

Más allá de lo visible en el uso de animales para fines biomédicos

Patricia Frías Álvarez^{1*} y Gustavo Ortiz Millán¹

¹ Instituto de Investigaciones Filosóficas, Universidad Nacional Autónoma de México

* Dirección para correspondencia: patricia.frias@filosoficas.unam.mx

Hoy en día, gracias a los avances tecnocientíficos en el área biomédica y farmacológica, es posible realizar diagnósticos certeros de una forma más rápida, tratar exitosamente enfermedades tanto en humanos como en la medicina veterinaria, realizar procedimientos quirúrgicos complejos y terapias génicas. El uso de animales con fines biomédicos ha sido decisivo en varios de estos avances médicos, como antibióticos, trasplantes, prótesis, uso de la insulina, vacunas y fármacos contra el cáncer. Lo que ha contribuido de manera sustancial a mejorar la calidad de vida de las personas y, en algunos casos, de los animales. Sin embargo, detrás de estos beneficios, primordialmente para la salud humana, se encuentra el sometimiento de los animales a la experimentación. El uso de animales con fines biomédicos o farmacéuticos es considerado uno de los ámbitos de explotación animal más complejos, debido a la enorme contribución del uso de animales en el área de la salud, además de la polémica pública sobre su uso y la persistente inquietud por el uso de animales por parte de varios investigadores del área biomédica y farmacéutica (Téllez-Ballesteros y Vanda-Cantón, 2020).

Experimentación que se siente

Desde una perspectiva mundial histórica, el uso de animales en experimentación biomédica y farmacológica se remonta a hace aproximadamente 87 años. En 1937, en Estados Unidos, la compañía farmacéutica S. E. Massengill desarrolló el “Elixir Sulfanilamida”. Este antimicrobiano, presentado en forma oral, contenía sulfanilamida (10 %), dietilenglicol (72 %), agua (16 %) y un pequeño porcentaje de saborizante. El dietilenglicol usado como excipiente en el elixir, es altamente tóxico en humanos; sin embargo, los farmacéuticos responsables no eran conscientes de ello. La intoxicación causada por este fármaco provocó la muerte a más de un centenar de personas. Como resultado, en 1938, el Congreso estadounidense instauró la obligación de realizar pruebas de toxicología en animales, antes de la comercialización de medicamentos. Posteriormente, en la Declaración de Helsinki —que es el documento más importante en materia de protección y regulación ética de la investigación en seres humanos— se estipula que la investigación en seres humanos puede y debe apoyarse en experimentos realizados en animales. Actualmente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) requiere que se realicen exámenes preclínicos para cualquier fármaco nuevo antes de que se inicien los ensayos clínicos en humanos, esto con el fin de examinar la actividad farmacológica y toxicidad aguda en animales (Van Norman, 2019). Con respecto a México, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

estipula que la investigación que se realice en seres humanos se fundamentará en la experimentación previa en animales.

Diversas investigaciones en el área de las neurociencias han demostrado la sintiencia animal, entendida como la capacidad que posee un animal de sentir y experimentar estados afectivos positivos y negativos que van desde la alegría y el placer, hasta el miedo y el dolor (Browning y Veit, 2022). Por tal motivo, el uso de animales en procesos experimentales implica responsabilidades éticas que precisan considerar de manera integral tanto su salud física como su bienestar emocional (Téllez-Ballesteros y Vanda-Cantón, 2020). La gran mayoría de los animales sometidos a los procesos de investigación terminan siendo sacrificados como parte de la rutina experimental. Con el fin de llevar a cabo los procedimientos experimentales es necesario el uso de células, tejidos, órganos o el cuerpo completo del animal, por lo que es necesario matarlo (Téllez-Ballesteros y Vanda-Cantón, 2020).

Del laboratorio a tus manos

La investigación y desarrollo de un fármaco nuevo es un proceso largo y sumamente costoso. En una revisión sistematizada de literatura, Schlender y colaboradores (2021) encontraron que el tiempo de desarrollo de un nuevo medicamento varía según el área terapéutica. Se estima que el periodo de investigación y desarrollo de un medicamento osciló entre 5.2 años en analgésicos, 9.7 años en neurofármacos

y 11.5 años en oncología. Asimismo, el costo promedio de la investigación y el desarrollo de un medicamento es heterogéneo y varía según el área terapéutica, siendo los medicamentos contra el cáncer los más costosos. Se estima que, en los últimos seis años, la inversión previa al lanzamiento de un nuevo medicamento osciló entre 161 millones y 4.54 mil millones de dólares americanos. La investigación biomédica engloba a la investigación preclínica y clínica; estas últimas son fundamentales en el desarrollo de nuevos fármacos.

Con el fin de comprender un poco más cómo es que llega a nuestras manos un medicamento, describiremos a continuación, de manera breve y según lo planteado por Zurita-Cruz y sus colaboradores (2019), las fases de desarrollo para la obtención de un fármaco nuevo. Primeramente, se identifica y valida la sustancia que tiene todo el potencial para neutralizar la enfermedad. En esta fase se incluyen ensayos tanto *in vitro* (órganos y tejidos aislados) como *in vivo* (con modelos animales). El tiempo promedio de duración en esta fase es de 2 a 5 años.

Posteriormente, se encuentra la fase preclínica; es en esta fase donde los resultados experimentales de la eficacia y tolerancia del nuevo tratamiento realizados en modelos animales sustentarán la posterior investigación del fármaco en humanos. El nuevo compuesto es ensayado extensivamente en laboratorio tanto con modelos *in vitro* como *in vivo*. Los experimentos que son realizados en modelos animales examinan la toxicología, la seguridad del nuevo fármaco a dosis equivalentes que pueden ser usadas en humanos, los mecanismos de acción del fármaco, posible relación con dosis y respuesta clínica, la absorción, distribución,

metabolismo y excreción del fármaco y sus posibles interacciones con otros medicamentos. La duración de esta fase es de 1 a 5 años. Más adelante, con los resultados de la fase preclínica se da inicio a los ensayos clínicos en humanos, los cuales constan de cuatro fases y pueden tomar un periodo de 5 a 7 años. La Fase I busca saber si el medicamento es seguro en personas sanas. La Fase II tiene como objetivo evaluar la eficacia del producto en pacientes. Mientras que la Fase III busca comparar si el fármaco nuevo es mejor o similar a los tratamientos ya existentes. Es en la Fase IV (también conocida como farmacovigilancia o de estudios poscomercialización) donde los datos obtenidos de las anteriores fases son remitidos a las autoridades sanitarias para su autorización y su regulación comercial. Se vigilan los efectos hasta el momento desconocidos (benéficos o adversos) del fármaco a largo plazo y en un número mayor de pacientes, así como su impacto en patologías excluidas previamente, interacciones con otros fármacos y diferentes formas de dosificación.

Limitaciones en la experimentación con modelos animales

Desde hace un tiempo, existe un debate polémico acerca de los modelos animales usados en la investigación preclínica. Los modelos animales han sido fuertemente cuestionados y criticados por su capacidad para predecir en humanos la toxicidad (efectos nocivos de un medicamento), seguridad (detección, evaluación y prevención de efectos secundarios) y eficacia (capacidad de estabilizar, mejorar o

reducir la enfermedad) de los nuevos fármacos. Los críticos cuestionan el uso de modelos animales debido a los numerosos fracasos reportados en la acción de los medicamentos nuevos. En este sentido, Keen (2019) refiere que aproximadamente el 88 % de los experimentos preclínicos realizados con modelos animales no son válidos; esto es, el nuevo fármaco es ineficiente clínicamente y/o es tóxico en humanos. Esto ha ocasionado la muerte sin sentido de miles de animales y pérdidas monetarias significativas.

Asimismo, Keen (2019) menciona que los nuevos compuestos fallan porque son ineficaces o tóxicos en humanos. Los nuevos compuestos pueden ser seguros en animales de laboratorio, pero ser tóxicos en los humanos y viceversa. El medicamento para la artritis Vioxx (rofecoxib) pasó la prueba de seguridad en 6 diferentes modelos animales, entre los que se incluían a los monos verdes africanos. Sin embargo, tuvo que ser retirado del mercado por cuestiones de seguridad al aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y ocasionar la muerte de aproximadamente 60,000 personas. Por el contrario, algunos compuestos pueden ser tóxicos en animales y ser seguros en humanos. La aspirina fue patentada en 1900, época en la que aún no eran obligatorias las pruebas de seguridad en animales. Posteriormente, al ser evaluada, se encontró que la aspirina produce malformaciones embrionarias en gatos, perros, ratones, ratas, conejos y monos. Con los resultados obtenidos *a posteriori*, la aspirina posiblemente no sería aprobada para su comercialización hoy en día.

Solo uno de cada diez estudios realizados con animales da lugar al uso en pacientes, lo cual ha llevado a los expertos a investigar las razones. Se concluyó que es el resultado de dos componentes principales que se encuentran estrechamente interrelacionados. El primero corresponde a las diferencias inherentes entre los seres humanos y animales (validez de modelos animales o la capacidad del animal de replicar la condición y los aspectos de una enfermedad humana), mientras que el segundo se relaciona con prácticas experimentales deficientes (estudios preclínicos mal diseñados, que derivan en ensayos clínicos fallidos) (Keen, 2019).

¿Qué tanto nos parecemos, mucho, poco o nada?

Existe una contradicción moral que se utiliza para justificar el uso de animales en procedimientos de experimentación biomédica (Téllez-Ballesteros y Vanda-Cantón, 2020). Por un lado, se insiste en la similitud que existe entre animales y humanos para justificar su uso en experimentación; pero, al mismo tiempo, se ignoran sus intereses, como no resultar perjudicados y vivir con bienestar, tratándolos como objetos de experimentación y material biológico desechable (Téllez-Ballesteros y Vanda-Cantón, 2020).

Las enfermedades humanas son inducidas artificialmente a modelos animales, muchas de las cuales no se presentan naturalmente en ellos. A un animal sano se le puede generar una enfermedad humana a través de la administración de

sustancias, por medio de intervenciones quirúrgicas y/o de la manipulación genética. Por ejemplo, como explica De Jesús-Monge (2015), para realizar estudios de cáncer en ratones comúnmente se utilizan tres modelos: inducción química, xenoinjertos (introducción de injertos desconocidos) y animales genéticamente diseñados. En el primero, los ratones son inducidos químicamente a sustancias carcinogénicas que pueden ser administradas vía intragástrica, intravenosa, subcutánea e intraperitoneal. En la inserción de células humanas tumorales de cáncer en ratones, primeramente, se extraen células tumorales de un paciente humano; posteriormente, se realiza una cirugía a un ratón inmunodeprimido con el fin de implantar el tumor y dejar que este se extienda. Por último, los modelos genéticamente modificados se logran a través de la ingeniería genética y tecnología de manipulación embrionaria al inyectar ADN de genes mutantes que causan cáncer a óvulos ya fecundados de ratones.

También existen las malas prácticas experimentales

La investigación preclínica que es realizada por la academia, por el gobierno y compañías privadas, da a conocer sus resultados a través de la publicación de artículos científicos. Ahora bien, la comunidad científica está enfrentando una crisis de reproducibilidad de sus investigaciones. Se habla de reproducibilidad cuando se confirman los resultados obtenidos en un estudio previo, al obtener resultados equivalentes en condiciones similares. La investigación preclínica, que en su

mayoría utiliza animales, es actualmente una de las áreas más susceptibles a los problemas de reproducibilidad. Una investigación centrada en confirmar los hallazgos de 53 publicaciones de experimentación preclínica, enfocada en el campo del cáncer, mostró que únicamente 6 (11 %) de los estudios fueron reproducibles (Keen, 2019). Entre los factores que están causando esta crisis se encuentran: una mala supervisión, análisis estadísticos deficientes, diseños débiles de investigación y la ausencia de información imprescindible (Rodrigo-Calduch, 2021). Sorprendentemente, se ha observado que el 60 % de las publicaciones tiene deficiencia de información relacionada con el uso de animales, entre las que se incluyen: el número total de animales usados, el grupo experimental al que fueron asignados (control vs. tratamiento), características propias de la especie, y cómo fueron alojados y manipulados (Rodrigo-Calduch, 2021). Sogi (2023) menciona el término *research waste*, o despilfarro en la investigación, que se refiere a los resultados de investigaciones de baja calidad, con escasa utilidad para los responsables de políticas sanitarias y médicos. Este despilfarro se genera debido a errores acumulados a lo largo de las distintas fases del proceso de investigación: más del 50 % de la investigación biomédica realizada no se publica, más del 50 % presenta fallos de diseño que podrían haberse corregido o eran evitables, y más del 50 % no puede utilizarse, se reporta de manera incompleta o ambas cosas (Sogi, 2023). Desde una perspectiva financiera se estima que alrededor del 15 % de la inversión en investigación alcanza su aprovechamiento máximo, mientras que el resto se ve afectado por errores corregibles, lo que evidencia oportunidades

significativas para optimizar el uso de los recursos de manera más eficiente (Sogi, 2023).

Además, quienes realizan las investigaciones no quieren publicar los hallazgos negativos encontrados y las revistas prefieren publicar artículos que contengan descubrimientos significativos y novedosos. En consecuencia, muchos resultados de los experimentos no son publicados, conduciendo a que exista un sesgo en las publicaciones y en el conocimiento disponible en el área. Publicar únicamente resultados positivos (por ejemplo: el tratamiento X ayuda a una patología) y no los resultados negativos (el tratamiento X no ayuda a una patología), provoca una predisposición del éxito de los tratamientos hasta en un 30 %, lo cual puede afectar las decisiones clínicas. Además, no contemplar los resultados negativos puede llevar a la duplicación innecesaria de experimentos que dañan a los animales, ser un gasto innecesario de recursos y obstruir el progreso de la investigación (Keen, 2019; Rodrigo-Calduch, 2021).

Acciones para enfrentar los desafíos en la experimentación

Como una forma de afrontar los inconvenientes observados en la experimentación animal, se han puesto en práctica varias medidas para mejorar las metodologías existentes, la calidad de la investigación y, sobre todo, vigilar el bienestar de los animales usados en experimentación. La estrategia conocida como las Tres Erres ("3Rs") –Reducción, Refinamiento y Reemplazo– es el principio rector para el uso

ético de los animales (Doke y Dhawale, 2015). La Reducción se refiere a los métodos que ayudan a reducir el número de animales usados. El Refinamiento hace referencia a los métodos que mejoren el bienestar animal. Mientras que el Reemplazo es entendido como la aplicación de métodos que sustituyen o evitan el uso de animales. Para implementar esta estrategia, se estudian y usan diferentes métodos alternativos, que son significativamente más rápidos y menos costosos. Entre estos se encuentran los cultivos celulares y de tejidos humanos, los modelos de computadora para realizar simulaciones, el uso de inteligencia artificial, así como los órganos en chips (Doke y Dhawale, 2015).

Legislación y normatividad enfocada en animales de laboratorio

Las leyes y regulaciones tomadas para el uso y cuidado de animales de laboratorio varían entre países. Con respecto a México, se ha realizado un esfuerzo para la vigilancia en la experimentación animal. La Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, publicada en el DOF en el 2001 por la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER), regula los puntos éticos y técnicos más importantes para el cuidado y uso de animales de laboratorio, exigiendo que las instituciones cuenten con un Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL). Sin embargo, pese a los esfuerzos nacionales, es necesaria la actualización de la normativa con el fin de abordar los vacíos regulatorios y la aplicación de la

legislación actual, ya que se ha estimado que únicamente el 54 % de las instituciones nacionales que usan animales con fines científicos tienen CICUAL.

En tanto la experimentación con animales continúe, esta debe seguir siendo sometida a una evaluación crítica permanente, además de que se deben seguir implementando medidas para mejorar las metodologías existentes, la calidad de la investigación y, principalmente, vigilar el bienestar de los animales usados en experimentación.

Referencias

Browning H y Veit W (2022). The sentience shift in animal research. *The New Bioethics* 28:299-314.

De Jesús-Monge WE (2015). El ratón como base de modelos de cáncer humano: una valiosa herramienta en la investigación oncológica. *Galenus* 17:1-4.

Doke SK and Dhawale SC (2015). Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 23:223-229.

Keen J (2019). Wasted money in United States biomedical and agricultural animal research. In Herrmann K and Jayne K (Eds.), *Animal Experimentation: Working Towards a Paradigm Change* (pp. 244-272). Brill, Netherlands.

Rodrigo Calduch T (2021). El sesgo de publicación y la no reproducibilidad en el balance ético de los proyectos de investigación con animales. *Revista de Bioética y Derecho* 51:61-79.

Sogi GM (2023). Research waste. *Contemporary Clinical Dentistry* 14:179.

Schlender *et al.* (2021). How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics* 39:1243-1269.

Téllez Ballesteros E y Vanda Cantón B (2020). Cuestionamientos éticos a la generación de conocimiento en la investigación biomédica con animales no humanos. *Revista de Bioética y Derecho* 49:173-189.

Van Norman GA (2019). Limitations of animal studies for predicting toxicity in clinical trials: is it time to rethink our current approach?. *JACC: Basic to Translational Science* 4:845-854.

Zurita-Cruz *et al.* (2019). De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. *Revista alergia México* 66:246-253.

Manuscrito aceptado