible por otro tipo de modelos (simuladores, modelos matemáticos, cultivos de tejidos, etc.), y *refinando* los procedimientos de manipulación mediante el estudio de su etología (comportamiento), minimizando las molestias o el dolor que pueda sufrir y garantizando que los resultados de los proyectos de investigación sean confiables. Esto se conoce como el principio de las tres R (*reemplazo, reducción y refinamiento*).

Como resultado de esta definición existe una gran variedad de técnicas o abordajes (biológicos y no-biológicos) que pueden considerarse apropiados como alternativas, y que vienen siendo validadas por los mismos científicos. También ha tenido una influencia directa en los cambios al uso de los animales en docencia, reemplazándolos por otros modelos y ayudando a la mayor sensibilidad y respeto de los niños y estudiantes por los seres vivos y la naturaleza.

En el ámbito internacional, existen varias instituciones con la finalidad específica de promover el desarrollo de alternativas válidas a la experimentación con animales vivos. Podemos mencionar el *Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing*, creado en 1981 con el apoyo financiero de la Asociación de Cosméticos, Artículos de Tocador y Fragancias de USA. Su objetivo es apoyar investigaciones en áreas seleccionadas como, por ejemplo, el reemplazo a las pruebas de inflamación e irritación, toxicidad celular, toxicidad aguda, etc. Cuenta con programas de formación y entrenamiento para científicos de todo el mundo en el tema de las alternativas. FRAME, con sede en Gran Bretaña, se fundó en 1969 con el propósito de desarrollar, validar y adoptar técnicas alternativas.

Las alternativas de *reducción* describen métodos para obtener niveles comparables de información a partir del uso de pocos animales en procedimientos científicos. Esto exige gran decisión de quienes invierten

en ciencia e investigación biológica y biomédica, pues implica invertir en tecnología desarrollada, probada y validada que suele ser irremplazable para garantizar las condiciones de validez y reproducibilidad de los ensayos. Existe la evidencia de que un mal diseño experimental y un análisis estadístico inapropiado de resultados experimentales conducen a un uso deficiente de animales y recursos científicos. También es posible la *reducción filogenética* (sustitución de especies tradicionalmente empleadas en investigación, como mamíferos, por otras ubicadas en un estado de menor desarrollo, según la escala filogenética), la cual debe apoyarse en sólidos criterios de fisiología, bioquímica y endocrinología de las especies empleadas y de las posibles especies alternativas, como pueden ser los invertebrados.

Las alternativas de *refinamiento* agrupan aquellos métodos que alivian o minimizan el dolor potencial y la angustia para mantener el bienestar del animal. La angustia es un estado aversivo en que el animal es incapaz de adaptarse completamente al estrés. El dolor resulta del daño real o potencial en los tejidos causado por factores como la agresión, la cirugía o la enfermedad. La mayor parte del dolor potencial y la angustia pueden ser evitados o aliviados mediante el correcto uso de anestésicos y tranquilizantes. Esto requiere una formación específica de los investigadores, compromiso y respeto por los seres vivos y entrenamiento certificado que garantice la aplicación adecuada de esquemas de administración y dosificación de protocolos analgésicos.

El reconocimiento, minimización y eliminación del dolor y la angustia en los animales son fundamentales en un programa completo de cuidado veterinario y deben ser incluidos en los programas de capacitación de todo el personal involucrado en su uso experimental, por lo que se ha acordado, internacionalmente, que ésta es una responsabilidad de los directores de las instituciones o proyectos.

Otra importante contribución al *refinamiento* es el desarrollo de nuevos tipos de instrumentos para reducir el daño experimental, adaptados con el fin de que puedan procesar muestras “micro” o reemplazar “micro tecnologías”.

Las alternativas de *reemplazo* agrupan aquellos métodos que permiten, dado un propósito, dirigir experimentos y otros procedimientos científicos sin el uso de animales. Russell y Burch distinguieron entre *reemplazo relativo* y *reemplazo absoluto*. En el primer caso, se sacrifican animales vertebrados y sus células, tejidos u órganos se destinan para estudios *in vitro*; en el segundo, los animales son reemplazados por cultivos de células humanas, de invertebrados y tejidos. En la actualidad, se ha demostrado su equiparabilidad a pruebas con animales completos, con el fin de que la comunidad mundial las utilice y que los comités de ética exijan su aplicación.

Después de una serie de análisis de expertos en el tema, el reciente informe del *Nuffield Council* señala que es crucial que este principio biológico, etológico y ético de las tres R sea mantenido, tanto en la práctica como en las regulaciones europeas⁴. También se considera vital la aplicación de principios y estrategias que garanticen el bienestar de los animales y su calidad biológica como reactivos, lo cual requiere decisión de los financiadores de investigación en países latinoamericanos, donde no existen los proveedores certificados aún, a excepción de Brasil. Estos factores están orientados no sólo a garantizar la calidad del modelo animal experimental, sino también las condiciones de expresión de su comportamiento específico. Dado que el principio de las tres R postula como uno de sus fundamentos la generación de alternativas para el *reemplazo* del animal, existe un acuerdo de parte de la comunidad científica para desarrollar modelos científicamente válidos en aquellas

⁴ Nosotros agregaríamos que en todo el mundo.

pruebas en las cuales aún no se ha trabajado. También es urgente la divulgación y conocimiento, por parte de la comunidad científica, de las pruebas actualmente validadas. Estos aspectos se consideran como una obligación de carácter moral y como una actitud responsable.

En el mismo informe se mencionan las dificultades relativas a la diversidad de normas de cada uno de los países. Por esta razón, en algunos países se duplican experimentos, algo totalmente objetable por parte de la comunidad científica europea, que ha empleado toda su capacidad para realizar una investigación responsable con animales y que espera que este ejemplo y experiencia se apliquen a toda la comunidad mundial. Caso diferente es la replicación para validación, necesaria para evaluar la reproducibilidad de resultados obtenidos.

<p><i>Reemplazo</i> de animales conscientes por animales inconscientes o materiales no sensibles.</p> <p>Ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistemas in vitro. • Ayudas audiovisuales. • Animales muertos. • Material de mataderos. • Invertebrados. • Material humano. • Voluntarios Humanos. • Técnicas modernas. 	<p><i>Reducción</i> del número de animales sin disminución de la precisión.</p> <p>Esto se logra con colonias genéticamente homogéneas sin influencias ambientales.</p> <p>Aspectos que considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección del modelo animal. • Calidad sanitaria, genética y ambiental. • Técnica de criopreservación. • Metodología Bioestadística avanzada. • Banco de datos: Publicación de resultados negativos para no repetir ensayos innecesarios. Acceso a literatura especializada. 	<p><i>Refinamiento</i> de las técnicas para reducir el dolor y las molestias. Aspectos que considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuidado y bienestar animal. • Destrezas y capacitación del personal. • Perfeccionamiento de métodos para detectar dolor. • Uso de anestésicos, analgésicos y tranquilizantes. • Uso de técnicas no invasivas o telemétricas. • Uso de radiografía (tomografías) para detectar tumores o deterioro orgánico. • Aplicar eutanasia anticipada (punto final). <p>Punto final: Es el momento de reducción, minimización o terminación del dolor o sufrimiento del animal mediante acciones tales como:</p> <p>La eutanasia.</p> <p>Finalización del procedimiento doloroso.</p> <p>Tratamiento o manejo del dolor (sedación, analgesia o anestesia).</p>
--	--	--

El principio de las tres R como expresión de virtudes y valores

La aplicación del principio de las tres R trae consigo una serie de ejercicios valóricos que pueden servir como modelos para el estudio de escenarios alternativos de solución de conflictos, además de aquellos inherentes a la experiencia de la ciencia humanitaria. Esto ha llevado a sumarle otras res como responsabilidad, rentabilidad, reproducibilidad, reconocimiento, etc.

Si el investigador debe pensar y medir muy bien cada uno de los pasos y procedimientos involucrados en un proyecto de investigación, para garantizar la validez y calidad de sus resultados, también debe actuar con responsabilidad, primero para no repetir proyectos ya realizados, lo que significa que debe establecer un estado del arte sobre el tema a tratar y justificar adecuadamente todo nuevo proyecto que contribuya al avance del conocimiento. Debe hacer acopio del principio de justicia, al racionalizar adecuadamente la inversión que la sociedad ha puesto en sus manos, para realizar sólo aquellos proyectos que tengan pertinencia y relevancia para el conocimiento y para la comunidad. Al reemplazar el número de animales que utilizará en el proyecto, está expresando el respeto por los seres vivos, pues puede utilizar otras formas de trabajo sin alterar los resultados esperados; demuestra además una actitud sensible frente al posible sufrimiento o malestar que pueda experimentar ese ser vivo que da su vida en favor de la ciencia. Cuando define los procedimientos de analgesia, eutanasia y bienestar debe estudiar previamente el comportamiento del animal, sus manifestaciones de tranquilidad, afectividad, estrés, miedo, angustia, dolor y malestar; es decir, debe analizar su etología, contraponer estos principios contra sus requerimientos investigativos y, en ese momento, definir las condiciones de trabajo. Ello también le llevará a saber en qué condiciones se aproxima al animal, cómo desarrolla cada procedimiento sin alterarlo y tratando de hacer el bien a los animales, incluso en estas circunstancias.

5. LOS ANIMALES DE LABORATORIO COMO MODELOS PARA ENFERMEDADES HUMANAS

En gran medida gracias a la investigación en animales, los científicos han descubierto maneras de sanar enfermedades y prolongar la vida humana, marcando hitos en la historia que han sido reconocidos de manera reiterada por la asignación de premios Nobel. Ejemplos son la creación de vacunas –como la vacuna para la poliomielitis–, el desarrollo de los trasplantes de órganos, las transfusiones de sangre, la diálisis para los pacientes de riñón, técnicas quirúrgicas y de traumatología y el valor terapéutico de las medicinas modernas, que se prueban primero en animales. También, los animales experimentales han servido para desarrollar el conocimiento sobre el funcionamiento de los sistemas orgánicos, debido a que existen semejanzas significativas entre los sistemas fisiológicos de los seres humanos y de varias especies animales. Mucho de lo que sabemos sobre el sistema inmune se ha obtenido de los estudios con los ratones. La investigación con perros ha proporcionado mucha información sobre el sistema cardiovascular. Nuestras mejores esperanzas para el desarrollo de prevenciones, tratamientos y curas para enfermedades como el Alzheimer, el SIDA y el cáncer también incluyen investigación biomédica utilizando animales. La transferencia de una enfermedad de un animal a otro se tiene como la forma más confiable de demostrar que una enfermedad es causada por un agente infeccioso. Este principio fue demostrado por primera vez en el siglo XIX, al inyectar en ratones sangre de vacas infectadas con ántrax. Se demostró que los ratones subsiguientemente desarrollaron la enfermedad. Un ejemplo más reciente lo constituyó el aislamiento del virus de la Hepatitis C humano usando chimpancés, a los que se les transfirió la enfermedad por transfusión de sangre. Se logró aislar una proteína viral en la sangre del chimpancé, que reaccionaba

con anticuerpos de pacientes humanos y que sirvió como prueba de diagnóstico.

Los defensores de animales se preguntan qué necesidad hay de usar estos modelos cuando hay alternativas, tales como los modelos matemáticos de simulaciones de computación y los cultivos celulares. Sin embargo, estos procedimientos no pueden predecir con fiabilidad el efecto de un producto químico en los sistemas de órganos combinados del cuerpo con toda su complejidad. La evaluación de vacunas, medicamentos, técnicas o procedimientos quirúrgicos complejos requiere de una serie de etapas, que van desde las pruebas físicas y químicas, ensayos *in vitro*, pruebas en órganos y tejidos, y, posteriormente, evaluación en organismos completos. Por ello, los métodos alternativos se utilizan para examinar y determinar el potencial tóxico de una sustancia en fases iniciales de investigación, reduciendo así el número total de animales necesario, pero el examen final se debe realizar en un sistema completo y vivo. Ni la más sofisticada tecnología puede imitar las complicadas interacciones entre células, tejidos y órganos que se dan en humanos y animales. Los científicos deben entender estas interacciones antes de introducir un nuevo tratamiento o sustancia en el organismo humano, con el fin de buscar la mayor seguridad y calidad posible para quienes deben acceder a ésta terapéutica nueva. La mayoría de las enfermedades son complejas e involucran interacciones dinámicas entre sistemas moleculares y celulares que influyen el desarrollo del proceso de la enfermedad. Los estudios de la patogénesis de las enfermedades en animales deben ser generalmente complementados con estudios clínicos, epidemiológicos e histológicos en seres humanos.

Los resultados de investigaciones con modelos animales proporcionan información necesaria para diseñar pruebas humanas, las mismas que deben también cumplirse para la aprobación legal de nuevos dispositivos, fármacos y procedimientos con carácter terapéutico y de diagnóstico. Es

importante verificar cómo un nuevo fármaco o procedimiento afectará a un sistema biológico completo antes de usarlo en humanos. Esto es crítico, tanto por razones científicas como éticas: los animales de laboratorio son una parte del proceso de investigación. Aunque en algunas ocasiones se recurre incluso a los mismos seres humanos, algunos animales resultan de gran utilidad debido a que sus ciclos vitales son mucho más cortos, proporcionando respuestas más rápidas y oportunas que si se probara en otros animales o en humanos.

Por lo mismo, los estudios con animales son una obligación en los códigos de ética para la investigación biomédica. Según el Código de Nuremberg, cualquier experimento hecho en seres humanos “debe estar diseñado a partir de los resultados de investigación animal”. La Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 por la XIII Asamblea Médica Mundial y revisada en cinco oportunidades, también señala que la investigación médica en sujetos humanos “debe estar basada en pruebas de laboratorio adecuadamente realizadas y en experimentación con animales”. El cumplimiento de este precepto requiere conocimiento y entrenamiento por parte de la comunidad científica, puesto que la selección del modelo, el tipo de ensayo, la duración del mismo, debe tener relación directa con los objetivos y propósitos de la investigación.

Uso de transgénicos como modelos animales

En los últimos años, y debido sobre todo al enorme avance en los conocimientos sobre las bases moleculares de las enfermedades, ha surgido la necesidad de disponer de modelos genéticamente definidos, es decir, aquellos donde las mutaciones genéticas que predisponen o participan en el desarrollo de la enfermedad pueden ser controladas. Esta necesidad, unida al gran avance en tecnología para la manipulación genética en mamíferos, ha conducido al desarrollo de modelos animales modificados genéticamente, en su mayoría de origen murino, que

expresan muchos de los procesos que tienen lugar en la patología de las enfermedades humanas, permitiendo estudiar y reproducir los signos o los procesos patogénicos. Ellos proporcionan una visión más adecuada del proceso de la enfermedad y permiten desarrollar y ensayar nuevas terapias, dado que el ciclo vital humano es muy largo y la manifestación de muchas de estas patologías implica riesgos para la vida. Los modelos animales transgénicos se usan en la investigación de los mecanismos de patogénesis de enfermedades como dispositivos de ensayo de posibles compuestos terapéuticos para su tratamiento y como dispositivos de validación *in vivo* de tratamientos potenciales, situación que ha sido de gran utilidad en el caso de las denominadas enfermedades huérfanas, que compilan una serie de otras patologías. Adicionalmente, la transferencia de genes recombinantes a estos organismos (transgénesis), dirigidos para que se expresen en ciertos tejidos por medio de promotores específicos, permite generar proteínas recombinantes valiosas para la medicina.

Organismos transgénicos o genéticamente modificados son aquellos cuyo genoma tiene un gen añadido o alterado en sus células, incluyendo las células germinales. La transferencia de genes se define como la introducción de un fragmento de ADN dentro del genoma huésped con el propósito de que el ADN extraño contribuya a la síntesis de la proteína en el organismo huésped. Estos animales se fabrican usando una construcción transgénica con la secuencia del gen que se piensa introducir. Con técnicas de ADN recombinante y de micro manipulación o transfección se introducen en la célula blanco para que se inserte este nuevo gen al azar en el genoma celular. Para construir animales transgénicos se micro inyectan huevos no fertilizados con genes recombinantes que se integran aleatoriamente a los cromosomas del huésped en regiones no predecibles. La expresión de los genes transferidos (transgenes) depende de la función de los sitios de integración. Los genes se introducen generalmente en las células por medio de un virus. Normalmente la transferencia del genoma lleva consigo construcciones de genes combinadas artificialmente con fragmentos de

ADN consistentes en secuencias reguladoras de codificación de proteínas. La microinyección y transferencia nuclear del ADN aplicadas para producir animales transgénicos, conlleva la inyección de varios miles de copias del ADN en el pronúcleo de un cigoto; los cigotos son transferidos a hembras receptoras y los animales nacidos son examinados para comprobar si los genes inyectados se han incorporado a la cadena de ADN. Aunque esta técnica es fiable, es ineficaz, ya que sólo entre un 1 y un 4% de los cigotos microinyectados son transgénicos.

Recientemente se ha probado en varios laboratorios un método para transferir genes dirigidos hacia un cierto blanco. Consiste en introducir los genes a las células del tronco embrionario y después inyectarlas a un blastocisto para obtener animales quiméricos (en los que sólo algunas células portan el gen transferido). Después se cruzan los animales quiméricos y se obtienen ratones transformados con el gen transferido en todas las células.

La generación de transgénicos tiene varias aplicaciones, como la producción de biofarmacias vivas o la construcción de modelos para enfermedades humanas.

El ratón es el modelo animal más usado en la actualidad para el análisis de enfermedades humanas de origen genético, ya que permite un control adecuado de la base genética del organismo y de las posibles alteraciones genéticas que acompañan el desarrollo de la enfermedad. La importancia de estos modelos es enorme, por tanto, para el estudio *in vivo* de la función de ciertos genes en el desarrollo de la enfermedad, para la identificación de nuevas moléculas diana y para el ensayo preclínico de nuevas terapias dirigidas a estas moléculas. Esta información permite decidir si una determinada estrategia terapéutica es efectiva o supone riesgos secundarios en la salud de los pacientes. La obtención de modelos genéticamente controlados posibilita ensayar la efectividad de diseños

experimentales específicos contra moléculas dianas en animales vivos, mejorando la efectividad y disminuyendo la toxicidad respecto de las terapias hasta ahora existentes.

Las ventajas del ratón sobre otros animales experimentales incluyen la capacidad para manipular la información genética nueva dentro de la célula y transmitirla a la línea germinal, además de tener un ciclo reproductivo muy corto con tamaños de camadas grandes. Por otro lado, el ratón es un animal pequeño, manejable, bien caracterizado en cuanto a su biología y muy usado en el laboratorio. Es una especie que cuenta con muchas cepas consanguíneas diferentes. Para el ratón existe un número abundante de anticuerpos y sondas de cADN, y se han construido bibliotecas genómicas y de cADN para cada cepa de ratón. Es relativamente barato en comparación con otros animales experimentales y su mantenimiento, aun en condiciones de alta seguridad, es relativamente sencillo. Se puede manipular en línea germinal e inactivar genes de modo dirigido para lograr modelos de enfermedades humanas, sobre todo las que afectan al sistema inmune y al desarrollo embrionario, y, también, para el estudio del cáncer.

Animales genéticamente modificados con el propósito de generar biofarmacias

Se trata de producir fármacos en animales vivos. Un ejemplo lo constituye la generación de proteínas con efecto farmacológico para los seres humanos en la leche de animales transgénicos. Utilizando promotores específicos de la glándula mamaria, se ha conseguido expresar un gran número de proteínas recombinantes heterólogas con carácter farmacológico en la leche de vacas, cabras, ovejas, cerdas y conejas, determinándose su actividad biológica y caracterizándose su efecto terapéutico. Por ejemplo, la lactoferrina humana se produce en grandes cantidades en la glándula mamaria de vacas transgénicas. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad

de proteínas que se ha conseguido expresar, no se puede conseguir que todas se expresen y que lo hagan en la cantidad necesaria. Así, experimentos con eritropoyetina no han conseguido la expresión del gen en la glándula mamaria de vacas transgénicas.

También, se han producido ovejas transgénicas que secretan alfa-anti-tripsina (utilizada en el tratamiento del enfisema) y factor de coagulación IX (para la hemofilia) directamente a través de la leche, así como cabras que secretan anticuerpos monoclonales humanos.

Este tipo de ensayos constituye un horizonte de esperanza para el tratamiento de muchas enfermedades que, hasta el momento, no han logrado un tratamiento eficaz; por otro lado, podría ser una alternativa que condujera a la búsqueda de sistemas masivos de nutrición enriquecida, para superar el problema de hambre y desnutrición en grandes regiones del planeta.

Uso de animales como modelos para probar vacunas

Generalmente, antes de usarse en humanos, las vacunas se administran a animales y se mide su respuesta inmune extrayendo sangre y tejido. Por ejemplo, se prueba la potencia de la vacuna contra el tétano en ratones o cobayas administrando primero una dosis que se cree proporcionará protección y, después, se les inyecta una dosis de la toxina del tétano considerada letal o suficiente para producir parálisis. Si la vacuna tiene la potencia requerida, la toxina no causará efectos adversos en los animales; si no la tiene, éstos sufren dolor y síntomas propios de la enfermedad. En el pasado se requerían muchas más pruebas para evaluación de vacunas en animales que las que se hacen hoy día, en las cuales los animales a menudo sufrían síntomas de la enfermedad e, incluso, la muerte. Cuando se observa que desarrollan la enfermedad es frecuente que se les someta a la eutanasia siguiendo protocolos previamente establecidos.

Uso de animales como modelos para pruebas de toxicidad

Se usan animales con el fin de evaluar la toxicidad o seguridad de una serie de compuestos potencialmente dañinos para los mismos animales, los seres humanos o el ambiente, y con el propósito de desarrollar nuevos fármacos y químicos para uso doméstico o en agricultura. Existen pruebas para identificar efectos adversos de exposición única a una sustancia, estudios que tratan de evaluar el potencial de una sustancia para interactuar con el material genético (genotoxicidad), pruebas para evaluar si ocurre toxicidad después de la exposición continuada de una sustancia, para evaluar sustancias que inducen cáncer, estudios para medir efectos en la reproducción y el desarrollo, para evaluar efectos potenciales en el ambiente y la naturaleza en general (ecotoxicidad), y la seguridad de medicamentos. A menudo, se usan animales para evaluar también la seguridad de cosméticos, aunque esto se ha venido modificando en la medida en que se conocen ya las materias primas o sustancias con efectos tóxicos, o se han diseñado pruebas alternativas con los mismos resultados que los logrados en el animal completo, por ejemplo el reemplazo del Test de Draize en ojos de conejo. Los datos de las pruebas caracterizan la relación entre dosis y respuesta toxicológica y, junto con información sobre efectos de exposición en humanos, se realiza una evaluación de riesgo para identificar medidas de control necesarias para manejar y reducir cualquier riesgo identificado.

Se cuestiona el dolor que se inflige a los animales y su sacrificio innecesario, por lo que estas pruebas solamente se realizan si se justifican de manera contundente, pero, además, si se hacen en condiciones humanitarias. El desarrollo de una nueva medicina es un proceso complejo que requiere una postura cada vez más responsable, puesto que es necesario analizar con mayor detenimiento el concepto sobre el cual se basa, las implicaciones que tiene en el pronóstico y los cambios en la terapéutica. Las pruebas en animales son parte de la información que se maneja antes de determinar

la seguridad y eficacia en humanos. Una vez que un fármaco candidato ha sido seleccionado, se realizan estudios de toxicidad para completar la fase preclínica del proceso de desarrollo de un nuevo medicamento, y cumplir con los requisitos de las regulaciones por las que se demuestra que una medicina potencial posee un nivel aceptable de seguridad y eficacia. Los resultados de pruebas en animales se usan en combinación con datos sobre la eficacia de una medicina potencial, para decidir si los efectos beneficiosos del tratamiento superan los riesgos de efectos secundarios adversos y para establecer una dosis segura de uso en ensayos clínicos con seres humanos: pueden indicar efectos secundarios potenciales que deben monitorearse cuidadosamente. También se evalúa el efecto multiplicador de toxicología en animales cuando se tiene la intención de administrarla en mujeres en edad reproductiva. En la investigación farmacéutica se usan modelos animales para estudios de biodisponibilidad o para estudios del grado o frecuencia con que una medicina o fármaco es absorbido o se hace disponible en el tejido u órgano del cuerpo.

La práctica general en las pruebas de toxicidad es inducir extra toxicidad en el animal para asegurar que la carencia de estos efectos no se deba a defectos en la metodología. Debido a esta estrategia para alcanzar los objetivos científicos del estudio, el daño a los animales es parte integral de la prueba y se considera inevitable. Generalmente, en las pruebas de toxicidad se practica eutanasia a los animales al final del experimento.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las voces en contra del sufrimiento innecesario de animales en experimentación, se ha llevado a la agenda, en comunidades locales o en el plano internacional, el análisis de riesgos y ventajas de la investigación científica. Esta actitud constructiva y contribuye a mejorar el conocimiento de la sociedad sobre las virtudes de la investigación científica y a reducir los riesgos de su aplicación. En el caso de las vivisecciones, en muchos países la actual legislación exige suprimirla de manera total, puesto que el conocimiento actual permite contar con otros modelos para acceder al mismo conocimiento repetitivo y básico. Se ha logrado, además, reducir las prácticas de vivisección sólo a casos extremos según requerimientos, pero garantizando el trato humanitario al animal sacrificado. En EEUU, la Academia Nacional de Ciencias y los Institutos Nacionales de Salud han emitido normas especiales para la investigación en animales, que imponen, por ejemplo, la obligación de demostrar que las instituciones cuentan con las instalaciones adecuadas para el bienestar de los animales. Además, el uso de animales en la investigación está estrictamente controlado y regulado por las leyes federales –incluyendo el Acta del Bienestar de los Animales– que regulan la eliminación y reducción del dolor, así como otros aspectos del cuidado animal, tales como albergue, alimentación, ejercicio, y bienestar psicológico. Estas normas y prácticas son comunes en todo el mundo; sin embargo, la experimentación con animales no está legislada ni regularizada en muchos países de Latinoamérica.

Hay quienes opinan que se exagera en las atenciones a animales experimentales y que se desvían recursos, muy necesarios, debido al cuidado a los animales, pero no comprenden que se trata de un escenario de investigación que, al igual que otros laboratorios para otro tipo de ensayos, requiere condiciones específicas. No se trata de investigación

sobre el comportamiento del animal en su hábitat natural, es investigación sobre reacciones y comportamiento frente a un factor por parte de un organismo completo. Ello exige que se garantice que la respuesta será sólo a ese factor y no a otros, medioambientales, que influyan en la respuesta evaluada. Sin embargo, se reconoce que al aumentar su bienestar y mantener condiciones medioambientales estables se obtienen resultados más fiables y se disminuye el número de experimentos necesarios.

Para garantizar el mejor tratamiento posible, cada institución debería establecer un Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL), que supervise, examine y vigile cada posible experimento. Estos comités deberían incluir a miembros de la comunidad científica, un bioeticista, un miembro lego y un veterinario o experto en animales de experimentación. La responsabilidad más grande de estos comités en los países latinoamericanos es acompañar los proyectos de investigación en la realización de los procedimientos que lo requieran, y garantizar la existencia de programas de formación y entrenamiento adecuados.

El cuidado de los animales deberá tener un capítulo importante en la bioética futura. Si bien una parte del trabajo se hace ahora en preparaciones aisladas, aún es inevitable la etapa de experimentación animal, reducida en sus dimensiones, enriquecida por cuidados especiales, pero necesaria al fin. De la misma manera en que no se puede evitar la prueba final, en el propio ser humano, con todas las precauciones y el respeto que nos merecen nuestros semejantes. La investigación clínica en voluntarios informados es indispensable antes de poner a disposición de la sociedad toda nueva oferta de progreso en medicina.

Estatuto moral de los animales

El ser humano está genéticamente capacitado para prever las consecuencias de sus actos, para hacer juicios de valor y distinguir el bien del mal,

eligiendo libremente hacer lo uno o lo otro, es decir, es un sujeto que puede obrar correctamente acorde con sus principios y valores y puede expresar y ganar autonomía y capacidad de autodeterminación. Entre sus preocupaciones están el amor a la naturaleza, la defensa medioambiental y la preocupación por la biodiversidad y la bioseguridad. La ciencia nos enseña el valor de la preservación de las especies biológicas y el alto valor que tiene la integridad de los ecosistemas. Por otra parte, desde el punto de vista bioético, aunque los animales, por sí mismos, no son sujetos de derechos ni de responsabilidades, las personas sí tenemos responsabilidades hacia ellos; los animales no son sujetos morales, pero sí objetos de la consideración humana.

Sin embargo, los animales poseen ciertas características que los acercan a ser considerados también como sujetos morales. Existe una línea continua en la adquisición de características que hace difícil una división estricta y exacta. Con potencial de sustrato moral se aducen las siguientes características: ser seres sensibles, con capacidades cognitivas y para mejorar, sociabilidad y posesión de una vida. A pesar de esto, hay una corriente que ubica a los animales fuera de la comunidad moral. Filósofos como Malebranche y Descartes establecieron una concepción dualista de la mente y el cuerpo que sólo se aplica a los seres humanos, argumentando que los animales carecen de capacidades cognitivas relevantes. Pero, aun admitiendo que los animales no tengan capacidad moral, no se justifica ejercer crueldad sobre ellos. Por carecer de autonomía, los animales no pueden negarse a participar en experimentos y, por tanto, la responsabilidad de no infligir daños innecesarios recae en el ser humano, en el uso de la beneficencia y de la protección.

Existen varias posiciones respecto de la investigación con animales, ya sea para justificarla o para rechazarla. Se justifica por el beneficio que supone para el ser humano, aunque se pide reducir lo más posible el sufrimiento; en este caso el ser humano tiene preferencia, basándose

en razones evolutivas, filosóficas o religiosas. Bajo otro punto de vista, se considera que toda investigación con animales supone un dilema moral: mientras su uso es necesario para ajustarse al imperativo de curar enfermedades humanas, también se les trata en formas moralmente equivocadas, por lo que es prioritario buscar formas de reemplazar a los animales. También existe el punto de vista abolicionista que considera que cualquier investigación que cause dolor, sufrimiento y angustia sobre animales con capacidades cognitivas es equivocada, por lo que debería acabarse toda investigación en animales para beneficio humano.

La investigación con animales de experimentación es un problema no sólo científico sino también social, que requiere definición conceptual sobre la relación hombre-animal, los derechos de los animales, la actitud frente al sufrimiento y los derechos humanos. Las éticas tradicionales han girado en torno a la concepción del hombre como ser preeminente en la naturaleza, por su capacidad de razonar, sentir, expresar placer y emociones, mientras los animales han sido percibidos como seres instintivos que se expresan en condiciones naturales. En esta interrelación surge una postura de responsabilidad frente al animal, impensable desde el antropocentrismo, que la etología promueve en un análisis que recuerda los principios de la ética global de Potter, la cual daría cabida a los seres vivos en un marco relacional de convivencia posible y pacífica, en que la tolerancia y la aceptación posibilitarían un mundo sostenible y con seres en busca de su felicidad.

Estas diversas posturas obligan a pensar en nuevas fronteras de interrelación entre el hombre y el resto de los seres vivos, más aún si, atendiendo el llamado de Hans Jonas, pensamos en las generaciones venideras y nos hacemos responsables de garantizar el balance ecológico natural. La etología no sólo ha obligado a plantearse nuevos dilemas éticos en relación con los derechos de los animales, sino que, también, a rehacer un análisis del comportamiento del hombre en comparación con el de

los animales. La similitud de comportamientos entre hombre y animal, atribuibles en muchas ocasiones a legados culturales en el primero y a instintos en el segundo, impulsaría aún más los nexos de afinidad que su separación natural y la imposición de poder del hombre sobre el resto de los animales. Algunos etólogos afirman que éstos tienen normas morales que pueden ser explicadas en términos zoológicos, lo que supondría un auto examen del hombre frente a su propia naturaleza. Habría que ejercitar respeto para inducir a una actitud distinta y de consideración frente a los animales.

Los animales: seres sintientes

Debido a que el dolor es un estado de conciencia que, como tal, no puede observarse, se hace difícil determinarlo en animales. Una definición general sería: “una experiencia sensorial aversiva causada por un daño que provoca una reacción motora y vegetativa para evitarlo”.

Conforme un organismo es más evolucionado, son más complejos sus mecanismos para salvaguardar la integridad, el desarrollo de la experiencia dolorosa y la expresión del comportamiento relacionado con ella, lo que implica necesariamente el desarrollo del sistema nervioso. Todo parece indicar que los vertebrados no divergieron hasta que el SNC ya se había formado y que éste responde de manera semejante en las distintas especies ante las mismas circunstancias en las que siente dolor. Los impulsos que generan el dolor están localizados en el diencefalo, muy desarrollado en mamíferos y aves. No hay, por tanto, razones científicas para negar que los animales sientan el dolor; lo que sí es posible es que no se interprete la sensación de dolor de la misma manera que en el ser humano, ya que éste reflexiona y es sujeto de emociones. Aunque no se ha podido esclarecer si la percepción consciente del dolor –que existe en el humano– está presente en otros organismos, también se manifiestan en ellos casi todas las señales externas que ayudan a deducir dolor.

Para medir el dolor en animales es posible tomar en cuenta alteraciones de la conducta –movimientos, inquietud, expresión facial, posturas, agresividad, salivación, defecación, gemidos, llanto; posesión de receptores a estímulos nocivos; posesión de estructuras análogas a la humana en la corteza cerebral; interrelación en la conducción nerviosa con las estructuras cerebrales; evidencia de receptores de opioides en el SNC, especialmente en el cerebro; evidencia en la modificación de la conducta animal frente a la ingesta o colocación de un analgésico; capacidad de evitar el daño físico; supresión o minimización del daño; respuesta repetitiva frente a estímulos dañinos; evidencia de comportamientos asociados a depresión –como inmovilidad, introversión y movimientos repetitivos– en aquellos animales que padecen de condiciones de privación severa y que responden positivamente a la administración de fármacos antidepresivos (se ha detectado la presencia de endorfinas en estos animales en tales condiciones). El dolor, aunque indeseable, representa una estrategia adaptativa que protege de las agresiones del medio externo. Sin respuestas reflejas ante un estímulo doloroso se estaría en desventaja para la supervivencia, por lo que están presentes en todo el reino animal.

La determinación de la capacidad de sentir y sufrir de los animales ha modificado radicalmente la concepción de deber moral frente a ellos, llegando a afirmarse que los actos humanos que afectan a los animales son morales porque expresan la condición y actitud humana. Las expresiones de dolor son distintas a las humanas. Por lo tanto es necesario estudiar y conocer su comportamiento normal así como sus reacciones y cambios frente al dolor y, además, aliviarlo.

¿En qué medida se justifica el sufrimiento de animales para beneficio del ser humano? En docencia, por ejemplo, el hecho de utilizar animales para experimentos reiterativos e innecesarios supone un sufrimiento gratuito. La medicina científica ha significado el sacrificio y sufrimiento

de animales en la búsqueda de mejores opciones para la salud humana, pero los defensores de éstos aducen que existen otras maneras de obtener el conocimiento buscado.

Un problema es que muchos de los animales en estudio deben ser sacrificados piadosamente con el fin de obtener tejidos para una evaluación patológica y para su uso en pruebas *in vitro*. Aquellos de los que no se requieren tejidos podrían tomar parte en experimentos adicionales; sin embargo, excepto en raras circunstancias, las regulaciones no permiten que un animal sea utilizado en más de un gran procedimiento quirúrgico y se recurre a la eutanasia. Aunque para ella se busquen métodos indoloros, participar en experimentos supone para el animal su muerte segura.

Para defender el uso de animales experimentales los científicos se basan en los espléndidos logros de la medicina preventiva, la erradicación de muchas enfermedades infecciosas y el control o disminución de la peligrosidad de muchas otras. Bajo esta premisa, se asume que el valor de la vida de estos animales no es absoluto y que es aceptable sacrificar animales para beneficio del avance de conocimiento.

La misma investigación sobre el dolor requirió conductas que en la actualidad podrían ser calificadas como “anti-éticas”, sin las cuales no se habrían logrado avances en el conocimiento de los mecanismos, evaluación, métodos y modalidades del control del dolor, como tampoco en la anatomía, morfología, fisiología y bioquímica de los nociceptores y proyecciones sinápticas, entre otros. Este tipo de investigación obligaba a trabajar sin analgesia.

Además, se cuestiona la extrapolación de los resultados obtenidos en animales, ya que éstos no reflejan la fisiopatología del dolor de la misma manera. Especialmente en casos de síndromes de dolor crónico, se necesitan estudios con seres humanos. En todo caso, el investigador debe asegurarse que los animales sean expuestos sólo a los estímulos o

prácticas necesarias para contestar la pregunta de investigación y tomar en cuenta los principios bioéticos estipulados en las diferentes guías del dolor para el empleo de animales en la investigación.

Existen evidencias de la presencia del sufrimiento en los animales, las cuales pueden resumirse en ocho aspectos biológicos: receptores a estímulos nocivos; estructuras análogas a la humana en la corteza cerebral; interrelación en la conducción nerviosa con las estructuras cerebrales; evidencia de receptores de opioides en el SNC, especialmente en el cerebro; evidencia en la modificación de la conducta animal frente a la ingesta o colocación de un analgésico; capacidad de evitar el daño físico; supresión o minimización del daño; respuesta repetitiva frente a estímulos dañinos. Lo que el científico debe saber es que las expresiones de dolor son totalmente distintas a las humanas y, por lo tanto, debe conocer el comportamiento normal de los animales que cuida, así como sus reacciones y cambios frente al dolor. Para llegar a éste nivel se requieren, en principio, dos condiciones: la sensibilidad del investigador y el conocimiento del ser vivo que está interviniendo.

Si bien hay evidencia de cambio físico, bioquímico, fisiológico y comportamental frente a la agresión física, existen evidencias de comportamientos asociados a depresión –inmovilidad, introversión, movimientos repetitivos– en los animales que padecen de condiciones de privación severa y que responden positivamente a la administración de fármacos antidepresivos. Se ha detectado en ellos la presencia de endorfinas, ratificándose entonces la variabilidad de comportamientos frente al dolor.

Por otro lado, hay estudios que ratifican esta capacidad sintiente de los animales: el principio de analogía; estudios comparados en libertad y cautividad, los cuales toman como punto de partida el comportamiento en medios plenos de estímulos frente a su capacidad adaptativa en un medio

diferente; las necesidades próximas y lejanas del animal, y el análisis de sus preferencias que expresa condiciones de satisfacción o bienestar.

Sostenía Aristóteles que para ser virtuoso había que ejercer las virtudes: sólo es justo quien ejerce actos de justicia y bueno quien tiene actos de bondad. ¿No estará reflejando la acción violenta contra los animales una condición valórica personal y no una condición de entendimiento, valoración o subvaloración del animal?

La investigación con animales como modelos de enfermedades humanas

Un ejemplo de los peligros de extrapolar los resultados de experimentos con animales para la salud humana fue lo que ocurrió con la Talidomida entre los años 60 y 70. Ésta apareció en el mercado al final de los años 50, en Alemania, después de ensayos realizados en miles de animales para comprobar su seguridad. Fue vendida como un sedante para mujeres embarazadas o lactantes con la garantía de que no hacía daño ni a la madre ni al bebé. Pero, a pesar de las pruebas de seguridad, por lo menos 10.000 niños de madres que la tomaron nacieron con deformidades severas. El Clioquinol es otro ejemplo de un medicamento cuya seguridad fue probada en los animales y que resultó tener un impacto muy negativo en los seres humanos. La droga, fabricada en los 70, fue vendida como un remedio seguro para la diarrea. No sólo no funcionó contra ésta, como se prometió a los pacientes, sino que acentuó sus síntomas. A causa de la distribución del Clioquinol al público, 30.000 personas quedaron ciegas y/o parálíticas, y miles más murieron.

Muchas enfermedades estudiadas en animales no son jamás desarrolladas por ellos, como el SIDA, la artritis, la esclerosis múltiple o la arteriosclerosis: son “imitadas”, causándoles dolencias semejantes (como espasmos por electroshock para imitar la epilepsia), obteniendo respuestas distintas a

las de los seres humanos. Algunas enfermedades (coronarias, cáncer), resultado del seguimiento de determinados estilos de vida durante décadas, se intentan reproducir en animales en sólo semanas o meses.

El confinamiento en laboratorios distorsiona la respuesta natural de los animales: el estrés sufrido tiene una gran influencia en el desarrollo de enfermedades, favoreciendo el desarrollo de tumores y alterando el ritmo cardíaco, respiratorio, etc. El ejercicio físico permitido es mínimo, debido a lo reducido de sus jaulas, lo que puede dificultar la expulsión de sustancias tóxicas y el correcto desarrollo corporal.

Una enorme cantidad de efectos secundarios producidos por medicamentos pasan desapercibidos en los animales, por ejemplo el dolor de estómago, malestar general, jaqueca, náusea, visión borrosa, zumbidos en los oídos, etc.

Los animales no son buenos modelos de experimentación terapéutica con drogas para el cáncer humano. Las drogas experimentales y los tratamientos identificados como eficaces en modelos animales no funcionan necesariamente en los seres humanos. Moneim A. Fadali denuncia que: “A pesar de haberse probado en animales de laboratorio más de medio millón de compuestos como agentes anti-cáncer entre 1970 y 1995, sólo 80 compuestos llegaron a las pruebas clínicas en seres humanos. De éstos, sólo 24 resultaron tener alguna actividad anti-cáncer y sólo 12 parecieron prometer “un papel clínico substancial”. Esto es debido a diferencias genéticas, fisiológicas e inmunológicas entre el ser humano y el ratón, que, generalmente, se usa como modelo. Los primates son raramente usados, ya que son animales caros y difíciles de manejar.

Por otra parte, existe amplia evidencia de los beneficios que ha significado la experimentación en animales para la biomedicina. El ser humano se halla en continuidad evolutiva con el resto de los organismos. Existen suficientes similitudes anatómicas, fisiológicas neurológicas, bioquímicas,

farmacológicas y de comportamiento como para estudiar en ellos efectos biológicos del desarrollo de enfermedades, efectos terapéuticos y otras intervenciones. Se ha probado que la investigación y pruebas en animales genéticamente normales y modificados es relevante para el ser humano, en combinación con otros métodos –cultivos celulares y estudios clínicos–, de forma que no se puede sostener que toda experimentación animal es defectuosa.

Modificaciones genéticas

Existe preocupación por las posibles consecuencias de introducir, eliminar o modificar genes para formar organismos. Aunque, en principio, muchos organismos genéticamente modificados son fenotípicamente normales en apariencia y no experimentan mayores problemas, hay informes de que al menos un 10% experimenta consecuencias dañinas. Un informe sobre ratones genéticamente modificados en laboratorios de Dinamarca encontró que el 21% de las cepas de ratón creadas experimentaba molestias menores, 15% molestias mayores y 30% un incremento en la mortalidad y susceptibilidad a enfermedades. Algunas veces se crean animales con anormalidades severas; por ejemplo, un ratón en el que se silenció un gen receptor del factor de crecimiento nació con defectos en el esqueleto y sordera profunda. Además, se necesita generalmente un gran número de animales para producir una cepa de ratones genéticamente modificada, debido a la baja eficiencia del método. La mayoría de los animales producidos no tiene la modificación deseada y a ellos se les practica eutanasia.

Se argumenta que la modificación genética de animales interfiere en su historia natural y que el ser humano no tiene derecho a tal interferencia. Sin embargo, la mayor parte de los científicos considera que no existe diferencia esencial, en principio, entre las formas tradicionales de selección genética practicada por siglos y las modificaciones genéticas; teóricamente, muchas de éstas podrían haberse producido por medio del apareamiento

selectivo: la única diferencia es que la modificación genética es más rápida y precisa. Desde el punto de vista bioético, la situación creada por la obtención de animales transgénicos portadores de genes humanos para la obtención de proteínas terapéuticas humanas no es esencialmente nueva, ya que desde los primeros tiempos de la ingeniería genética molecular se han introducido genes humanos en células bacterianas para obtener proteínas humanas (insulina, hormona de crecimiento, interferón, etc.). Tanto en el caso de las bacterias como de los animales transgénicos que se convierten en factorías naturales (biorreactores) de proteínas humanas, la valoración ética es positiva, ya que, en general, no se afecta ni la salud ni el bienestar del animal. Al quedar restringida la expresión del gen humano a un órgano particular, la fisiología y desarrollo del animal no se ven alterados y, por tanto, se le evita cualquier daño.

Sin embargo, interferir deliberadamente en el genotipo de los animales, produciendo organismos genéticamente modificados, puede significar amplificar las formas en que puede causarse daño. Por ejemplo, la introducción de un gen podría llevar a implicaciones inesperadas e impredecibles para el bienestar de los animales, a las que se podría reaccionar tarde, se incrementaría la mortalidad fetal y el desperdicio de animales creados sin posible uso, caso muy frecuente en experimentación con mutágenos. Esta posibilidad demanda diseñar experimentos de modificación genética con la precaución de no causar daños innecesarios

En cambio, cuando la transferencia del transgen humano se realiza con el único propósito de influir en el desarrollo del animal, la valoración ética puede ser negativa si se producen anomalías importantes en su fisiología, como ocurrió con los primeros experimentos con cerdos en que se incorporó el gen humano de la hormona del crecimiento. Por otra parte, no podemos decir que cuando se introduce un gen humano en un animal, éste merecería un tratamiento o valoración ética semejante a la del hombre, pues esto sería sacralizar el ADN humano.

Otro problema ético es el relativo al uso de quimeras en la investigación con animales. Uno de sus usos es hacer crecer tejidos humanos o, incluso, órganos humanos dentro de diversos animales, o ensayar en ellos diversas técnicas regenerativas. El problema surge porque se crean híbridos o quimeras mitad humanos mitad animales, sobre todo si se emplean óvulos, esperma o embriones humanos, o, también, la mezcla de células embrionarios procedentes de varios fetos humanos.

Principios éticos

Este tema compete a todos los individuos pero, con mayor razón, a los involucrados en la investigación biológica; desde el técnico auxiliar que está a cargo del cuidado de los animales, hasta el más alto directivo de la institución productora o usuaria de los mismos. La primera condición del investigador que trabaja con animales de laboratorio es el respeto por la vida, por el dolor o el sufrimiento a que éstos pueden ser sometidos en los trabajos bajo su responsabilidad.

Siempre que se utilizan animales en investigación habremos de considerar que un objetivo, tan importante como obtener resultados experimentales, será el de minimizar cualquier dolor o angustia que éstos puedan sufrir. El refinamiento de los procedimientos para conseguir que sean más humanos debe ser parte integrante de toda investigación científica. Esto es importante, tanto desde el punto de vista de la preocupación humanitaria como para cumplir con los requisitos de la legislación sobre animales de investigación.

El uso de animales para la investigación científica ha sido objeto de múltiples reglamentaciones, acuerdos, postulados, leyes y consensos, lo que evidencia una preocupación porque se cumplan condiciones básicas de trabajo que promuevan un diálogo de pares en un ambiente de respeto. Se ha reconocido la declaración de los Derechos de los Animales (1978) y los principios éticos internacionales para la investigación biomédica con

animales como los soportes mínimos que todo grupo de investigación debe considerar para desarrollar sus actividades. Estos principios también involucran aspectos de uso de animales en enseñanza básica y media.

Gran parte del desarrollo científico y tecnológico en las ciencias biológicas y biomédicas ha sido posible gracias a la utilización de modelos animales experimentales. El uso de animales es un paso imprescindible en la investigación de medicamentos y técnicas terapéuticas antes de su aplicación tanto en la clínica humana como veterinaria. Sin embargo, se deben utilizar métodos alternativos al modelo animal siempre que sea posible.

El uso de animales en investigación debe seguir estrictas normas de conducta, en las cuales prime el respeto por su vida y su integridad, evitando sufrimientos innecesarios. Para ello fueron creados los comités de cuidado y uso de animales de experimentación, quienes adhieren a los principios que rigen su manejo adecuado y velan por la aplicación de dichos principios en las investigaciones

Principios éticos básicos de la experimentación animal como reactivo biológico	
Artículo 1	Los progresos del conocimiento humano son necesarios, especialmente los de la biología, la medicina y los de animales.
Artículo 2	El hombre tiene necesidad de utilizar el animal, tanto en su búsqueda del conocimiento como para nutrirse, vestirse y trabajar. De ahí el deber de respetar al animal, ente auxiliar y ser vivo como él.
Artículo 3	Toda persona que emplee animales con fines experimentales debe tener presente que ellos están dotados de sensibilidad y memoria y son susceptibles al dolor y al sufrimiento.
Responsabilidades del experimentador	
Artículo 4	El experimentador es moralmente responsable de sus actos, en el marco de la experimentación animal.
Artículo 5	Las experiencias que afecten a seres vivos y las extracciones de tejidos de sujetos vivos con fines de investigación deben ser realizadas por un científico calificado o bajo su control directo. Las condiciones de mantenimiento de los animales de experimentación deben ser definidas y controladas por un veterinario o un científico competente.

Artículo 6	En los ensayos que impliquen la utilización de animales debe existir una probabilidad razonable de que estos estudios contribuyan de manera importante a la adquisición de conocimientos que desembocarán, eventualmente, en la mejora de la salud y del bienestar del hombre y de los animales.
Artículo 7	Los métodos estadísticos, los modelos matemáticos y los sistemas biológicos <i>in vitro</i> deben ser empleados cuando sirvan para complementar la experimentación animal y para reducir el número de sujetos utilizados.
Artículo 8	El experimentador debe utilizar el animal mejor adaptado a su investigación y tener en cuenta los grados sensoriales y psíquicos propios de cada especie. Los animales en peligro de extinción no deberán ser utilizados más que en circunstancias excepcionales bien definidas. Siempre que sea posible, los animales utilizados en el laboratorio provendrán de criaderos especializados que aseguren las mejores condiciones de equilibrio biológico.
Artículo 9	El experimentador debe velar para que las condiciones de mantenimiento del animal de laboratorio sean las más adecuadas y para suministrarle los cuidados necesarios antes, durante y después de las intervenciones.
Artículo 10	El experimentador tiene el deber de evitar al animal todo sufrimiento físico o psíquico inútil. Debe llevar a cabo los métodos que permitan limitar el sufrimiento y los dolores en el caso en que éstos sean inevitables.

Principios de ética de la experimentación animal, adoptados en Talloires (1979)	
Principios éticos del CCAC	
1.	En los principios que implican la utilización de animales, debe existir una probabilidad razonable de que estos estudios contribuyan de manera importante a la adquisición de conocimientos que conduzcan eventualmente a la protección y a la mejora de la salud y del bienestar del hombre o de los animales.
2.	Los investigadores tienen la obligación moral de respetar los preceptos humanos que desean que se evite someter a los animales de experimentación a sufrimiento o angustias inútiles.
3.	Si los sufrimientos y las angustias están necesariamente unidos a los estudios experimentales, entonces deben ser reducidos al mínimo en cuanto a la intensidad y duración.
4.	Si se constata que un animal está en un estado de sufrimiento extremo que no es posible evitar, se debe sacrificar de inmediato a este animal mediante una eutanasia aceptable, debiendo ante todo provocar la inconsciencia rápidamente.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

5.	Puede suceder que estudios tales como las pruebas toxicológicas y biológicas, la investigación sobre el cáncer y las encuestas sobre enfermedades infecciosas exijan continuar el experimento hasta la muerte del animal. Esta exigencia, en presencia de signos evidentes e irreversibles que indiquen que la toxicidad, el proceso infeccioso o el desarrollo de un tumor han alcanzado un punto en que el animal experimenta sufrimientos agudos y angustia, podría representar una violación manifiesta.
6.	En el proceso de ensayo, el investigador debería tomar precauciones especiales respecto de las pruebas que pueden causar sufrimiento y angustia. Que sea de bajo costo y la facilidad de administración no deberían motivar la aceptación de una prueba.
7.	Los experimentos que implican privación de alimentos o agua deben ser de corta duración o no tener ningún efecto perjudicial sobre la salud de los animales.
8.	Un procedimiento de restricción física que origine angustia o que tenga efectos nocivos no debe ser empleado más que cuando los otros procedimientos hayan sido examinados y juzgados como insatisfactorios.
9.	Los experimentos dolorosos o las intervenciones quirúrgicas múltiples, practicadas sobre un animal únicamente para enseñar a los estudiantes o para hacer demostraciones de nociones científicas bien establecidas –por ejemplo, con ocasión de exposiciones, conferencias o coloquios– no están justificados. Más bien, se debería recurrir a técnicas audiovisuales para comunicar los hechos en cuestión.

10.	<p>Existe acuerdo respecto a que allí donde el animal está anestesiado e insensible al dolor durante toda la duración del experimento y es eutanasiado al finalizar el mismo, no existe conflicto de opinión sobre la aceptabilidad de la técnica experimental, puesto que los estudios respetan los principales enunciados en este documento. Esto se aplica igualmente a los experimentos que no provocan ningún sufrimiento ni angustia al animal.</p> <p>En cualquier caso, en la utilización de animales conscientes se impone una clara evaluación del grado de dolor y la duración para establecer los límites de lo aceptable y lo inaceptable. Los investigadores deben ser especialmente prudentes cuando recurran a técnicas destinadas a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experiencias sobre la privación de medicamentos que combaten el dolor pre o postoperatorio. • Experiencias paralizantes o inmovilizantes en las que no hay ninguna reducción de la sensación de dolor. • Electrochoques. • Condiciones ambientales externas tales como temperaturas bajas o elevadas, humedad intensa, atmósfera modificada, etc. <p>Es preciso comprender que el grado de dolor provocado no debe sobrepasar jamás el que se puede justificar por la importancia humanitaria del problema a resolver por medio del estudio experimental. Las técnicas de experimentación siguientes deben ser limitadas y no ser empleadas más que con la autorización de expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luchas entre animales o exterminación de la prole. • Quemaduras, congelaciones y fracturas; la anestesia se impone en estos procesos, seguida de prácticas veterinarias aceptables para la minimización del dolor.
11.	<p>Se sabe que ciertas técnicas experimentales infligen dolores excesivos y, por ello, son inaceptables, entre otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La utilización de relajantes musculares o paralizantes solos (curare y curariformes), sin anestesia, en el curso de intervenciones quirúrgicas. • Los procedimientos traumatizantes que implican aplastamientos, colisiones o golpes a los animales no anestesiados o que se dejan despertar tras haber sido anestesiados.

Principios éticos internacionales Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) para investigación biomédica con animales	
1.	El avance del conocimiento, la protección de la salud y/o el bienestar de los hombres y los animales requiere la experimentación con animales vivos.
2.	Siempre que sea necesario usar métodos alternativos.
3.	Realizar experimentación en animales después de estudiar su importancia para la salud humana y animal, y para el avance del conocimiento biológico.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

4.	Seleccionar animales de especie y calidad apropiada y usar el mínimo número requerido para obtener resultados científicamente válidos.
5.	Tratar a los animales como seres sensibles y considerar imperativo ético el cuidado y uso adecuado, evitando o minimizando las molestias, la angustia y el dolor.
6.	Presumir siempre que los procedimientos dolorosos para el hombre también causarán dolor en otras especies vertebradas.
7.	Los procedimientos que pueden causar dolor o angustia momentánea o mínima deben ser realizados con sedación, analgesia o anestesia. No realizar procedimientos quirúrgicos o dolorosos en animales no anestesiados o paralizados con agentes químicos.
8.	Cuando se requiere apartarse del principio anterior, la decisión debe ser tomada por un Comité Revisor conveniente constituido. Estas excepciones no deben ser hechas sólo para demostración o enseñanza.
9.	Al final de la experiencia, o en el momento apropiado, los animales que puedan sufrir dolor crónico o severo, angustia, disconfort o invalidez, que no puedan ser aliviados, deben ser sacrificados sin dolor.
10.	Los animales mantenidos con fines biomédicos deben tener las mejores condiciones de vida posibles, de preferencia con supervisión de veterinarios con experiencia en ciencia de animales de laboratorio.
11.	El director del establecimiento es responsable por la calificación de los investigadores y demás personal para realizar los trabajos requeridos, debiendo otorgar adecuadas oportunidades de entrenamiento.

Principios del gobierno de Estados Unidos de América para la utilización y cuidado de los animales vertebrados usados en la investigación científica, las pruebas de laboratorio y la enseñanza

Los principios listados a continuación fueron preparados por el *Interagency Research Animal Committee*. Establecido en 1983, sirve a las agencias federales como punto central de las discusiones sobre asuntos que involucran a todas las especies animales necesarias para la investigación biomédica y las pruebas de laboratorio. Los principales intereses del comité son la conservación, utilización, cuidado y bienestar de los animales de experimentación. Sus responsabilidades incluyen

el intercambio de información, la coordinación de programas y las contribuciones al desarrollo de políticas.

El desarrollo del conocimiento necesario para el mejoramiento de la salud y bienestar de los seres humanos, así como de otros animales, requiere de la experimentación in vivo con una amplia variedad de especies animales. Siempre que las agencias del gobierno de Estados Unidos desarrollen demandas para pruebas de laboratorio, investigación científica y procedimientos de entrenamiento que involucren el uso de animales vertebrados se deben considerar los siguientes principios; y cada vez que estas agencias lleven a cabo, ya sea ellas mismas o bien patrocinen, tales procedimientos, el funcionario institucional responsable debe asegurar la observancia de estos principios para que:

- I. El traslado, cuidado y uso de los animales sea acorde con la *Animal Welfare Act* (7 U.S.C. 2131 et seq.) y otras leyes, lineamientos y políticas federales aplicables.
- II. Los procedimientos que involucren animales estén diseñados y realizados con la debida consideración a su relevancia para la salud humana o animal, el avance del conocimiento o el bien de la sociedad.
- III. Los animales seleccionados para un procedimiento sean de la especie y calidad apropiados y en la cantidad mínima necesaria para obtener resultados válidos. Deben considerarse otros métodos, tales como modelos matemáticos, simulación en computadora y sistemas biológicos *in vitro*.
- IV. Es imperativa la utilización apropiada de los animales, incluyendo la evitación o minimización de la incomodidad, molestia y dolor, siempre que sean consistentes con prácticas científicas correctas. A menos que se compruebe lo contrario, los investigadores deben considerar que los procedimientos que causan dolor o molestia a los seres humanos, pueden causar dolor o molestia a otros animales.

- V. Los procedimientos que puedan causar dolor o molestia más que ligeros o momentáneos a los animales deben realizarse bajo la sedación, analgesia o anestesia correctas. La cirugía y otros procedimientos dolorosos no deberán realizarse en animales conscientes o paralizados con agentes químicos.
- VI. Los animales que, de lo contrario, sufran dolor o molestia severa o crónica, que no pueda ser aliviado, deben sacrificarse sin dolor al final del procedimiento o, si es apropiado, durante el mismo.
- VII. Las condiciones de vida de los animales deben ser las adecuadas para la especie y que contribuyan a su salud y comodidad. Normalmente, el alojamiento, alimentación y cuidado de todos los animales usados con propósitos biomédicos deben estar dirigidos por un veterinario u otro científico capacitado y con experiencia en el cuidado, manejo y uso correctos de las especies que se mantengan o estudien. En cualquier caso, se debe brindar atención veterinaria cuando esté indicada.
- VIII. Los investigadores y demás personal deberán estar calificados apropiadamente y tener experiencia para llevar a cabo procedimientos en animales vivos. Se deben hacer los arreglos pertinentes para su entrenamiento en el trabajo, incluyendo el cuidado y utilización humanitarios de los animales de laboratorio.
- IX. Cuando se requieran excepciones a las disposiciones de estos Principios, la decisión no debe recaer en el investigador directamente interesado, sino que deberán hacerse con la debida consideración al Principio II por un grupo revisor apropiado, tal como el comité institucional para el cuidado y uso de los animales de laboratorio. Tales excepciones no deberán hacerse con el único propósito de enseñanza o demostración.

Para los comentarios sobre estos Principios, consultar la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, preparada por el *Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences*.

Dilemas éticos

Pese a existir una relación detallada del uso de animales en investigación, asociada a descubrimientos de todo tipo en investigación biológica y biomédica, es ampliamente conocida, sin embargo, la permanente discrepancia de algunos grupos en torno a si es justificable el uso de animales y si es adecuado el manejo que le ha dado la comunidad científica.

La ética de Jonas, centrada en la preservación de la vida y del medio ambiente, podría servir de sustento a esta nueva mirada que requiere el abordaje del uso y cuidado de los modelos animales en experimentación. Jonas plantea una especie de aporía en la situación contemporánea, en cuanto el poderío técnico ha traído consigo problemas morales que piden una solución urgente, entre ellos, las modificaciones genéticas en los animales.

El problema que plantea el desarrollo científico técnico es un problema global que afecta a la biosfera completa, porque pone en riesgo el medio ambiente y probablemente su equilibrio ecológico, si consideramos que los cambios inducidos por ingeniería genética pueden ser de carácter permanente. Como problema global, requiere para su solución normas de validez universal que sean reconocidas por todos. Pero, precisamente, existe la convicción, derivada del emotivismo moral, de que no podemos dar razón de nuestras normas o valores porque no tienen otro fundamento sino la emoción. El cientificismo imperante ha colaborado en ese sentido al plantear que sólo la ciencia y la técnica pueden enunciar juicios de validez objetiva, relegando el tema del uso y cuidado del animal a los aspectos biológicos. La ética tradicional se sustenta en imperativos coherentes con los alcances de la acción humana en el período de la técnica premoderna. Como el hombre carecía de poder sobre la naturaleza, la ética no regulaba estas relaciones: se preocupaba de las relaciones interhumanas, entre próximos, porque nadie tenía poder para influir sobre generaciones distantes. La ética

regulaba relaciones entre contemporáneos y coterráneos en el tiempo y el espacio.

Jonas afirma que la ética tradicional es inmediatista, porque se preocupa del aquí y del ahora y no de las futuras generaciones. El desarrollo científico tecnológico trae consigo la posibilidad de modificar la estructura física y fisiológica de otros seres vivos, como plantas y animales. En el tiempo de la técnica premoderna el hombre satisfacía sus necesidades con los medios disponibles. Ahora el hombre tiene necesidades y las satisface con los medios técnicos que colaboran a la generación de otras necesidades; por esa razón, se rompe el equilibrio entre necesidades y medios para satisfacerlas. La innovación es ahora buscada intencionalmente, mientras que antes se producía por casualidad. Hay un imperativo técnico que ordena llevar a la práctica todo lo que la teoría ha mostrado como posible. Hay un evidente conflicto entre la curiosidad científica y la posibilidad de quebrar las leyes y el equilibrio natural.

La promesa de la técnica es una amenaza. El desarrollo de la técnica implica un cambio muy importante, porque la técnica se aplicaba sobre la materia para ponerla al servicio del hombre, ahora es aplicada a la vida humana misma. El hombre creador de la técnica se está convirtiendo en objeto de ella.

La consecuencia de todo esto es que la naturaleza se convierte en vulnerable frente al poderío técnico y esto se hace más evidente en la ciencia de los animales de experimentación. Los efectos de la acción humana se hacen sentir en la tierra y en la biosfera, ya no sólo sobre los contemporáneos, sino también sobre las futuras generaciones. Esta es el escenario actual: el desarrollo frente a la vulnerabilidad de la naturaleza y la carencia de normas de validez universal.

La nueva ética está basada en la responsabilidad con la naturaleza y con las futuras generaciones, aspectos no contemplados por la ética tradicional. Esta ética de Jonas no reemplaza a la ética tradicional, pero la complementa.

Jonas formula un “nuevo imperativo” y lo enuncia en términos próximos al imperativo kantiano: “obra de tal modo que los efectos de tu acción sean compatibles con la permanencia de una vida humana auténtica sobre la tierra”. En su versión negativa: “obra de tal modo que tu acción no tenga efectos destructivos para la futura posibilidad de existencia de la vida”. Jonas va a abogar para que el hombre no sea el único considerado como fin en sí (una de las enunciaciones del imperativo kantiano), es decir, para que se extienda este concepto al resto de las especies vivas e, incluso, a la naturaleza. Esto se relaciona con el concepto de vida humana auténtica, el cual reúne dos aspectos: preservación del medio ambiente y de la biodiversidad, y preservación de la identidad genética del hombre.

La ética de Jonas sigue siendo antropocéntrica. Al hablar de la vida auténtica busca identificar el bien del hombre con el bien del mundo. A pesar de que mantiene lo antropocéntrico, supone la preservación de lo natural del mundo, porque de otro modo no sería posible la vida humana auténtica. Esta ética está más orientada a los ámbitos políticos, pues individualmente no tenemos el poder de incidir en la regulación de los desarrollos tecnológicos. De aquí la importancia de redefinir la relación con los animales y los cambios que se pueda inducir en ellos a través de su depredación o su modificación genética. En la responsabilidad hacia el proceso evolutivo está el compromiso con el futuro y en ese ejercicio de los valores los animales tienen un lugar especial.

Jonas plantea que, probablemente, no habríamos llegado a saber lo que es justo si no hubiéramos vivido la injusticia; no hubiéramos llegado a valorar la verdad sin conocer la mentira; no valoraríamos la vida sin conocer el asesinato. Lo que debemos hacer es pensar en aquello que temeríamos ver desaparecer. Él la llama “eurística del temor”. Solamente la prevista desfiguración del hombre nos permite pensar en una imagen verdadera.

En la Fundamentación de la Metafísica de las Costumbres, Kant enuncia la primera formulación de su imperativo categórico, diciendo: “Obra sólo

según una máxima tal que puedas querer al mismo tiempo que se torne ley universal”. La segunda formulación del imperativo, o formulación práctica, reza: “Obra de modo que uses la humanidad, tanto en tu persona como en la persona de cualquier otro, siempre como un fin al mismo tiempo y nunca solamente como un medio”. Kant asume que desde la racionalidad propia del ser humano, el único fin en sí mismo es precisamente el ser humano. Incluso llega a afirmar que “los animales existen únicamente en tanto que medios (...) no tenemos, por lo tanto, ningún deber para con ellos de modo inmediato; los deberes para con los animales no representan sino deberes indirectos para con la humanidad”. Una vez más corrobora la lógica interna de su pensamiento, en donde los animales son solamente medios porque carecen de racionalidad. Sin embargo, Gracia Guillén ha interpretado el imperativo categórico de una forma alternativa, diciendo que los seres humanos tienen obligaciones morales con los demás seres humanos al ser fines en sí mismos, y que, a la vez, se tienen obligaciones morales con las generaciones futuras (o seres humanos virtuales).

Hoy no es posible limitarse al mero emotivismo ni al mero racionalismo; antes bien, se necesita una ética ampliada. Con visiones tan distintas se puede comprender que haya sido también diferente la perspectiva respecto de las relaciones de los seres humanos con los animales. Sin embargo, han existido diferentes movimientos en favor de los animales, y los argumentos más fuertes se mueven en dos vías: una consecuencialista, representada por Singer, y otra deontológica, encabezada por Regan. Aunque no puede desconocerse una reciente alterna de Peter Carruthers, que promueve una ética de principios reflexivos, aunque finalmente se queda con una postura extrema de descalificación, tanto del abolicionismo como de la aceptación total.

El utilitarismo de Singer corresponde a un utilitarismo de interés, y plantea como postulado fundamental el principio de la igual consideración de

intereses, según el cual “los intereses de cualquier ser cuentan tanto como los de otro cuando éstos son afectados, independientemente de la naturaleza de estos seres”. Singer afirma que quienes pueden tener intereses son los seres con “capacidad para sufrir y disfrutar”. Si se da preferencia a los intereses de una especie sobre otra, se caería en una forma de discriminación denominada “especieísmo”, un prejuicio análogo al racismo y al sexismo que, basado en apariencias, discrimina a otras especies minusvalorando sus semejanzas con el hombre, y manifestando un desprecio egoísta por sus intereses y su sufrimiento.

El especieísmo se puede manifestar en grados: cosificador (niega el valor o interés propio del animal), radical (reconociendo un valor limitado para los animales, considera más importante cualquier interés del ser humano), y con sensibilidad para los intereses de los animales (admitiría que éstos pueden prevalecer sobre intereses no vitales de los seres humanos). Por otro lado, Singer reconoce a los humanos intereses que los animales no humanos no tienen, como cultivar la vida intelectual. Pero, al existir muchos intereses semejantes entre humanos y otras especies –como la búsqueda del placer y evitar el sufrimiento–, Singer condena cualquier práctica humana que no tome en cuenta sus intereses, desaprobando su uso en experimentación científica no justificada. Llevada hasta sus últimas consecuencias, esta visión es controversial, ya que un chimpancé tendría más intereses de búsqueda de placer y evitación del sufrimiento que un embrión, un feto o un ser humano en estado vegetativo persistente.

Desde esta visión, y como una postura complementaria, para tener un argumento consistente se debería preferir como participantes en un experimento a seres humanos con una calidad de vida baja más que animales con una calidad de vida mayor o mejor.

Regan señala que lo incorrecto es ver a los animales sólo como recurso para los humanos. Algunos animales son capaces de experimentar una

vida interior compleja, con independencia de los intereses de otros, lo que conlleva un valor inherente. La noción de Regan de “sujeto-de-una-vida” impone tantos requisitos que solamente algunos mamíferos superiores parecerían ser poseedores de tales derechos. Ese valor inherente les concede el derecho de ser tratados con respeto y, en su forma más radical, igual para todos y sin admitir grados. Ello lleva a perseguir extremos tales como la abolición del uso de animales para experimentación, abandono de la ganadería comercial y supresión de la caza y captura comercial o deportiva. El lenguaje de los derechos es, como dice Singer, “una taquigrafía políticamente conveniente”, y muchas veces se utiliza con el sentido retórico político presente en la defensa contemporánea de las minorías. Otro problema, en relación con el lenguaje de los derechos, es la graduación de su fuerza vinculante, teniendo una posición fuerte (que indica que los derechos tienen igual fuerza para todos los individuos), y una posición débil (que admite desigualdad en la fuerza vinculante y por ello grados distintos). La polémica podría al menos disolverse si se aceptara una noción más laxa, menos absoluta, de lo que significa poseer un derecho, y compartir más la posición débil de la fuerza vinculante.

Los animales, ¿tienen derechos?

La relación del hombre con los animales es ancestral y está determinada por ciertas ideas básicas de la cultura humana. El pensamiento occidental ha tendido a justificar cualquier acción contra los animales sin tomar en cuenta las consecuencias para ellos. Toda acción sobre un animal ha sido considerada como éticamente neutra. La base de esta exclusión ha sido la afirmación de la superioridad radical del ser humano.

La tradición hebrea aportó la idea bíblica de que sólo el hombre está hecho a semejanza de Dios. Y Dios mismo habría otorgado al hombre el poder absoluto sobre todas las criaturas: “Hagamos al hombre a nuestra

imagen y semejanza; y mande sobre los peces del mar y sobre las aves del cielo, sobre las bestias y las alimañas todas de la tierra” (Génesis I, 26).

La tradición grecorromana alimentó también un antropocentrismo radical. Aristóteles, por ejemplo, atribuía a los animales la posesión de un alma, pero pensaba que el alma animal es perecedera, careciendo de intelecto y facultad discursiva. El cristianismo continuó y reafirmó esta tradición occidental de antropocentrismo ético.

Hasta la Edad Moderna ningún tratadista había negado la realidad del sufrimiento animal; sin embargo, René Descartes comparó a los animales con autómatas incapaces de pensamiento y de conciencia. De esta manera, al carecer de alma, carecían también de capacidad de dolor.

La ética emotivista, surgida en Inglaterra en el siglo XVIII, desarrolló una mayor sensibilidad hacia el dolor animal, hecho que explica por qué allí surgió la legislación proteccionista más antigua aprobada en 1822. El utilitarismo inglés incluyó a los animales dentro del número total de seres sintientes, mientras que Jeremy Bentham planteó: ¿Pueden ellos razonar? ¿Pueden ellos hablar? Si no, ¿pueden ellos sufrir?

En la mitad del siglo XIX la mayor preocupación era por las formas públicas de crueldad con los animales (exhibiciones en plazas y calles). Fue a partir de 1860 cuando pasaron a primer plano las polémicas sobre la experimentación con animales.

A principios del siglo XX, particularmente en los países anglosajones, estos movimientos habían conseguido algunos éxitos en el ámbito legislativo, pero en el período comprendido entre las dos guerras mundiales hubo una disminución del interés por estos temas y una casi paralización de la legislación proteccionista. En los años sesenta aparecieron los movimientos por los derechos civiles de las minorías oprimidas y, utilizando los mismos argumentos, se incluyó a los animales dentro de estas minorías.

Surgieron así los movimientos de liberación animal. La obra más influyente publicada por estos tiempos fue "*Animal Liberation*", escrita por Peter Singer (1975), filósofo australiano que intentaba demostrar por qué debemos otorgar una mayor consideración a los animales.

Estas diversas posturas, algunas extremas, obligan a pensar en nuevas fronteras de interrelación entre el hombre y los seres vivos de la naturaleza incluyendo los animales, más aún si, atendiendo el llamado de Hans Jonas, pensamos en las generaciones venideras y su sostenibilidad, y nos hacemos responsables de garantizar el balance ecológico natural. La etología, entonces, no sólo ha obligado a plantearse nuevos dilemas éticos en relación con los derechos de los animales, sino que, también, a hacer un replanteamiento del estudio del comportamiento del hombre como hombre. En pocas palabras, la similitud de comportamientos entre hombre y animal, atribuibles en muchas ocasiones a legados culturales, en el primero, y a instintos, en el segundo, reforzaría aún más los nexos de afinidad entre unos y otros. Esta situación ha llevado a que algunos etólogos afirmen que los animales tienen normas morales que pueden ser explicadas en términos zoológicos, lo que supondría necesariamente un auto examen del hombre frente a su propia naturaleza y la expresión actitudinal frente a sus congéneres. Lo que habría que preguntarse es si la crueldad es inherente a la naturaleza humana y si, frente a esto, el ejercicio virtuoso del respeto podría inducir una actitud distinta y de consideración frente a los animales.

Konrad Lorenz sostiene que no sólo la estructura, sino también las características comportamentales de los seres vivos pueden ser explicadas en clave de mutaciones y selección natural. Esto significa que los rasgos que podemos encontrar en cualquier animal existen debido a su potencialidad adaptativa, es decir, porque se muestran útiles y ventajosos en orden a la conservación y supervivencia de la especie. Y ese será el mismo esquema básico en el que hay que situar el comportamiento moral del ser

humano. En el hombre, como en otros animales, existen cuatro grandes instintos, al servicio de los cuales se encuentran una serie de actividades o instintos menores de carácter instrumental. Esos cuatro (alimentación, reproducción, fuga y agresión) serían el principio explicativo desde donde puede ser comprendido el comportamiento de cualquier especie y, también, pese a sus peculiaridades, de la especie humana. Si a ello añadimos la concepción de Lorenz del instinto –lo que se ha dado en llamar el modelo hidráulico, según el cual la energía instintiva se acumula haciendo preciso su descarga– se puede comprender por qué la crueldad del hombre es inherente a su naturaleza.

Una justificación que ha prevalecido para la consideración de inferioridad de los animales es el hecho de no concederles estatus moral, puesto que ellos no pueden participar en las decisiones o deliberaciones del agente moral, en este caso del hombre. Pero, la determinación de capacidad de sentir y sufrir de los animales modificó radicalmente la concepción de deber moral frente a ellos, llegando a afirmarse que los actos humanos que afectan a los animales son actos morales pues expresan la condición y actitud humana. Tampoco se les han concedido derechos por la connotación principialista con la cual tradicionalmente se han diseñado las leyes; las normas en algunos países están orientadas por dos propósitos generales: protegerlos para evitar su desaparición o proteger al hombre de la agresión a que pueden estar expuestos por su convivencia con ellos, teniendo en cuenta el grado de afectación que pueda sufrir el hombre. Se ha reflejado allí, de manera permanente, la actitud de protección y respeto por el ser humano, mas no el respeto por la condición propia del animal, expulsado de su hábitat natural y obligado a adaptarse a condiciones humanas.

En las últimas décadas se ha hablado insistentemente de los “Derechos de los Animales” como un respaldo a la prevención de acciones que les generen dolor, malestar, sometimiento, sufrimiento o cambios que

vulneren su propia naturaleza. La Declaración Universal de los Derechos del Animal, adoptada por la Liga Internacional de los Derechos del Animal, proclamada en 1978 y, posteriormente, aprobada por la UNESCO y la ONU, comienza afirmando que “todo animal posee derechos” y especifica ciertos deberes muy generales de respeto hacia el animal:

- Derecho a vivir sin hambre y sin sed.
- Derecho a vivir cómodamente.
- Derecho a vivir sin sufrimiento y enfermedades.
- Derecho a expresar un comportamiento normal.
- Derecho a vivir sin miedo y angustia.

Estas declaraciones generales pretenden expresar ciertas aspiraciones ideales. En casi todos los países desarrollados se han comenzado a promulgar ciertas medidas protectoras. También podemos asumir que el animal tiene derechos desde el momento en que existe una legislación para protegerlos o que se aplican medidas de protección. Tal vez la cuestión de mayor relevancia filosófica que plantean los movimientos de liberación animal sea la necesidad de eliminar el ancestral antropocentrismo de nuestras concepciones éticas.

Implica también entender de manera más integral la naturaleza, el papel dentro de ella de cada uno de los seres vivos y el derecho fundamental a la vida y la expresión de su propia condición natural sin que se genere sufrimiento o dolor. La inducción de dolor o sufrimiento no sólo afecta al animal víctima de ello, sino también a quien lo provoque, puesto que vulnera sus propios principios y creencias frente a la violencia, respeto y responsabilidad en la relación con otros seres vivos. Lo que promueve entonces esta declaración universal es garantizar que la naturaleza pueda seguir su curso y que el ser humano no incremente sus niveles de violencia, sino que se haga cada vez más sensible frente a otros seres vivos.

7. COMITÉS INSTITUCIONALES PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES

Un comité de ética en investigación es un grupo pluridisciplinar de personas idóneas y responsables, que se ocupa de: abordar metódica y sistemáticamente las cuestiones éticas que surgen en todos los campos de investigación; formular directrices, políticas y recomendaciones, y tomar las decisiones que favorezcan la realización de una investigación de manera responsable, acogiéndose a normas y pautas aprobadas en el campo internacional o nacional. Se ocupa de modificar el protocolo propuesto por los investigadores para que se ajuste a los principios éticos que deben guiar una investigación formulada con rigor y calidad. Se constituyen en organismos indispensables para llevar a cabo proyectos de investigación, puesto que su conformación, registro y acreditación son, en la actualidad, exigencia formal de entes financiadores de investigación. Existen comités normativos, comisiones de bioética, comités de bioética y ética en investigación, comités de ética para investigación en comunidades, comités de bases de datos y comités de uso y cuidado de animales de experimentación (CICUAL). Por otro lado, existen también comités asistenciales u hospitalarios, que en muchas ocasiones asumen también el papel de evaluadores de proyectos de investigación, y tribunales de ética, que evalúan la conducta proba de los investigadores.

Características

- Carácter interdisciplinario y pluricultural.
- Independencia y autonomía respecto de sus roles, ejercicios y toma de decisiones.
- Estar constituidos por ocho a doce miembros permanentes, y un

equipo de no permanentes en calidad de expertos y representantes de grupos vulnerables y de organizaciones comunitarias.

- Estar constituidos por personas de diferentes disciplinas, edad y género.
- Establecerse conforme a los reglamentos y leyes del país, y de la normativa internacional.
- Promover y permitir la participación de un representante de la comunidad: la persona que pueda defender de la mejor manera los derechos de los involucrados en la investigación.
- Ser acreditados por la autoridad correspondiente y regulados por la misma.
- Mantener un programa de autoformación y entrenamiento relacionado con el tema de la investigación

Las instituciones que realicen investigación con modelos animales experimentales deberán integrar un CICUAL, para evaluar y supervisar el programa institucional de animales, las instalaciones y los procedimientos, y para asegurar su conformidad con las recomendaciones internacionales de la AWRs y la PHS *Policy*. Es responsabilidad de la institución brindar orientación oportuna, materiales de apoyo, acceso a los recursos apropiados y, en caso necesario, capacitación específica para asistir a los miembros del CICUAL en la comprensión y evaluación de asuntos que le sean presentados al comité.

Entre los integrantes del CICUAL se debe incluir a:

- Un médico veterinario certificado o un profesional que haya tenido capacitación o experiencia en ciencia y medicina de los animales de laboratorio, o en el uso de las especies en cuestión.
- Por lo menos un científico en ejercicio, con experiencia en investigación científica experimental en animales.

- Por lo menos un miembro de la sociedad, que represente los intereses de la comunidad en general con relación al cuidado y utilización apropiados de los animales. Este miembro no debe ser usuario de animales de laboratorio ni estar afiliado a la institución, ni, tampoco, ser familiar en primer grado de alguna persona afiliada a la institución.

El número de integrantes del comité y su duración en el cargo estarán determinados por el tamaño de la institución, la naturaleza y nivel de investigación científica, pruebas de laboratorio y programas educativos.

El comité es responsable de la vigilancia y evaluación del programa de cuidado y utilización, y de sus componentes descritos en esta guía. Sus funciones incluyen: inspección de las instalaciones; evaluación de los programas y de las áreas donde se realizan actividades con animales; presentación de informes al director de la institución; evaluación de los usos propuestos de los animales (es decir protocolos) de investigación científica; pruebas de laboratorio y de enseñanza, y establecimiento de un mecanismo para recibir y revisar las denuncias relacionadas con el cuidado y uso de los animales en la institución.

El CICUAL debe reunirse con la frecuencia suficiente para cumplir con sus responsabilidades, aunque deberá hacerlo por lo menos una vez cada seis meses. Se debe mantener archivos de las reuniones y de los resultados de las deliberaciones. El comité debe revisar el programa de cuidado de animales e inspeccionar sus instalaciones y otras áreas de actividades relacionadas por lo menos una vez cada seis meses. Después de la revisión e inspección debe hacerse un reporte escrito y enviarse al director de la institución firmado por la mayoría de los integrantes del CICUAL, relatando la situación actual del programa de cuidado y uso y de otras actividades aquí descritas, incluyendo los protocolos que involucran la utilización de animales y la conformidad con los reglamentos y políticas federales, estatales y locales.

Protocolo para el cuidado y uso de los animales

Se deben considerar los siguientes puntos en la elaboración y revisión de los protocolos para el cuidado y uso de los animales:

- Razón y objetivos propuestos para el uso de los animales.
- Justificación de la especie y número de animales requeridos. Siempre que sea posible, el número de animales que se requieren deberá justificarse estadísticamente.
- Disponibilidad o adecuación de la aplicación de procedimientos que causen el menor daño, otras especies, preparación de órganos aislados, cultivo de células o tejidos, o simulación computarizada.
- Calidad del entrenamiento y experiencia del personal involucrado en los procedimientos usados.
- Requisitos de crianza, alojamiento y manejo no usuales.
- Anestesia, analgesia y sedación apropiados.
- Duplicación innecesaria de experimentos.
- Realización de varias intervenciones quirúrgicas mayores en el mismo animal.
- Criterios y mecanismos para la intervención oportuna, retiro de los animales del experimento o eutanasia, en caso de prever la ocurrencia de dolor o estrés grave.
- Cuidados después del procedimiento.
- Métodos de eutanasia y eliminación de los cadáveres.
- Ambiente laboral seguro para el personal.

Ocasionalmente, los protocolos incluyen procedimientos que no han sido analizados previamente o que, potencialmente, podrían causar dolor o molestia incontrolables. Tales procedimientos pueden incluir inmovilización física, varias cirugías mayores con supervivencia, restricción

de comida o líquidos, uso de adyuvantes, la muerte como punto final del experimento, uso de estímulos nocivos, pruebas de irritación corneal o cutánea, permisibilidad de carga tumoral excesiva, muestreo de sangre por vía orbital o intracardiaca o el uso de condiciones medio ambientales anormales. Veterinarios, investigadores y otros expertos deben buscar en la literatura información relevante y objetiva acerca de los procedimientos, propósitos del estudio y efecto sobre los animales. Si se sabe poco acerca del procedimiento en particular, puede ser apropiado un estudio piloto diseñado para constatar sus efectos, conducido bajo la supervisión del CICUAL.

8. LA SITUACIÓN LATINOAMERICANA EN LA INVESTIGACIÓN CON ANIMALES EXPERIMENTALES

Desde el punto de vista económico, en los países Latinoamericanos existen limitaciones por costos, procesos y procedimientos de importación de modelos animales de experimentación, además de otras relacionadas con propiedad industrial e intelectual. Ello nos sitúa en una permanente dependencia de centros internacionales que dedican grandes esfuerzos, en distintas áreas, a la producción de animales experimentales. Los actuales acuerdos de libre comercio no tienen aún contemplado el cambio de políticas que favorezcan la investigación biológica y biomédica con modelos animales definidos y, seguramente, las políticas actuales se mantendrán, dada la necesidad de proteger a quienes han desarrollado esta tecnología. Pese a estos antecedentes, hay tres fenómenos importantes en el desarrollo investigativo en nuestros países: la investigación en animales liderada por Argentina desde hace casi treinta años, generando una dinámica de trabajo internacional; el trabajo con modelos transgénicos para patologías humanas, en Brasil, y el desarrollo del primer modelo animal transgénico en América Latina, por parte de un grupo de investigadores de la Universidad de Chile. Como dato adicional, podemos decir que, de los bioterios existentes en América Latina, sólo están acreditados dos: uno de los Estados Unidos, localizado en Perú, y el CEMIB, en Brasil.

Entre 1999 y 2000 el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia realizó un estudio para establecer el cumplimiento de los parámetros mínimos aceptados en los centros donde se manejan modelos animales experimentales en investigación biológica y biomédica.

Se levantó una encuesta de las instituciones públicas y privadas que en Bogotá utilizan modelos animales experimentales para el desarrollo de proyectos de investigación o pruebas de evaluación de productos de la industria farmacéutica, cosmética, agroindustrial y nutricional, la cual fue diseñada tomando como base los parámetros mínimos establecidos por la normativa nacional e internacional para su funcionamiento: infraestructura física, talento humano y existencia de programas de seguimiento y monitoreo sanitario y genético. Para ello se consultó la reglamentación en Norteamérica y Europa.

Los diagnósticos hechos por asesores de OPS-BID-COLCIENCIAS para el apoyo a los posgrados en 1985 –adelantados en el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia– evidencian que las condiciones en infraestructura, formación de personal y programas de garantía de la calidad son deficientes aún. Los avances que se han logrado no garantizan la calidad del modelo experimental para investigación biológica y biomédica.

En términos generales, podemos decir que las principales deficiencias son:

- Inexistencia de un abastecimiento organizado y confiable de animales de las especies requeridas.
- Instalaciones y equipamiento insuficientes de los bioterios y, en la mayoría de los casos, totalmente inadecuadas.
- No se controla la pureza genética ni sanitaria de los animales, aunque ello sea requerido para la validez de los trabajos.
- Las dietas de que se dispone comercialmente no son confiables, a menos que se importen de instituciones norteamericanas o europeas certificadas.
- El personal que cría y/o utiliza animales experimentales carece, en general, del conocimiento y/o entrenamiento necesarios para

La situación latinoamericana en la investigación con animales experimentales

una efectiva realización de los trabajos como apoyo a proyectos de investigación.

- No existe, en general, protección legal contra crueldad innecesaria hacia los animales de experimentación o, en los casos en que sí se dispone de alguna reglamentación, no hay una autoridad encargada de su vigilancia. Se observa una despreocupación generalizada respecto del tema.
- No existen comités institucionales responsables para asegurar el uso adecuado y eficiente de los animales.
- Los entes financiadores de ciencia y tecnología no tienen programas ni proyectos específicos para promover el abastecimiento de animales confiables para los trabajos que se financian; tampoco disponen de guías ni normativas tendientes a fomentar su buen uso y cuidado y el cumplimiento de principios éticos aceptados y exigidos a nivel internacional.
- Las entidades de salud pública tienen serias dificultades dentro de sus propias instituciones para cumplir con las Normas Internacionales de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y, por lo tanto, están limitadas para exigir su cumplimiento por parte de las industrias o laboratorios regulados.
- Profesiones como Farmacia, Odontología, Medicina, Enfermería, Psicología y Veterinaria requieren, como soporte de sus investigaciones y materiales de insumo, el manejo de animales establecidos específicamente para ciertos propósitos de investigación, que aún no se utilizan en países como Colombia. De manera empírica se han venido utilizando animales tomados, en algunos casos, de los centros de zoonosis y hasta de la calle.

Esta situación ha sido claramente ratificada en Chile, donde se realizó un estudio nacional con parámetros similares a los colombianos para llegar a un diagnóstico semejante:

- La mayoría de las instalaciones destinadas a la cría y/o manutención de animales de experimentación no poseen un diseño adecuado que garantice tanto el bienestar animal como la actividad experimental.
- El control de los parámetros ambientales no es efectivo en la mayoría de las dependencias del país. Si bien el foto período es uno de los factores ambientales más regulado, variables como la temperatura, humedad y recambios de aire aún no están estandarizados.
- No existe un control efectivo de la calidad microbiológica ni organoléptica de los insumos que se le entregan a los animales en la mayoría de las instalaciones nacionales.
- En ambos grupos, los modelos animales más utilizados son el ratón cepa Balb-c y la rata cepa *Sprague Dawley*.
- La calidad sanitaria y genética de los animales no son factores que se consideren en la mayoría de las instalaciones, sobre todo en provincias.
- Si bien en la Región Metropolitana existen centros que están trabajando con un mayor nivel de estandarización, según las pautas internacionales, no representan la realidad nacional y aún poseen deficiencias importantes que solucionar.
- El nivel de capacitación y de perfeccionamiento técnico de los funcionarios y/o profesionales que trabajan en dependencias de la Región Metropolitana es mayor que el de los de provincias, debido a que existe una mayor disponibilidad de cursos y charlas.
- Existe gran desconocimiento y falta de preocupación en la mayoría de los centros en lo que respecta a bioseguridad, transmisión de zoonosis y salud ocupacional preventiva.
- El uso de analgésicos o antiinflamatorios post-quirúrgicos no es una práctica habitual en la mayoría de los centros.

La situación latinoamericana en la investigación con animales experimentales

Todo lo anterior está reiteradamente discutido y analizado en la literatura mundial y regional y podría configurar un panorama altamente desalentador que frustra muchas iniciativas: no permite la cooperación, apoyo y financiación de proyectos en éstas áreas, tampoco la publicación de los resultados de los proyectos de investigación en revistas internacionales indexadas, produce desconfianza interna y externa sobre la calidad de los trabajos y hace ineficiente la producción biológica en los países latinoamericanos.

ANEXOS

Formulario para la evaluación de proyectos que involucran animales de laboratorio

PRIMERA PARTE

1. TÍTULO DEL PROYECTO O PROTOCOLO

2. INVESTIGADOR PRINCIPAL (Titular del proyecto o actividad)

E-mail Teléfonos

3. INSTITUCIÓN

4. SÍNTESIS DEL OBJETIVO DEL PROYECTO O DE LA PRÁCTICA

5. EQUIPO DE DOCENCIA O INVESTIGACIÓN (Personas que manipularán los animales en este proyecto)

Nombre	Departamento	Investigador	Estudiante Posgrado	Estudiante Pregrado	Técnico

Experiencia en uso de animales del grupo que trabajará en el proyecto:

EXPERIENCIA PREVIA Si No

RECIBIRÁ ENTRENAMIENTO Si No

6. NATURALEZA DEL TRABAJO

INVESTIGACIÓN Proyecto Nuevo Proyecto en curso Prueba Piloto

TESIS Pregrado Posgrado Especialidad

Maestría Doctorado Docencia

SUPERVISADO POR:

Nombre Cargo

7. DURACIÓN ESTIMADA DEL TIEMPO DE TRABAJO CON LOS ANIMALES

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

SEGUNDA PARTE

ANIMALES REQUERIDOS:

Especie	Cepa /colonia	Sexo	Edad	Peso	Procedencia

2. ¿EXISTE MANEJO ESTADÍSTICO? Si No

3. ¿QUÉ CRITERIO SE USÓ PARA DEFINIR EL TAMAÑO DE LA MUESTRA?

ALTERNATIVAS

4. ¿Existe algún método alternativo o de reemplazo que no involucre el uso de animales en trabajos como el que usted propone?

Si No

5. PROPUESTA Y TIPO DE ESTUDIO

- Prueba
- Entrenamiento
- Investigación
- Producción y crianza de animales

- Terminal
- Supervivencia ¿Por cuánto?

- Transferencia de tejido
- Producción de anticuerpos

7. CATEGORÍA DE LAS MOLESTIAS

- Menores
- Moderadas
- Severas

6. PROCEDIMIENTOS

- Cirugía menor
- Cirugía mayor Con recuperación
- Múltiples cirugías

- Colección *in vivo* de tejido y sangre
- Encierro prolongado ¿tiempo?
- Producción de tumores / neoplasias

8. PROCEDIMIENTO DE TIPO

- Terminal o agudo
- Crónico

9. CATEGORÍA DE INVASIVIDAD

- A
- B
- C
- D
- E

TERCERA PARTE

1. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

- Ayuno Si No Duración_____Periodicidad_____
- Restricción hídrica Si No Duración_____Periodicidad_____
- Inmovilización del animal Si No ¿Cómo?_____Tiempo_____
- Anestesia Si No ¿Cuál?_____Dosis_____Vía_____
- Cirugía Si No ¿Cómo?_____
- Cuidados Si No ¿Cuáles?_____

Posquirúrgicos

- Usarán analgésicos o sedantes Si No ¿Cuál?_____Dosis_____Vía_____

1.1 DURANTE LA FASE EXPERIMENTAL, EL ANIMAL VA A PRESENTAR*

- Dolor Si No
- Estrés Si No

* Para trabajos relacionados con cualquiera de los dos ítems mencionados arriba, sustentar con bibliografía referente al tema.

1.2 EXPOSICIÓN A AGENTES QUÍMICOS /FÍSICOS /BIOLÓGICOS /MECÁNICOS

- Si No ¿Cuál?_____Dosis / Tiempo_____Frecuencia_____

1.3 EXTRACCIÓN DE FLUIDOS

- Si No ¿Cuál?_____Vía_____Volumen_____Frecuencia_____

1.4 EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS

- Si No ¿Cuáles?_____

1.5 INOCULACIÓN DE SUSTANCIAS, DROGAS, MEDICAMENTOS U OTROS

- Si No ¿Cuál?_____Vía_____Dosis / Frecuencia_____

2. DESTINO FINAL DE LOS ANIMALES

- Eutanasia: Dislocación cervical Decapitación CO₂
- Sobredosis de anestésicos Exsanguinación con anestesia Otro

3. BIOSEGURIDAD

¿Dispone de manual de bioseguridad para la realización de este experimento?

Si Adjunte una copia a este protocolo. Se recomienda suministrar copia a la jefatura del Bioterio para ser tenido en cuenta y para protección tanto del personal como de los animales.

No Indique los posibles riesgos para el personal y la población animal del Bioterio y las medidas propuestas para minimizar estos riesgos:

(Utilice hoja anexa en caso de ser necesario)

CUARTA PARTE

1. RESUMEN DEL PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Justifique la finalidad de realizar estos experimentos:

2. TÉRMINOS DE RESPONSABILIDAD:

El investigador conoce la Declaración Universal de los Derechos de los Animales, proclamada por la Liga Internacional de los Derechos del Animal, Ginebra, Suiza (1989) y los Principios Éticos de la Experimentación Animal, enunciados por ICLAS: *Internacional Council for Laboratory Animal Science*.

Este estudio *no es un duplicado*, tiene mérito científico y el equipo que participa en este proyecto es competente y ha sido entrenado para ejecutar los procedimientos descritos en este protocolo. Se compromete a solicitar nueva aprobación de este protocolo, siempre que ocurran alteraciones significativas en los experimentos aquí descritos. Todo lo declarado en este protocolo es cierto. El incumplimiento de las condiciones aquí especificadas es responsabilidad total del investigador principal y estará sujeto a lo previsto en la legislación vigente.

Nombre: Firma: _____

IDENTIFICACIÓN DE LAS PERSONAS QUE SE PUEDEN CONTACTAR EN CASO DE EMERGENCIA:

Suministre los datos de una persona a quien pueda recurrir en caso de algún imprevisto durante el experimento o práctica y de un nombre alternativo con el mismo fin:

PARA USO DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE CUIDADO Y USO DE ANIMALES DE LABORATORIO

Aprobado para su realización Remitir para su corrección

Comentarios

I. REGULACIONES

Regulaciones políticas colombianas

A. REPÚBLICA DE COLOMBIA

LEY N° 84 DE 1989. “POR LA CUAL SE ADOPTA EL ESTATUTO NACIONAL DE PROTECCIÓN DE LOS ANIMALES”

CAPITULO SEXTO

DEL USO DE ANIMALES VIVOS EN EXPERIMENTOS E INVESTIGACIÓN

Art. 23 Los experimentos que se llevan a cabo con animales vivos se realizarán únicamente con autorización previa del Ministerio de Salud Pública y sólo cuando tales actos sean imprescindibles para el estudio y avance de la ciencia, siempre y cuando sea demostrado:

- a) Que los resultados experimentales no puedan obtenerse por otros procedimientos o alternativas.
- b) Que las experiencias son necesarias para el control, prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades que afectan al hombre o al animal.
- c) Que los experimentos no puedan ser sustituidos por el cultivo de tejidos, nodos computarizados, dibujos, películas, fotografías, video u otros procedimientos análogos.

Art. 24 El animal usado en cualquier experimento deberá ser puesto bajo efectos de anestesia lo suficientemente fuerte para evitar que sufra dolor.

Si sus heridas son de consideración o implican mutilación grave, será sacrificado inmediatamente al término del experimento.

Art. 25 Se prohíbe realizar experimentos con animales vivos, como medio

de ilustración de conferencias en facultades de medicina, veterinaria, zootecnia, hospitales o laboratorios o en cualquier otro sitio dedicado al aprendizaje, y con el propósito de obtener destreza manual.

Los experimentos de investigación se llevarán a cabo únicamente en los laboratorios autorizados previamente por las autoridades del Ministerio de Salud Público y el Decreto 16080 en lo pertinente.

También se prohíbe el uso de animales vivos en los siguientes casos expresamente:

- a) Cuando los resultados del experimento son conocidos con anterioridad.
- b) Cuando el experimento no tiene un fin científico y especialmente cuando esta orientado hacia una actividad comercial.
- c) Realizar experimentos con animales vivos de grado superior en la escala zoológica al indispensable, según la naturaleza de la experiencia.

Art. 26 Para todo experimento con animales vivos deberá conformarse un comité de ética.

El Ministerio de Salud Pública no autorizará la realización de experimentos con animales vivos sino cuando esté conformado el mismo, que está integrado por no menos de tres miembros, uno de los cuales deberá ser veterinario del Instituto Colombiano Agropecuario; el segundo deberá pertenecer a la autoridad administradora de los recursos naturales, el tercero deberá ser representante de las sociedades protectoras de animales. Los miembros del comité de ética serán designados por sus respectivas entidades a solicitud del experimentador. El gobierno nacional reglamentará la forma de proveer las representaciones de las sociedades protectoras de animales y su junta coordinadora nacional, que tendrá tres miembros por un período de dos años. Las representaciones de las sociedades protectoras de animales en los comités de ética serán *ad-honorem*. Todo comité de ética será responsable de coordinar y supervisar:

- a) Las actividades y procedimientos encaminados al cuidado de los animales.
- b) Las condiciones físicas para el cuidado y bienestar de los animales.
- c) El entrenamiento y las capacidades del personal encargado del cuidado de los animales.
- d) Los procedimientos para la prevención del dolor innecesario incluyendo el uso de anestesia y analgésicos.
- e) El cumplimiento de lo prescrito en los Artículos 24 y 25 de esta Ley.

El director de un experimento en el que se vayan a utilizar animales vivos, queda obligado a comunicar al comité de ética, la naturaleza de los procedimientos que vayan a emplearse con los animales, el número y tipo de los mismos, las alternativas al uso de animales y las fuentes y naturaleza de los fondos de investigación.

En el sitio en el cual un comité de ética tenga razones para creer que se está violando esta Ley o que se violará, o que se haya violada, ordenará lo siguiente, según sea pertinente:

- a) Suspensión del experimento.
- b) Sacrificio cuando se le haya causado enfermedad o lesión incurable.

PARÁGRAFO.

Son deberes de los comités de ética:

- a) Reunirse trimestralmente
- b) Hacer inspecciones por lo menos cuatro veces al año a las áreas de estudio de animales de cada laboratorio y a los centros experimentales, de las cuales rendirán un informe a las autoridades competentes y a la entidad administradora de los recursos naturales.
- c) Revisar durante las inspecciones a los centros experimentales o de estudio las condiciones de manejo y el control del dolor en los

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

animales, para establecer si se cumplen los requisitos señalados en la presente Ley.

De todas las actuaciones del Comité de Ética se rendirá informe a las entidades empleadoras del funcionario.

La violación de lo dispuesto en cualquiera de los artículos del capítulo quinto de esta Ley acarreará al experimentador pena de multa de cincuenta mil (50.000) a quinientos mil (500.000) pesos.

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL, VICEMINISTERIO DE SALUD REPUBLICA DE COLOMBIA

RESOLUCIÓN 08430 DE 1993 “POR LA CUAL SE ESTABLECEN NORMAS CIENTÍFICAS, TÉCNICAS Y ADMINISTRATIVAS PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD”.

TITULO V
LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA CON ANIMALES

ARTÍCULO 87. En toda investigación en la que los animales sean sujeto de estudio deberán tenerse en cuenta, además de las disposiciones determinadas en la Ley 84 de 1989, las siguientes:

- a. Siempre que sean apropiados, deben usarse métodos tales como modelos matemático, simulación en computador y sistemas biológicos *in vitro*.
- b. La experimentación en animales solamente se debe realizar después de estudiar su importancia para la salud humana o animal y para el avance del conocimiento biológico.
- c. Los animales seleccionados para la experimentación deben ser de una especie y calidad apropiada, y utilizar el mínimo número requerido para obtener resultados científicamente válidos.

- d. Solamente se emplearán animales adquiridos legalmente y se mantendrán en condiciones adecuadas y que cumplan con las reglamentaciones sanitarias vigentes.
- e. Los investigadores y demás personal nunca deben dejar de tratar a los animales como seres sensibles, considerar como un imperativo ético el cuidado y uso apropiado y evitar o minimizar el discomfort, la angustia y el dolor.
- f. Los investigadores deben presumir que procedimientos que causarían dolor en seres humanos causen también dolor en otras especies vertebradas, aún cuando todavía falta mucho por saber sobre la percepción del dolor en los animales.
- g. Todo procedimiento que pueda causar en los animales más que un dolor o una angustia momentánea o mínima debe ser realizado con sedación, analgesia o anestesia apropiada, y conforme con la práctica veterinaria aceptada. No se deben realizar procedimientos quirúrgicos o dolorosos en animales no anestesiados, paralizados por agentes químicos.
- h. La eutanasia de los animales se efectuará con anestésicos apropiados, aprobados por la asociación veterinaria.
- i. Cuando se requiera apartarse de lo establecido en el inciso anterior, la decisión no debe ser tomada solamente por el investigador directamente involucrado, sino que debe ser tomada por el Comité de Ética, establecido por la ley 84 de 1989. Estas excepciones no deben hacerse solamente con fines de demostración o enseñanza.
- j. Al final del experimento, o cuando sea apropiado durante el mismo, los animales que puedan sufrir dolor crónico o severo, angustia, discomfort o invalidez que no pueda ser mitigada, deben ser sacrificados sin dolor.
- k. Los animales mantenidos con propósitos biomédicos deben tenerse en las mejores condiciones de vida, de ser posible bajo la supervisión

de veterinarios con experiencia en animales de laboratorio. En todo caso, se debe disponer de cuidado veterinario cuando sea requerido.

1. El director del instituto, departamento o unidad donde se usen animales es el responsable de asegurar que los investigadores y demás personal tengan calificación apropiada o experiencia para realizar procedimientos en animales. Debe proporcionar oportunidades adecuadas de entrenamiento en servicio, que incluya la preocupación por un trato humano y apropiado para con los animales que están bajo su cuidado.

ARTÍCULO 88. El uso de animales en la investigación, enseñanza y ensayos es aceptado solamente cuando promete contribuir a la comprensión y avance del conocimiento de los principios fundamentales biológicos o al desarrollo de mejores medios para la protección de la salud y el bienestar, tanto del hombre como del animal.

ARTÍCULO 89. Los animales deben ser utilizados en caso de que el investigador haya descartado otras alternativas, para tal fin se sigue el principio de Russell Burch "3R", *reemplazo, reducción y refinamiento*.

ARTÍCULO 90. Los bioterios deberán estar de acuerdo con la especie, conformación corporal, hábitos, preferencias posturales y características locomotoras de los animales, para proporcionarles comodidad, excepto cuando las variables experimentales justifiquen otras situaciones.

ARTÍCULO 91. Los bioterios de producción o mantenimiento crónico serán supervisados por el personal profesional calificado y competente en la materia, y deberán permitir el crecimiento, maduración, reproducción y comportamiento normal de los animales, de conformidad con las normas que la propia institución emita.

ARTÍCULO 92. El director de la institución donde se realice investigación en animales deberá establecer y vigilar el cumplimiento de las medidas de

seguridad para el cuidado y manejo de los animales, así como las medidas de profilaxis y vacunación necesarias para la protección del personal ocupacionalmente expuesto.

ARTÍCULO 93. El director de la institución donde se realice investigación en animales, deberá vigilar, ordenar o ejecutar se tengan en cuenta las siguientes medidas de seguridad, según el caso:

- a. Aislamiento.
- b. La cuarentena.
- c. La observación personal.
- d. La vacunación de personas.
- e. La vacunación de animales, en cuanto esté referida a la salud humana.
- f. La destrucción o control de insectos y otra fauna, transmisora y nociva, en cuanto esté referida a la salud humana.
- g. La suspensión de trabajos o servicios.
- h. El aseguramiento y destrucción de objetos o productos o sustancias.
- i. Desalojo de casas, edificios, establecimientos y en general de cualquier predio.
- j. La prohibición del uso de ciertas especies, y
- k. Las demás de índole sanitaria que determine este Ministerio o entidad competente de su nivel, que puedan evitar que se causen o continúen causando riesgos o daños a la salud.

ARTÍCULO 94. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

B) LEYES FEDERALES RELEVANTES PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES EN ESTADOS UNIDOS

Bienestar animal

El *Animal Welfare Act* de 1966 (P.L. 89-544) como fue enmendada por el *Animal Welfare Act* de 1970 (P.L. 91-579); enmiendas de 1976 a la *Animal Welfare Act* (P.L. 94-276); la *Food Security Act* de 1985 (P.L. 99-198), *Subtitle F (Animal Welfare File Name: PL99198)*; y la *Food and Agriculture Conservation and Trade Act* de 1990 (P.L. 101-624), *Section 2503, Protection of Pets (File Name: PL101624)*, contienen disposiciones para evitar la venta o utilización de animales que hayan sido robados, para prohibir los negocios de peleas de animales y para asegurar que los animales utilizados en investigación científica, exhibiciones o como mascotas reciban un cuidado y trato humanitarios. La ley brinda la reglamentación para el traslado, compra, venta, alojamiento, cuidado, manipulación y trato de los animales mencionados.

El *Animal Welfare Act* confiere al Secretario del U.S. *Department of Agriculture* (USDA) la investidura de autoridad reglamentaria y al USDA *Animal and Plant Health Inspection Service* (APHIS) su implementación. Las reglas y reglamentos relativos a su implementación están publicados en el *Code of Federal Regulations, Title 9 (Animals and Animal Products), Chapter 1, Subchapter A (Animal Welfare)* Disponible en: *Regulatory Enforcement and Animal Care*, APHIS, USDA, Unit 85, 4700 River Road, Riverdale MD 20737-1234. *File Name 9CFR93*.

Especies en peligro de extinción

El *Endangered Species Act*, de 1973 (P.L. 93-205; 87 Statute 884), en efecto, desde el 28 de diciembre de 1973 reemplazó el *Endangered Species Conservation Act*, de 1969 (P.L. 91-135; 83 Statute 275). La nueva ley busca “ofrecer un medio por el cual los ecosistemas, sobre los que dependen las especies en peligro y las especies amenazadas, puedan conservarse,

brindar un programa para la conservación de esas especies en peligro y especies amenazadas, y para tomar las medidas que sean apropiadas para lograr los propósitos de los tratados y la conservación de la flora y fauna silvestre en todo el mundo”.

La *Endangered Species Act*. confiere al Secretario del U.S. *Department of the Interior* (USDI) la investidura de autoridad reglamentaria y al USDI *Fish and Wildlife Service* su implementación. Los reglamentos relativos a su implementación están publicadas en el *Code of Federal Regulations, Title 50 (Wildlife and Fisheries)*, Chapter 1 (U.S. *Fish and Wildlife Service, Department of the Interior*), *Subchapter B, Part 17 (Endangered and Threatened Wildlife and Plants)*. Se puede obtener copias de los reglamentos, incluyendo la lista de las especies actualmente consideradas en peligro o amenazadas, escribiendo a la *Office of Endangered Species, U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service*, Washington, D.C. 20240.

Declaración universal de los Derechos de los Animales⁵

ADOPTADA en 1977 por la Liga Internacional de los Derechos del Animal y proclamada en 1978. Posteriormente fue aprobada por la UNESCO y por la ONU.

El Espíritu de la Declaración Universal de los Derechos Animales

La Declaración Universal de los Derechos de los Animales fue proclamada solemnemente el 15 de octubre de 1978, en la casa de la UNESCO en París. La declaración constituye una postura filosófica acerca de la relación entre la especie humana y las otra especies. La filosofía se funda en el conocimiento científico moderno y expresa el principio de la igualdad

⁵ Declaración de los Derechos de los Animales. [Sitio en Internet] Disponible en www.animalweb.cl/derechos_de_los_animales.htm Último acceso en enero de 2007.

de las especies respecto de la vida. En el umbral del siglo XXI, provee a la humanidad de un código de ética biológico. La igualdad universal no es un nuevo concepto; se ve en las civilizaciones que anteceden la civilización occidental y en las religiones que difieren totalmente de la tradición de Judeo-Cristiana. Pero ésta ética necesitaba establecerse clara y firmemente en el mundo de hoy que ha sufrido ya considerable desorganización, que está constantemente amenazado con la destrucción, la violencia y la crueldad.

Mientras que la humanidad ha logrado gradualmente establecer un código de derechos para su propia especie, ésta no retiene ningún derecho especial sobre el universo, siendo, de hecho, solamente una de las especies de animales sobre el planeta y una de las más recientes. La vida no pertenece a la especie humana; y el ser humano no es ni el creador ni el dueño exclusivo de la Vida. La vida pertenece igualmente a los peces, insectos, mamíferos, pájaros y hasta las plantas. En el mundo viviente el ser humano ha creado una jerarquía arbitraria que no existe en la naturaleza y que sólo toma en cuenta las necesidades de la raza humana. Esta jerarquía antropocéntrica ha dado pie al racismo (specism; ³especismo²). ie: la adopción de actitudes diferentes para especies diferentes, destruyendo unas, mientras protege otras, declarando algunos como “útiles” y otras como “pestes” o “fieras”, reservando el término “inteligencia” para la especie humana, mientras a los animales se otorgan meramente “instintos”.

El racismo (specism; ³especismo²) es lo que llevó al ser humano a creer que los animales no experimentan dolor de la manera que lo experimentan los humanos. Hoy queda bastante claro que los animales sí experimentan sufrimiento físico de la misma manera que los humanos, y que el pensamiento animal, relacionado a la presencia de un SNC, es mucho más complejo que lo que la neurociencia había sugerido anteriormente, que por lo tanto esto significa que los animales también experimentan sufrimiento mental.

La Declaración Universal de los Derechos de los Animales está diseñada para ayudar a la humanidad a restaurar la armonía en el universo. No está diseñada para revivir el estilo de vida de tribus primitivas. Es una etapa durante la cual los humanos llegarán a respetar la vida en todas sus formas, para el beneficio de la comunidad biológica entera a la que la humanidad pertenece y sobre la cual que depende.

La Declaración Universal de Derechos Animales no está destinada a ser una desviación o distracción a la lucha contra el sufrimiento y la pobreza humana, tanto mental como física, contra el egoísmo desenfrenado, la tortura y el encarcelamiento político. Todo lo contrario. El sentir respeto por los derechos de los animales, tendrá como consecuencia el respecto a los derechos humanos, siendo ambos inseparables.

La Declaración Universal de Derechos Animales provee a la humanidad con una filosofía, un código de ética biológica y un código de comportamiento moral que, cuando se le de cuidadosa consideración, y cuando se despierte una conciencia genuina, la raza humana reanudará su posición apropiada entre las diferentes especies, viviendo como parte del balance de la naturaleza, siendo éste el requisito previo básico para la misma supervivencia de la especie humana. Esto significa que la especie humana tendrá que cambiar el desenfreno y actitudes actuales antropocentristas, así como también todo las formas de zoolatría, para adoptar un modo de comportamiento y un código moral con base en la defensa de la vida, dando precedencia al biocentrismo.

Bases Biológicas de la Declaración Universal de Derechos Animales

Con tales ambiciones, la Declaración Universal de Derechos Animales constituye una etapa clave en la historia de la inteligencia humana y de las consideraciones morales.

Los conceptos éticos contenidos en la Declaración Universal de los Derechos de los Animales se basan en tres factores claves que han surgido con los recientes descubrimientos en la ciencia de la biología moderna, la genética molecular, genética poblacional, ecología, neurofisiología y etología.

1. En el campo de genética molecular se ha mostrado que como todo, las especies animales se han hecho con las mismas materias encontradas en un código genético universal, ellos tienen un origen común y se relacionan por lo tanto con uno otro. Esto incluye la especie humana.
2. La ecología y la ciencia poblacional han dado a conocer un nivel alto de interdependencia entre especies e individuos; esta interdependencia opera dentro de un sistema vivo y extenso, que es la comunidad biológica global. Estos campos de ciencia también explican que el balance dinámico de este sistema complejo se funda enteramente sobre la diversidad de los elementos constitutivos, así como de los genéticos, al igual que la diversidad genética y el comportamiento diverso de las especies, como la diversidad genética del comportamiento de los individuos se expresan dentro de un marco de la diversidad geoclimática de los diversos ambientes de la vida.
3. Enfrentado con las muchas y variadas maneras en que animales perciben, actúan y reaccionan a su ambiente, ambas la neurofisiología y la etología han dado a conocer bases comunes que guían los diferentes tipos de comportamiento y que rigen las relaciones entre las especies animales diferentes, ya sea éste comportamiento instintivo, memorizado o aprendido. Los mismos campos de estudio científico han mostrado que los animales sufren de hecho. El sufrimiento ocasiona, o una respuesta motora (corriendo lejos), o una conducta de réplica (llanto, gritos, defensa propia) o una respuesta autónoma (úlceras neurogénicas); puede también ser expresada por

serias perturbaciones de conducta, (postración, auto-mutilación, agresividad permanente). La sensibilidad para el dolor y la capacidad para reaccionar a éste como un intento para neutralizar el dolor o eliminar la causa, son mecanismos básicos y difundidos y puede inferirse que ellos primero aparecieron en una etapa muy temprana en la evolución del mundo animal.

Las ciencias que estudian la Vida han demostrado que hay, unidad extrema en el mundo viviente, que significa que la comunidad biológica o la biosfera es un sistema coherente y la diversidad extrema en las formas y capacidades de las especies e individuos. Este es el combustible básico para la evolución que la usa como recurso requerido para que mantenga su ímpetu propio. Todos las especies y todos los individuos, mediante su originalidad, contribuyen a la estabilidad dinámica de la biosfera y por ende a la supervivencia de todos los componentes. Cada especie y cada individuo por lo tanto tienen derechos naturales para vivir con dignidad.

La especie humana ha tomado a su cargo la gestión de la economía biológica para toda la biosfera, pero esto ha sido logrado imponiendo una jerarquía de especies e individuos, definido exclusivamente desde el punto de vista de las capacidades de un grupo cultural que se cita como punto de referencia.

La domesticación totalitaria de la Naturaleza por el ser humano ha sido efectuada por una unificación forzada, con todo el consecuente dolor, sufrimiento y matanza. Tarde o temprano, inevitablemente constituirá una amenaza a la evolución y a la misma existencia total de la biosfera. Esta fatalidad es particularmente seria pues es imposible determinar el momento exacto en que el balance será irreversiblemente comprometido.

Es por lo tanto responsabilidad del ser humano respetar la Vida en todas sus formas. Este respeto debe expresarse tanto para la unidad como para la diversidad de todos los seres vivientes y también para la dignidad de todos

los animales. Debe ser el producto de una pacífica pero continua batalla, con el objeto de reducir el sufrimiento y el dolor en la comunidad biológica al que el ser humano pertenece y sobre el cual él depende. Este respeto a la Vida puede únicamente lograrse mediante un programa eficiente de educación a la sociedad fundado en unas sólidas bases morales, legales y científicas.

Ya que el conocimiento cognitivo y la cultura se ven como atributos puramente humanos, es por lo tanto razonable inquirir las bases y las limitaciones de los derechos afirmados por un individuo o grupo de individuos en la relación otros humanos. Ya ahora es altamente legítimo desafiar los derechos que el hombre se ha asignado a sí mismo, otorgándose a sí mismo autoridad sobre el sufrimiento y la vida animal para satisfacer deseos que distan grandemente de sus necesidades nutritivas básicas.

Derechos internacionales de los animales aprobados por la ONU y la UNESCO

ART.1º

Todos los animales nacen iguales ante la vida y tienen los mismos derechos a la existencia.

ART.2º

- A) Todo animal tiene derecho al respeto.
- B) El ser humano, como especie animal, no tiene derecho de exterminar o explotar a otros animales violando este derecho. El ser humano tiene obligación de poner sus conocimientos al servicio de los animales.
- C) Todos los animales tienen derecho a la atención, los cuidados y la protección por parte del ser humano.

ART.3º

- A) Ningún animal será sometido a malos tratos y se establece la prohibición de actos crueles sobre los animales.

- B) En caso de que la muerte del animal sea necesaria, esta debe ser instantánea, indolora y no generadora de angustia.

ART.4º

- A) Se establece el derecho a la libertad de los animales salvajes y el derecho de los domésticos a vivir y crecer al ritmo y las condiciones propias de su especie y a vivir en su medio ambiente natural, ya sea terrestre, aéreo ó acuático, a reproducirse y a cumplir su ciclo natural de vida.
- B) Toda privación de libertad, aunque sea con fines educativos, es contraria a este derecho.
- C) Toda modificación de dichos ritmos o condiciones, si es impuesto por el ser humano con fines mercantiles es contraria a este derecho.

ART.5º

- A) Todo animal escogido por el hombre como compañero tiene derecho a que la duración de su vida esté de acuerdo con su longevidad natural.
- B) El abandono de un animal es un acto cruel y degradante.

ART.6º

Todo animal de trabajo tiene derecho a limitar su tiempo e intensidad de trabajo, a una alimentación adecuada y al reposo.

ART.7º

- A) Se condena la experimentación científica con animales que implique un sufrimiento tanto físico como psicológico, es totalmente incompatible con los derechos del animal, ya se trate de experimentos médicos, científicos, comerciales o de cualquier naturaleza.
- B) Deben ser utilizadas y desarrolladas técnicas alternativas a la experimentación animal.

ART.8º

Cuando un animal es criado para la alimentación debe ser nutrido, alojado, transportado y sacrificado sin que ello le produzca ansiedad o dolor.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

ART.9°

- A) Ningún animal debe ser explotado para esparcimiento del ser humano.
- B) Se prohíben los espectáculos y exhibiciones incompatibles con la dignidad del animal.

ART.10°

Las escenas de violencia en las que los animales son víctimas deben ser prohibidas en el cine y la T.V. salvo si sirven para mostrar los atentados contra los derechos de los animales.

ART.11°

- A) Todo acto que conlleve la muerte innecesaria de un animal es un crimen contra la vida, es decir un biocidio.
- B) Todo acto que conlleve la muerte de un gran número de animales salvajes es un genocidio, es decir, un crimen contra la especie.
- C) La contaminación y la destrucción del ambiente natural conducen al genocidio.
- D) Un animal muerto debe ser tratado con respecto.

ART.12°

Se entiende como animal de compañía todo aquel mantenido por el hombre, principalmente en su hogar, por placer y compañía sin que exista actividad lucrativa ninguna.

Se recomienda a todos los estados que establezcan leyes que defiendan estos derechos. Los organismos para la protección y salvaguarda de los animales deben estar representados a nivel gubernamental.

Los derechos del animal, al igual que los del hombre, deben ser defendidos por la Ley.

II. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE DIFERENTES ESPECIES ANIMALES

Especie	Peso Al Nacer (G)	Edad Destete (Días)	Peso Destete (G)	Edad Pubertad (Días)	Peso Adulto (G)	Longevidad Promedio (Años)	Productividad Crias/año	Nº Cromo-somas (2n)
COBAYO	85-90	14-21	250	45-75	500-800	6-8	12-18	64
CONEJO	100	5	1000	120-210	1000-7000	5-6	15-20	44
GATO	110	50	700-800	180-240	3500-4500	13-17	10-12	38
HÁMSTER	1-2	21	40	45-60	100-140	1-2	20-50	44
PERRO	200-500	42-50	-	180-240	10000-30000	13-17	6-12	78
RATA	5-6	21	35-40	45-75	250-400	2-3	50-100	42
RATÓN	1-2	19-21	10-12	35	25-30	1-2	50-100	40

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

III. DOSIS DE ANESTÉSICOS UTILIZADAS EN ROEDORES Y CONEJOS

	Ratón	Rata	Hámster	Gerbo	Cobayo	Conejo
Premedicación Atropina	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Anestesia de corta duración						
Propofol IV (5-10min)	12-26	10	-	-	-	-
Tiopental sódico IV (20-25min)	30-40	30	-	-	-	-
Etomidato	11	-	-	-	-	-
Anestesia de media duración						
Fentanilo/etomidato IP	0.08/18	-	-	-	-	0.03/2
Fentanilo/metomidato IP	0.08/60	-	-	0.05/50	-	-
Fentanilo+fluanisona (ml/kg) a/diazepam IP	0.4/5	-	1/5	0.3/5	½.5	0.3 IM 2 IM
Ketamina/diazepam IP	100/5	80/10	70/2	50/5	100/5	25/5
Ketamina/xilacina IP	100/10	80/10	200/10	70/3	40/5	35/5 IM
Ketamina/medetomidina IP	75/1	75/0.5	100/0.25	75/0.5	40/0.5	25/0.5
Tiletamina+zolazepam (Zoetil*) IP	80*	-	80	-	50	-
Pentobarbital IP	5-70	30-40	80	60	40	45 IV
Anestesia de larga duración						
Alfa-cloralosa IP	110	130	100*	-	70	80-100
Uretano (g/kg) IP	-	1-2	1-2	-	0.5	1-2 IP
Anestesia de cualquier duración						
Éter	Inducción 15-20% Mantenimiento 5%					
Halotano	Inducción 4-5 % Mantenimiento 1-2%					
Isoflurano	Inducción 4% Mantenimiento 1.5-3%					

* Inmovilización solamente

IV. DATOS DE CRÍA Y REPRODUCCIÓN

Especie	Edad Reproductiva Rango Hembra-macho	Ciclo Sexual Duración (Días)	Receptividad Sexual Duración	Gestación Media y Rango (Días)	Tamaño de la Camada	Período Reproductivo Optimo
COBAYO	3 m	15-19	6-14 d	65 59-72	2-6	2 a
CONEJO	6-9 m	INDUCIDO	OVULACIÓN VARIABLE	31 57-65	6-10	3 a
GATO	7-10 m	14-24	3-8 d IRREGULAR	62 57-65	2-6	6-7 a
HÁMSTER	6-8 m	4	6-20 h	16 15-18	5-8	15 m
OVEJA	18-24 m	16-17	1-1 ½	145 144-148	1-3	4-5 a
PERRO	10-14 m	21	4-8 d	63 58-68	4-10	6-7 a
RATA	10-12 s	4-5	10-20 h	21 20-22	7-14	9-10 m
RATÓN	6 s	4-5	10-20 h	20 19-21	6-12	7-8 m

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

V. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS Y NUTRICIONALES

Especie	Temperatura Rectal (°C±0,5)	Rata Respiratorio mínima (Xyranço)	Rata Cardíaca Mínima (Xyranço)	Agua Requerida Diaria(m)	Orina excretada Diaria (ml)	Comida requerida Diaria (g)
COBAYO	39,5	280 250-300	86 60-110	12-15/100g peso corporal	15-75	20-35 + Suplemento de vitamina C
CONEJO	39,5	40 35-56	260 205-308	80-100/kg Peso corporal	50-90/kg Peso corporal	75-100
GATO	38,5	26 20-30	150 11-226	150 100-200	50-120	110-225
HÁMSTER	39,0	77 40-120	332 286-400	8-12	6-12	7-15
OVEJA	39,5	20 12-30	76 70-80	600-800	400-1200	1000-2000
PERRO	38,5	19 14-28	110 77-138	25-35 kg Peso corporal	65-400 Según la rasa	25-1200 Según la rasa
RATA	37,5	92 80-150	350 26-450	20-45	10-15	10-20
RATÓN	37,5	138 90-180	470 300-650	3-7	1-3	3-6

Recomendaciones para eutanasia

Método	Animales para los que es apropiado
A (Animales distintos de fetos larvas y formas embrionarias)	
1. Sobredosis de anestésico apropiado para la especie	
i. Por inyección	i. Todos los animales
ii. Por Inhalación	ii. Todos los animales hasta 1Kg de peso excepto: reptiles, aves y mamíferos buceadores.
iii. Por Inmersión. (seguida por la destrucción del cerebro en vertebrados de sangre fría y por desangrado o por dislocamiento del cuello en vertebrados de sangre caliente, excepto si se comprobó el "rigor mortis".)	iii. Peces Anfibios hasta 250g.
2. Dislocamiento cervical (seguido de destrucción del cerebro en peces)	Roedores hasta 500g. peso corporal excepto cobayos. Cobayos y conejos hasta de 1Kg. peso corporal. Aves hasta 3Kg. Peces hasta 250 g.
3. Conmoción por golpe en la parte posterior de la cabeza seguido por desangrado o dislocación del cuello en roedores y aves y destrucción del cerebro en peces.	Roedores hasta 1 Kg. Aves hasta 250g. Peces
4. Decapitación seguida por destrucción del cerebro.	Vertebrados de sangre fría.
5. Exposición a CO ₂ en concentración creciente usando técnica conveniente seguida por desangrado o dislocación del cuello, excepto si ya se confirmó el "rigor mortis".	Roedores mayores de 10 días de edad hasta 1,5 Kg. peso corporal. Aves mayores de 1 semana de edad hasta 3 Kg. de peso corporal
B (Formas fetales, larvales y embrionarias)	
1. Sobredosis de anestésico conveniente para la especie	
i. Por inyección	i. Todos los animales
ii. Por inmersión	ii. Peces y anfibios
2. Decapitación	Mamíferos

VI. BIBLIOGRAFÍA

Alternativas

ATLA. Alternatives to Laboratory Animals. *Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments* (FRAME) 1995; 23(1).

ATLA. Alternatives to Laboratory Animals. *Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments* (FRAME) 2004; 32(1).

ATLA. Alternatives to Laboratory Animals. *Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments* (FRAME) 2004; 32 Suplemento 1A.

Cardozo de Martínez CA, Mrad de Osorio A. Alternativas en la experimentación con animales. *ANILAB* 1999; (3).

Consejo Canadiense de Protección de los Animales. *Manual Sobre el Cuidado y Uso de los Animales de experimentación*. 1998.

European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM). The Use of Transgenic Animals in the European Union. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 28. *ATLA* 1998; 26: 21-43.

Institute for Animal Laboratory Animal Research. [Sitio en Internet] Disponible en <http://dels.nas.edu/ilar> Último acceso en noviembre de 2005.

International Council for Laboratory Animal Science. [Sitio en Internet] Disponible en <http://www.iclas.org> Último acceso en noviembre de 2005.

Mrad A, Rosenkranz A. *Guía para el uso de animales de laboratorio*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia; 1990: 4-12.

Nuffield Council on Bioethics. *The Ethics of Research involving Animals*. The

report was launched on May 2005. [Sitio en Internet] Disponible en <http://www.nuffieldbioethics.org> Último acceso en noviembre de 2005.

Office of Policy, Planning and Evaluation, U.S. Environmental Protection Agency. *Alternative Methods for Toxicity Testing: Regulatory Policy Issues.* EPA-230/12-85-029. NTIS PB8-6-1 13404/AS. Washington, DC 20460.

Office of Technology. *Alternatives to Animal Use in Research, Testing, and Education Assessment (OTA-BA-273).* U.S. Gov. Printing Office. Washington, DC 20402.

Pratt D. *Alternatives to Pain in Experiments on Animals.* New York: Argus Archives. Seligman, M.E.P.; 1980.

Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Techniques.* London: Methuen & Co.; 1959.

Stephens ML. *Alternatives to Current Uses of Animals in Research, Safety Testing, and Education.* Washington D.C.: Humane Society of the United States; 1986.

Zurlo J, Rudacile D, Goldberg AM. *Animals and Alternatives in Testing: History, Science, and Ethics.* New York: Mary Ann Liebert Publishers; 1994.

Anestesia y dolor

Bryony Close (Presidencia), Dr. Keith Banister, Dr. Vera Baumans, Dr. Eva-Maria Bernoth, Dr. Niall Bromage, Dr. John Bunyan, Profesor Dr. Wolff Erhardt, Profesor Paul Flecknell, Dr. Neville Gregory, Profesor Dr. Hansjoachim Hackbarth, Profesor David Morton y Mr Clifford Warwick. *Recomendaciones para la Eutanasia de los Animales de Experimentación: Parte 1 y 2.* www.LaboratoryAnimalslslal.org.uk www.secal.es

Canadian Council on Animal Care (CCAC) 2000. [Sitio en Internet] Disponible en: <http://www.ccac.ca/> Último acceso en octubre de 2005.

CIOMS. International guiding principles for biomedical research involving

animals. In: Smith JA, Boyd KM, eds.) *Lives in Balance*. New York: Oxford University Press; 1985: 259.

Cramlet SH, Jones EF. *Anesthesiology: Selected Topics in Laboratory Animal Medicine*. Vol. 5. Tex.: U.S. Air Force School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base; 1976: 110 pp. (Available as Accession N° ADA 031463 from National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield, VA 22161).

Flecknell PA. *Laboratory Animal Anesthesia: An Introduction for Research Workers and Technicians*. San Diego: Academic Press; 1987.

Flecknell PA. The Relief of Pain in Laboratory Animals. *Laboratory Animal* 1984; 18: 147-160.

Gluckstein FP. *Pain, Anesthesia, and Analgesia in Common Laboratory Animals Bibliography*, January 1980-December 1986. Bethesda, Md.: National Library of Medicine (Publication #86-17); 1986.

Gluckstein FP. *Pain, Anesthesia, and Analgesia in Common Laboratory Animals Bibliography*, January 1987 - May 1988. Bethesda, Md.: National Library of Medicine (Publication #88-6); 1988.

Kitchell RL, Erickson HH, Carstens E, Davis LE. *Animal Pain. Perception and Alleviation*. Bethesda, MD.: American Physiological Society; 1983.

Lumb WV, Jones EW. *Veterinary Anesthesia*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1984: 693 pp.

McKelvey D, Hollingshead W. *Small Animal Anesthesia: Mosby's Fundamentals of Animal Health Technology*. St. Louis: C. V. Mosby; 1994.

Miller EV, Ben M, Cass JS, (eds). Comparative Anesthesia in Laboratory Animals. *Federation Proceedings* 1969; 28: 1369-1586 and Index.

Morton DB, Griffiths PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet. Rec.* 1985; 116: 431-436.

National Research Council (NRC). *Recognition and Alleviation of Pain and Distress in Laboratory Animals. A report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Pain and Distress in Laboratory Animals*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1992.

Orlans FB. Animal Pain Scales and Public Policy. *ATLA* 1990; 18: 41-50.

Riebold TW, Goble DO, Geiser DR. *Large Animal Anesthesia: Principles and Techniques*. Ames: Iowa State University Press; 1982.

Short CE, Poznak Av. *Animal Pain*. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Ed. Churchill Livingstone; 1992.

Smith AC Swindle MM. *Research Animal Anesthesia, Analgesia, and Surgery*. Greenbelt, MD.: Scientists Center for Animal Welfare; 1994.

Soma LR. *Textbook of Veterinary Anesthesia*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1971.

Stoskopf MK. The physiological effects of psychological stress. *Zoo Biology* 1983; 2:179-190

Warren RG. *Small Animal Anesthesia: Mosby's Fundamentals of Animal Health Technology*. St. Louis: C. V. Mosby; 1982.

Bienestar animal

Beebe CN, (ed). *Laboratory Animal Welfare*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1989.

Brain PF. The use of animals in aggression research. *Aggressive Behavior* 1981;7: 383-387.

Carlson WT, Schneider G, Rogers J. *Laboratory Animal Welfare Bibliography*. Beltsville, Md.D: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1988.

Dodds WJ, Orlans FB, (eds). *Scientific Perspective on Animal Welfare*. New York: Academic Press; 1982.

Gluckstein FP. *Laboratory Animal Welfare*: Supplement 8. National Library of Medicine (NLM) Current Bibliographies in Medicine Series. CBM N° 92-2. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services. 86 citations; (Available from Supt. of Docs., U.S. G.P.O.); 1992.

Scientists Center for Animal Welfare. *Laboratory Animal Welfare Bibliography*. Bethesda, Md.: Scientist Center for Animal Welfare; 1988.

Bioseguridad

Bell JC, Palmer SR, Payne JM. *The Zoonoses: Infections Transmitted from Animals to Man*. London: Edward Arnold; 1988.

Block SS, (ed). *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1991.

Centers for Disease Control and National Institutes of Health. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 3rd ed. DHHS Pub. N° (CDC) 93-8395. Washington D.C.: U.S. Department of Health and Human Services; 1993.

Hubbert WT, McCulloch WF, Schnurrenberger PR, (eds). *Diseases Transmitted From Animals to Man*. 6th ed. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas; 1974.

National Cancer Institute. *Biological Safety Manual for Research Involving Oncogenic Viruses*. DHEW Pub. N° 76-1165. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976.

National Cancer Institute. *Design Criteria for Viral Oncology Research Facilities*. DHEW Pub. N° (NIH)76-891. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1975.

National Cancer Institute. *National Cancer Institute Safety Standards for Research*. Involving Oncogenic Viruses. DHEW Pub. N° (NIH) 78-790. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1974.

National Institutes of Health. *NIH Guidelines for the Laboratory Use of Chemical Carcinogens*. NIH Pub. N° 81-2385. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services; 1981.

National Research Council. *Biosafety in the Laboratory: Prudent Practices for Handling and Disposal of Infectious Materials. Committee on Hazardous Biological Substances in the Laboratory*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1989.

National Research Council. *Prudent Practices in the Laboratory: Handling and Disposal of Chemicals. A report of the Committee on the Study of Prudent Practices for Handling, Storage, and Disposal of Chemicals in Laboratories*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1995.

Payne KR, (ed). *Industrial Biocides*. New York: Wiley; 1988.

Simmons ML, (ed). *Biohazards and Zoonotic Problems of Primate Procurement, Quarantine and Research*. Cancer Research Safety Monograph Series, Vol. 2. DHEW Pub. N° (NIH) 76-890. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1975.

Schnurrenberger PR, Hubert WT. *An Outline of the Zoonoses*. Ames: Iowa State University Press; 1981.

Sontag JM, Page NP, Saffiotti U. *Guidelines for Carcinogen Bioassay in Small Rodents*. DHEW Pub. N° (NIH) 76-801. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976.

U.S. Public Health Service Ad Hoc Committee on the Safe Shipment and Handling of Etiologic Agents. *Classification of Etiologic Agents on the Basis of Hazard*. 4th ed. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1974.

Weinberg AN, Weber DJ. Animal-Associated Human Infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 1991; 5: 1-181.

Cirugía

Archibald J, (ed). *Canine Surgery: A Text and Reference Work*. 2nd ed. Wheaton, Ill.: American Veterinary Publications; 1974.

Dougherty RW. *Experimental Surgery in Farm Animals*. Ames: Iowa State University Press; 1981.

Knocked CB, Allen AR, Williams DJ, Johnson JH. *Fundamental Techniques in Veterinary Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1987.

Laboratory Animal Science Association. *Surgical Procedures*. En: *Guidelines on the Care of Laboratory Animals and Their Use for Scientific Purposes* III. London: Universities Federation for Animal Welfare; 1990.

Lang M, (ed). *Animal Physiologic Surgery*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1982: 180 pp.

Markowitz J, Archibald J, Downie HG. *Experimental Surgery: Including Surgical Physiology*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1964.

Oehme FW, Prier JE. *Textbook of Large Animal Surgery*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987.

Slatter D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 2 Volumes; 1993: 2.496 pp.

Swindle MM. *Basic surgical exercises using swine*. New York: Praeger; 1983.

Waynforth HB, Flecknell PA. *Experimental and Surgical Technique in the Rat*. New York: Academic Press; 1992.

Wingfield WE, Rawlings CA, (eds). *Small Animal Surgery. An Atlas of Operative Techniques*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1979.

Cuidado y manejo de los animales de laboratorio

Academia Nacional De Medicina. *Guía Para el cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio*. ILAR (Institute of Laboratory Animal Resource). National Research Council. Edición Mexicana. Washington, D.C.: National Academy Press; 1996.

Allen T, Clingerman K. *Animal Care and Use Committees Bibliography*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library (Publication #SRB92-16); 1992.

Anderson RS, Edney ATB, (eds). *Practical Animal Handling*. Elmsford, N.Y.: Pergamon; 1991.

American Society of Heating, Refrigeration, and Air Conditioning Engineers, Inc. (ASHRAE). *ASHRAE Handbook*. I-P edition. Atlanta: ASHRAE; 1992.

Bennett BT, Brown MJ, Schofield JC. *Essentials for Animal Research: A Primer for Research Personnel*. Beltsville, MD.: National Agricultural Library; 1994: 126.

Berry DJ. *Reference Materials for Members of Animal Care and Use Committees*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library (AWIC series #10) 1991: 42 pp.

Brainard GC. *Science and Animals: Addressing Contemporary Issues*. Greenbelt, Md.: Scientists Center for Animal Welfare; 1989.

Brainard GC, Vaughan MK, Reiter RJ. Effect of light irradiance and wavelength on the Syrian hamster reproductive system. *Endocrinology* 1986; 119(2): 648-654.

Cherry JA. The effect of photoperiod on development of sexual behavior and fertility in golden hamsters. *Physiology & Behavior* 39:44; 521-526.

Canadian Council on Animal Care. Categories of Invasiveness in Animal Experiments. *Guide to the Care and Use of Experimental Animals* 1993; 1 (2nd ed.): Appendix SV-B.

Cardozo de Martinez CA, Mrad de Osorio A. Calidad Sanitaria de los animales de experimentación. ANILAB 1999; (2).

Cardozo de Martinez CA, Mrad de Osorio A. Aplicación de las tres R's de Rusell. ANILAB 2000; (4).

Cass JS, (ed). *Laboratory Animals: An Annotated Bibliography of Informational Resources Covering Medicine-Science (Including Husbandry)-Technology*. New York: Hafner Publishing; 1971.

Consejo Canadiense de Protección de los Animales. *Manual sobre cuidado y uso de los animales de experimentación*. Vol. 1; 1998.

Consejo de las Comunidades Europeas. *Líneas directrices relativas al alojamiento y a los cuidados de los animales*. Barcelona (España); 1993.

Division of Research Resources (DRR), National Institutes of Health (NIH). *Cost Analysis and Rate Setting Manual for Animal Resource Facilities*. Animal Resources Program (ARP), NIH Pub. N° 80-2006. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education and Welfare (Available from ARP, DRR, NIH, Building 31, Room 5B59, Bethesda, MD 20205); 1979 revised.

Fletcher JL. Influence of noise on animals. In: McSheehy T, (ed). *Control of the animal house environment*. Laboratory animal handbook 7. Huntingdon, U.K.: Laboratory Animals Ltd.; 1976.

Fox JG, Cohen BJ, Loew FM, (eds). *Laboratory Animal Medicine*. New York: Academic Press; 1984.

Gay WI, (ed). *Methods of Animal Experimentation*. Vol. 1, 1965, 382 pp.; Vol. 2, 1965, 608 pp.; Vol. 3, 1968, 469 pp.; Vol. 4, 1973, 384 pp.; Vol. 5, 1974, 400 pp.; Vol. 6, 1981, 365 pp. Vol. 7, Part A, 1986, 256 pp.; Vol. 7, Part B, 1986, 269 pp.; Vol. 7, Part C, 1989, 237 pp. New York: Academic Press.

Gordon CJ. *Temperature Regulation in Laboratory Animals*. New York: Cambridge University Press Guidebook; 1993.

Hafez ESE, (ed). *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1970.

Instituto de Biotecnología. Reemplace, Reduzcay Refine. ANILAB2001;(5).

Laboratory Animal Medical Subject Headings, A Report. National Research Council (NRC). *A report of the ILAR (Institute of Laboratory Animal Resources) Committee on Laboratory Animal Literature*. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1972: 212 pp.

Lane-Petter W, (ed). *Animals for Research: Principles of Breeding and Management*. New York: Academic Press; 1963.

Mrad de Osorio A, Rosenkranz A. *Guía para el uso de Animales de Laboratorio*. 1era parte. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia; 1990.

National Institutes of Health/Office for the Protection from Research Risks (NIH/OPRR). *Animal Care and Use: Policy Issues in the 1990's*. Proceedings of NIH/OPRR Conference, Bethesda, MD; 1989.

Ohno Y. ICH Guidelines-Implementation of the 3Rs (Refinement, Reduction, and Replacement): Incorporating Best Scientific Practices into the Regulatory Process. *ILAR Journal* 2002; 43, supplement.

Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA, (eds). *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*. Volume 1, 2nd ed. Ontario, Canada: Canadian Council on Animal Care; 1993.

Olfert D, Ernest DMV, Brenda M, Cross DMV, McWilliam A. *Manual sobre el cuidado y uso de animales de experimentación*. Volumen 1. Canadá: Consejo Canadiense de Protección de los Animales; 1998.

Orlans FB, Simmonds RC, Dodds WJ, (eds). Effective Animal Care and Use Committees. In: *Laboratory Animal Science* 1987; Special Issue.

Pekrul D. Noise control. In: Ruys T, (ed). *Handbook of Facilities Planning*. Vol. 2: Laboratory Animal Facilities. New York: Van Nostrand Reinhold; 1991: 166-173

Rusell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen; 1959.

Saiz Moreno L. *Animales de laboratorio: cría, manejo y control sanitario*. Madrid: Editorial INIA; 1983.

Sterling S. Incorporating in 3Rs into Regulatory Scientific Practices. *ILAR Journal* 2002; 43, supplement.

Svendson P, Hau J. *Handbook of Laboratory Animal Science*. 2 Vol. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1994.

Tuffey AA, (ed). *Laboratory Animals: An Introduction for New Experimenters*. Chichester: Wiley-Interscience; 1987.

Universities Federation for Animal Welfare (UFAW). *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1987.

Weisser K, Hechler U. *Animal Welfare Aspects in the Quality Control of Immunobiologicals: A critical evaluation of animal tests*. Pharmacopoeial monographs. Nottingham: FRAME, ECVAM and the Paul Ehrlich Institute; 1997.

Williams CSF. *Practical Guide to Laboratory Animals*. St. Louis: C. V. Mosby; 1976.

Diseño experimental y tamaño de la muestra

Engeman RM, Shumake SA. Animal welfare and the statistical consultant. *American Statistician* 1993; 47(3): 229-233.

Fidler IJ. Depression of macrophages in mice drinking hyperchlorinated water. *Nature* 1977; 270: 735-736.

Hall JE, White WJ, Lang CM. Acidification of drinking-water: Its effects on selected biologic phenomena in male mice. *Laboratory Animal Science* 1980; 30: 643-651.

Hermann LM, White WJ, Lang CM. Prolonged exposure to acid, chlorine, or tetracycline in drinking water: Effects on delayed-type hypersensitivity, hemagglutination titers, and reticuloendothelial clearance rates in mice. *Laboratory Animal Science* 1982; 32: 603-608.

Gart JJ, Krewski D, Lee PN, et al. *The Design and Analysis of Long-Term Animal Experiments*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1986.

Mann MD, Crouse DA, Prentice ED. Appropriate animal numbers in biomedical research in light of animal welfare considerations. *Laboratory Animal Science* 1991; 41: 6-14.

Prihoda TJ, Bamwell GM, Wigodsky HS. *Power and Sample Size Review*. Proceedings of the 1992 Primary Care Research Methods and Statistics Conference.

Warfield, D. The study of hearing in animals. In: Gay W, (ed). *Methods of Animal Experimentation*. IV. London: Academic Press; 1973: 43-143.

Diseño y construcción de instalaciones para animales

American Institute of Architects Committee on Architecture for Health. *Guidelines for Construction and Equipment of Hospitals and Medical Facilities*. 2nd ed. Washington D.C.: American Institute of Architects Press; 1987.

Animal Welfare Institute. *Comfortable Quarters for Laboratory Animals*. rev. ed. Washington, D.C.: Animal Welfare Institute; 1979.

Canadian Council on Animal Care (CCAC) proceedings. *Approaches to the Design and Development of Cost-Effective Laboratory Animal Facilities*. Ottawa, Ontario, Canada: CCAC; 1993.

Clough G, Gamble MR. *Laboratory Animal Houses: A Guide to the Design and Planning of Animal Facilities*. LAC Manual Series N° 4. Carshalton, Surrey, U.K.: Laboratory Animals Centre, Medical Research Council; 1976.

DiBerardinis LJ, Baum JS, First MW, et al. *Guidelines for Laboratory Design: Health and Safety Considerations*. New York: John Wiley & Sons; 1993.

Fox DG, (ed). *Design of Biomedical Research Facilities*. Cancer Research Safety Monograph Series, Vol. 4. NIH Pub. N° 81-2305. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services; 1981.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Laboratory Animal Housing. *Laboratory Animal Housing*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1978.

Homberger FR, Pataki Z, Thomann PE. Control of *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice by chlorine treatment of drinking water. *Laboratory Animal Science* 1993; 43(6): 635-637.

Gibson SV, Besch-Williford C, Raisbeck MF, et al. Organophosphate toxicity in rats associated with contaminated bedding. *Laboratory Animal Science* 1987; 37(6):789-791.

McSheely T, (ed.) *Control of the Animal House Environment*. London: Laboratory Animals Ltd; 1976.

Méndez, G, Romero S. *Characterization of Housing and Production Laboratory Animal Facility of Chile: Comparison between Metropolitan Region and Provinces*. Santiago de Chile: Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile; 2004.

Pekrul D. Handbook of Facilities Planning. In: Ruys T, (ed). *Laboratory Animal Facilities*. Vol. 2. New York: Van Nostrand Reinhold; 1991.

Reynolds SD, Hughes H. Design and Optimization of Airflow Patterns. *Laboratory Animal* 1994; 23(9): 46-49.

Rosenkranz A, Mrad A. *Diagnóstico de la Infraestructura para la Investigación Biológica y Biomédica que Maneja Animales de Experimentación en América Latina*. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 1986.

Ruys T, (ed). Laboratory Animal Facilities In: *Handbook of Facilities Planning*. Vol. 2. New York: Van Nostrand Reinhold; 1991.

Weichbrod RH, Hall JE, Simmonds RC, Cisar CF. Selecting bedding material. *Lab Anim* 1986; 15(6): 25-29.

Educación profesional y técnica

American Association for Laboratory Animal Science (AALAS). *Syllabus for the Laboratory Animal Technologist*. AALAS Pub. N° 72-2. Joliet, Ill.: American Association for Laboratory Animal Science; 1972.

American Association for Laboratory Animal Science (AALAS). *Training Manual Series*, Vol. I., *Assistant Laboratory Animal Technicians*. AALAS Pub. N° 89-1. Joliet, Ill.: American Association for Laboratory Animal Science; 1989.

American Association for Laboratory Animal Science (AALAS). *Lesson Plans: Instructional Guide for Technician Training*. Pub. N° 90-1. Joliet, Ill.: American Association for Laboratory Animal Science; 1990.

American Association for Laboratory Animal Science (AALAS). *Training Manual Series*, Vol. II., *Laboratory Animal Technicians*. AALAS Pub. N° 90-2. Joliet, Ill.: American Association for Laboratory Animal Science; 1990.

American Association for Laboratory Animal Science (AALAS). *Training Manual Series*, Vol. III, *Laboratory Animal Technologist*. AALAS Pub. N° 91-3. Joliet, Ill.: American Association for Laboratory Animal Science; 1991.

Armed Forces Institute of Pathology. *Educational Opportunities in Comparative Pathology-United States and Foreign Countries*. *Registry of Comparative Pathology*. Washington, D.C.: Universities Associated for Research and Education in Pathology; 1992.

Erichsen S, van der Gulden WJI, Hanninen O, et al. *The Education and Training of Laboratory Animal Technicians*. Prepared for the International Committee on Laboratory Animals. Geneva: World Health Organization; 1976.

ILAR (Institute of Laboratory Animal Resources) Committee On Education. 1979. *Laboratory Animal Medicine: Guidelines for Education and Training*. ILAR News 22(2):M1-M26.

National Research Council. *A report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Educational Programs in Laboratory Animal Science*. Education and Training in the Care and Use of Laboratory Animals: A Guide for Developing Institutional Programs. Washington, D.C.: National Academy Press; 1991.

McCumin DM. *Clinical Textbook for Veterinary Technicians*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1993.

Van Hoosier GL(Jr), (Coordinator) *Laboratory Animal Medicine and Science Audiotutorial Series*. University of Washington, Seattle: Health Sciences Learning Resources Center 1979.

Ética

Alvarez Díaz JA, Cardozo CA. Ética de la investigación biomédica que usa y cuida animales experimentales. En: Lolas F, Quezada A, Rodríguez E, (eds). *Investigación en Salud. Dimensión Ética*. Santiago de Chile: CIEB; 2006.

Beauchamp TL, Childress JF. *Principios de la ética biomédica*. Barcelona: Masson; 1999.

Carruthers P, Smith PK. *Theories of Theories of Mind*. New York: Cambridge University Press; 1996.

Fadali MA. *Animal Experimentation: A Harvest of Shame*. Los Angeles: Hidden; 1996.

Jonas H. *El Principio de Responsabilidad*. Barcelona: Herder; 1995.

Lacadena JR. *Los Derechos de los Animales*. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2002.

Nuffield Council on Bioethics. *The Ethics of Research Involving Animals*. London: Latimer Trend & Company Ltd; 2005.

Orlans FB. *In the Name of Science: Issues in Responsible Animal Experimentation*. New York and Oxford: Oxford University Press; 1993.

Potter VR. Bioética puente, bioética global y bioética profunda. *Cuadernos del Programa Regional de Bioética* 1998; (7).

Porter D. Ethical Scores for Animal Procedures. *Nature* 1992; 356: 101-102.

Regan T. and P. Singer. *Animal Rights and Human Obligations*. 2nd ed. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall; 1989.

Rollin BE, Kesel ML, (eds). *The Experimental Animal in Biomedical Research*. Volume I: A Survey of Scientific and Ethical Issues for Investigators. Boca Raton: CRC Press; 1990.

Rollin BE. *The Frankenstein Syndrome: Ethical and Social Issues in the Genetic Engineering of Animals*. New York: Cambridge University Press; 1995.

Rowan AN. *Of Mice, Models, and Men: A Critical Evaluation of Animal Research*. Albany: State University of New York Press; 1984: 323 pp.

Singer P. *Animal Liberation*. 2nd ed. New York: New York Review Book; 1990.

Singer P. *Animal Research II. Philosophical Issues*. New York: Simon and Schuster Macmillan; 1995.

Smith JA, Boyd K, (eds). The Assessment and "Weighing" of Costs. In: *Lives in the Balance: The Ethics of Using Animals in Biomedical Research*. London: Oxford University Press; 1991.

Eutanasia

American Veterinary Medical Association. Report of the AVMA panel on euthanasia. *Journal American Veterinary Medical Association* 1993; 202(2): 229-249.

Close B, et al. *Recomendaciones para la Eutanasia de los Animales de Experimentación: Parte I*. Documento elaborado para la DGXI de la Comisión Europea. Nº L358, ISSN 0378-6978.

Smith CP, Larson J. *Animal Euthanasia Bibliography*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1990: 31 pp.

Farmacología y terapéutica

Booth NH, McDonald LE. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames: Iowa State University Press; 1988.

Borchard RE, Barnes CD, Eltherington LG. *Drug Dosage in Laboratory Animals: A Handbook*. West Caldwell, N.J.: Telford Press; 1989.

Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 5th ed. London: Bailliere Tindall; 1991.

Giovanni R, Warren RG, (eds). *Mosby's Fundamentals of Animal Health Technology: Principles of Pharmacology*. St. Louis: C. V. Mosby; 1983.

Rossoff IS. *Handbook of Veterinary Drugs: A Compendium for Research and Clinical Use*. New York: Springer Publishing; 1975.

Rollin BE. Toxicology and new social ethics for animals. *Toxicology Pathology* 2003; 31(suppl.): 128-131.

Torronen R, Pelkonen K, Karenlampi S. Enzyme-inducing and cytotoxic effects of wood-based materials used as bedding for laboratory animals. Comparison by a cell culture study. *Life Science* 1989; 45:559-565

Vesell ES, Lang CM, White WJ, et al. Environmental and genetic factors affecting response of laboratory animals to drugs. *Federation Proc* 1976; 35: 1125-1132.

Vesell ES, Lang CM, White WJ, et al. Hepatic drug metabolism in rats: Impairment in a dirty environment. *Science* 1973; 179: 896-897.

Vesell ES. Induction of drug-metabolizing enzymes in liver microsomes of mice and rats by softwood bedding. *Science* 1967; 157: 1057-1058

Genética y nomenclatura

Altman PL, Katz DD, (eds). *Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals*. Bethesda, MD.: Federation of American Societies for Experimental Biology; 1979.

Benavides FJ, Guénet JL. *Manual de genética de roedores de laboratorio: principios básicos y aplicaciones*. Madrid: Universidad de Alcalá; 2003.

Festing MK, Kondo R, Loosli S, et al. International Standardized Nomenclature for Outbred Stocks of Laboratory Animals. *Issued by the International Committee on Laboratory Animals* 1972; *ICLA Bulletin* 30: 4-17

Green EL. *Genetics and Probability in Animal Breeding Experiments*. New York: Oxford University Press; 1981.

Greenhouse DD, (ed). Holders of Inbred and Mutant Mice in the United States. Including the Rules for Standardized Nomenclature of Inbred Strains, Gene Loci, and Biochemical Variants. *ILAR News* 1984; 27(2): 1A-30A.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Transgenic Nomenclature. Standardized Nomenclature for Transgenic Animals. *ILAR News* 1992; 34(4): 45-52.

Lande R, Barrowclough G. Effective population size, genetic variation, and their use in population management. In: Soule M, (ed). *Viable Populations for Conservation*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987: 87-123.

National Institutes of Health. Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules. *Federation Regist* 1984; 49(227): 46266-46291.

National Institutes of Health. Laboratory Safety Monograph: *A Supplement to the NIH Guidelines for Recombinant DNA Research*. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1979.

Royal Society. *The Use of genetically modified animals*. London: The Royal Society; 2001.

Williams-Blangero S. Research-Oriented Genetic Management of Nonhuman Primate Colonies. *Laboratory Animal Science* 1993;43:535-540.

Modelos animales

Andrews EJ, Ward DC, Altman NH, (eds). *Spontaneous Animal Models of Human Disease*. New York: Academic Press; 1979.

Clingerman KJ. *Animal Models of Disease*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1991.

Committee on Animal Models for Research on Aging. *Mammalian Models for Research on Aging*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1981.

Committee on Animal Models for Thrombosis and Hemorrhagic Diseases. *Animal Models of Thrombosis and Hemorrhagic Diseases*. ILAR (Institute of Laboratory Animal Resources) DHEW Pub. N° (NIH) 76-982. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1976.

Foundation for Biomedical Research. *The Biomedical Investigator's Handbook for Researchers Using Animal Models*. Washington, D.C.: Foundation for Biomedical Research; 1987.

Hegreberg G, Leathers C, (eds). *Bibliography of Induced Animal Models of Human Disease*. Pullman: Washington State University; 1981.

Hegreberg G, Leathers C, (eds). *Bibliography of Naturally Occurring Animal Models of Human Disease*. Pullman: Washington State University; 1981.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR). *The Future of Animals, Cells, Models, and Systems in Research, Development, Education and Testing*. Proceedings of a symposium organized by an ILAR committee. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1977: 341.

Mitruka BM, Rawnsley HM, Vadehra DV. *Animals for Medical Research:*

Models for the Study of Human Disease. New York: John Wiley and Sons; 1976.

Navia JM. *Animal Models in Dental Research*. Birmingham: University of Alabama Press; 1977.

Smith CP. *Animal Models of Disease Bibliography, January 1979-December 1990*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1991.

Nutrición

Board on Agriculture Subcommittee on Beef Cattle Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Beef Cattle*. 6th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy Press; 1984.

Board on Agriculture and Renewable Resources Panel on Cat Nutrition. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition, Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Cats*. rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1986.

Board on Agriculture and Renewable Resources Subcommittee on Dairy Cattle Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. 6th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1989.

Board on Agriculture and Renewable Resources Subcommittee on Dog Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Dogs*. rev. ed. NRC (National Research Council). 1985. Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. A report of the. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1985.

Board on Agriculture and Renewable Resources Subcommittee on Environmental Stress. Committee on Animal Nutrition. *Effect of*

Environment on Nutrient Requirements of Domestic Animals. National Research Council. Washington, D.C.: National Academy Press; 1981.

Board on Agriculture and Renewable Resources Subcommittee on Feed Composition. Committee on Animal Nutrition. *United States-Canadian Tables of Feed Composition*. 3rd rev. ed. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy Press; 1982.

Board on Agriculture and Renewable Resources Subcommittee on Goat Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Goats: Angora, Dairy, and Meat Goats in Temperate and Tropical Countries*. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series.. Washington, D.C.: National Academy Press; 1981.

Board on Agriculture and Renewable Resources Subcommittee on Horse Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Horses*. 5th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1989.

Board on Agriculture, Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*. 4th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy Press; 1995.

Board on Agriculture and Renewable Resources Panel on Nonhuman Primate Nutrition. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Nonhuman Primates*. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1978.

Board on Agriculture. Subcommittee on Poultry Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Poultry*. 9th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy Press; 1994.

Board on Agriculture and Renewable Resources. Subcommittee on Rabbit Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Rabbits*. 2nd rev. ed. NRC (National Research Council). 1977. Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1977.

Board on Agriculture and Renewable Resources. Subcommittee on Sheep Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Sheep*. 6th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1985.

Board on Agriculture and Renewable Resources. Subcommittee on Swine Nutrition. Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Swine*. 9th rev. ed. NRC (National Research Council). Nutrient Requirements of Domestic Animals Series. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1988.

Cullison E. *Feeds and Feeding*. 3rd ed.. Reston, Va.: Reston Publishing; 1982.

Harris RS, (ed). *Feeding and Nutrition of Nonhuman Primates*. New York: Academic Press; 1970.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Laboratory Animal Diets. Control of Diets in Laboratory Animal Experimentation. *ILAR News* 1978; 21(2): A1-A12.

Kraft LM. The manufacture, shipping and receiving, and quality control of rodent bedding materials. *Laboratory Animal Science* 1980; 30(2): 366-376.

Tavernor WN, (ed). *Nutrition and Disease in Experimental Animals*. Proceedings of a Symposium organized by the British Small Animal Veterinary Association, the British Laboratory Animal Veterinary Association, and the Laboratory Animal Scientific Association. London: Bailliere, Tindall and Cassell; 1970.

Parasitología

Darai G, (ed). *Virus Diseases in Laboratory and Captive Animals*. Boston: Nijhoff; 1988.

Flynn RJ. *Parasites of Laboratory Animals*. Ames: Iowa State University Press; 1973.

Owen D. *Common Parasites of Laboratory Rodents and Lagomorphs*. Laboratory Animal Handbook. London: Medical Research Council; 1972.

Sloss MW, Kemp RL. *Veterinary Clinical Parasitology*. 6th ed. Ames: Iowa State University Press; 1994.

Waggie K, Kagiya N, Allen MA, et al. 1994. *Manual of Microbiologic Monitoring of Laboratory Animals*. Bethesda: NIH; 1994.

Patología y patología clínica

Benjamin MM. *Outline of Veterinary Clinical Pathology*. 3rd ed. Ames: Iowa State University Press; 1978.

Benirschke K, Gamer FM, Jones TC. *Pathology of Laboratory Animals*. New York: Springer Verlag; 1978.

Coles EH. *Veterinary Clinical Pathology*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1986.

Felson B. *Roentgen Techniques in Laboratory Animals*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1968.

Gershwin ME, Merchant B, (eds). *Immunologic Defects in Laboratory Animals*. New York: Plenum; 1981.

Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. *Atlas of Experimental Toxicological Pathology*. Boston: MTP Press; 1987.

Gresham GA, Jennings AR. *An Introduction to Comparative Pathology: A*

Consideration of Some Reactions of Human and Animal Tissues to Injurious Agents. New York: Academic Press; 1962.

Harris RJC, (ed). *The Problems of Laboratory Animal Disease.* New York: Academic Press; 1962.

Hawkey CM, Dennett TB. *Color Atlas of Comparative Veterinary Hematology.* Ames: Iowa State University Press; 1989.

Hayhoe GFJ, Flemans RJ. *Color Atlas of Hematological Cytology.* 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1992.

Holmes DD. *Clinical Laboratory Animal Medicine: An Introduction.* Ames: Iowa State University Press; 1984.

Innes JRM, Saunders LZ, (eds). *Comparative Neuropathology.* New York: Academic Press; 1962.

Jain NC. *Essentials of Veterinary Hematology.* Philadelphia: Lea and Febiger; 1993.

Jones TC, Hunt RD. *Veterinary Pathology.* 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.

Kapff CT, Jandl JH. *Blood: Atlas and Sourcebook of Hematology.* 2nd ed. Boston: Little and Brown; 1991.

Loeb WF, Quimby FW. *Clinical Chemistry of Laboratory Animals.* New York: Pergamon Press; 1988.

Ribelin WE, McCoy JR, (eds). *The Pathology of Laboratory Animals.* Springfield, Ill.: Charles C. Thomas; 1965.

Sanderson JH, Phillips CE. *An Atlas of Laboratory Animal Haematology Oxford:* Clarendon Press; 1981.

Schalm OW, Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology.* 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986.

Sodikoff C. *Laboratory Profiles of Small Animal Diseases*. Santa Barbara, Calif.: American Veterinary Publications; 1981.

Thigpen JE, Lebetkin EH, Dawes ML, et al. A standard procedure for measuring rodent bedding particle size and dust content. *Laboratory Animal Science* 1989; 39(1): 60-62.

Recursos

Michael F, Festing W. 1993. *International Index of Laboratory Animals*. 6th ed. Leicester, LE1 7RE, UK; 1993.

National Agricultural Library, National Library of Medicine and Primate Information Center. *Environmental Enrichment Information Resources for Nonhuman Primates*: 1987-1992. Beltsville, Md.: National Agricultural Library; 1992.

Research Resources Information Center. *Resources for Comparative Biomedical Research: A Directory of the DRR Animal Resources Program*. Bethesda, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1991.

Referencias generales

Altman PL, Dittmer DS. *Biology Data Book*. 2nd ed. Bethesda, MD.: Federation of American Societies for Experimental Biology; 1974.

Animal Welfare Institute. *Animals and Their Legal Rights*. Washington, D.C.: Animal Welfare Institute; 1985.

Davis H, Balfour D, (eds). *The Inevitable Bond: Examining scientist-animal interactions*. Campridge: Cambridge University Press; 1992.

Gay WI. *Health Benefits of Animal Research*. Washington, D.C.: Foundation for Biomedical Research; 1985.

Lane DR, (ed). *Jones' Animal Nursing*. 5th ed. Oxford: Pergamon Press; 1989.

National Research Council, Committee on the Use of Animals in Research. *Science, Medicine, and Animals*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1991.

National Research Council and Institute of Medicine. Committee on the Use of Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research. *Use of Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1988.

Smallwood JE. *A Guided Tour of Veterinary Anatomy: Domestic Ungulates and Laboratory Mammals*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992.

Tuffery AA. *Laboratory Animals*. London: John Wiley; 1995.

Vaquero-Puerta C. *Manual de experimentación animal*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones Universidad de Valladolid; 1993.

Zúñiga J, Miloco SN. *Ciencia y Tecnología en Protección y Experimentación Animal*. Madrid: Editorial MacGraw Hill Interamericana; 2001.

Tipos de animales

Anfibios, reptiles, y peces

Anderson DP. *Diseases of Fishes. Book 4, Fish Immunology*. Neptune, N.J.: T. F. H. Publications; 1974.

Berry DJ, Kreger MD, Lyons-Carter JL. *Information Resources for Reptiles, Amphibians, Fish, and Cephalopods Used in Biomedical Research*. Beltsville, MD.: USDA National Library Animal Welfare Information Center; 1992.

Bidwell JP, Spotte S. *Artificial Seawaters: Formulas and Methods*. Boston: Jones and Bartlett; 1985.

Bullock GL, Conroy DA, Snieszko SF. *Diseases of Fishes, Book 2A, Bacterial Diseases of Fishes*. Neptune, N.J.: T.F.H. Publications; 1971.

Bullock GL. 1971. *Diseases of Fishes, Book 2B, Identification of Fish Pathogenic Bacteria*. Neptune, N.J.: T. F. H. Publications; 1971.

Hoffman GL, Meyer FP. 1974. *Parasites of Freshwater Fishes: A Review of Their Treatment and Control*. Neptune, N.J.: T. F. H. Publications; 1974.

Hubbs C, Nickum JG, Hunter JR. *Guidelines for the Use of Fishes in Field Research*. Joint publication of the American Society of Ichthyologists and Herpetologists, the American Fisheries Society, and the American Institute of Fisheries Research Biologists; 1987.

Hutchinson VH, (ed). *Guidelines for the Use of Live Amphibians and Reptiles in Field Research*. Joint publication of the American Society of Ichthyologists and Herpetologists, The Herpetologists' League, and the Society for the Study of Amphibians and Reptiles; 1987.

Ribelin WE, Migaki G, (eds). *The Pathology of Fishes*. Madison: University of Wisconsin; 1975.

Roberts RJ, (ed). *Fish Pathology*. 2nd ed. London: Saunders; 1989.

Schaeffer DO, Kleinow KM, Krulisch L, (eds). *The Care and Use of Amphibians, Reptiles, and Fish in Research*. Proceedings from a SCAW/LSU-SVM-sponsored conference, April 8-9, 1991, New Orleans, La. Greenbelt, MD.: Scientists Center for Animal Welfare; 1992.

Sindermann CJ, Lichtner DV. *Disease Diagnosis and Control in North American Marine Aquaculture*. 2nd rev. ed.. New York: Elsevier; 1988.

Wedemeyer GA, Meyer FP, Smith L. *Diseases of Fishes, Book 5, Environmental Stress and Fish Diseases*. Neptune, N.J.: T. F. H. Publications; 1976.

Animales silvestres, exóticos y de zoológico

Crandall LS. *The Management of Wild Mammals in Captivity*. Chicago: University of Chicago Press; 1964.

Fowler ME. *Restraint and Handling of Wild and Domestic Animals*. Ames: Iowa State University Press; 1978.

Fowler ME, (ed). *Zoo and Wild Animal Medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1993.

Fraser CM, Bergeron JA, Aiello SE. Fur, Laboratory, and Zoo Animals. In: *The Merck Veterinary Manual*. 7th ed. Rahway, N.J.: Merck and Co; 1991: 976-1087.

Griner LA. *Pathology of Zoo Animals*. San Diego, Calif.: Zoological Society of San Diego; 1983.

Kirk RW, Bonagura JD, (eds). *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Vol. XI. *Small Animal Practice*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992.

Animales de granja

Baxter DH, Baxter MR, MacCormack JAC, (eds). *Farm Animal Housing and Welfare*. Boston: Nijhoff; 1983.

Bebee CN, Swanson J, (eds). *Farm Animal Welfare, January 1979-April 1989*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1989.

Bebee CN, (ed). *The Protection of Farm Animals, 1979-April 1989: Citations From AGRICOLA Concerning Diseases and Other Environmental Considerations*. Beltsville, Md.: U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Library; 1989.

Calnek BW, (ed). *Diseases of Poultry*. 9th ed. Ames: Iowa State University Press; 1991.

Doyle RE, Garb S, Davis LE, et al. 1968. Domesticated Farm Animals in Medical Research. *American N.Y. Academy Science* 1968; 147: 129-204.

Hafez ESE. 1993. *Reproduction in Farm Animals*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993.

Hart BL. *Behavior of Domestic Animals*. New York: W. H. Freeman; 1985.

Heckler JF. *The Sheep as an Experimental Animal*. New York: Academic Press; 1983.

- Howard JL, (ed). *Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1981.
- Howard JL, (ed). *Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice Two*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1986.
- Howard JL, ed. *Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice Three*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992.
- Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Standards. Subcommittee on Standards for Large (Domestic) Laboratory Animals. Ruminants: Cattle, Sheep, and Goats. *Guidelines for the Breeding, Care and Management of Laboratory Animals*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1974.
- Jensen R. *Diseases of Sheep*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1974.
- Jubb KV, (ed). *Pathology of Domestic Animals*. 4th ed. New York: Academic Press; 1992.
- Kaneko JJ, (ed). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4th ed. New York: Academic Press; 1989.
- Leman AD, (ed). *Diseases of Swine*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1992.
- Levine ND. *Nematode Parasites of Domestic Animals and of Man*. Minneapolis: Burgess Publishing; 1968.
- Mount LE, Ingram DL. *The Pig as a Laboratory Animal*. New York: Academic Press; 1971.
- Phillips C, Piggins D, (eds). *Farm Animals and the Environment*. Wallingford: CAB International; 1992.
- Pond WG, Houpt KA. *The Biology of the Pig*. Ithaca N.Y.: Comstock Publishing; 1978.

Roy JHB. *The Calf: Management and Feeding*. 5th ed. Boston: Butterworths; 1990.

Sack WO. *Essentials of Pig Anatomy*. Ithaca N.Y.: Veterinary Textbooks; 1982.

Smidt D, (ed). *Indicators Relevant to Farm Animal Welfare*. Boston: Nijhoff; 1983.

Sonsthagen TF. *Restraint of Domestic Animals*. American Veterinary Publications; 1991.

Stanton HC, Mersmann HJ. *Swine in Cardiovascular Research*. Boca Raton: CRC Press; 1986.

Swenson MJ, Reece WO, (eds). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 11th rev. ed. Ithaca N.Y.: Comstock Publishing, 1993.

Swindle MM. *Swine as Models in Biomedical Research*. Ames: Iowa State University Press; 1992.

Universities Federation for Animal Welfare (UFAW). *Management and Welfare of Farm Animals*. 3rd ed. London: Bailliere Tindall; 1988.

Aves

Abs M, (ed). *Physiology and Behavior of the Pigeon*. London: Academic Press; 1983.

American Ornithologists' Union. 1988. Report of Committee on Use of Wild Birds in Research. *AUK* 1988; 105(1, Suppl): 1A-41A.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Standards. Subcommittee on Birds. *Laboratory Animal Management: Wild Birds*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1977.

Levi WM. *The Pigeon* (reprinted 1981). Sumter, S.C.: Levi Publishing; 1974.

Tudor DC. *Pigeon Health and Disease*. Ames: Iowa State University Press; 1991.

Perros y gatos

Adams DR. *Canine Anatomy: A Systematic Study*. Ames: Iowa State University Press; 1986.

Andersen AC, (ed). *The Beagle as an Experimental Dog*. Ames: Iowa State University Press; 1970.

Ettinger SJ, (ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1989.

Evans HE. *Miller's Anatomy of the Dog*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1993.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Cats. *Laboratory Animal Management: Cats*. ILAR News 1978; 21(3): C1-C 20.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Dogs. *Laboratory Animal Management: Dogs*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy Press; 1994.

Shifrine M, Wilson FD, (eds). *The Canine as a Biomedical Research Model: Immunological, Hematological, and Oncological Aspects*. Washington, D.C.: Technical Information Center, U.S. Department of Energy; 1980.

Primates no-humanos

Bennett BT, Abee CR, Hemickson R, (eds). *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management*. New York: Academic Press; 1995.

Bloomsmith MA, Brent LY, Schapiro SJ. Guidelines for developing and managing an environmental enrichment program for nonhuman primates. *Laboratory Animal Science* 1991; 41:372-377.

Bowden DM, (ed). *Aging in Nonhuman Primates*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1979.

Davis RT, Leathrus CW, (eds). *Behavior and Pathology of Aging in Rhesus Monkeys*. New York: Alan R. Liss; 1985.

Erwin J, Maple TL, Mitchell G, (eds). *Captivity and Behavior-Primates in Breeding Colonies, Laboratories and Zoos*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1979.

Fiennes RNTW. *Zoonoses of Primates. The Epidemiology and Ecology of Simian Diseases in Relation to Man*. London: Weidenfeld and Nicolson; 1967.

Fulk R, Garland C, (eds). *The Care and Management of Chimpanzees (Pan troglodytes) in Captive Environments*. Asheboro: North Carolina Zoological Society; 1992.

Hershkovitz P. *Living New World Monkeys (Platyrrhini)*. Vol. 1. Chicago: University of Chicago Press; 1977.

Huser HJ. *An Atlas of Comparative Primate Hematology*. New York: Academic Press; 1970.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Nonhuman Primates. Subcommittee on Care and Use. Laboratory Animal Management: Nonhuman Primates. *ILAR News* 1980; 23(2-3): P1-P44.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Well-being of Nonhuman Primates. *Psychological Well-Being of Nonhuman Primates*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy Press; 1996.

Lapin BA, Yakovleva LA. *Comparative Pathology in Monkeys*. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas; 1963.

Lindburg DG. *The Macaques: Studies in Ecology, Behavior, and Evolution*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1980.

Napier JR, Napier PH. *A Handbook of Living Primates: Morphology, Ecology, and Behaviour of Nonhuman Primates*. London: Academic Press; 1967.

NIH Office of Animal Care and Use. *Nonhuman Primate Management Plan*. Bethesda, MD.: NIH, DHHS; 1991.

Novak M, Petto AJ, (eds). *Through the Looking Glass. Issues of Psychological Well-Being in Captive Nonhuman Primates*. Washington, D.C.: American Psychological Association; 1991.

Perkins FT, O'Donoghue PN, eds. *Breeding Simians for Developmental Biology. Laboratory Animal Handbooks 6*. London: Laboratory Animals Ltd; 1975.

Rosenblum LA, Coe CL, (eds). *Handbook of Squirrel Monkey Research*. New York: Plenum Press; 1985.

Ruch TC. *Diseases of Laboratory Primates*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1959.

Segal EF, (ed). *Housing, Care and Psychological Well-Being of Captive and Laboratory Primates*. Park Ridge, N.J.: Noyes Publications; 1989.

Whitney Jr. RA, Johnson DA, Cole WC. *Laboratory Primate Handbook*. New York: Academic Press; 1973.

Fiennes RNTW, (ed). *Pathology of Simian Primates*. Basel: S. Karger; 1972.

Roedores y conejos

Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH, (eds). *The Laboratory Rat*. New York: Academic Press; 1980.

Berry RJ, (ed). *Biology of the House Mouse. Symposia of the Zoological Society of London*. N° 47. London: Academic Press; 1981.

Blatt PN. *Viral and Mycoplasmal Infections of Laboratory Rodents: Effects on Biomedical Research*. Orlando, Fla.: Academic Press; 1986.

Burek JD. *Pathology of Aging Rats: A Morphological and Experimental Study of the Age Associated Lesions in Aging BN/BI, WAG/Rij, and (WAG x BN)F Rats*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1978.

Cooper G, Schiller AL. *Anatomy of the Guinea Pig*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press; 1975.

Craigie EH. *A Laboratory Guide to the Anatomy of the Rabbit*. 2nd ed. Toronto: University of Toronto Press; 1966.

Crispens CG. Jr. *Handbook on the Laboratory Mouse*. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas; 1975.

Fogh J, Giovannella BC, (eds). *The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research*. 2 Vol. New York: Academic Press; 1982.

Foster HL, Small JD, Fox JG, (eds). *The Mouse in Biomedical Research*. 4 Vol. New York: Academic Press; 1982.

Greene EC. *Anatomy of the Rat*. New York: Hafner; 1970.

Gude WD, Cosgrove GE, and Hirsch GP. *Histological Atlas of the Laboratory Mouse*. New York: Plenum; 1982.

Guttman HN, (ed). *Guidelines for the Well-Being of Rodents in Research*. Bethesda, Md.: Scientists Center for Animal Welfare; 1990.

Harkness JE, Wagner JE. *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989.

Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat*. Worthsee, State: BioMed; 1986.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Rat Nomenclature. Definition, Nomenclature, and Conservation of Rat Strains. *ILAR News* 1992; 34(4): S 1-S24.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Laboratory Animal Diseases. *A Guide to Infectious Diseases of Guinea Pigs, Gerbils,*

Hamsters, and Rabbits. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1974.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. *Infectious Diseases of Mice and Rats*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy Press; 1991.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Rodents. *Laboratory Animal Management: Rodents*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy Press; 1998.

Kaplan HN, Timmons EH. *The Rabbit: A Model for the Principles of Mammalian Physiology and Surgery*. New York: Academic Press; 1979.

McLaughlin CA, Chiasson RB. *Laboratory Anatomy of the Rabbit*. 2nd ed. Dubuque, Iowa: Wm. C. Brown; 1979.

Morse HC. *Origins of Inbred Mice*. New York: Academic Press; 1979.

Niemi SM, Venable JS, Guttman JN, (eds). *Rodents and Rabbits: Current Research Issues*. Bethesda, Md.: Scientists Center for Animal Welfare; 1994.

Petty C. *Research Techniques in the Rat*. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas; 1982.

Reed ND, (ed). *Proceedings of the Third International Workshop on Nude Mice*. Vol. 1, Invited Lectures/Infection/Immunology. Vol. 2, Oncology. New York: Gustav Fischer; 1982.

Schmidt RE, Eason RL, Hubbard GB, et al. *Pathology of Aging Syrian Hamsters*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1983.

Siegel HI, (ed). 1985. *The Hamster: Reproduction and Behavior*. New York: Plenum Press; 1985.

Simmons ML, Brick JO. *The Laboratory Mouse: Selection and Management*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall; 1970.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

Van Hoosier GL, McPherson CW, (eds). *Laboratory Hamsters*. New York: Academic Press; 1987.

Wagner E, Manning PJ, (eds). *The Biology of the Guinea Pig*. New York: Academic Press; 1976.

Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus A, (eds). *The Biology of the Laboratory Rabbit*. New York: Academic Press; 1974.

Otros animales

Boyle PR. *The Care and Management of Cephalopods in the Laboratory*. Herts, U.K.: Universities Federation for Animal Welfare; 1991.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) Committee on Marine Invertebrates. *Laboratory Animal Management: Marine Invertebrates*. NRC (National Research Council). Washington, D.C.: National Academy Press; 1981.

Moe MA. *The Marine Aquarium Reference: Systems and Invertebrates*. Plantation, Fla.: Green Turtle Publications; 1989.

Reichenbach-Klinke H, Elkan E. *The Principal Diseases of Lower Vertebrates*. New York: Academic Press; 1965.

Ridgway SH, Harrison RJ, (eds). *Handbook of Marine Mammals*. 4 Vol. New York: Academic Press; 1991.

VII. PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Advances in Veterinary Science. Vol. 1-12. 1953-1968. New York: Academic Press.

Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine (annual, continuation of *Advances in Veterinary Science*). New York: Academic Press.

The Alternatives Report (bimonthly). North Grafton, Ma.: Center for Animals & Public Policy, Tufts University.

American Journal of Pathology (monthly). Baltimore: American Society for Investigative Pathology.

American Journal of Primatology (monthly). New York: Wiley-Liss.

American Journal of Veterinary Research (monthly). Schaumburg, Ill.: American Veterinary Medical Association.

Animales de Experimentación. The Spanish Language Journal of Laboratory Animal Science (quarterly). Mexico, D.F.: Avance Tecnológico y Científico, A.C. Mailing address: Av. Baja California 161 México, D.F. 06760.

Animal Models of Human Disease (A Handbook). Washington, D.C.: The Registry of Comparative Pathology, Armed Forces Institute of Pathology.

The Animal Policy Report. A Newsletter on Animal and Environmental Issues (quarterly). North Grafton, Ma.: Center for Animals & Public Policy, Tufts University.

Animal Technology (semiannual, formerly *The Institute of Animal Technicians Journal*). Cardiff, U.K.: The Institute of Animal Technicians.

Animal Welfare (quarterly). Potters Bar, Herts, U.K.: Universities Federation for Animal Welfare.

Animal Welfare Information Center Newsletter (quarterly). Beltsville, Md.: Animal Welfare Information Center.

Animal Welfare Institute Quarterly. Washington, D.C.: Animal Welfare Institute.

ANZCCART News (quarterly). Glen Osmond, Australia: Australian and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching.

Archivos Latinoamericanos de Producción Animal. Latin American Association of Animal Production. Venezuela.

Archivos de Zootecnia. Departamento de Producción Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba, España.

Avances en Producción Animal. Facultad de Ciencias Agronómicas. Universidad de Chile.

Canadian Association for Laboratory Animal Medicine Newsletter. Canadian Association for Laboratory Animal Medicine.

Canadian Association for Laboratory Animal Science Newsletter. Canadian Association for Laboratory Animal Science.

Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. International Journal for Medical and Veterinary Researchers and Practitioners (quarterly). Exeter, U.K.: Elsevier Science.

Comparative Pathology Bulletin (quarterly). Washington, D.C.: Registry of Comparative Pathology, Armed Forces Institute of Pathology.

Contemporary Topics (bimonthly). Cordova, Tenn.: American Association for Laboratory Animal Science.

Current Primate References (monthly). Seattle: Washington Regional Primate Research Center, University of Washington.

Folia Primatologica. International Journal of Primatology (6-weekly).
Basel: S. Karger.

Humane Innovations and Alternatives (periodical). Washington Grove, Md.:
Psychologists for the Ethical Treatment of Animals.

ILAR Journal (quarterly). Washington, D.C.: Institute of Laboratory Animal
Resources (ILAR), National Research Council.

International Zoo Yearbook (annual). London: Zoological Society of
London.

*The Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing Newsletter (3
issues per year)*. Baltimore: Center for Alternatives to Animal Testing.

Journal of Medical Primatology (bimonthly). Copenhagen, Denmark:
Munksgaard International Publishers.

Journal of Zoo and Wildlife Medicine (quarterly). Lawrence, Kans.: American
Association of Zoo Veterinarians.

Lab Animal (11 issues per year). New York: Nature Publishers.

Laboratory Animal Science (bimonthly). Cordova, Tenn.: American
Association for Laboratory Animal Science. Mailing address: 70 Timber
Creek Dr., Cordova, Tn 38018.

Laboratory Animals (quarterly). Journal of the Laboratory Animal Science
Association. London: Laboratory Animals Ltd. Mailing address: The
Registered Office, Laboratory Animals Ltd., 1 Wimpole Street, London
W1M 8AE, United Kingdom.

Laboratory Primate Newsletter (quarterly). Providence, R.I.: Schrier
Research Laboratory, Brown University.

Mouse News Letter (semiannual). Available to the western hemisphere and
Japan from The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME 04609, available
to other locations from Mrs. A. Wilcox MRC Experimental Embryology

and Teratology Unit, Woodmansteme Road, Carshalton, Surrey SMS 4EF, England.

Our Animal Wards. Washington, D.C.: Wards.

Primates: A Journal of Primatology (quarterly). Aichi, Japan: Japan Monkey Centre.

Rat News Letter (semiannual). Available from Dr. D. V. Cramer, ed., Department of Pathology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261.

Resource. Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Council on Animal Care.

SCAW Newsletter (quarterly). Bethesda, Md.: Scientists Center for Animal Welfare.

Veterinaria México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México.

Zeitschrift fuer Versuchstierkunde. Journal of Experimental Animal Science (irregular, approximately 6 issues per year). Jena, Germany: Gustav Fischer Verlag.

Zoo Biology (bimonthly). New York: Wiley-Liss.

Zoological Society of London Symposia (annual). Oxford: Oxford Science.

VIII. SELECCIÓN DE ORGANIZACIONES RELACIONADAS CON LA CIENCIA DE ANIMALES DE LABORATORIO

American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC)(*), 11300 Rockville Pike, Suite 1211, Rockville, MD 20852-3035 (tel: 301-231-5353; fax: 301-231-8282; accredit@aaalac.org). Actualmente Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC, International).

American Association for Laboratory Animal Science (AALAS), 70 Timber Creek Drive, Suite 5, Cordova, TN 38018 (tel: 901-754-8620; fax: 901-753-0046; info@aalas.org; <http://www.aalas.org/>).

American College of Laboratory Animal Medicine (ACLAM), Dr. Charles W. McPherson, Executive Director, 200 Summerwinds Drive, Cary, NC 27511 (tel: 919-859-5985; fax: 919-851-3126).

American Human Association (AHA), 236 Massachusetts Avenue, NE, Suite 203, Washington, D.C. 20002 (tel: 202-543-7780; fax: 202-546-3266).

American Veterinary Medical Association (AVMA), 1931 North Meacham Road, Suite 100, Schaumburg, IL 60173-4360 (tel: 800-248-2862; fax: 708-925-1329; <http://www.avma.org/>).

AnimaNaturalis (AN). Organización internacional para la defensa de los derechos de todos los animales, <http://www.animanaturalis.org/index.php>

Animal Welfare Information Center (AWIC), National Agricultural Library, 5th floor, Beltsville, MD 20705-2351 (tel: 301-504-6212; fax: 301-504-7125; awic@nal.usda.gov; <http://www.nal.usda.gov/awic/> or <http://www.nal.usda.gov>).

Animal Welfare Institute (AWI), P.O. Box 3650, Washington, DC 20007 (tel: 202-337-2332; fax: 202-338-9478; awi@awionline.org).

American Society of Laboratory Animal Practitioners (ASLAP), Dr. Bradford S. Goodwin, Jr., Secretary - Treasurer, University of Texas, Medical School - CLAMC. 6431 Fannin Street, Room 1132 Houston, TX 77030 - 1501 (tel: 713-792-5127 fax: 713-794-4177).

American Society of Primatologists (ASP), Regional Primate Research Center, University of Washington, Seattle, WA 98195 (<http://www.asp.org>).

Asociación Mexicana de la Ciencia de los Animales de Laboratorio (AMCAL). <http://amcal2000.tripod.com/>

Association for the British Pharmaceutical Industry (ABPI), <http://www.abpi.org.uk>

Association of Primate Veterinarians (APV), Dr. Dan Dalgard, Secretary, Corning Hazleton, 9200 Leesburg Turnpike, Vienna, VA 22162-1699 (tel: 703-893-5400 ext. 5390; fax: 703-759-6947)

Australia and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching (ANZCCART). The Executive Officer, P.O. Box 19, Glen Osmond, South Australia 5064 (tel: + 61-8-303-7393; fax: + 61-8-303-7113; anzccart@waite.adelaide.edu.au; <http://www.adelaide.edu.au/ANZCCART/>); ANZCCART New Zealand, The Executive Officer, C/-

British Union for the Abolition of Vivisection (BUAV), <http://www.buav.org>

Canadian Association for Laboratory Animal Medicine/L'Association canadienne de la médecine des animaux de laboratoire (CALAM/ACMAL), Dr. Brenda Cross, Secretary-Treasurer, 102 Animal Resources Center, 120 Maintenance Road, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan Canada S7N 5C4.

Canadian Association for Laboratory Animal Science/L'association canadienne pour la technologie des animaux de laboratoire (CALAS/ACTAL), Dr. Donald McKay, Executive Secretary, CW401 Biological Science Building, Bioscience Animal Service, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada T6G 2E9 (tel: 403-492-5193; fax: 403-492-7257; dmckay@gpu.srv.ualberta.ca).

Canadian Council on Animal Care (CCAC), Constitution Square, Tower II, 315-350 Albert, Ottawa, Ontario, Canada K1R 1B1 (tel: 613-238-4031; fax: 613-238-2837; ccac@carleton.ca).

Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Johns Hopkins University, 111 Market Place, Suite 840, Baltimore, MD 21202-6709 (tel: 410-223-1693; fax: 410-223-1603; caat@jhuhyg.sph.jhu.edu; <http://caat.jhsph.edu/>).

Center for Animals and Public Policy, Tufts University, School of Veterinary Medicine, 200 Westboro Road, N. Grafton, MA 01536 (tel: 508-839-7991; fax: 508-839-2953; dpease@opal.tufts.edu).

Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Rua Dronsfield nº 421 cj 67 Lapa - CEP 05074-000 São Paulo - SP – Brasil Fonos: (11) 3831-8480/ 3836-2325

European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), <http://www.jrc.cec.eu.int>.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA). <http://www.felasa.org> /25Shaftesbury Avenue London W1D 7EG, United Kingdom, jguillen@unav.es

Foundation for Biomedical Research (FBR), 818 Connecticut Avenue, NW, Suite 303, Washington, DC 20006 (tel: 202-457-0654; fax: 202-457-0659; nabrfbr@access.digex.net; <http://www.fbresearch.org/>).

Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME), <http://www.frame.org.uk>

Institute of Animal Technology (IAT), <http://www.iat.org.uk>

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR), National Research Council, National Academy of Sciences, 2101 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20418 (tel: 202-334-2590; fax: 202-334-1687; ILAR@nas.edu; ILAR Journal: ILARJ@nas.edu; National Academy of Sciences: <http://www.nas.edu/>).

International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS), Dr. Steven Pakes, Secretary General, Division of Comparative Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX (tel: 214-648-3340; fax: 214-648-2659; spakes@mednet.swmed.edu).

Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), <http://caat.jhsph.edu/>

Laboratory Animal Management Association (LAMA), Mr. Paul Schwickert, Past-President. P.O. Box 1744, Silver Spring, MD 20915 (tel: 313-577-1418; fax: 313-577-5890)

Laboratory Animals Science Association (LASA), <http://www.lasa.co.uk>

Laboratory Animal Veterinary Association (LAVA), <http://www.lavavet.org>

Massachusetts Society for the Prevention of Cruelty to Animals/American Humane Education Society (MSPCA/AHES), 350 South Huntington Avenue, Boston, MA 02130 (tel: 617-522-7400; fax: 617-522-4885).

National Association for Biomedical Research (NABR), 818 Connecticut Avenue, NW, Suite 303, Washington, DC 20006 (tel: 202-857-0540; fax: 202-659-1902; nabrfbr@access.digex.net; <http://www.nabr.org>).

National Anti-Vivisection Society (NAVS), <http://www.navs.org>

Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW), National Institutes of Health, 6100 Executive Blvd., Suite 3B01, Rockville, MD. 20892 (tel. 301-496-7163; fax. 301-402-2803).

Primate Information Center, Regional Primate Research Center SJ-50, University of Washington, Seattle, WA 98195 (tel: 206-543-4376; fax: 206-865-0305).

Primate Supply Information Clearinghouse (PSIC), Cathy A. Johnson-Delany, Director, Regional Primate Research Center, SJ-50 University of Wahington, Seattle, WA 98195 (tel. 206-543-5178; fax 206-685-0305, cathydj@bart.rprc.washington.edu).

Purina Mills, Inc., 505 North 4th and D Street, Richmond, IN 47374

Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA), <http://www.rspca.org.uk>.

Scientists Center for Animal Welfare (SCAW), 7833 Walker Drive, Suite 340, Greenbelt, MD 20770 (tel: 301-345-3500; fax: 301-345-3503).

Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL), <http://www.secal.es/>

The Royal Society of New Zealand, P.O. Box 598, Wellington, New Zealand (tel : + 64-4-472-7421; fax : + 64-4-473-1841; anzccart@rsnz.govt.nz; <http://www.adelaide.edu.au/ANZCCART/>).

The Human Society of the United States (HSUS), 2100 L Street, NW; Washington, DC 20037 (tel: 202-452-1100; fax: 301-258-3082; HSUSLAB@ix.netcom.com).

Understanding Animal Research in Medicine (anteriormente Research Defence Society RDS), <http://www.rds.online.org.uk>.

Universities Federation for Animal Welfare (UFAW), 8 Hamilton Close, South Mimms, Potters Bar, Herts EN6 3QD, United Kingdom (tel: 44-707-58202; fax: 44-707-49279).

United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Regulatory Enforcement of Animal Care (REAC), 4700 River Road, Unit 84, Riverdale, MD 20737-1234 (tel. 301-734-4981; fax 301-734-4328; [sstith@aphis.usda.gov](mailto:ssith@aphis.usda.gov)).

Wisconsin Regional Primate Research Center (WRPRC) Library, University of Wisconsin, 1220 Capitol Court, Madison, WI 53715-1299 (tel: 608-263-3512; fax: 608-263-4031; library@primate.wisc.edu; <http://www.primate.wisc.edu/WRPRC>)

IX. GLOSARIO

Acido Desoxirribonucleico (ADN): ácido nucleico formado por nucleótidos en los que el azúcar es desoxirribosa y las bases nitrogenadas son adenina, timina, citosina y guanina. Excepto en los retrovirus que tienen ARN, el ADN codifica la información para la reproducción y funcionamiento de las células y para la replicación de la propia molécula de ADN. Representa la copia de seguridad o depósito de la información genética primaria, que en las células eucarióticas está confinada en la caja fuerte del núcleo ácido desoxirribonucleico. Es el constituyente de los genes, moléculas que contienen la información genética de forma codificada.

Ácido Ribonucleico (ARN): Molécula de ácido nucleico de una sola hélice producida por la transcripción del ADN. Consiste de una larga cadena de nucleótidos, cuya secuencia determina el contenido informativo de la molécula. Puede traducirse para formar una proteína o tener una función específica directa. Existen varios tipos de RNA: RNA-mensajero (m-RNA); RNA de transferencia (t-RNA); RNA ribosómico (r-RNA).

Ad libitum: A voluntad, sin límite.

Adyuvante: Que ayuda, especialmente referido a la sustancia que administrada con un antígeno, o previamente a éste, aumenta la formación de anticuerpos.

Alternativa: Método alternativo que no signifique usar animales.

Anestesia: Pérdida de la conciencia o de la sensación artificialmente inducida.

Analgesia: Ausencia o disminución del dolor.

Analgésico: Medicamento que libera del dolor.

Anticuerpo: Clase de proteína producida por el sistema inmune que reacciona con antígenos (cualquier sustancia reconocida por el sistema inmune como “no propia”) específicos extraños y los neutraliza.

Antimicrobiano: Agente que mata o inhibe el crecimiento de microorganismos.

Antiséptico: Agente químico que se aplica tópicamente para matar o inhibir el crecimiento y reproducción de microorganismos.

Asepsis: Prevención de contaminación microbiológica por exclusión, remoción o destrucción de microorganismos.

Autoclave: Esterilizador por vapor consistente en una cámara construida para soportar la presión requerida para la esterilización en el tiempo adecuado.

Autonomía: es el beneficio de la persona de actuar capazmente (psicojudicialmente). Para ejercer este principio es fundamental que la persona cuente con toda la información que sea necesaria. El principio de autonomía, postulado por Beauchamp y Childress en el marco de su teoría de los principios, se define como autogobierno. Las condiciones para ejercer la autonomía son el conocimiento y la comprensión para tomar una decisión y la ausencia de coacciones internas y externas para llevar a cabo libremente lo que se ha decidido. Se dice que los animales carecen de autonomía para participar en investigación por carecer de conocimiento y comprensión de lo que es una investigación.

Axénico: Cultivo que presenta únicamente un organismo. Cultivo puro.

Beneficencia: Propiedad de un acto. Consiste en aportar un beneficio. En sentido amplio, implica caridad, bondad, generosidad, misericordia, etc. El principio de beneficencia, postulado por Beauchamp y Childress en el marco de su teoría de los principios, remite a la obligación moral de actuar en beneficio de otros.

Biodisponibilidad: Grado o velocidad por el que un fármaco u otra sustancia es absorbido y se halla disponible en el lugar de acción del cuerpo después de ser administrado.

Biodiversidad: Conjunto de todas las especies de plantas y animales, su material genético y los ecosistemas de los que forman parte.

Bioética: Término reciente, de origen anglosajón, que se aplica a aquella parte de la ética cuyo objeto es el estudio de los problemas morales que surgen en la actividad médica, en las investigaciones biológicas y en las ciencias de la vida en general. Hay un doble modo de entender el objeto de la bioética: el que lo limita a las ciencias de la salud, que es la postura habitual, defendida por ejemplo por H. Tristram Engelhardt (ver referencia), y el que lo amplía a todas las ciencias biológicas en cuanto buscan mejorar la calidad de la vida humana. Las razones, o factores, del desarrollo de esta disciplina son, por un lado, los avances científico-técnicos producidos en los últimos años en la biología y la medicina (en ingeniería genética, técnicas de reproducción asistida, trasplante de órganos, diversos avances en procedimientos aplicables a técnicas de eutanasia y eugenesia), y, por otro, el creciente carácter plural y no confesional de la sociedad. Surge entonces la necesidad de una teoría ética racional que pueda fundamentar y justificar los juicios morales que se emitan en la sociedad actual, caracterizada por el pluralismo ideológico y la secularidad.

Biofarmacéutico: Fármaco medicinal producido por biotecnología.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

Bioseguridad: Normas específicas de seguridad que deben ponerse en práctica en el área del trabajo de la salud. Su fin es prevenir el contagio de diversas enfermedades.

Biotecnología: Toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos.

Canulación: Introducción de una cánula o tubo orofaríngeo curvo y semirígido que se usa para mantener expedita la vía aérea, impidiendo que la lengua y la musculatura faríngea la obstruyan.

Carcinogenicidad: Capacidad de una sustancia de producir cáncer.

Catéter: Instrumento similar a un tubo que se inserta a través de una vena.

cADN: Secuencia de ADN complementaria al ARN mensajero

Célula: La unidad estructural y funcional de un organismo.

Citotoxicidad: Toxicidad en las células.

Coito: Unión sexual en los animales superiores.

Cromosomas: Agregados de DNA y proteínas, llamadas histonas, que se forman a partir de la cromatina durante la división celular. Los cromosomas contienen la información genética.

Cultivo celular: Células mantenidas vivas o viables en frascos de cultivo en el laboratorio, a través de procesos de simulación del medio fisiológico que es reemplazado por nutrientes y temperatura adecuados para ello.

Defecación: Expulsión anal de los excrementos.

Dramatipo: Sumatoria de las características genéticas, sanitarias y ambientales de un organismo para ser usado en investigación.

Endoflora: Conjunto de microorganismos del sistema digestivo.

Eosinopenia: Bajo número de leucocitos eosinofílicos en la sangre.

Eutanasia: Acto de matar a un ser vivo de la manera menos dolorosa posible.

Experimento: Parte de la metodología de un proyecto de investigación que tiene el propósito de responder una cuestión teórica específica.

Fecundidad: Fertilidad, capacidad de producir descendencia.

Foto estresor: Estrés causado por la luz.

Gen: Región del ADN que controla las características heredadas de un organismo.

Genética: Herencia de variaciones.

Genoma: El total del complemento genético de una célula, individuo o especie que se contiene en su ADN.

Genotipo: Constitución genética de un individuo que subyace las características observables (fenotipo).

Genotoxicidad: Daño al ADN, que puede promover el desarrollo de cáncer o, si ocurre en los gametos, causar mutaciones heredables

Germen: Microorganismo que puede causar o propagar enfermedades.

Gestación: Tiempo de duración del embarazo.

El animal como sujeto experimental. Aspectos técnicos y éticos

Gnotoxénico: Animal libre de gérmenes.

Gnobiótico: Forma de vida no patogénica.

Granívoro: Animal que se alimenta de grano.

Grávida: Hembra preñada.

Harén: Grupo de hembras que conviven con un único macho.

HEPA: *High Efficiency Particulate Air* (Filtros de Aire Particulado de Alta Eficiencia). Son usados para garantizar el ambiente libre de bacterias y partículas contaminantes en las salas de animales de experimentación.

Hervívoro: Animal que se alimenta de hierbas o plantas.

Hibernación: Estado de aletargamiento con disminución general de las funciones metabólicas y temperatura a que están sujetos algunos animales durante la estación fría.

Híbrido: El producto de un cruce genético entre dos razas, especies o líneas celulares.

Hormona: Molécula secretada por una glándula endocrina en la sangre, que regula el desarrollo y actividades de células específicas del cuerpo.

Invertebrado: Animales sin columna vertebral.

In vitro: Realizado en un tubo de ensayo del laboratorio, investigado y manipulado fuera del organismo vivo.

In vivo: Proceso o procedimiento realizado en un organismo vivo.

Leishmania: Protozoo flagelado que causa la enfermedad de leishmaniasis, transmitida por un mosquito.

Leptospirosis: Enfermedad infecciosa causada por la espiroqueta *Leptospira* que causa ictericia, dolor muscular, fiebre y afección renal.

Línea celular: Población de células que pueden proliferar indefinidamente en cultivo.

Loci: Plural de *locus* (latín). Lugar ocupado por un determinado gen o por su alelo en un par cromosómico.

Micción: Expulsión de la orina.

Modificación genética: Modificación del material hereditario de un organismo usando la técnica de la ingeniería genética.

Monogamia: Unión sexual con una sola pareja

Mutación: cambio en el material genético que se produce de forma espontánea o inducida y que modifica la expresión original del gen.

Nocivo: Dañino, pernicioso, perjudicial.

Omnívoro: Animal que se alimenta de toda clase de sustancias orgánicas, tanto animales como vegetales.

Ovular: Realizar la ovulación o expulsión de óvulos (célula reproductiva femenina) del ovario.

Parásito: Organismo que vive a costa de otro de distinta especie, alimentándose de las sustancias que éste elabora y perjudicándole, aún sin llegar a producirle la muerte.

Patógeno: Agente que causa una enfermedad.

Pellet: Pasta o pastilla. Producto de concentración por centrifuga de algunos componentes celulares.

Piretógeno: Que produce fiebre.

Poliéstrica: Hembra que tiene varios períodos de celo a lo largo del año.

Principio: Lo que es fundamento, origen y comienzo, tanto del pensamiento (aspecto epistemológico y lógico) como del aparecer de las cosas (aspecto ontológico).

Procedimiento: Combinación de una o más intervenciones técnicas en un animal para propósitos científicos de experimentación, que puede infligir dolor, sufrimiento, angustia o molestia duradera.

Progenie: Descendencia de un organismo.

Proteína: Molécula consistente de una larga cadena de aminoácidos, conformada en una estructura terciaria (tridimensional) específica que determina su función. Los genes codifican a las proteínas, las cuales son necesarias para casi todos los procesos de la vida.

Quimera: Organismo hecho de células derivadas de dos organismos genéticamente distintos.

Receptor: Molécula de una célula que, específicamente, reconoce a otra molécula señal externa a la célula, tal como un neurotransmisor o una hormona.

Roedor: Orden de los mamíferos, caracterizado por poseer un único par de dientes incisivos de gran tamaño, generalmente de pequeño tamaño, con el cuerpo cubierto de pelos y vegetariano.

Somático: Relativo al cuerpo. A menudo se distingue entre células somáticas de un animal, que no dejan información genética cuando el animal muere, y células germinales, que pueden pasar información genética a la próxima generación.

Teratogénesis: Defectos en el desarrollo del embrión.

Toxicidad: Capacidad para causar daño a células u organismos.

Transgénico: Organismo genéticamente modificado.

Vacuna: Preparación antigénica para estimular una respuesta inmune, con el fin de proteger a un individuo contra una enfermedad (generalmente una enfermedad infecciosa). Las vacunas experimentales para tratar enfermedades se prueban mediante ensayos clínicos.

Vertebrado: Animales con columna vertebral.

Zoonosis: Enfermedad transmisible del animal al hombre o viceversa.

Zoonótica: Relativo a una enfermedad transmisible del animal al hombre o viceversa.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Biotecnología, particularmente a su Directora, la Doctora Dolly Montoya, que siempre ha esperado contar con animales de calidad en la investigación biológica y biomédica que se realiza en Colombia. A las pasantes del Colegio Mayor de Cundinamarca, Alexandra Romero, Johanna Tusso, Johanna Orduz, Ianni Barrera, Lyda Rodríguez, quienes revisaron la literatura disponible. A Constanza Martínez Pastana, tesista de la Facultad de Odontología, que contribuyó desde su perspectiva al levantamiento de textos. A Nataly Hurtado, asistente de la Red de Bioética, y a Yaneth Camargo, técnica de laboratorio, que participaron en todas nuestras actividades en el campo de los animales de experimentación desde la apertura del laboratorio, en 2002.

El uso del animal como fuente de conocimientos experimentales tiene ya una larga tradición. Toda la moderna farmacología, la fisiología, la toxicología, la algología, la psicología, la etología, por sólo mencionar disciplinas de evidente aplicación a los asuntos humanos, se ha basado en someter animales a experimentos o en observar la ocurrencia espontánea de fenómenos en ellos.

Este libro recoge algunos conceptos fundamentales en lo técnico y en lo ético para un adecuado tratamiento del sujeto experimental "animal" en el trabajo científico. Es el fruto de un trabajo que comenzó en el Programa Internacional de Ética en Investigación Biomédica y Psicosocial –Grant # 1R25TW06056-01, *Fogarty International Center* (NIH) de Estados Unidos– del Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB) de la Universidad de Chile. Resume temas que todo investigador debe conocer para el uso y cuidado de los animales (desde el punto de vista genético, sanitario, de albergue, alimentación, categorización y especies más utilizadas en investigación). Presenta también un breve examen sobre los diferentes modelos animales usados para investigación en patologías humanas y la situación latinoamericana en relación con la investigación en este campo. Se incluye el manejo de animales en proyectos de investigación y la administración adecuada de anestesia, analgesia y eutanasia.

Finalmente, se anexan datos relacionados con regulaciones, características de animales, dosis de anestésicos, datos de cría, bibliografía, selección de organizaciones de ciencia y tecnología de animales y un glosario.



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Órgano regional de la
Organización Mundial de la Salud

