

Bioética de la investigación preclínica en las ciencias biomédicas

Bioethics of preclinical research in biomedical sciences

Denia Morales Navarro

Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la oposición a la utilización de animales en la investigación biomédica se apoya en diversos argumentos científicos y éticos. **Objetivo:** realizar una revisión bibliográfica sobre la bioética de la investigación preclínica en las ciencias biomédicas. **Procedimientos empleados en la recogida de la información:** la búsqueda en Internet abarcó artículos publicados fundamentalmente en los últimos 5 años. Se evaluaron revistas internacionales de impacto de la Web of Sciences relacionadas con el tema (38 revistas). Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de descriptores como "animal research" "ethical", "animal welfare", "animal ethics committee", "animal pain", "alternatives to laboratory animals" y sus y sus equivalentes en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés, portugués y español. Se obtuvo 141 artículos, pero el estudio limitó solo a 53, porque enfocaban esta temática de manera más integral. **Análisis e integración de los resultados:** al analizar el comportamiento de los artículos respecto a su representatividad en las diferentes revistas científicas donde fueron publicados, 5,9 % de ellos correspondieron a la revista Alternatives to laboratory animals: ATLA e igual porcentaje a la Cambridge quarterly of healthcare ethics. Los restantes artículos estuvieron distribuidos de manera uniforme entre las otras revistas. **Conclusiones:** el conocimiento y cumplimiento de los principios bioéticos que rigen la conducta de los seres humanos, su relación con el medio ambiente y las ramas del conocimiento, permite brindar un abordaje generalizador y un enfrentamiento abarcador a aspectos significativos de la investigación con animales.

Palabras clave: bioética, ética de la investigación animal, bienestar animal, comités de ética animal, dolor, eutanasia, alternativas a los animales de laboratorio.

ABSTRACT

Introduction: opposition to the use of animals in biomedical research is based on a variety of scientific and ethical arguments. **Objective:** carry out a bibliographic review about the bioethics of preclinical research in biomedical sciences. **Data collection procedures:** an online search was conducted for papers preferably published in the last five years. An evaluation was performed of international high impact journals from the Web of Sciences which dealt with the subject (38 journals). Databases from reference systems such as MEDLINE, PubMed and SciELO were consulted with the aid of search terms like "animal research" "ethical", "animal welfare", "animal ethics committee", "animal pain", "alternatives to laboratory animals" and their Spanish counterparts. The papers included were in English, Portuguese or Spanish. Of the 141 papers obtained, the reviewers selected the 53 which approached the study topic in a more comprehensive manner. **Analysis and integration of information:** an analysis of the representativeness of papers in the scientific journals where they were published showed that 5.9 % corresponded to the journal Alternatives to Laboratory Animals: ATLA, and an equal percentage to the journal Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics. The remaining papers were evenly distributed among the other journals. **Conclusions:** awareness of and compliance with the bioethical principles governing the behavior of human beings and their relationship to the environment and fields of knowledge, enable a generalizing approach to and comprehensive management of significant aspects of animal research.

Key words: bioethics, ethics of animal research, animal welfare, animal ethics committees, pain, euthanasia, alternatives to laboratory animals.

Correspondencia: Denia Morales Navarro. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. Correo: deniamorales@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El uso de animales en la investigación científica es muy controversial.^{1,2} La oposición a la utilización de animales en la investigación biomédica se apoya en diversos argumentos científicos y éticos.³

El debate sobre el uso de animales en la investigación y otras actividades probablemente resurgió debido a la publicación en 1975 del libro del Profesor Peter Singer, Liberación Animal, que ha causado controversia en todo el mundo.⁴

La experimentación con animales ha permitido un desarrollo cada vez más acelerado de los conocimientos biológicos, del bienestar del hombre y de los propios animales. Por eso, el destino de estas especies ha comenzado a despertar un gran interés, así también, el evitar o disminuir su sufrimiento ha sido objeto de numerosos estudios en las últimas décadas. El enfoque bioético de la investigación con animales es un necesario complemento en el manejo de este tema para las ciencias biomédicas en general y la estomatología en particular, razón por la cual nos sentimos motivados a realizar una revisión bibliográfica sobre la bioética de la investigación preclínica en las ciencias biomédicas.

PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS EN LA RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica sobre la bioética de la investigación preclínica en las ciencias biomédicas, en Internet. La búsqueda se encaminó a artículos publicados, fundamentalmente, durante los últimos 5 años. Como resultado de esta se obtuvo 141 artículos que se tamizaron con el propósito de conservar solo los que describieran más integralmente el tema. Así, el estudio se circunscribió a 51 artículos (49 con menos de 5 años de publicación y 2 con 7 años). Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos MEDLINE, PubMed y SciELO con la utilización de los descriptores "animal research" "ethical", "animal welfare", "animal ethics committee", "animal pain", "alternatives to laboratory animals" y sus contrapartes en español. Se incluyeron artículos en

idiomas inglés, portugués y español. Fueron consultadas revistas internacionales de impacto de la Web of Sciences, relacionadas con este tema (38 revistas): International Journal of Stroke, The American journal of the medical sciences, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, Journal of bioethical inquiry, Pharmacology & therapeutics, Journal of surgical education, Scandinavian Journal of Pain, Revista Lasallista de Investigación, Cambridge quarterly of healthcare ethics, Polish annals of medicine, Nature, Salus, ILAR Journal, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, Revista Bioética, Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine, Social Science & Medicine, Acta Cirurgica Brasileira, Acta Bioethica, Applied Animal Behaviour Science, Meat Science, Journal of Veterinary Behavior, Veterinary Journal, Transplantation Proceedings, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, Regulatory toxicology and pharmacology, Saudi Pharmaceutical Journal, Revista da Associação Médica Brasileira, Kennedy Institute of Ethics journal, American journal of primatology, Journal of Immunotoxicology, Medicine principles and practice, Archives of Toxicology, World journal of gastroenterology, Frontiers in bioscience (Scholar edition), Laboratory Animals, Alternatives to Laboratory Animals: ATLA y Acta Tropica. Se analizaron también 4 publicaciones cubanas (Humanidades Médicas, Bioética, Revista de Salud Animal y la Revista Cubana de Plantas Medicinales).

Los aspectos consultados en la revisión versaron sobre la bioética de la investigación preclínica en las ciencias biomédicas: relación entre humanos y animales, bioética animal, dilemas bioéticos de la experimentación en animales, las tres erres, comités de ética, relación entre bienestar animal y bioética, medidas que contribuyen a asegurar el bienestar, la selección de los biomodelos y su relación con el bienestar animal, manejo del dolor, investigación en primates no humanos, métodos alternativos y regulaciones en la investigación con animales.

Para el procesamiento de la información se elaboró un cuaderno para la recolección

de datos, a través de Microsoft Office Excel 2010, donde se confeccionó un documento que recogió todas las revistas analizadas y la cantidad de artículos de esta temática encontrados en ellas.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El uso de animales en la investigación biomédica se defiende apelando a una teoría utilitarista, que legitima el daño a algunos por el bien de los demás.⁵

En este sentido Johnson⁶ esgrime que el concepto de vulnerabilidad se despliega en bioética para, entre otras cosas, identificar y remediar los daños a los participantes en la investigación; sin embargo, aunque los animales no humanos parecen intuitivamente ser vulnerables, este concepto y sus protecciones concomitantes, rara vez se aplican a la investigación animal.

El debate sobre los aspectos éticos y científicos del uso de animales en la investigación se centra en lo esencial, en si son éticamente aceptables, y si es posible establecer su capacidad de predicción de forma más precisa.⁷

La utilización de modelos animales conlleva preocupaciones éticas, en cuanto al uso de animales sanos con fines educativos, debido a que las habilidades quirúrgicas se pueden adquirir a través de la simulación.⁸

El empleo de animales en los estudios que no tienen la capacidad metodológica para probar adecuadamente la hipótesis no es ético. El empleo de los fondos de investigación escasos y valiosos para los estudios mal diseñados es injustificable.⁹

Dentro de estos conflictos emerge la bioética, que comprende los problemas relacionados con valores, conductas y principios que surgen en todas las profesiones de la salud, y son aplicados a las investigaciones biomédicas; aborda cuestiones sociales relativas a la salud pública y amplía su marco hasta la experimentación animal y los problemas del medioambiente. La bioética no es solo una ética aplicada: es la reflexión ética sobre principios dados en un campo especial del saber, sobre fundamentación, teorías y principios morales.¹⁰

RELACIÓN ENTRE HUMANOS Y ANIMALES

Los actos humanos que afectan a los animales son actos morales, entendiendo el acto moral como aquel que puede ser justificado si lo realiza un agente moral autónomo y libre. El debate sobre los derechos de los animales no es simplemente un debate de teoría moral, ni simplemente sobre la utilidad de los animales para la experimentación científica, sino del cómo los seres humanos y la ciencia han tenido en cuenta, o no, la naturaleza.

Una de las características que diferencia al ser humano de otras especies es que es un sujeto ético; es decir, está capacitado para prever las consecuencias de sus actos, para hacer juicios de valor y distinguir el bien del mal. Los animales no son sujetos de derechos ni de responsabilidades, pero las personas sí tenemos responsabilidades hacia ellos. Los animales no son sujetos morales, pero sí objetos morales.

Los investigadores que hagan objeto de observación científica a los animales están obligados moralmente a tener hacia ellos tres tipos de actitudes: respeto, a fin de evitar cualquier tipo de acción o actitud abusiva, prepotente o despectiva; afecto, hacia los seres que comparten con nosotros el misterio de la vida; gratitud, por la importante ayuda a su trabajo de investigación. Pero no solo es deber del investigador, sino de todos los que en uno y otro momento de nuestra vida somos beneficiarios de esos resultados de la investigación.¹⁰

Para Buller,¹¹ las discusiones entre la ciencia y la ética sobre la mentalidad y el estado moral de los animales no humanos a menudo se estancan por el hecho de que las propiedades que la ética presenta como evidencia de la mentalidad de los animales y el estado moral, es decir, la conciencia y la sensibilidad, no son propiedades observables y por tanto "científicamente respetables".

BIOÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Drozdowska¹² considera que es esencial eliminar cualquier posibilidad de que las fuentes de financiamiento del experimento tengan impacto en su curso. No es raro que los intereses de una empresa afecten los resultados del estudio. Esto conduce no solo a complejidades de carácter legal

y ético, sino que invalida las conclusiones extraídas del experimento.

En última instancia, la responsabilidad del diseño, el análisis y la presentación de los datos recae en los investigadores, el laboratorio y el centro de acogida. Todos son responsables de un mal diseño experimental, de la falta de datos de apoyo sólidos o presentación selectiva de información. El proceso científico exige los más altos estándares de calidad, ética y rigor.¹³

Bioética animal

Barrios¹⁴ expone que la bioética animal surge, como el conjunto de normas éticas que regulan el comportamiento y las relaciones del hombre con los animales. Existe controversia en cuanto a si el término bioética animal deba ser empleado -por considerarse que ese concepto solo es aplicable a humanos-; no obstante, los conceptos bienestar o protección animal se encuentran enmarcados en este término, algunos reconocen este concepto dentro de la bioética global. Se ha propuesto el desarrollo de una bioética universal, basada en el respeto a los seres vivos, que nazca como consecuencia de un proceso de reflexión sobre las cuestiones éticas, las cuales surgen en relación con los seres humanos y otros organismos vivos, lo cual incluye el medioambiente, la salud, cuestiones sociales y el uso de tecnologías con algún impacto sobre cualquier forma de vida.

Desde el punto de vista bioético los animales son objetos morales, por lo cual la responsabilidad de no ocasionar daños innecesarios recae en el ser humano. Por carecer de autonomía, los animales no pueden negarse a ser objeto de experimentos y por tanto, no se puede validar el hecho de infligir dolor y sufrimiento ilimitado en animales para investigar.

Dilemas bioéticos de la experimentación en animales

En gran parte de los experimentos, el animal actúa como sustituto del hombre y se le denomina modelo animal.

La extrapolación de los resultados obtenidos, a partir de estos estudios hacia el hombre debe realizarse con reserva,

debido a que deben verificarse en humanos. Con frecuencia no es posible verificar estos datos, lo que puede constituir un problema bioético y científico, pero hay que considerar que las pruebas realizadas en animales reducen los riesgos de daño para el hombre en el momento de aplicar los resultados, aunque nunca garanticen una completa seguridad para los seres humanos.

En varios países las legislaciones abordan aspectos éticos más específicos que el investigador debe velar. Las violaciones de cualquiera de ellos conlleva al enfrentamiento de dilemas bioéticos. El realizar una investigación por el mero hecho de satisfacer la inquietud de un investigador, sin justificar su dimensión o aplicación social implicaría gasto de recursos, escoger una muestra de animales mayor que la necesaria implicaría sacrificar o exponer a procedimientos incluso invasivos a una especie en particular, entre otros.

El no garantizar condiciones de vida adecuadas para los animales en los bioterios durante la realización de los experimentos implicaría la duda de certificar los resultados como válidos, y por supuesto, el riesgo de hacer una extrapolación a los seres humanos no confiable.¹⁵

Principios éticos universales

El Consejo Internacional para Investigación Biomédica en Animales (CIOMS), establecido por la UNESCO y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1949, declaró los siguientes principios éticos universales para la experimentación, según Garcés Giraldo:¹⁰

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.

Siempre que sea posible, usar métodos alternativos.

Realizar experimentación en animales después de estudiar su importancia para la salud humana y animal, y para el avance del conocimiento biológico.

Seleccionar animales de especie y calidad apropiadas y usar el mínimo número

requerido para obtener resultados científicamente válidos.

Tratar a los animales como seres sensibles y considerar imperativo ético del cuidado y uso adecuado, evitando o minimizando los males, las angustias y el dolor.

Presumir siempre que los procedimientos dolorosos para el hombre también causarán dolor en otras especies vertebradas.

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.

Cuando se requiere apartarse del principio anterior la decisión debe ser tomada por un Comité Revisor convenientemente constituido. Estas excepciones no deben ser hechas solo para demostración o enseñanza.

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.

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.

El director de la institución es responsable por la calificación de los investigadores y demás personal, para realizar los trabajos requeridos; debe otorgar adecuadas oportunidades de entrenamiento.

Barrios¹⁴ defiende que la ética médica posee un grupo de principios y paradigmas que pueden servir para aplicarlos en las investigaciones con animales. Se proponen los principios de respeto al ecosistema, no maleficencia, beneficio y justicia como los principios éticos fundamentales que sirven de guía para la preparación y ejecución de protocolos de investigación con el empleo de animales.

Las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales,

afirman que el empleo de animales en las investigaciones implica responsabilidad por su bienestar. Ante la carencia de legislaciones propias en algunos países, estas normas sirven de pauta a los investigadores, a fin de asumir criterios éticos que se vislumbren en sus proyectos.

En Cuba, las normativas éticas, sobre la investigación con animal, surgieron alrededor de 1980, las cuales orienta el trabajo en tal sentido.¹⁶

Las tres erres (3 R)

Tal vez la aplicación más efectiva de los principios de la ética práctica a la realización de experimentos con animales es el concepto de las 3 R: reducción, reemplazo y refinamiento, introducido por Russell y Burch en 1959.¹⁷

Reducción, significa usar el menor número posible de animales vivos para alcanzar el objetivo deseado. Para ello los experimentos deben estar bien diseñados y realizados, para ofrecer resultados fiables y reducir la necesidad de repetición. El reemplazo, se refiere a la utilización de organismos no sensibles como una alternativa a la utilización de animales superiores para los experimentos. El refinamiento, se interpreta como cualquier cambio en el protocolo que pueda reducir la incidencia o gravedad de la dificultad experimentada por los animales que puedan mejorar su bienestar.¹⁸

Para Bordello¹⁹ la reducción del número de animales utilizados, debe ser garantizada por un aumento de la calidad del manejo estadístico para muestras pequeñas. El refinamiento de las técnicas tiene como objetivo reducir el dolor y el sufrimiento durante la investigación con animales.

Greek²⁰ considera que los científicos están dispuestos a defenderse contra las acusaciones de crueldad, mediante la promoción de su lealtad a las 3 R, pero se olvidan de que la verdadera razón de la experimentación con animales es avanzar en el bienestar y la comprensión de la humanidad. La promoción de la comprensión humana exige la libertad de hacer más investigaciones en animales, a menudo con especies superiores.

Comités de ética

En varios países del mundo se han promulgado normas y reglamentaciones que conducen a la conformación de los comités de ética, tendentes a coordinar y supervisar las actividades y procedimientos encaminados al cuidado de los animales sometidos a experimentación.¹⁰

Wahlberg²¹ reflexiona que cuando los investigadores colaboran con investigaciones biomédicas internacionales, se sugiere que esto debe ser tomado en cuenta en la planificación, ejecución, gestión y supervisión de las investigaciones. En ocasiones lo que está permitido realizar en el campo investigativo en un país dista de lo que está permitido en otro. Toda la investigación debe realizarse con rendición de cuentas que se ajuste a las regulaciones y marcos éticos nacionales.

Por otra parte, mientras que la evaluación ética de proyectos de investigación previa a su inicio es importante, tal vez más importante es la creación de mecanismos de supervisión ética a lo largo de esta.

La escala de invasión de los experimentos, según Drozdowska,²² define el grado de invasión al animal; constituye uno de los instrumentos básicos en la evaluación de un proyecto experimental para un comité de ética de la investigación preclínica. Es una escala de cinco puntos para evaluar no solo el tipo del procedimiento utilizado, sino también las especies involucradas, las consecuencias de la aplicación de un procedimiento elegido, la posibilidad de hacer valer los métodos humanitarios de sacrificio animal y de minimizar su sufrimiento. Se inicia con el nivel 1 (procedimientos no invasivos), aplicable fundamentalmente en estudios de comportamiento, mientras que el 3 incluye procedimientos que implican sufrimiento moderado y estrés. El nivel X incluye proceder prohibidos, causantes de un estrés extremo o sufrimiento. Solo se permite en circunstancias extraordinarias.

Según Barrios,¹⁴ cuando las investigaciones llevan implícitas el uso de animales de experimentación o de laboratorio, no se puede obtener el consentimiento informado del sujeto como en la investigación clínica, por lo que se debe elegir un consejo o comité de bioética animal para asegurar que se tendrán en cuenta todos los intereses básicos de los animales.

La labor de los comités institucionales no deberá limitarse a la aprobación de los protocolos de investigación que involucren animales, sino también a la supervisión en tiempo real de la experimentación.

Para Ramalli²³ la eficacia de los comités de ética, sin duda mejorará cuando estos se vuelvan capaces de seguir los procedimientos de alojamiento, manipulación y ejecución de proyectos de investigación.

Relación entre bienestar animal y bioética

La American Veterinary Medical Association plantea que "todos los aspectos de bienestar animal incluyen el alojamiento apropiado, manejo, alimentación, tratamiento y prevención de enfermedades, el cuidado responsable, manipulación humanitaria y cuando sea necesaria, la eutanasia humanitaria".

El bienestar animal, es el resultado de la interacción animal-ambiente, pero no el ambiente referido solo a las condiciones del medio, sino a un ambiente que incluye lo social.²⁴

Whithama²⁵ defiende que si bien las actitudes sociales hacia los animales varían mucho en todo el mundo, un "movimiento ético" está surgiendo centrando la atención del público en la mejora del bienestar en lugar de simplemente prevenir la crueldad animal.

Miranda de la Lama²⁶ expone que en la actualidad, el bienestar de los animales es una preocupación para los científicos, gobiernos, productores y legisladores.

Para Heleski,²⁷ el bienestar animal puede ser visto como un concepto de "puente" que vincula la investigación científica a los problemas éticos que la investigación está destinada a enfrentar.

Mientras, Caulfield²⁸ expone que la información independiente de los parámetros relevantes, por el personal (de preferencia veterinarios) nombrado por un organismo regulador independiente, ayudaría a elevar los niveles de bienestar.

Ohl²⁹ considera que el bienestar se conserva si los animales se mantienen libres de hambre, sed o alimentación inadecuada, incomodidad térmica y física, lesiones o enfermedades, miedo y estrés

crónico, y si pueden mostrar los patrones de comportamiento normales de su especie.

Principios éticos específicos que aseguran el bienestar

1. Posibilitar el mínimo de manipulaciones al animal y las intervenciones en su entorno, evitando perturbarlo o provocarle reacciones de alerta o refugio.

2. Ofrecerle un entorno confortable y protegido en cuanto a agentes físicos, químicos y biológicos.

3. Lograr la seguridad del confinamiento, evitando su escape o fuga, la penetración de otros animales, la exposición a daños y la ausencia de peligros.

4. Las áreas de alojamiento de animales deben ser específicas para este propósito y responder a los requerimientos establecidos para la actividad de que se trate.

5. Lograr los objetivos del experimento, ensayo o validación con el mínimo de variables de tiempo y de animales.

Medidas que contribuyen a asegurar el bienestar

Para asegurar el bienestar de estos animales es imprescindible constatar:

- La estructura de la institución y de las áreas o departamentos donde se utilicen animales de laboratorio,

- líneas de autoridad y responsabilidad para administrar y asegurar el cumplimiento de los programas de mantenimiento, cuidado y salud de animales,

- la calificación, autoridad y responsabilidad del (de los) veterinario(s) que participa(n) en los programas y el porcentaje de tiempo que aporta(n),

- la constitución de un Comité Institucional de Ética para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CIEQUAL),

- los procedimientos que seguirá el CIEQUAL para cumplir con los requisitos establecidos en el programa,

- el programa de salud para el personal que trabaja en las instalaciones de animales o que tiene contacto frecuente con estos,

- el entrenamiento o la instrucción en el uso y cuidado de animales, así como la aplicación de métodos que reduzcan el número de animales requeridos para obtener resultados válidos o que limiten su sufrimiento, y

- las medidas de superficie de cada instalación, las especies alojadas y el porcentaje de inventario por especies.

Los principios éticos específicos y las medidas de aseguramiento, una vez aplicados, permiten brindar, tanto en la sala de alojamiento como en el área de encierro, las condiciones que harán posible el bienestar.²⁴

Jorqui-Azofra³⁰ considera que para garantizar un alto grado de competencia entre las personas que utilizan los animales y de los procedimientos mismos, estas actividades deben llevarse a cabo únicamente en los establecimientos capacitados y por personas autorizadas por las autoridades competentes.

Condiciones de cuidado de los animales experimentales

Para Rodríguez Yunta³¹ la fase de estudio en animales requiere procedimientos estandarizados, de manera que lo que se haga en un país sea aceptado mundialmente, lo cual exige bioterios acreditados. Este es un lugar físico donde se alojan, crían y utilizan animales de laboratorio. Deben mantener una calidad genética y microbiológica definida y un ambiente estandarizado de acuerdo a la especie, variedad, raza y sus características de sexo, edad, tamaño, conducta y salud. Se han de crear condiciones de aislamiento ambiental con personal entrenado y calificado para evitar infecciones y contaminaciones microbianas. Se ha de mantener una pureza genética mediante la regulación de apareamientos para evitar variabilidad no controlada y así disminuir el número de animales que se necesita para responder la pregunta de estudio. El mantener un bioterio es costoso, pero el no tenerlo con las condiciones adecuadas hace que las investigaciones que se realicen no sean válidas, ya que habría muchas variables no controladas.

Selección de los biomodelos y su relación con el bienestar animal

La elección del biomodelo es un aspecto ético estrechamente relacionado con el bienestar animal. Un modelo es todo objeto de estudio que sirve de maqueta o prototipo del propio objeto, o de un objeto mayor. Es una copia, una imitación, una representación preliminar que sirve como plan y cuya finalidad es la construcción o formulación del objeto en estudio. El modelo puede ser inanimado o animado, cuando se trata de especies vegetales o animales, o sea "biomodelos". En relación con la elección del mejor biomodelo, el investigador debe tomar en cuenta dos niveles:

1. Individual: Selección cuidadosa del biomodelo, con alto rigor ético y biológico, teniendo presente los principios éticos reconocidos internacionalmente. Un principio aceptado establece empezar con sistemas no vivos (matemáticos, modelos de análisis y computación, realidad virtual), seguir con análisis químico y después pasar a los sistemas vivos como los métodos microbiológicos, el cultivo de células, tejidos y órganos, el uso de plantas e invertebrados, cuando sean apropiados y aceptados, en función de la disminución del número de los animales de experimentación o la sustitución de estos.

2. Institucional: Comprende los procedimientos realizados por los llamados CIEQUAL o también a través de los Comités de Ética para la Experimentación Animal.²⁴

Baldrick³² resalta como ejemplo de la mala elección de biomodelos, que las empresas están realizando muchos más estudios en animales jóvenes, incluso cuando significa que la extrapolación de cualquier estudio toxicológico a un ser humano puede no ser fácil y ni siquiera relevante, sobre todo si se realiza en la especie equivocada en el momento equivocado.

Manejo del dolor

Para Shriver³³ las diferencias entre el placer y el dolor tienen implicaciones importantes para nuestro manejo de los animales no humanos.

Los objetivos del empleo de anestesia en la investigación animal para Rodríguez Yunta³¹ son:

Facilitar la manipulación del animal o la realización de procedimientos quirúrgicos o dolorosos.

Proporcionar un trato humanitario a los animales, reduciendo al mínimo el sufrimiento asociado a dicha manipulación y evitando situaciones dolorosas, de angustia o ansiedad.

Reducir al mínimo las consecuencias negativas de la cirugía sobre la fisiología del animal.

Evaluar si se permite la realización de investigaciones que no podrían realizarse con el animal consciente.

Según Doke,³⁴ el dolor, el sufrimiento y la muerte que de los animales durante los experimentos científicos han sido un tema de debate durante mucho tiempo.

La minimización y eliminación del dolor real o potencial y del distrés en los animales debe estar presente. El distrés es considerado un estado adverso, donde el animal es incapaz de adaptarse completamente al elemento estresante y muestra una conducta de inadaptación. Puede inducir cambios fisiológicos y psicológicos que no solo afectan al animal, sino también los resultados del experimento.

Muchos científicos usan tranquilizantes, analgésicos y anestésicos, pero el asunto esencial es determinar en qué momento detener una investigación para no ocasionar daño innecesario. Este momento se conoce como "punto final", en el cual se reduce, minimiza o termina el dolor o el distrés del animal mediante la finalización del procedimiento, la administración de un tratamiento analgésico o la aplicación de eutanasia.

El hombre de ciencia debe tener una estrecha vinculación con sus resultados, lo que abre un nuevo campo de responsabilidades con el avance científico-tecnológico. Según expresa Núñez Jover, tanto a la ciencia como a los científicos no se les puede pedir solo criterios cognoscitivos, sino también ideológicos y políticos. Todos los científicos tienen la

obligación moral de tomar conciencia de su papel y responsabilidad social.

En Cuba, desde 1991, existe obligación de presentar documentación que respalde la aplicación de principios éticos en los ensayos clínicos (comités de ética, comités de revisión, entre otros). Se ha tomado conciencia en forma paulatina sobre la necesidad del comportamiento ético respecto de los animales de laboratorio. La introducción de las Buenas Prácticas de Laboratorio, la acreditación de laboratorios y exigencias de comportamiento dentro de la documentación del personal han contribuido a sentar las bases legales para el desarrollo de una cultura ética en el uso y cuidado de los animales de laboratorio. Más recientemente, la creación de la Sociedad de Animales de Laboratorio constituye un marco propicio para lograr uniformidad en el enfoque nacional del código de ética para el uso de estos animales.²⁴

Eutanasia

Blanes³⁵ defiende que la eutanasia es el sacrificio humanitario con el mínimo dolor, miedo y angustia. Debe ser proporcionada en el protocolo experimental y realizada al final del experimento.

Se define la eutanasia en animales, según Rodríguez Yunta,³¹ como la "destrucción humanitaria realizada por un método que produzca inconciencia rápida y muerte subsiguiente sin evidencia de dolor o molestia, o un método que utilice anestesia producida por un agente que cause pérdida de consciencia indolora y muerte subsiguiente". Se requiere una mínima inmovilización, evitar excitación, ha de ser apropiado, y reducir el miedo y el estrés en el animal, fiable, reproducible, irreversible, sencilla de administrar y segura para el operador. Se puede aplicar cuando:

Hay defectos adversos para el animal prolongados después del experimento, provocando un grado de sufrimiento superior al previsto.

Se tiene que hacer un sangrado total u obtener tejidos para un estudio.

Investigación en primates no humanos

La investigación en chimpancés, por su semejanza con los seres humanos, en EE.

UU. se enfrenta a una creciente oposición política y pública, según Wadman.³⁶

Fenton³⁷ sostiene que la ciencia del bienestar animal contemporáneo requiere una revalorización de la importancia moral del abandono de la participación del chimpancé en ciertos experimentos, aspecto en que coincide Beauchamp.³⁸

El 1 de abril de 2007, el Santuario de Chimpancés Uto fue el primer santuario creado en Japón para chimpancés de laboratorio retirados. Esta iniciativa fue una solución a la gran colonia de chimpancés en esta situación. Sin embargo, el cese de los estudios biomédicos invasivos que utilizan los chimpancés ha creado un nuevo conjunto de desafíos.³⁹

Los métodos alternativos

Concepción Alfonso²⁴ expone que en muchos campos de investigación biomédica, al menos en el futuro inmediato, se necesitará usar animales en los experimentos. Un animal vivo intacto es más que una suma de reacciones de células, tejidos u órganos independientes; existen complejas interacciones que los métodos alternativos biológicos o de otra índole no permiten duplicar. El término "alternativo" ha sido empleado para referirse a la sustitución de los animales vivos por otros procedimientos y a los métodos destinados a reducir el número de animales necesarios o a perfeccionar los procedimientos de experimentación.

Para Galbiati⁴⁰ los métodos in vitro jugarán un papel importante en el futuro cercano. Por su parte, Miziara⁴ expone que varias instituciones educativas de todo el mundo han buscado el desarrollo de modelos para la enseñanza y la investigación que puedan reemplazarlos.

Kehinde⁴¹ considera que los esfuerzos están dirigidos a encontrar alternativas adecuadas a la experimentación animal, como el cultivo celular y tisular, y la simulación por ordenador. Por su parte Adler⁴² resalta que los expertos confirman que tardará al menos otros 7-9 años la sustitución de los actuales ensayos in vivo en animales utilizados para la evaluación de la seguridad de los ingredientes cosméticos.

Los tejidos frescos, para Ling,⁴³ se pueden emplear en la experimentación. Desafortunadamente muchos dispositivos producen cambios debido a la interacción con el tejido normal vascularizado y con frecuencia toman períodos prolongados para producir efectos. La única manera de que los resultados podrían ser examinados en detalle sería en animales vivos. Además, aunque los prototipos podrían ser estudiados en animales pequeños, debido a su tamaño a menudo sólo pueden estudiarse en animales grandes.

Por su parte Valdés⁴⁴ opina que los biomodelos brindan informaciones que no pueden ser obtenidas mediante técnicas in vitro como los cultivos celulares, donde los resultados experimentales no siempre reproducen lo que ocurre en el organismo como un todo.

A pesar de todos los avances en la ciencia, ningún sistema ha surgido para sustituir completamente a una vida para realizar la investigación básica. Todavía hay necesidad de probar alimentos, medicamentos, productos sanitarios, regímenes de tratamiento, etc., en animales antes de que puedan ser probados y utilizados en los seres humanos. Incluso los modelos tecnológicos más sofisticados no han podido imitar por completo las complejas interacciones celulares que ocurren en un sistema vivo. La búsqueda de una alternativa completa a la investigación con animales está todavía en marcha.⁴⁵

Regulaciones en la investigación con animales

En el siglo XIX en el Reino Unido, emerge la preocupación pública sobre el uso ético de los animales resultando en el establecimiento de los procedimientos que definen las directrices legales para su protección.²³

Los animales, según Garcés Giraldo,¹⁰ poseen derechos tutelados por disposiciones internacionales, como las adoptadas por la Liga Internacional de los Derechos del Animal, proclamada en 1978.

Si analizamos el panorama mundial de las legislaciones que regulan la investigación con animales, debemos tener en cuenta autores como Röcklinsberg,⁴⁶ que enuncia que desde enero de 2013, existe una

nueva directiva de la Unión Europea para la experimentación animal.

En Corea, según Soo,⁴⁷ se creó la legislación que rige la utilización de animales para la investigación científica en 2007. El Consejo de Investigación Médica de Sudáfrica, según expresa Mohr,⁴⁸ publicó por primera vez directrices sobre consideraciones éticas para el uso de animales en la investigación en 1979, con posteriores revisiones de este documento en 1987 y 2004.

Sankar⁴⁹ expone que India presentó una ley durante la década de los sesenta, llamada "Prevención de la crueldad a los animales", que fue enmendada en 1982. Nyika⁵⁰ resalta que la mayoría de los países africanos no están al mismo nivel de los países desarrollados. Consecuentemente, algunos investigadores externos radicados en instituciones de los países desarrollados pueden tener la tentación de "exportar" sus investigaciones a esta área. El marco ético para el uso de animales puede ser menos estricto que en los países desarrollados.

En Canadá existe una política de regulaciones concerniente a los animales de laboratorio que se recogen en una guía dirigida a institutos de investigación y universidades. Para EE. UU., sus guías son similares.⁵¹

En nuestro país no hay aprobadas leyes nacionales respecto a los animales de laboratorio, pero sí existen regulaciones; los centros científicos promueven la calificación de todo el personal vinculado al uso de los animales.¹⁶

CONSIDERACIONES FINALES

El conocimiento y cumplimiento de los principios bioéticos que rigen la conducta de los seres humanos, su relación con el medio ambiente y las ramas del conocimiento, permite brindar un abordaje generalizador y un enfrentamiento abarcador de aspectos trascendentales de la investigación con animales: relación entre humanos y animales, bioética animal, dilemas bioéticos de la experimentación en animales, principios éticos universales, las 3 R, comités de ética, relación entre bienestar animal y bioética, medidas que contribuyen a asegurar el bienestar, condiciones de cuidado de los animales experimentales,

la selección de los biomodelos y su relación con el bienestar animal, manejo del dolor, eutanasia, investigación en primates no humanos, métodos alternativos y regulaciones en la investigación con animales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy N. The use of animal as models: ethical considerations. *Int J Stroke*. 2012;7(5):440-2.

2. Nobis N. The harmful, nontherapeutic use of animals in research is morally wrong. *Am J Med Sci*. 2011;342(4):297-304.

3. Ringach DL. The use of nonhuman animals in biomedical research. *Am J Med Sci*. 2011;342(4):305-13.

4. Miziara ID, de Matos Magalhães AT, d'Aparecida Santos M, Ferreira Gomes É, de Oliveira RA. Ética da pesquisa em modelos animais. *Braz. j. otorhinolaryngol*. [Internet]. 2012 [citado 12 feb 2014];78(2). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942012000200020&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

5. Marks J. Animal abolitionism meets moral abolitionism: cutting the gordian knot of applied ethics. *J Bioeth Inq*. 2013;10(4):445-55.

6. Johnson J. Vulnerable subjects? The case of nonhuman animals in experimentation. *J Bioeth Inq*. 2013;10(4):497-504.

7. Dothel G, Vasina V, Barbara G, De Ponti F. Animal models of chemically induced intestinal inflammation: predictivity and ethical issues. *Pharmacol Ther*. 2013;139(1):71-86.

8. Daly SC, Wilson NA, Rinewalt DE, Bines SD, Luu MB, Myers JA. A Subjective Assessment of Medical Student Perceptions on Animal Models in Medical Education. *J Surg Educ*. 2014;71(1):61-4.

9. Rice ASC, Morland R, Huang W, Currie GL, Sena ES, Macleod MR. Transparency in the reporting of in vivo pre-clinical pain research: The relevance and implications of the ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) guidelines. *Scandinavian Journal of Pain* 2013;4(2):58-62.

10. Garcés Giraldo LF, Giraldo Zuluaga C. Bioética en la experimentación científica con animales: cuestión de reglamentación o de actitud humana. *Rev. Lasallista Investig*. [Internet]. 2012 [citado 12 feb 2014];9(1). Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S179444492012000100016&script=sci_arttext

11. Buller T. *Animal Minds and Neuroimaging*. *Camb Q Healthc Ethics*. 2014;23(2):173-81.

12. Drozdowska A, Drozdowski P, Szczepanowski Z, Zachara M, Rams P, 'Slusarczyk K. Physician facing ethical issues of biomedical experiments. *Polish annals of medicine* 2012;19(2):148-52.

13. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*. 2012;483(7391):531-3.

14. Barrios EE, Espinoza M, Leal U, N Ruiz, Pinto V, Jurado B. Bioética y el empleo de animales de experimentación en investigación. *Salus* [Internet]. 2011 [citado 12 feb 2014];15(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382011000200009&lng=es&nrm=iso

15. Galvizu Díaz K, Villar Badía Y, Plasencia Pérez M. Algunas consideraciones bioéticas en la experimentación en animales, seres humanos y trasplanteología. *Rev Hum Med* [Internet]. 2011 [citado 12 feb 2014];11(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-81202011000300001&script=sci_arttext

16. Cuesta Brey L, Sánchez Rodríguez K. Aspectos éticos de la experimentación con animales. *Bioética* [Internet]. 2007 [citado 12 feb 2014]; mayo-agosto. Disponible en: <http://www.cbioetica.org/revista/72/722527.pdf>

17. Sikes RS, Paul E. Fundamental Differences between Wildlife and Biomedical Research. *ILAR J*. 2013;54(1):5-13.

18. Webster J, Bollen P, Grimm H, Jennings M. Ethical implications of using the minipig in regulatory toxicology studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2010;62(3):160-6.

19. Bordello Masson IF, Schiavinato Baldan C, Reimberg Ramalho V, Esteves Junior I, Fagioli Masson D, de Oliveira Peixoto B, et al. Conhecimento e envolvimento de graduandos em fisioterapia acerca dos preceitos éticos da experimentação animal. *Rev. Bioét*. [Internet]. 2013 [citado 12 feb 2014];21(1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422013000100016&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

20. Greek R, Greek J. Is the use of sentient animals in basic research justifiable? *Philos Ethics Humanit Med*. 2010;5:14.

21. Wahlberg A, Rehmann-Sutter C, Sleeboom-Faulkner M, Lu G, Döring O, Cong Y. From global bioethics to ethical governance of biomedical research collaborations. *Soc Sci Med.* 2013;98:293-300.
22. Drozdowska A, Drozdowski P, Szczepanowski Z, Zachara M, Rams P, Ślusarczyk K. Ethical aspects of biomedical research in the context of progress in medicine. *Polish Annals of Medicine.* 2012;19(2):153-7.
23. Ramalli EL, Ho W, Alves M, Rocha EM. Progress in animal experimentation ethics. A case study from a Brazilian medical school and from the international medical literature. *Acta Cir. Bras.* [Internet]. 2012 [citado 12 feb 2014];27(9). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502012000900012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
24. Concepción Alfonso ÁR, de la Peña Pino R, García Capote J. Acercamiento al accionar ético-moral del científico que trabaja con animales de experimentación. *Acta bioeth.* 2007;13(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S1726-569X2007000100002&script=sci_arttext
25. Whithama JC, Wielebnowski N. New directions for zoo animal welfare science. *Applied Animal Behaviour Science.* 2013;147(3-4):247-60.
26. Miranda de la Lama GC, Sepúlveda WS, Villarroel M, María GA. Attitudes of meat retailers to animal welfare in Spain. *Meat Science.* 2013;95:569-75.
27. Heleski CR, Anthony R. Science alone is not always enough: The importance of ethical assessment for a more comprehensive view of equine welfare. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research.* 2012;7(3):169-78.
28. Caulfield MP, Cambridge H, Foster SF, McGreevy PD. Heat stress: A major contributor to poor animal welfare associated with long-haul live export voyages. *Vet J.* 2014;199(2):223-8.
29. Ohl F, van der Staay FJ. Animal welfare: At the interface between science and society. *Vet J.* 2012;192(1):13-9.
30. Jorqui-Azofra M, Romeo-Casabona CM. Some Ethical Aspects of Xenotransplantation in Light of the Proposed European Directive on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2122-5.
31. Rodríguez Yunta E. Desafíos éticos de la investigación con animales, manipulación genética. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(4):535-40.
32. Baldrick P. Juvenile animal testing in drug development--is it useful? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;57(2-3):291-9.
33. Shriver AJ. The Asymmetrical Contributions of Pleasure and Pain to Animal Welfare. *Camb Q Healthc Ethics.* 2014;23(2):152-62.
34. Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.002>
35. Blanes Damy S, Souza Camargo R, Chammas R, Poli de Figueiredo LF. Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2010 [citado 12 feb 2014];56(1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000100024
36. Wadman M. Animal rights: Chimpanzee research on trial. *Nature.* 2011;474:268-71. doi:10.1038/474268a
37. Fenton A. Can a chimp say "No"? *Camb Q Healthc Ethics.* 2014;23(2):130-9.
38. Beauchamp TL, Ferdowsian HR, Gluck JP. Where are we in the justification of research involving chimpanzees? *Kennedy Inst Ethics J.* 2012;22(3):211-42.
39. Morimura N, Idani G, Matsuzawa T. The first chimpanzee sanctuary in Japan: an attempt to care for the "surplus" of biomedical research. *Am J Primatol.* 2011;73(3):226-32.
40. Galbiati V, Mitjans M, Corsini E. Present and future of in vitro immunotoxicology in drug development. *J Immunotoxicol.* 2010;7(4):255-67.
41. Kehinde EO. They see a rat, we seek a cure for diseases: the current status of animal experimentation in medical practice. *Med Princ Pract.* 2013;22(1):52-61.
42. Adler S, Basketter D, Creton S, Pelkonen O, van Benthem J, Zuang V, et al. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010. *Arch Toxicol.* 2011;85(5):367-485.
43. Ling Ong S, Gravante G, Metcalfe MS, Dennison AR. History, ethics, advantages and limitations of experimental models for hepatic ablation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(2):147-54.

44. Valdés SM, Álvarez ÁL, del Barrio G. Los modelos animales en la evaluación preclínica de antivirales contra los virus del herpes simple. *Rev Salud Anim.* 2009;31(2):86-92.
45. Dahiya P, Ogden BE. Animal ethics in SIRS research. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2:5-10.
46. Röcklinsberg H, Gamborg C, Gjerris M. A case for integrity: gains from including more than animal welfare in animal ethics committee deliberations. *Lab Anim.* 2014;48(1):61-71. doi: 10.1177/0023677213514220
47. Soo Han J, Hyang Lee G. Laboratory Animal Welfare and the Three Rs in Korea. *Altern Lab Anim.* 2013;41(4):45-7.
48. Mohr B. The Current Status of Laboratory Animal Ethics in South Africa. *Altern Lab Anim.* 2013;41(4):48-51.
49. Sankar P, Kandasamy K. The Three Rs in India. *Altern Lab Anim.* 2013;41(4):42-4.
50. Nyika A. Animal research ethics in Africa: an overview. *Acta Trop.* 2009;112(1):S48-52.
51. Victoria Amador MC, Morón Rodríguez FJ. Bioética en experimentación animal para validar usos de plantas medicinales en el Laboratorio Central de Farmacología. *Rev Cubana Plant Med [Internet].* 2010 [citado 2 feb 2014];15(3). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/pla/vol_15_3_10/pla08310.htm

Recibido: 2014-03-03

Aprobado: 2014-06-21