

Investigación preclínica en animales. Pautas actuales

Preclinical animal research. Current guidelines

Publicado: 21 de agosto de 2024

Carola Bettina Bozal,^a Carlos Andrés Bárcenas^b

^a Profesora Adjunta, Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^b Técnico Bioterista. Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El uso de animales en experimentación científica está regulado por normativas diseñadas para garantizar la ética y el bienestar de los animales. A nivel mundial las regulaciones varían, pero muchos países como Argentina adoptan directrices establecidas por organizaciones internacionales como la Oficina de Protección de los Derechos de los Animales, EE.UU. (*Animal Welfare Office*) y el Instituto Nacional de Salud, EE.UU. (*National Institute of Health*). Los protocolos que se elaboran teniendo en cuenta las recomendaciones de

estas entidades deben ser revisados por comités de ética para asegurarse que se cumplan con los estándares internacionales. En resumen, las pautas actuales buscan equilibrar el avance científico con la ética, asegurando que el uso de animales en investigación sea racional, humanitario y respetando el bienestar animal.

Palabras clave: Animales de experimentación, bienestar animal, ética, investigación preclínica.

Abstract

The use of animals in scientific experiments is regulated by guidelines designed to ensure ethics and welfare of animals. Regulations vary around the world, but many countries, such as Argentina, follow guidelines established by international organizations such as the US Office of Animal Welfare and the US National Institutes of Health. Protocols developed using the recommendations of these entities must be reviewed

by ethics committees to ensure that they follow international standards. In summary, the current guidelines seek to strike a balance between scientific progress and ethics, ensuring that the use of animals in research is rational, humane and respects animal welfare.

Key words: Animal welfare, ethics, experimental animals, preclinical research.

Los estudios de fase preclínica en animales han sido esenciales para el progreso humano a lo largo de los años y, especialmente en la investigación en el área de las ciencias biomédicas, son imprescindibles. Gracias a ellos, la ciencia ha podido descifrar innumerables mecanismos biológicos relacionados a diversas enfermedades, como así también, a sus tratamientos. Sin embargo, al observar su ubicación en el modelo de pirámide de la evidencia, equivocadamente se podría llegar a la conclusión de que por estar en la base estos estudios “carecen de validez científica”, “son poco confiables” o “no son extrapolables”. Por el contrario, los ensayos preclínicos constituyen la base científica en la que se sustentan los ensayos clínicos en humanos. Cuando se desarro-

lla un nuevo compuesto, fármaco o tratamiento, éstos no se prueban directamente en humanos. Primero se estudian sus efectos y posible toxicidad en estudios *in vitro* y luego se pasa a una fase de prueba *in vivo* en animales. La importancia de estos ensayos radica en que muchos nuevos fármacos y potenciales tratamientos prometedores se desmoronan al ser estudiados en ensayos preclínicos. Esto ocurre ya sea porque no muestran eficacia, no llegan al tejido en el que deberían actuar, no son seguros o resultan tóxicos.

Una gran duda que se plantean inicialmente los investigadores es qué tan similares pueden ser los modelos animales a los humanos. Aunque cada modelo animal difiere del humano en varios aspectos anatómicos y fisiológicos, existen muchas similitu-



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

des en cuanto a los procesos biológicos que los rigen. La homología genética que existe entre animales permite preliminarmente extrapolar los resultados de una especie a otra. De hecho, el humano comparte el 99% de su genoma con el ratón. Lo importante es conocer las diferencias del modelo animal elegido para tenerlas en consideración al elaborar el diseño del estudio, especialmente el ciclo vital de cada especie y los tiempos de cada proceso biológico. También es necesario evaluar las condiciones de trabajo, los espacios requeridos y los costos de mantenimiento de esos animales. Los modelos animales como el cerdo ofrecen una valiosa oportunidad para la formación quirúrgica y el desarrollo de dispositivos. Los roedores son excelentes modelos para la reproducción de enfermedades como la diabetes, la insuficiencia renal, entre muchas otras. También son el modelo de elección cuando se estudia la modificación genética dirigida. En ratones son ampliamente utilizados los modelos *knockout*, en los que se inactiva un gen determinado del genoma para estudiar cómo la pérdida de función de ese gen altera la fisiología del animal. Otra ventaja de emplear modelos animales es la posibilidad de trabajar con líneas *inbred* y *outbred* (consanguíneas y no consanguíneas) cuando se busca homogeneidad o variabilidad genética.

Con el paso de los años, la experimentación en animales está siendo más restrictiva, y la comunidad científica muestra mayor preocupación por el uso responsable de animales en investigación. Se promueve la implementación y regulación de buenas prácticas que contemplen el bienestar animal y respeten los principios de las denominadas 3Rs¹: Reemplazo, Reducción y Refinamiento. El reemplazo se refiere a la adopción, en lo posible, de métodos que sustituyan la necesidad de usar animales; la reducción es la utilización del menor número de animales para la comprobación de los objetivos de estudio y, el refinamiento es la optimización de las técnicas con el fin de disminuir el sufrimiento de los animales desde su nacimiento hasta su muerte.

Desde hace décadas se debate sobre la ética de los ensayos con animales. Las leyes y normativas que rigen estos estudios son cada vez más estrictas, y necesariamente se debe tener especial responsabilidad por el bienestar animal. El bienestar animal incluye aspectos como el alojamiento, la nutrición, la socialización y el enriquecimiento ambiental, hasta la forma en la que se realizará la eutanasia, ya que debe realizarse de forma humanitaria y ética, minimizando el dolor y la angustia del animal.

Existen varios pasos previos que los investigado-

res deben realizar antes de iniciar un ensayo *in vivo* en animales. Lo primero es llevar a cabo una exhaustiva revisión de la bibliografía científica disponible para identificar el mejor modelo animal a utilizar en la investigación propuesta y, además, asegurarse de que no se haya hecho ya un estudio similar. A continuación, se debe desarrollar el diseño experimental del estudio determinando el número de animales necesarios y un detallado calendario de los procedimientos que se realizarán con ellos. Determinar el tamaño de la muestra del estudio es crucial en la fase de planificación, una muestra excesivamente grande puede resultar en el uso innecesario de animales, mientras que una muestra muy pequeña puede carecer de la sensibilidad necesaria para detectar efectos biológicos importantes. El tamaño de la muestra de un estudio exploratorio preliminar será menor que el de un estudio confirmatorio de comprobación de hipótesis. Luego de elaborado el diseño, se debe confeccionar un protocolo con la descripción detallada de los cuidados del animal previo, durante y después de realizados los procedimientos. Estos protocolos deben ser evaluados para su aprobación desde el punto de vista ético antes de iniciarse los experimentos, y se requiere el cumplimiento de las normativas y recomendaciones internacionales expresadas en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, auspiciada por el NIH (*National Institute of Health, USA*), cuya 8^{va} edición fue publicada por *National Academy Press* en 2011.²

En Argentina, si bien no existe una legislación nacional específica referente al uso de animales de laboratorio, corresponde aplicar la Ley 14346 sobre la Protección de los Animales sancionada por el Congreso de la Nación, en la cual se solicita que los proyectos que involucran el uso de animales de experimentación cuenten con protocolos aprobados por una Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL), perteneciente al ámbito institucional donde se realizarán los trabajos de investigación. Estos comités tienen entre sus funciones la de revisar y aprobar los protocolos de investigación preclínica propuestos y determinar si se ajustan a las directrices establecidas.

Luego de la puesta en marcha del protocolo y de haber arribado a los resultados de la investigación, éstos deben ser publicados en revistas científicas. Las revistas científicas requieren que, además de establecer que se siguieron las normas y recomendaciones internacionales expresadas en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, se presente un detalle pormenorizado y transparente sobre el diseño

experimental y los procedimientos en los animales que permitan evaluar su rigor metodológico y que faciliten que cualquier otro investigador pueda reproducirlo. Sin embargo, a menudo las publicaciones científicas carecen de información clave y esto sigue siendo una deficiencia de muchos estudios de investigación con animales. Para mejorar este aspecto, un grupo de expertos elaboró en el año 2010 las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) para mejorar los diseños, análisis y publicación de la investigación con animales.³ En el año 2020 se publicó una actualización de la guía ARRIVE, la cual fue republicada y respaldada por una gran cantidad de prestigiosas revistas de investigación, sociedades científicas y por los principales organismos internacionales de financiación.⁴

Cada año se utilizan millones de animales de experimentación en todo el mundo. Sin embargo, es importante conocer los cambios significativos en la investigación científica de las últimas décadas, desde la implementación de las reglamentaciones internacionales hasta la creación de los comités institucionales de vigilancia. Hoy en día, y de cara al futuro, el desafío radica en promover desde las instituciones la conducción responsable y ética de los procedimientos experimentales que utilicen animales de experimentación. Aunque cada vez son más los métodos alternativos de reemplazo del uso de animales de experimentación, en muchos casos su empleo sigue siendo necesario. Es responsabilidad de los profesionales de la investigación procurar su uso responsable, racional y basado en los más altos estándares de bienestar animal.

Identificadores ORCID

CBB  0000-0002-5521-9291

CAB  0009-0006-5728-3189

Referencias

1. Russell WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. 1959[citado el 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://caat.jhsph.edu/the-principles-of-humane-experimental-technique/>
2. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals: 8th ed, Washington DC, National Academies Press, 2011. <https://doi.org/10.17226/12910>
3. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010;8:e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
4. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, *et al*. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2020;18:e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

Cómo citar este artículo

Bozal CB, Bárcenas CA. Investigación preclínica en animales. Pautas actuales. *Rev Asoc Odontol Argent* 2024;112:e1120801

<https://doi.org/10.52979/raoa.1120801.1284>

Contacto:

CAROLA B. BOZAL

carola.bozal@odontologia.uba.ar