

REGULACIÓN DEL USO Y CUIDADO DE ANIMALES EN INVESTIGACIÓN



X TALLER DE BIOÉTICA ORGANIZADO
POR EL COMITÉ ASESOR DE BIOÉTICA

Fondecyt de CONICYT
Diciembre 2014



CONICYT
Ministerio de
Educación

Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica, CONICYT

Moneda 1375, Santiago Centro

Teléfono (56) 22 365 44 00

Realización

Programa Fondecyt de CONICYT

Edición

Área de Comunicaciones de CONICYT

ISBN: 978-956-7524-22-8

Derechos Reservados

Santiago, diciembre 2015

Impreso en Chile

“REGULACIÓN DEL USO Y CUIDADO DE ANIMALES EN INVESTIGACIÓN”

X Taller de Bioética organizado por el Comité Asesor de Bioética Fondecyt de CONICYT

Diciembre 2014

NÓMINA DE PARTICIPANTES

EMILIO HERRERA VIDELA

Médico Veterinario, Ph.D. en Ciencias Biomédicas.

Profesor Asociado, Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Director del Laboratorio de Función y Reactividad Vascular, Programa de Fisiopatología, ICBM.

Subdirector de Postgrado, ICBM.

Consejero Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina.

Presidente del Comité de Bioética sobre Investigación en Animales, Facultad de Medicina.

Encargado implementación Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (CICUA), Universidad de Chile.

MARÍA JOSÉ UBILLA CARVAJAL

Médico Veterinario, Magíster en Etología Clínica y Bienestar Animal, Ph.D. (c).

Miembro Área Ciencias Animales de Laboratorio y Bienestar Animal, Comité de Ética Institucional, Universidad de Santiago de Chile.

Miembro de la Asociación Chilena en Ciencias de Animales de Laboratorio (ASOCHICAL).

Fundadora y directora de la Asociación de Etología Clínica Veterinaria de Chile- ASECVECH.

Académica de Etología y Bienestar Animal, Universidad Nacional Andrés Bello.

MARCELO GIOVANNI MEZZANO OYARCE

Médico Veterinario.

Jefe del Centro de Producción de Animales de Laboratorio, Instituto de Salud Pública de Chile.

Presidente de la Asociación Chilena en Ciencias de Animales de Laboratorio (ASOCHICAL).

Miembro del Comité de Bioética Animal Ley 20.380.

Miembro del Comité Institucional de Cuidado Animal ISP.

MICAELA RICCA BENZA

Técnico Universitario en Gestión de Bioterios, Magíster en Ciencia y Bienestar de Animales de Laboratorio (c).

Directora de Bioterio, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Miembro del Comité Ético Científico, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Integrante del Comité Asesor de Bioética, Fondecyt de CONICYT.

Vicepresidenta de la Federación de Sociedades Sudamericanas de Ciencias en Animales de Laboratorio (FESSACAL).

Miembro del Directorio de la Asociación Chilena en Ciencias de Animales de Laboratorio (ASOCHICAL).

PÍA OCAMPOS TORO

Médico Veterinario

Encargada del Sistema Integrado de Bioterios, Universidad de Chile.

Directora del Bioterio Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Encargada de implementación Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (CICUA), Universidad de Chile.

RAÚL VILLARROEL SOTO

Profesor Titular, Universidad de Chile

Doctor en Filosofía, Magíster en Bioética.

Investigador del Centro de Estudios de Ética Aplicada, Facultad de Filosofía y Humanidades, Universidad de Chile.

Presidente del Comité de Ética de la Investigación en Ciencias Sociales y Humanidades, Facultad de Filosofía y Humanidades, Universidad de Chile.

Vicepresidente del Comité Asesor de Bioética, Fondecyt de CONICYT.

COMITÉ ASESOR DE BIOÉTICA FONDECYT DE CONICYT 2014

Rodrigo Salinas
Raúl Villarroel
Enrique Díaz
Andres Haye
Miguel O’Ryan
Nina Horwitz
Micaela Ricca

Eugenia Silva, secretaria ejecutiva del Comité Asesor de Bioética.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN

- 1 ANIMALES HUMANOS/ANIMALES NO HUMANOS: ¿SOLO UN ABISMAL PARENTESCO?**
Raúl Villarroel Soto
- 2 REALIDAD DE LOS COMITÉS DE CUIDADO Y USO ANIMAL EN CHILE.**
Emilio Herrera Videla – Pía Ocampos Toro
- 3 PROCESOS DE EVALUACIÓN, APROBACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS EXPERIMENTALES CON ANIMALES.**
Micaela Ricca Benza
- 4 SELECCIÓN Y APLICACIÓN DE ÍNDICES CUANTIFICABLES Y OBJETIVOS DE BIENESTAR ANIMAL.**
María José Ubilla Carvajal
- 5 REGULACIONES Y LEGISLACIÓN SOBRE CUIDADO Y PROTECCIÓN ANIMAL.**
Marcelo Mezzanno Oyarce

PRESENTACIÓN

El Comité Asesor de Bioética del Programa Fondecyt de CONICYT, fue creado en el año 2005, dada la necesidad de resguardar y garantizar que la investigación financiada por este instrumento cumpla con las normas éticas y bioéticas establecidas.

Siguiendo con la tradición anual de realizar un taller para reflexionar sobre aspectos relacionados con temas relevantes en bioética, se presentó su décima edición, a través de la cual se abordaron temas relacionados con la “Regulación del uso y cuidado de animales en investigación”, intentando consolidar lineamientos y afianzar el compromiso moral y legal, velando por causar a los animales utilizados en investigación el menor sufrimiento posible y maximizando su bienestar.

Este libro es el resultado de las ponencias de dicho taller, donde se trataron temas que deben comenzar a primar y a tomarse con la importancia que merecen los animales como sujetos vulnerables en investigación.

La comunidad científica que investiga con seres vivos en Chile debe tomar conciencia del privilegio que significa utilizar animales en el desarrollo de sus investigaciones y debe alinearse y cumplir con normativas y regulaciones bioéticas institucionales, nacionales e internacionales de cuidado y uso animal, que solicitan información acerca del uso de estos seres vivos, del refinamiento de técnicas y del eventual reemplazo por modelos inanimados.

Esperamos que este libro se convierta en material de consulta y contribuya para avanzar en la formación de los comités de bioética institucionales que tienen, entre otras, la misión de velar por el bienestar de los animales que se utilizan bajo el alero de cada institución.

Micaela Ricca

1

ANIMALES HUMANOS/ANIMALES NO HUMANOS: ¿SOLO UN ABISMAL PARENTESCO?

Raúl Villarroel Soto

Al darles la bienvenida a este X Taller de Bioética, organizado por el Comité Asesor de Bioética de Fondecyt de CONICYT, que en esta mañana tengo el honor de representar, quisiera compartir con ustedes -la comunidad de investigadores especialistas en las complejidades del mundo animal no humano- una serie de inquietudes que me embargan desde hace mucho y que dicen relación con ciertos problemas éticos -que ya he abordado en oportunidades anteriores- referidos a la aparente dificultad de discernir con precisión si cuando argumentamos respecto de los animales no humanos lo hacemos verdaderamente en nombre de los animales no humanos, o si lo hacemos solo en el nuestro.

Permítaseme el siguiente prelude filosófico para orientar mi intervención. En su muy conocida "Carta sobre el Humanismo", el gran pensador alemán Martin Heidegger condena al humanismo como una deformación, como un "ismo" más entre otros (Heidegger, 2000). Refuta al humanismo por su carácter metafísico, porque toma lo humano como fundamento último, sin saber cuál es el verdadero fondo de lo humano mismo, cuál es su realidad, cuál es su verdad o su esencia.

La incorrecta definición de lo humano provendría, a su juicio, de su calificación de "animal racional", porque ésta no solo es metafísica sino, además, una determinación que establece una relación de lo humano con la animalidad que, aparte de ser problemática, es también discutible. Heidegger problematiza, en efecto, si acaso la esencia del hombre reside en la dimensión de la animalitas.

Desde aquí dirige toda su estrategia argumental a reforzar la diferencia ontológica que separa al hombre del animal enfatizando ese "apenas pensable y abismal parentesco corporal con el animal". Esta diferencia tiene que ver, para él, con dos aspectos íntimamente relacionados, que se dan en el hombre, pero no en el animal y en el resto de los seres vivos: mientras que las plantas carecen de mundo y el animal es pobre de mundo, el hombre está dotado de mundo. Mientras que el animal y las plantas carecen de lenguaje, el hombre habita en el lenguaje. Heidegger dice que el lenguaje es la casa del ser y que en su morada habita el hombre.

Es interesante esta identificación del lenguaje como "casa del ser", sobre todo porque viene a poner la casa en relación con la diferencia ontológica entre el hombre y el animal. La casa (das haus) no es, en principio, nada más que la habitación del hombre. Como tal, aparece solo como una metáfora neutra, para mostrar el modo en que el lenguaje habita y construye el mundo y aloja al ser. No obstante, ha sido otro filósofo, el también alemán Peter Sloterdijk, quien en un breve pero polémico comentario de esta misma Carta ha llamado la atención sobre la escasa neutralidad de esta metáfora en lo referente a las relaciones entre el hombre y el animal. Pues, como afirma en sus Normas para el Parque Humano: "con el amansamiento del hombre por medio de la casa da comienzo la epopeya de los animales domésticos, cuya vinculación a la casa de los hombres no es sin embargo una cuestión de amansamiento, sino también de adiestramiento y de cría" (Sloterdijk, 1998). La casa, cuyo nombre latino es domus, se aparece entonces como el instrumento por excelencia de domesticación y dominio por parte del dueño (dominus) sobre los animales y sobre el resto de los esclavos,

siervos, mujeres y niños (familia). Pensada, luego, como aparato antropológico de dominio, la casa viene a ser entonces el instrumento de una extraordinaria violencia ejercida por ese dominus en contra de los animales y el resto de los habitantes de ese domus.

Pareciera que aún estamos muy lejos de entender que esa humanitas a partir de la cual justificamos nuestra intervención sobre la animalitas, pasa demasiado cerca del hombre y se establece, más que nada, en virtud del soslayo practicado históricamente respecto de nuestra propia naturaleza, que ocurre por ese "olvido" del phylum particular al que pertenecemos en tanto vivientes. Antroponegación se ha denominado a este rechazo a priori a reconocer características compartidas entre animales humanos y no humanos (De Waal, 2007).

Como alguna vez sostuviera el conocido filósofo animalista estadounidense Tom Regan, el error fundamental de apreciación, en este caso, parece ser del sistema económico mundial, porque permite que veamos a los animales no humanos como recursos, tanto para ser engullidos como quirúrgicamente manipulados o explotados, por simple entretenimiento o, incluso, hasta por el más vil enriquecimiento. Una vez que hemos admitido esta peculiar manera de entenderlos -como recursos- el resto de nuestro comportamiento hacia ellos es tan predecible como reprochable (Regan, 1983).

Para el "sentido común científico" -tal cual lo denominara el filósofo Bernard E. Rollin-, la ciencia es una actividad peculiar que consiste en recopilar datos objetivos, sin incurrir nunca en ningún tipo de pronunciamientos normativos acerca de ellos (Rollin, 2003). Así, para la mentalidad científica, los animales no resultan ser sujetos, sino simplemente objetos, y un tipo particular de objetos, con los que "está mal visto establecer vínculos" (Bekoff, 2003). "Reactivos biológicos" se les suele denominar. Pues bien, ésta es una denominación que nunca admitió la célebre primatóloga Jane Goodall, cuyos ingentes esfuerzos han servido para que "los científicos desarrollen una visión de los animales como seres pensantes y sintientes" (Ibíd.) y avancen hacia el establecimiento de aquellas mínimas garantías capaces de asegurar que el sufrimiento que infligimos a diversas especies animales no humanas y, por diversas razones, incluidas aquellas francamente aberrantes, pueda ser evitado o al menos minimizado. O que el respeto de su vida y su integridad estén bien asegurados, incluso en circunstancias de considerarse necesario su sacrificio piadoso a través de procedimientos controlados de eutanasia, como es lo que acontece a menudo en las prácticas investigativas de laboratorio.

Ahora bien, el problema sigue siendo el cuestionamiento que a partir de diversos fundamentos filosóficos se hace recaer sobre el argumento de soporte de las prácticas de investigación y experimentación científica con animales no humanos en calidad de reactivos biológicos: el controvertido supuesto de que "los humanos están primero" (Singer, 2002) y que en virtud de los beneficios o ventajas que es posible derivar para la vida humana desde la experimentación científica, todo sacrificio ajeno está justificado. De tal modo, cualquier problema referido a los animales no sería comparable a ninguno de los problemas que afectan a los seres humanos.

A tal actitud, que no podemos calificar sino de prejuiciosa, defensores de los derechos de los animales como Richard Ryder, Peter Singer o Tom Regan, la han denominado “especieísmo” (speciesism). Con ella buscan connotar la pretendida supremacía de los intereses humanos con respecto a los de los demás seres sensibles; así como también a la creencia infundada en que el sufrimiento animal es menos importante que el sufrimiento humano. Presumir que la vida de un solo niño tiene mayor valor que la vida de todos los gorilas del mundo, por ejemplo, o que el valor de la vida de un animal no es mayor que el valor del costo de su sustitución para su propietario, son evidentes producciones argumentales de aquello que Richard Dawkins ha llamado una mente discontinua, que se permite romper el lazo evolutivo y continuo que nos remonta hasta nuestras especies antecesoras, de las que nos diferencian tan solo unas cuantas notas sutiles (Dawkins, 1998).

De algún modo coincidente con lo afirmado por Dawkins, parece legítimo tomar en cuenta la recusación que se ha venido haciendo durante la última década por parte de la comunidad científico-biológica y algunos comentaristas especializados, respecto a la noción de “especie”; aquella misma noción que respecto de su diversidad clasificara Linneo y luego Darwin tratara de explicar en relación con sus orígenes. Sabemos que dicho concepto subyace a modo de fundamento de la perspectiva especieísta que ha dado lugar a la creencia en una tal supuesta supremacía de lo humano. Según la convicción basal de la perspectiva especieísta antropocéntrica, sustentada en la noción de “identidades específicas”, habría ciertamente identidades peculiares propias de las distintas especies, es decir límites fijos, definidos y claros entre ellas que las distinguirían y jerarquizarían, los que estarían establecidos por naturaleza y no por un acuerdo o una decisión científica. Sería entonces esta identidad peculiar de lo humano la que se habría llegado a definir por ciertas características de superioridad biológica y habría hecho emerger la convicción de que en virtud de ellas la acción humana no estaría sujeta a restricciones ni límites de ningún tipo en su vinculación con los animales no humanos. Pero la idea de que los científicos podrán algún día no lejano ser capaces de atravesar las barreras entre especies divergentes o los límites interespecíficos, de modo experimental, es un asunto que viene acaparando el interés de las discusiones a partir de hace algunas décadas, cuando se empezó a pensar en la posibilidad de emplear tecnologías de recombinación del ADN. Desde entonces, se ha estado investigando en la posibilidad de cruzar los límites de las especies tal como actualmente las conocemos, lo que se considera hoy una meta científica alcanzable, o por lo menos verosímil. Esto demostraría que, tanto la idea de identidades fijas de las especies como los límites fijos y distintivos supuestamente existentes entre ellas serían muy probablemente solo ilusorios (Robert & Baylis, 2003). Que el homo sapiens sea algo definido, distinto, podría ser algo que solo tenga que ver con la interminable controversia filosófica acerca de una pretendida naturaleza humana, pero nada referido a una entidad susceptible de ser comprendida ontológicamente como una unidad trascendental y separada de las demás entidades vivientes. Lynn Margulis, la gran renovadora de la teoría de la evolución darwiniana, ha sostenido en relación con esto, que la existencia biológica de todas las formas de vida no es sino un gran sistema de colaboración simbiótica, que hace absolutamente necesario admitir que la creencia

en la existencia aislada de las especies es solo una virtualidad exigida por la tradición impuesta por una determinada matriz epistemológica reductivista, de raigambre puramente metafísica, que desconoce las trazas indesmentibles de continuidad que hay entre todas las formas de vida y la complejidad de los organismos que han construido la biósfera, interactuando siempre en mutuo beneficio (Margulis & Sagan, 2003). Por tanto, admitido esto, no sería posible sostener que con los animales no humanos mantengamos solo un “abismal parentesco”, como lo sostuvo Heidegger

Insistir, luego, en la supremacía de la especie humana y querer ratificar su pretendido “señorío” con respecto al resto de los seres vivos no puede resultar ser sino un verdadero despropósito, un vez atendida esta posibilidad que nos ofrecen actualmente las mismas ciencias de la vida. Ello resultaría aún menos justificado, si por ejemplo, se esgrime –como usualmente se ha hecho– el argumento referido a la posesión del lenguaje, entendido como el factor distintivamente humano; puesto que el lenguaje, en efecto, no es una facultad o propiedad presente de manera universal en lo humano. Algunos seres humanos ni hablan ni escriben un lenguaje y algunos otros nacen sin la capacidad para adquirirlo (Ibíd.). Por cierto, en nuestros tiempos, nadie osaría admitir que estas personas, por el simple hecho de ser sujetos no verbales, o iletrados, no debieran ser consideradas semejantes a todos nosotros. Como bien lo sabemos, algo parecido se podría agregar en relación con otras características que solemos arrogarnos para marcar nuestra supuesta identidad específica. La inteligencia, sentiencia o complejidad emocional no son atribuibles solo a humanos. Los delfines, por ejemplo y tal como la etología lo ha señalado, podrían ostentar también caracteres muy similares. Además, como lo ha propuesto De Waal, en sus estudios sobre bonobos, se puede reconocer en ellos el uso de todo un sistema de valoración altruista (De Waal, 2007), transmisible al modo de una verdadera forma de cultura –aunque ciertamente no humana– (Brunner, 1984), perfectamente homologable a la nuestra, aquella de la cual tanto nos vanagloriamos. Paradójicamente, sin embargo, algunos humanos están incapacitados para conseguir e implementar alguna vez en sus vidas tales logros evolutivos. Por citar un par de ejemplos en este mismo sentido, se podrían mencionar aquellos individuos que se encuentran en estado vegetativo persistente, o bien, los llamados “niños ferales”, cuyo aislamiento social se los ha impedido completamente. Aunque, de todos modos, estos siguen siendo para nosotros considerados como “humanos”, en el más auténtico sentido en que solemos entender este término.

Argumentos de este tipo nos harían pensar, entonces, que podría no existir nada semejante a aquello que nos ha permitido asegurar la existencia de una identidad fija de las especies. Por esta razón, fundar válidamente el dominio humano sustentándose en diferencias específicas y peculiares nuestras se tornaría imposible. Y con ello, al mismo tiempo, dejaría de tener sustento de validez toda práctica habitual en la que los animales no humanos quedan sometidos a la simple condición de recursos, orientados a la satisfacción de nuestros fines –ya sean de investigación, comercio, entretenimiento u otros– porque no podría ser justificada legítimamente en función de la admisión de un parentesco solo abismal que nos vincularía

con ellos y por lo tanto nos excusaría del deber de reconocerlos y tratarlos solidariamente como a nuestros prójimos. Desconocer esta evidencia, sería incurrir y perpetuar el dominio de la “máquina antropológica” –como la llama el filósofo italiano Giorgio Agamben– productora artificiosa de un borde diferenciador de lo humano, a partir de la oposición hombre/animal, humano/inhumano, que funciona necesariamente mediante regímenes de exclusión; pues, sustenta la discriminación del animal en algo que no es propiamente un dato natural innato, sino una producción simplemente histórica, en definitiva antropocéntrica (Agamben, 2005).

Como bien lo sabemos –y ya para finalizar– quisiera recordarles que asistimos hoy a una verdadera revolución biotecnológica que está alterando de manera radical todos los preceptos hasta ahora conocidos acerca de la constitución fundamental de la vida. Se abre en este momento para el futuro de la ciencia y el conocimiento humano, de manera inédita, la posibilidad de intervenir derechamente sobre nuestro destino vital. A esta chance algunos han querido calificarla como la de “jugar a ser Dios” (Coady, 2009). De hecho, debatimos acaloradamente en nuestro tiempo sobre cuánto poder y facultad tenemos para irrumpir con nuestro saber y arsenal técnico en aquello que habíamos creído cierto y establecido de modo inmutable, y que hasta hace muy poco habíamos adjudicado simplemente a la “lotería natural”, al considerarla como la proveedora exclusiva de la conformación azarosa de todas las formas de vida.

La discusión actual entre transhumanistas y bioconservacionistas (Villarroel, 2015) es prueba irrefutable de nuestra actual inquietud acerca de las ventajas o desventajas que traería para el porvenir de la vida en el planeta el hecho de que llegáramos finalmente a subvertir ese supuesto “abismal parentesco” entre los animales –humanos y no humanos–. De tal manera por vía de las implementaciones e intervenciones biotecnológicas llegaríamos a aproximarnos a ese vórtice crítico e impredecible que supone, por ejemplo, llegar a fusionar sus actuales capacidades reconocidas como factores de diferenciación específica, generándose criaturas quiméricas (Streiffer, 2009), en las que se habrán transferido tales performances de unos y otros biunívocamente, con el objetivo de diseñar una clase todavía desconocida de “superhumanos” y “superanimales”, como serían aquellos proyectados en conformidad con los límites hoy avizorados por la investigación y la experimentación de la ciencia. Todo ello parece estar ahora en nuestras propias manos y librado a nuestra entera responsabilidad.

Sobre todos estos asuntos, y otros aquí no abordados pero no por ello menos importantes y decisivos, queremos invitarlos a reflexionar durante el transcurso de esta mañana. Esperamos que el intercambio de ideas y propuestas que aquí se genere resulte ventajoso y de provecho para nuestras convicciones humanas (“demasiado humanas”, como nos advirtió Nietzsche) y nos hagan avanzar sobre algunas redefiniciones de los estrechos límites con que a menudo nos enfrentamos a todos aquellos seres con quienes compartimos el mismo espacio vital: una simple razón por la cual les debemos entero respeto y todo reconocimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agamben, G. (2005). *Lo abierto. El hombre y el animal*. Adriana Hidalgo Editora, Buenos Aires.

Bekoff, M. (2003). *Nosotros los animales*. Trotta, Madrid.

Bruner, J. (1984). *Acción, pensamiento y lenguaje*. Alianza, Madrid.

Coady, C. A. J. (2009). *Playing God*, en Savulescu, J. & Bostrom, N. *Human enhancement*. Oxford University Press, Oxford UK.

Dawkins, R. *Lagunas en la mente*, en Cavalieri, P. & Singer, P. (1998). *El proyecto Gran simio. La igualdad más allá de la humanidad*. Trotta, Madrid.

De Waal, F. (2007). *Primates y filósofos. La evolución de la moral del simio al hombre*. Paidós, Barcelona.

Heidegger, M. (2000). *Carta sobre el humanismo*. Alianza, Madrid.

Margulis, L. & Sagan, D. (2003). *Captando genomas. Una teoría sobre el origen de las especies*. Kairós, Barcelona.

Regan, T. (1983). *The case for animal rights*. UCP, California.

Robert, J. & Baylis, F. (2003). *Crossing species boundaries*, *The American Journal of Bioethics*, 3(3): 1-13.

Rollin, B. (2003). *Ethics and species integrity*, *The American Journal of Bioethics*, 3(3): 15-17.

Singer, P. (2002). *Animal Liberation*. Harpers Collins Publisher, New York.

Sloterdijk, P. (2006). *Normas para el parque humano: una respuesta a la Carta sobre el humanismo de Heidegger*. Siruela, Madrid.

Streiffer, R. (2009). *Human/Non human chimeras*, *Stanford Encyclopedia of Philosophy* First published Thu May 21, 2009; substantive revision Mon Jul 21, 2014 http://plato.stanford.edu/search/r?entry=/entries/chimeras/&page=1&total_hits=548&pagesize=10&archive=None&rank=7&query=animals (consulta 01.11.15)

Villarroel, R. (2015). "Consideraciones bioéticas y biopolíticas acerca del Transhumanismo. El debate en torno de una posible experiencia posthumana", *Revista de Filosofía*, volumen 71 (2015), 177-190.

2

REALIDAD EN CHILE ACERCA DE LOS COMITÉS INSTITUCIONALES DE CUIDADO Y USO DE ANIMALES DE LABORATORIO (CICUAL)

Emilio Herrera Videla - Pía Ocampos Toro

RESUMEN

La bioética es la rama de la ética que se dedica a proveer los principios para la conducta correcta del humano respecto a la vida, tanto de la vida humana como de la vida no humana (animal y vegetal), así como al ambiente en el que pueden darse condiciones aceptables para la vida. Los seres humanos hemos convivido con animales desde los inicios de nuestra historia y hemos definido formas de relacionarnos con ellos. Al respecto, los animales han sido fuente de recursos para alimentación, vestuario, compañía y entretenimiento, entre otras funciones destinadas a cubrir los intereses del ser humano. Con la domesticación animal, la relación de los seres humanos con los animales se hizo más compleja, donde se comparten espacios físicos, mayor cantidad de tiempo y emociones con ellos.

La interacción de esta co-habitabilidad y la curiosidad del ser humano, derivó en uno de los grandes aportes que han realizado los animales a los seres humanos: el desarrollo del conocimiento, ciencias biológicas y la tecnología asociada a medicina. De hecho, se han creado especies, razas y cepas de animales exclusivamente para fines de investigación. A través de una larga historia de estudios en animales, el hombre ha podido descubrir y aprender no solo acerca de las funciones del organismo de los animales, sino que ha podido desarrollar conocimiento que finalmente impacta en la medicina preventiva y curativa, tanto en salud veterinaria como humana. Para un adecuado trato de los animales de investigación y bajo normativas establecidas basadas en nuestra historia y conocimiento, se han creado los comités de ética y bioética que tienen por misión asegurar la protección de los derechos y el bienestar de los animales que participan en las actividades de investigación y docencia. A nivel mundial, la mayoría de las directrices están basadas en guías de uso y cuidado animal (por ejemplo *guide for the care and use of laboratory animals*, National Research Council of the National Academies, USA).

En Chile aún no se han implementado leyes acerca de la creación y regulación de estos comités, sin embargo, muchas instituciones que realizan investigación con animales tienen estos comités funcionales, con un carácter auto-regulatorio y un alto compromiso de sus miembros que velan por el bienestar animal. Este capítulo describe las características y funciones de los Comités de Cuidado y Uso de Animales, además de intentar representar la realidad actual de estas entidades en Chile.

ABSTRACT

Bioethics is the branch of ethics dedicated to provide the principles for appropriate conduct of humans, regarding both, human and non-human life (animals and plants) in a determine environment with acceptable conditions for life. Humans have lived with animals since the beginning of our history and have defined ways of interacting with them. In this regard, animals have been a source for food, clothing, entertainment and company, among other functions that cover human interests. With animal domestication, the relationship between humans and animals became more complex, where physical spaces, time and emotions are closely shared. The relations of this cohabitation and human curiosity, led to one of the great contributions that animals have gave to the humans: knowledge, life sciences and medical technology development. In fact, humans have created species, breeds and strains of animals only for research purposes. With a long history on animal studies, man has been able to discover and learn not only about the animals' body functions, but as well to acquire knowledge that ultimately impacts in developing preventive and curative medicine, both in veterinary and human health. For an adequate treatment of research animals, and under regulatory guidelines based on our history and knowledge, bioethics committees have arouse with the mission to ensure the protection of the rights and welfare of the animals involved in the scientific and teaching activities. Globally, most of the guidelines are based on guides for Animal Care (i.e. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council of the National Academies, USA). In Chile, still there are no implemented laws on the establishment and regulation of these committees; however many institutions conducting research on animals have these committees operative with a self-regulatory character and a high commitment of their members to ensure animal welfare. This chapter describes the characteristics and functions of the Care and Use of Animals Committees, further trying to represent the current reality of these entities in Chile.

"The greatness of a nation can be judged by the way its animals are treated"
Mahatma Gandhi

INTRODUCCIÓN

Historia del uso de animales de experimentación y sus derechos

El uso de animales en investigación científica posee un largo y prolífico historial. Los primeros registros conocidos de estudios en animales provienen de Aristóteles (384-322 AC), con la descripción acerca de sus observaciones anatómo-fisiológicas de más de 500 especies animales (Aristóteles-Historia Animalium). Aristóteles describe que los seres vivos poseen alma, y en particular los animales tienen 2 tipos de almas, la vegetativa y la sensible, responsables de su crecimiento y movilidad la primera, y de las sensaciones la segunda (Aristóteles-Historia Animalium). Posteriormente, en la era Romana, Galeno (129-216 DC), médico y filósofo, describe acerca de la anatomía y fisiología de los animales, basándose en disecciones de macacos, cerdos y cabras, por lo que es reconocido como padre de la vivisección (Nutton, 2006). Gran parte de su trabajo fue mejorado con los estudios y observaciones de Andreas Vesalius (1514-1564 DC), destacado anatomista belga-holandés y William Harvey (1578-1657), médico inglés que describió el sistema circulatorio en detalle. Desde entonces, se han utilizado animales para describir en detalle aspectos anatómicos y fisiológicos de los sistemas que componen a los seres vivos, caracterizar cambios fisiopatológicos y generar alternativas terapéuticas para enfermedades que aquejan a animales y humanos. En la actualidad, los avances científicos han llegado a niveles insospechados, como la secuenciación completa de los genomas, mutaciones o ablaciones de algunos genes para estudiar sus funciones, y la clonación de individuos.

Con el uso de los animales y la crueldad que existía en manos de algunos investigadores, las sociedades científicas se vieron enfrentadas a la necesidad de regular su uso y protección. En 1822, se promulga la primera ley de protección de animales en el parlamento inglés, Act to Prevent the Cruel and Improper Treatment of Cattle (Martin's Act, 1822). A esta ley le siguieron varias iniciativas en otros países desarrollados, como por ejemplo, Estados Unidos y Francia, donde se dictaron leyes a favor de la protección de animales domésticos en contra de la crueldad. Sin embargo, ninguna de estas leyes era específica acerca de la experimentación con animales.

Con el tiempo y la mayor difusión del trato que recibían los animales, fueron apareciendo diversos escritos que se referían a la protección del bienestar animal en todos los ámbitos de su uso, los cuales tuvieron un impacto importante en la opinión pública. En 1959, los ingleses William M. Russell, zoólogo, y Rex L. Burch, microbiólogo, publicaron *The Principles of Humane Experimental Technique* (Russell & Burch, 1959). Este libro se basa en un exhaustivo estudio de las especies, número de animales utilizados, naturaleza y severidad de los experimentos realizados en laboratorios de investigación en el Reino Unido (1950s). Los autores proponen a partir de sus estudios el renombrado principio de las Tres Rs: Reemplazo, Reducción y Refinamiento.

El **Reemplazo** propone, toda vez que sea posible, reemplazar el uso de animales vivos en experimentación por otras alternativas viables o por animales menos 'sintientes'. Esto incluye el reemplazo de muchos modelos animales o etapas experimentales por pruebas in-vitro, cultivos celulares y simulación por medio de modelos matemáticos (computacionales).

La **Reducción** se refiere a disminuir el número de animales al mínimo y que permita la obtención de resultados representativos (significativos), basándose en criterios estadísticos y no arbitrarios o tradicionales. Enfatiza el uso de antecedentes (como la variabilidad de un determinado parámetro) que permitan fijar o estimar criterios estadísticos. La ausencia de este análisis terminaría finalmente desperdiciando animales y recursos, por no contar con el número mínimo necesario; o sobrepasarse del número adecuado, utilizando innecesariamente una mayor cantidad de animales.

El **Refinamiento** se considera cuando se justifica el uso del modelo animal, sin existir la posibilidad de reemplazo y se ha logrado la reducción al máximo. El refinamiento demanda adecuar el protocolo de trabajo para minimizar cualquier potencial estrés, dolor, sufrimiento o daño permanente que los animales puedan llegar a experimentar. El refinamiento abarca no sólo los daños directos asociados con los procedimientos experimentales, sino que también alteraciones asociadas a la reproducción, mantención, transporte y vivienda. Por lo tanto, destaca la necesidad de siempre mejorar el bienestar animal, en el manejo diario y durante los procedimientos. Este concepto además, optimiza el bienestar animal y mejora la salud del mismo, lo cual finalmente ayuda a reducir al mínimo el número de animales a utilizar (debido a una menor variabilidad en la respuesta biológica en estudio).

El concepto de las 3R rápidamente traspasó fronteras y al día de hoy es uno de los principios ineludibles al evaluar los aspectos bioéticos de la investigación en animales de laboratorio a nivel mundial.

A principios de los años sesenta, un grupo de médicos veterinarios constituyó el Animal Care Panel, quienes en 1963 publicaron la primera edición de *The guide for the care and use of laboratory animals* (Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio), donde se entregan directrices de un manejo adecuado y humanitario para la gran mayoría de especies utilizadas en investigación (National Research Council, 2011). Ediciones posteriores de esta guía fueron auspiciadas por el National Institute of Health (NIH) y publicadas por el Institute of Laboratory Animal Research, una rama del National Academy of Science en Estados Unidos. Desde el año 2008, esta guía es revisada y actualizada por el comité para la actualización de la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (*The committee for the Update of the guide for the care and use of laboratory animals*), nombrado por el National Research Council. En la actualidad, dicho comité está compuesto por 14 miembros, quienes representan a investigadores científicos, veterinarios, no científicos, expertos de la ética biomédica y el interés del público en el bienestar de los animales. De los 14 miembros del comité, 10 son estadounidenses, dos canadienses, un alemán y un holandés. A la fecha, se han impreso más de 550.000 copias de esta guía que se encuentra en su octava edición publicada el año 2011.

El propósito de esta guía es orientar a las instituciones acerca de cuidado y uso de animales desde los puntos de vista científico y técnico, intentando aportar con condiciones humanamente apropiadas. La guía también está destinada a ayudar a los investigadores en el cumplimiento de su obligación de diseñar, planificar y ejecutar experimentos con animales de acuerdo a los más altos principios científicos, humanos y éticos. Las recomendaciones de la guía se basan en datos publicados, los principios científicos, la opinión de expertos, y las experiencias con métodos y prácticas que han demostrado ser coherente con la investigación de alta calidad y el cuidado de los animales (National Research Council, 2011). Esta guía tiene extensos capítulos acerca del cuidado y mantención de animales de laboratorio, las características de las instalaciones y ambiente necesario para su alojamiento y el cuidado veterinario según especie. La guía es una referencia primaria internacionalmente aceptada sobre el cuidado y uso de animales, y se exige su uso y aplicación en Estados Unidos y gran parte de los países desarrollados. A ésta se le han agregado otros textos de referencia acerca de la regulación, manejo y procedimientos en animales de laboratorio como Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook (OLAW, 2002); AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals (AVMA, 2013); International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (CIOMS-ICLAS, 2012) entre otros muchos.

La investigación y el conocimiento obtenido de los animales de laboratorio es un campo de rápida evolución y las guías internacionales sufren permanentes actualizaciones en relación a la mantención y cuidados de los animales y las exigencias para cumplir con el bienestar. En 1964, Ruth Harrison (1920-2000), activista inglesa por el bienestar animal publicó *Animal Machines* (Harrison, 1964). Este libro describe las condiciones en que se producían los alimentos de origen animal, particularmente en el desarrollo de la producción animal intensiva. Este libro fue publicado en varios países europeos, trascendió e indujo un cambio social, inspirando a la Convención Europea para la protección de animales con fines ganaderos (European Convention for the Protection of Animals Kept for Farming Purposes). Es más, el eticista australiano Peter Singer (1946 -), menciona este libro como uno de los inspiradores de su pensamiento y tendencia, él mismo publicó *Animal Liberation* (Singer, 1975). Este libro es reconocido formativo de muchos líderes de movimientos modernos de liberación animal. En su libro, Singer defiende el derecho de los animales y destaca que la inteligencia no justifica que se otorgue menor consideración a los seres no humanos. En su libro, Singer condena el sufrimiento y la vivisección, defendiendo la postura vegetariana y reprobando la experimentación con animales.

Todo lo anterior (guías y libros) más la opinión pública generaron presión para que la investigación en animales tuviese una regulación más estricta. Es así que el año 1979, se establecieron los Comités Institucionales de Cuidado y Uso Animal en Estados Unidos, para velar por las aplicaciones de las leyes asociadas a investigación animal en dicho país (OLAW, 2002). Estos comités (Institutional Animal Care and Use Committees - IACUC) deben estar presentes en toda institución que realice investigación en animales con financiamiento federal como el National Institute of Health (NIH) (NABR, 2014) y deben revisar y certificar las actividades asociadas con investigación en animales, desde su reproducción y mantención

en condiciones adecuadas hasta el detalle específico de cada procedimiento que se realiza en los protocolos experimentales.

Desde entonces que la regulación de la investigación en los países desarrollados ha mejorado considerablemente y se han ajustado de buena manera las leyes locales a las directrices de la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Sin duda que las leyes relativas a los derechos de los animales y las consideraciones hacia los animales han aumentado cuantiosamente en las últimas décadas. Estas se sostienen en declaraciones de los derechos de los animales basados en estudios acerca de su capacidad de sentir.

Por ejemplo, en 1976, Hughes define el bienestar como un estado de completa salud mental y física en que el animal está en armonía con su ambiente y no sólo la mera falta de enfermedad (Hughes, 1976). Posteriormente, Broom incorpora el concepto de adaptación al medio ambiente, describiendo el bienestar como una característica individual que incluye la magnitud del éxito del animal para sobreponerse a todos los efectos ambientales (Broom, 1986). A esta definición se le incorporan formas científicas de evaluar el bienestar animal, a través de respuestas fisiológicas, de conducta, inmunidad y sensaciones como el dolor, miedo o placer (Broom, 1998). Actualmente, el bienestar animal no solo se refiere a la ausencia de estados emocionales subjetivos negativos, lo que se conoce como sufrimiento, sino también a la existencia de estados emocionales subjetivos positivos, a lo que generalmente se llama placer (Duncan, 2006).

El Comité de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL)

En la década de los noventa, los comités de ética de la investigación se fueron consolidando como referentes dentro de las instituciones que realizaban investigación en animales. Desde entonces estos comités, también conocidos como comités de bioética, comité de cuidado animal, etc. velan por la adecuada implementación de las leyes y normas acerca del bienestar animal. En los dos mil, muchas instituciones nacionales (principalmente de educación superior) crearon comités de bioética sobre investigación en animales, en respuesta a presiones sociales y también exigencias de las instituciones internacionales que ofrecen fondos concursables o revistas científicas de alto impacto. Posteriormente, con la promulgación del proyecto de Ley 20.380 (discutida en otro capítulo de este libro), se indica la creación de un comité de bioética animal, que augura regulaciones más rígidas en el futuro. Esto impulsó la implementación de comités de bioética en varias instituciones educacionales superiores y de investigación, con un alto compromiso y seriedad de parte de las autoridades y miembros de los comités.

Características de los CICUALES

Los comités de bioética institucional son entidades autorreguladas encargadas de velar por el cuidado y manejo de animales de acuerdo a los principios humanitarios, éticos y conforme a normas promulgadas en cada país. Cada comité de bioética debe estar constituido y organizado de tal modo que pueda cumplir con estas tareas sin prejuicios y sin la influencia de quienes realizan las investigaciones (OLAW, 2002).

Para esto debe tener políticas y procedimientos fundamentados como base para su trabajo, los cuales han de estar a disposición del público. Los documentos que determinen el funcionamiento del CICUAL establecerán bajo qué autoridad se constituye el comité, la cantidad de miembros elegidos y la competencia de éstos. Además, deberán definir las tareas de cada uno de sus miembros y las herramientas que disponen para realizar estas labores. Los documentos también deben expresar con qué frecuencia se reunirá el comité y cómo interactuará con el investigador para velar por el trato humanitario de los animales.

Los principios de tratos humanitarios hacia los animales de laboratorio podrían variar entre países, dependiendo de factores socio-culturales, religiosos y económicos. A pesar de esto, los comités debieran certificar cualquier investigación donde se utilicen animales, autorizando el funcionamiento de instalaciones que alojen animales, proyectos de investigación y personas. Los comités deberán evaluar la implementación adecuada de las normas bioéticas y promover un balance en el cual el beneficio derivado de la investigación supera el potencial dolor, aflicción o angustia experimentados por los animales. Para un adecuado seguimiento y evaluación de parte del CICUAL, los investigadores y encargados de los bioterios deberán llevar registros detallados y precisos acerca de todo el manejo, cuidado y procedimientos que se realizan en cada uno de los animales utilizados. Esto además facilita la pesquisa temprana de eventuales problemas de salud por parte de los investigadores, además de poder llevar un riguroso monitoreo de todo el período experimental (CIOMS-ICLAS, 2012).

Según la guía (National Research Council, 2011) y diversas sugerencias internacionales, un CICUAL o equivalente debe estar constituido al menos por:

- Un médico veterinario (DMV) o equivalente, preferentemente certificado o con entrenamiento y experiencia en animales de laboratorio y en las especies utilizadas en la institución
- Un científico activo con experiencia en el uso de animales
- Un académico sin experiencia en el uso de animales
- Un representante de la comunidad civil con intereses en el cuidado de los animales

Dentro de sus responsabilidades, el comité debiese:

- Revisar permanente su programa de cuidado y uso de los animales (mejoras, adiciones y exclusiones de elementos)
- Evaluar, sugerir modificaciones y aprobar protocolos de uso de animales en investigación y docencia

- Vigilar el cuidado y uso de los animales en los bioterios, estaciones experimentales y laboratorios. Esto requiere de visitas y seguimientos de los procedimientos autorizados
- Establecer mecanismos de recepción, revisión y respuesta de problemas relacionados con el cuidado y uso de animales en la institución
- Informar y educar a la comunidad institucional
- Sustener reuniones regulares y las veces que sean necesarias para poder establecer y cumplir con sus responsabilidades
- Mantener un calendario y registro de las reuniones, las deliberaciones y los acuerdos tomados y darle seguimiento a los mismos (actas)

La autoridad institucional (rector, vicerrector o decano en el caso de las universidades) debe respaldar las acciones del comité y delegar las siguientes atribuciones del comité:

- Autoridad para detener un protocolo o procedimiento que no cumpla con las orientaciones relativas al cuidado y uso de animales en cualquiera de sus consideraciones.
- Capacidad de suspender la continuidad de un protocolo o procedimiento que se desvíe de lo aprobado con anterioridad (sin haber notificado).
- Procurar, ante las máximas autoridades de la institución, la solución a los problemas de cualquier índole relacionados con el cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- Brindar a los usuarios de animales (investigadores) todo el apoyo posible para el cumplimiento de normas oficiales, reglamentos internos, procedimientos y demás disposiciones establecidas y orientadas al cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Para cumplir con sus funciones, cada comité debe desarrollar herramientas que permitan la evaluación del cuidado, uso y bienestar de animales. Actualmente, existen varias guías y pautas que permiten evaluar protocolos de investigación, funcionamiento de bioterios y estaciones experimentales. Cualquier formulario o protocolo que deba ser completado por los investigadores o encargados de bioterios debe ser de fácil comprensión y estar ausente de complejidades innecesarias. Además, debe ser capaz de evaluar el bienestar animal y la implementación de las 3R. Idealmente estos protocolos deben poder ser completados en un corto tiempo y estar disponibles en la red interna institucional (web), enviarse y evaluarse a través de ella. En resumen, el formato del protocolo debe evitar por todos los medios que éste se vea como un proceso burocrático. Es más, el investigador debe sentir que el comité está de su lado y que sus sugerencias mejoran su investigación.

De hecho, el CICUAL y su actuar deben ser balanceados, estableciendo un liderazgo competente, basado en una rigurosa supervisión, pero a la vez una criteriosa flexibilidad

de acuerdo a un profundo entendimiento de la realidad local. A la vez, el CICUAL siempre debe pensar en las mejoras que se podrían implementar en el sistema establecido. Esto se puede lograr teniendo un diálogo fluido y transparente que genere una estrecha relación con los encargados de los bioterios y procedimientos en animales (investigadores y médicos veterinarios). Finalmente, y para que sea un verdadero facilitador del adecuado uso de animales en investigación, el comité debe promover y valorar la ciencia y su impacto en el conocimiento y la biomedicina. De hecho, una estrecha relación de los comités con los investigadores respalda el concepto de una responsabilidad compartida para asegurar la adecuada implementación de las 3Rs. Esta responsabilidad compartida se refiere a que tanto investigadores como miembros del CICUAL deben asegurarse de tener el conocimiento y las competencias necesarias para sus labores (Choe y cols, 2014).

La implementación adecuada de un CICUAL, con un liderazgo reconocido dentro de la institución y aceptación de parte de los investigadores, derivará en un significativo avance de la ciencia (resultados y hallazgos con menor variabilidad y alta confiabilidad), mayor productividad científica, progresión en el bienestar animal y solución ante cuestionamientos éticos dentro de la institución.

Todo esto conduce a contribuciones más sólidas en los avances científicos, con publicaciones confiables. En el mediano plazo, esto permite un reconocimiento nacional e internacional, dando una reputación y prestigio a las líneas de investigación de la institución. Finalmente, se debería lograr un conjunto armónico entre los investigadores y el CICUAL, generando ciencia más exacta y entregando mayor respaldo en la postulación a fondos concursables para proyectos de investigación con mayores posibilidades de éxito.

Los CICUALES en Chile

Hasta el momento no existe ningún estudio que describa cuántos son y cómo funcionan los comités de bioética que se ocupan del bienestar animal. Para responder a esta interrogante, se generó una encuesta online de 10 preguntas de selección múltiple a través del sistema gratuito [surveymonkey](http://www.surveymonkey.com) (www.surveymonkey.com). La encuesta fue de carácter anónimo y se envió a personas representantes de los comités de bioética de 33 instituciones. Sus correos electrónicos fueron obtenidos de una base de datos del I Encuentro de CICUALES, generosamente compartidos por las Dras. Jessica Gimpel y Andrea Leisewitz de la Pontificia Universidad Católica de Chile, quienes participaron en la organización de dicho encuentro. La encuesta estuvo disponible entre el 21 de noviembre al 5 de diciembre de 2014 periodo en el cual respondieron 25 instituciones. A continuación, se describen y discuten las preguntas y sus resultados.

1. Acerca del comité y su dependencia. La gran mayoría de los comités dependen de la facultad o universidad, mientras que en un número menor dependen de unidades más pequeñas como departamentos o programas académicos (Figura 1). En esta pregunta, 4 individuos respondieron la alternativa "Otro", indicando que su comité dependía de la Dirección de Investigación o de un Centro de Ética (Figura 1). Esta respuesta indica que ya

existe un 40% de los comités de los encuestados que tienen carácter de CICAL, es decir son comités centrales de la institución, y no locales de facultad, departamento u otra unidad dentro de la institución.

2. Acerca de la composición del comité. La mayoría de los miembros de los comités provienen de la misma institución. Todos los comités tienen entre sus miembros académicos o profesionales intra-murales (100%) (Figura 2). El 63% de los comités que respondieron tienen funcionarios no-académicos. En contraste, solo un tercio de los comités tiene algún miembro externo a la institución que representa a la comunidad y opinión pública. Desafortunadamente, éste es un número bajo para lo deseable según las guías internacionales que describen que cada comité debe tener al menos un representante de la sociedad que personalice la opinión pública (OLAW, 2002; National Research Council, 2011). Un 17% de los comités tienen miembros de la academia externos a la institución. Éste es un integrante deseable y determinante en la evaluación cruzada, lo cual mejora significativamente el impacto del comité pues aumenta las exigencias (Plous & Herzog, 2001).

3. Número de integrantes que componen el comité. Ésta fue una de las preguntas con mayor diversidad de respuestas (Figura 3), aunque la gran mayoría tiene menos de 20 miembros (96%). Se estima que la cantidad de miembros básicamente responde a la carga de trabajo, donde se pesquió otra gran diversidad de cargas (Ver pregunta 6).

4. Tiempo dedicado a labores directamente relacionadas con el comité. En general, los miembros de todos los comités dedican menos de seis horas a la semana en sus labores, y 1/3 de los comités declara que sus miembros invierten menos de una hora a la semana (Figura 4). Esto demuestra el carácter "secundario" que tienen las funciones del comité para la mayoría de los miembros. Sin embargo, durante el X Taller de Bioética organizado por el Comité Asesor de Bioética del programa Fondecyt de CONICYT, se pudo constatar que esta realidad está cambiando en muchas instituciones que están profesionalizando sus comités, contratando profesionales exclusivamente para cumplir funciones administrativas de éstos.

5. Acerca de la frecuencia con que se reúne el comité. Las reuniones de los comités dependen, en general, de la carga de trabajo que estos tengan. Sin embargo, la gran mayoría de los comités (92%) se reúne al menos 1 vez al mes (Figura 5).

6. Carácter del comité. Al consultar si el comité tenía un carácter resolutivo, asesor o de ambos, más de la mitad de ellos posee una propiedad resolutiva y asesora (Figura 6). Esta condición es deseable en un comité balanceado, el cual es capaz de acompañar al investigador en el diseño e implementación de sus estudios en animales. De hecho, los comités son entidades auto-regulatorias de la institución.

7. Acerca de las funciones efectivas del comité. La totalidad de los comités revisa y certifica protocolos de investigación en animales (Figura 7). Sin embargo, solo un 83%

de ellos realiza seguimientos (auditorías) de los protocolos aprobados y el 30% revisa y certifica las instalaciones que alojan animales en su institución. Además, solo un tercio de los comités declara realizar talleres o curso de inducción y/o capacitación para personas que manejan animales (Figura 7). Estas dos últimas cifras son preocupantes, ya que son labores importantes que debe cumplir un comité. Sin duda que esto puede deberse a que muchos de los comités son voluntariados y sus miembros no disponen del tiempo ni los recursos (humanos y económicos) para monitorear los bioterios y estaciones experimentales, además de realizar cursos de capacitación.

8. Acerca de la carga de trabajo que tiene el comité. En este ítem se consultó acerca de la cantidad de protocolos de investigación que revisan por año. La mitad de las instituciones que respondieron declararon revisar menos de 25 protocolos al año, un 13% revisa entre 50–99 protocolos al año y otro 13% revisa más de 100 (Figura 8). A pesar de que no se preguntó acerca del tipo de proyectos de investigación que representan dichos protocolos, se estima que la gran mayoría son proyectos concursables tipo Fondecyt. Todos los protocolos de experimentación en animales deben ser aprobados por el comité, independiente de la fuente de financiamiento y tipo de actividad. Es decir, estudios pilotos, pasos docentes, tesis de estudiantes y proyectos de investigación que utilicen animales deberán estar certificados por el CICUAL previo al comienzo del uso de animales.

9. Acerca del financiamiento del comité. Se consultó acerca de la fuente y capacidad de financiamiento de los comités. Interesantemente, la mitad de los comités encuestados funciona sin financiamiento por parte de la institución (Figura 9), y tan solo un cuarto de los comités recibe financiamiento que cubre todos sus gastos (Figura 9). Las respuestas obtenidas a esta pregunta son sin duda un fuerte llamado de atención a las autoridades de las instituciones nacionales, quienes mantienen comités sin sostén económico. Se estima que a pesar de la experticia y compromiso de los miembros, la falta de recursos económicos merma la calidad de las tareas de los comités.

10. Comentarios acerca de necesidades para mejorar el funcionamiento del comité. Ésta fue la única respuesta totalmente abierta, en la cual el 58% de los encuestados desarrolló una respuesta, refiriéndose a la falta de financiamiento, exceso de carga laboral y limitado apoyo de parte de las instituciones. Gran parte de los comités propone estrategias como incluir horas efectivas de dedicación al comité para los académicos, mayor compromiso de las instituciones que financian la investigación, mejorar el apoyo institucional, contrato de personal con dedicación exclusiva (i.e. secretaria, director). Lo que todos coinciden es en generar ayuda y políticas nacionales para implementar el adecuado funcionamiento de los comités, lo que debiera traducirse en mayor cantidad de recursos humanos (contratos), mejoras en las infraestructuras que alojan animales, capacitación apropiada y fondos operacionales.

CONCLUSIÓN

A pesar de la larga trayectoria que tiene la experimentación en animales, los comités de bioética animal (CBA) o comités sobre el cuidado y uso de animales de laboratorio (CICUAL) son entidades relativamente jóvenes en el mundo. Más aún, en nuestro país, estos comités aún son un cuerpo emergente con serias deficiencias en su financiamiento y capacidad de conducir las tareas de manera óptima según estándares internacionales. Los comités nacionales debieran implementar directrices y planes de desarrollo según la realidad de Chile para alcanzar en un mediano plazo los niveles aceptables para competencias internacionales en el bienestar de animales de experimentación. Esto requiere de un acto de empatía y sinceramiento entre las autoridades institucionales, los comités, los encargados de los bioterios y los investigadores, de tal manera de llegar a diálogos y relaciones que permitan un rápido progreso. Si Chile quiere insertarse en niveles competitivos de investigación científica, esto debe ser un desafío país. Al final de cuentas, el bienestar animal es tarea de todos y beneficia el desarrollo de la ciencia y de la nación.

REFERENCIAS

1. Aristotle: History of Animals Books I-III (Historia Animalium). (1965). En: The Loeb Classical Library (A.L. Peck Trans). G.P. Goold Ed. St Edmundsbury Press Ltd, Bury St Edmunds, UK.
2. AVMA-American Veterinary Medical Association. (2013). Guidelines for the Euthanasia of Animals. American Veterinary Medical Association, IL, United States of America.
3. Broom, DM. (1986). Indicators of poor welfare. *Br. Vet. J.* 142:524-526.
4. Broom, DM. (1998). Welfare, stress and the evolution of feelings. *Adv. Stud. Behav.* 27:371-403.
5. CIOMS - Council for international organization of medical sciences & ICLAS - International council for laboratory animal science. (2012) International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. https://grants.nih.gov/grants/olaw/Guiding_Principles_2012.pdf, (Recuperado 16 septiembre 2015).
6. Choe, BI., Lee, GH. (2014). Individual and collective responsibility to enhance regulatory compliance of the Three Rs. *BMB Rep.* 47(4): 179-183.
7. Duncan, IJH. (2006). The changing concept of animal sentience. *Appl. Anim. Behav. Sci.*100: 11-19.
8. Harrison, R. (1964) *Animal Machines*. Vincent Stuart Publishers Ltd. London, United Kingdom.
9. Hughes, BO. (1976). Behaviour as index of welfare. En: *Proceedings 5th European Poultry Conference*. Malta.
10. Martin's Act 1822. Parliament of the United Kingdom. https://en.wikisource.org/wiki/Martin%27s_Act_1822; Recuperado 11 octubre 2015.
11. National Research Council (of the National academies). (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals*. 8a Ed. The National Academies Press. Washington D.C. United States of America.
12. NABR - National Association for Biomedical Research. (2014). *Animal Law - Research Animal Protection Section*; <http://www.nabranimallaw.org/research-animal-protection/>; Recuperado 05 octubre 2015.
13. Nutton V. *The Rise of Medicine*. (2006). En: *The Cambridge Illustrated History of Medicine*. Third Edition, Roy Porter Ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

14. OLAW - Office of Laboratory Animal Welfare. (2002). Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook. National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States of America.

15. Plous, S., Herzog, H. (2001). Animal research: Reliability of protocol reviews for animal research. *Science* 293 (5530): 608-609.

16. Russell, WMS., Rex LB. (1959). *The principles of humane experimental technique*. Methuen & Co. London, UK.

17. Singer, P. (1975). *Animal liberation*. HarperCollins Publishers LLC, New York City, United States of America.

FIGURAS

Figura 1. Acerca del comité y su dependencia. Gráfico circular que muestra la distribución de los comités según la dependencia administrativa. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

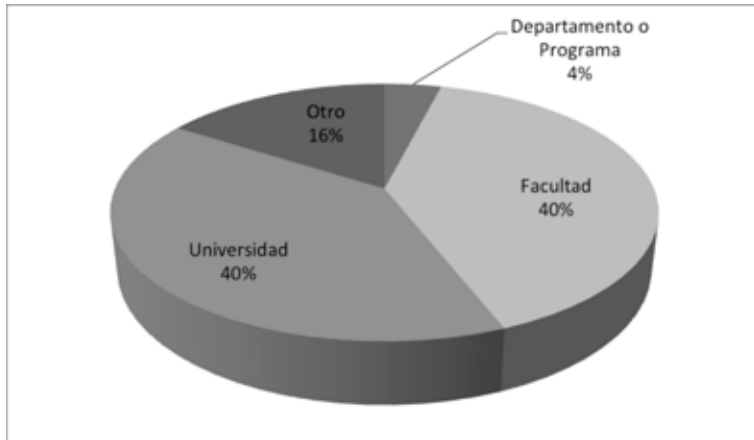


Figura 2. Acerca de la composición del comité. Histograma que muestra el porcentaje de comités que declara tener los diversos miembros de la comunidad mencionados en la encuesta. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

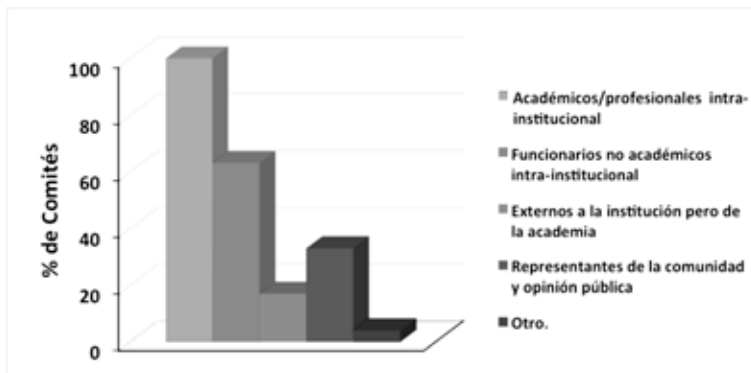


Figura 3. Número de integrantes que componen el comité. Histograma que muestra la distribución de los tamaños de los comités de acuerdo a la cantidad de integrantes. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

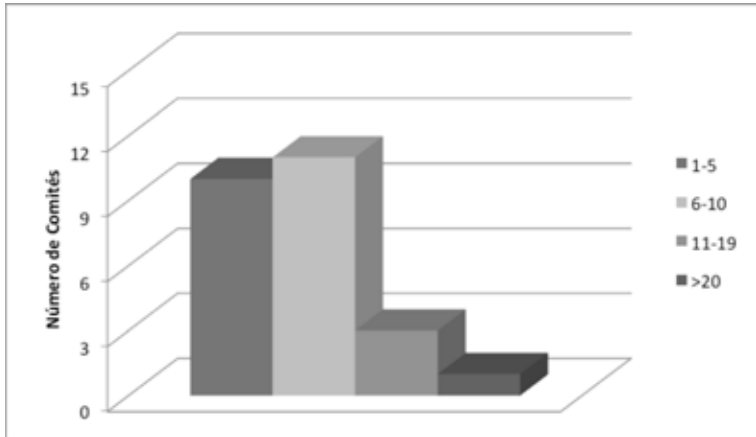


Figura 4. Tiempo dedicado a labores directamente relacionadas con el comité. Gráfico circular que muestra el porcentaje de comités según el tiempo que dedican sus miembros a las labores de éste. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.



Figura 5. Acerca de la frecuencia con que se reúne el comité. Gráfico circular que muestra el porcentaje de comités según la frecuencia de sus reuniones. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

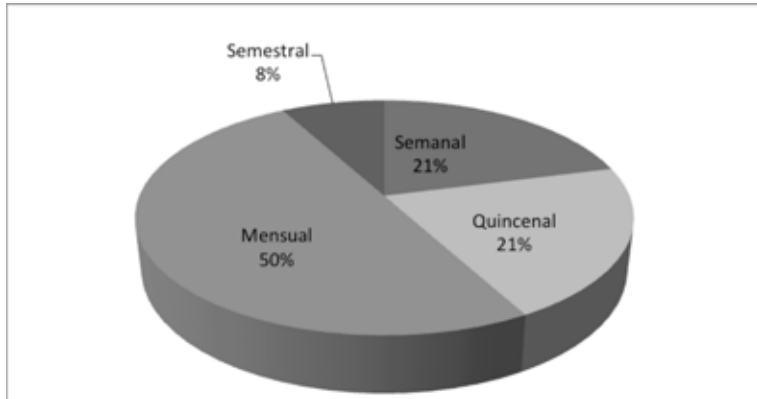


Figura 6. Carácter del comité. Gráfico circular que muestra el porcentaje de comités según el carácter resolutivo o asesor de éstos. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

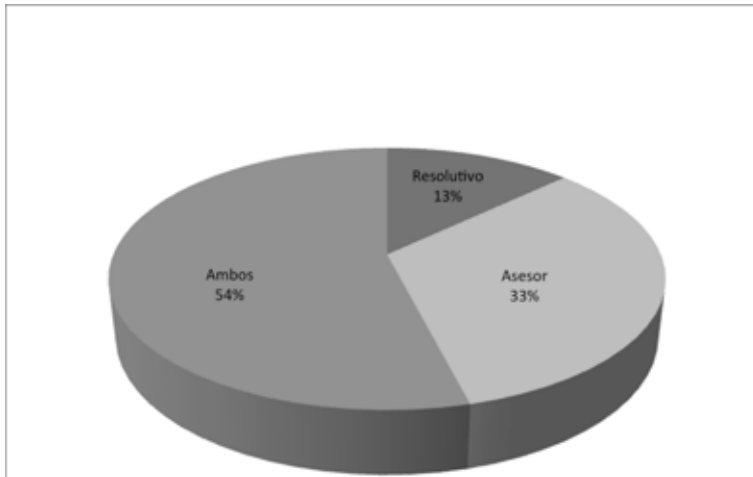


Figura 7. Acerca de las funciones efectivas del comité. Gráfico circular que muestra el porcentaje de comités y las labores que realizan dentro de su institución. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

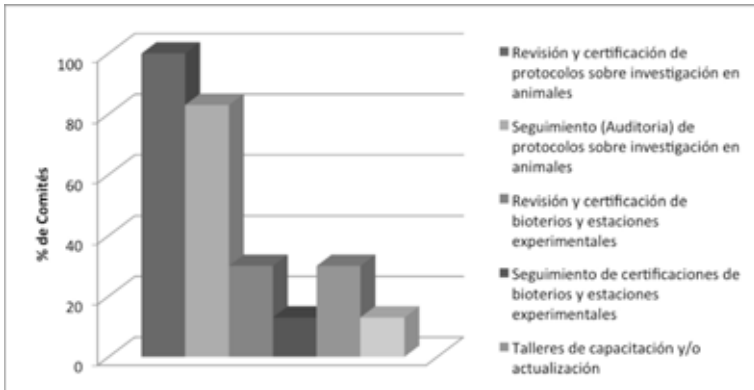


Figura 8. Protocolos de investigación revisados por año. Gráfico circular que muestra el porcentaje de comités según la cantidad de protocolos de cuidado y uso de animales en investigación que revisan al año. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.

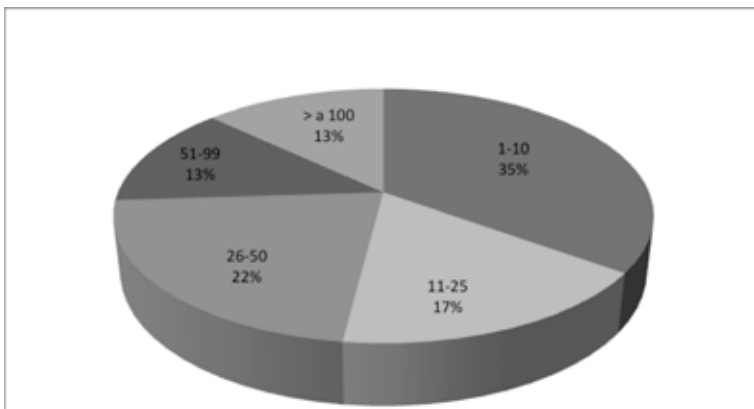
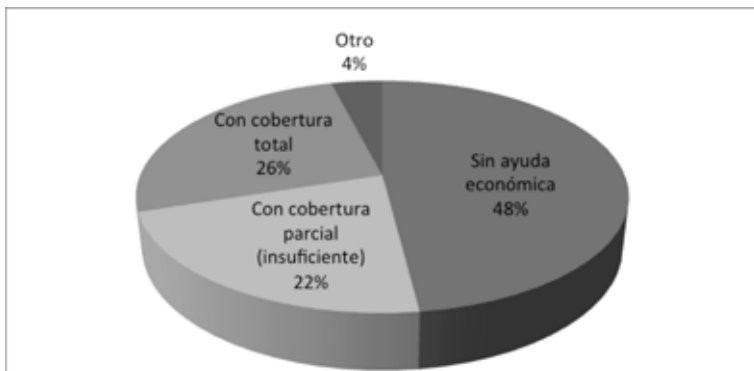


Figura 9. Acerca del financiamiento del comité. Gráfico circular que muestra el porcentaje de Comités según el financiamiento que ellos declaran tener. Análisis basado en respuestas de 25 comités nacionales encuestados.



3

PROCESOS DE EVALUACIÓN, APROBACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS EXPERIMENTALES CON ANIMALES.

Micaela Ricca Benza

Resumen

El presente artículo aborda los procesos de revisión, evaluación y seguimiento de protocolos experimentales que involucran animales en experimentación.

Dentro de las labores de los Comités Institucionales de Cuidado y Uso Animal (CICUAL), hay tres fundamentales que son evaluar y aprobar propuestas para el uso de animales en ámbitos de investigación y enseñanza académica velando por el bienestar animal, y una labor posterior basada en monitorear o realizar seguimientos a través de la revisión periódica de cumplimiento de protocolos e inspecciones a las instalaciones donde se mantienen los animales en experimentación, en producción y aquellos donde se realizan los procedimientos experimentales aprobados previamente.

Debido a lo complejo de todo el proceso, el ejercicio de revisión ética de las propuestas de investigación debe apuntar siempre a garantizar que en todas las etapas (desde la planificación inicial hasta la finalización de los estudios) haya justificación ética suficientemente fuerte y clara para ser sometida a una constante evaluación crítica.

Abstract

This paper deals with the processes of review, evaluation and monitoring of experimental protocols involving animals in research. Within many task of institutional animal ethics committees, there are three fundamental which are the review and approval of research proposals for use animals in research, and a posterior one that is the post approval monitoring of compliance with protocols and inspections to facilities where animals are kept under research or reproduction.

Due to the complexity of the entire process, the exercise of ethical review of research proposals must always aim to ensure that at all stages (from the initial planning to completion of studies) there is sufficiently strong and clear ethical justification for being subjected to a constant critical assessment.

Introducción

Actualmente, frente a la falta de legislación clara a nivel nacional sobre los temas planteados durante este taller, se tomará como referencia la experiencia de Estados Unidos y Europa basada en las buenas prácticas seguidas por la comunidad de investigación biomédica para impulsar el desarrollo de programas institucionales de cuidado y uso de animales, donde la evaluación, aprobación y seguimiento de proyectos que realizan los comités institucionales tiene un papel fundamental.

La revisión y evaluación de protocolos experimentales que involucran el uso de animales debe interiorizarse como un proceso de intercambio de información entre el comité respectivo y el investigador. Este intercambio debe ser una oportunidad para el asesoramiento, capacitación y entrenamiento mutuo y constante. La reciprocidad de información entre los investigadores y el comité es la base de una comunicación abierta que debe existir en cada paso del proceso. En este artículo se tratará cada fase sugiriendo dinámicas y recomendando pautas de funcionamiento. Finalmente cada institución decidirá la forma más adecuada de llevar a cabo estos procesos.

Aspectos y alcances de revisión y evaluación de propuestas que involucran animales de experimentación.

Comienzos de un Comité Institucional de Cuidado y Uso Animal

El punto de partida de las actividades de un Comité de Cuidado y Uso Animal (CICUAL) es tener un reglamento interno, en el cual se detallen las responsabilidades, actividades y funciones de los miembros. Asimismo, es deseable que el compromiso de cada miembro, la carga horaria y su eventual compensación queden establecidos en este documento.

Junto con la reglamentación interna, es fundamental contar con el respaldo de las autoridades de la institución. Este aval es sumamente necesario para el funcionamiento y ejecución de actividades del CICUAL de forma independiente y ejecutiva.

Alcances de un CICUAL

Como responsable de velar por el cumplimiento de protocolos aprobados y bienestar de los animales utilizados en investigación, el comité debe revisar todos los componentes de las actividades que se realizarán con animales y también las relacionadas con la adquisición, el mantenimiento y el cuidado durante y después del protocolo experimental. Asimismo, servir de punto de partida para la implementación y seguimiento de programas de capacitación y asesoramiento para investigadores y personal técnico. Estas instancias de comunicación y entrenamiento son las que permitirán la fluidez de entendimiento entre las partes evaluador-evaluado.

Durante el proceso de evaluación de las propuestas es relevante tener presente que no se debe evaluar el mérito científico personal del investigador que realiza la propuesta de investigación y sí el mérito científico de la propuesta. Asimismo, una evaluación consistente debe ser una instancia neutral, desvinculando a la persona de la figura de investigador, evitando así procesos tendenciosos.

¿Qué tipos de proyectos evalúa un CICUAL?

Entre las propuestas que debe evaluar se encuentran las nuevas investigaciones, enmiendas de protocolos aprobados con anterioridad, estudios piloto y la utilización de animales para prácticos docentes y demostraciones técnicas, incluyendo aquellos que son derivados de otros protocolos (por ejemplo, animales transgénicos cuyo genotipo no es deseable y que no portan ninguna patología asociada serían destinados a eutanasia y que se podrían utilizar para enseñar técnicas previa aprobación del CICUAL).

En caso de colaboración entre instituciones, es recomendable que donde se mantengan y realicen los procedimientos con animales exista un CICUAL y que éste sea el responsable del proceso de evaluación previa y monitoreo posterior. Asimismo, cuando se realicen colaboraciones con otras instituciones debe documentarse esta instancia detallando qué procedimientos se realizarán en cada sitio y quién será el responsable en cada caso, ampliando la comunicación entre comités.

Revisión previa de documentos

Cuando los investigadores envían las propuestas para ser evaluadas, se recomienda realizar una revisión previa de los documentos y formularios antes de ser enviados a los evaluadores. Esta tarea requiere recursos humanos especialmente asignados y capacitados y, a su vez, reduce drásticamente las devoluciones y tiempos de intercambio entre el CICUAL y los investigadores. En caso de optar por esta dinámica, es importante establecer y comunicar previamente pautas claras sobre los requerimientos básicos que se les solicitará a los investigadores (gramática, ortografía, tipo y orden de autorizaciones, certificaciones, etc.).

¿Qué información debe contener un formulario de postulación para ser evaluado por el CICUAL?

Tanto la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, las regulaciones sobre Bienestar Animal y las Políticas del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos como también la Federación Europea de Asociaciones de Animales de Laboratorio (FELASA) establecen temas específicos que deben ser considerados como obligatorios en un proceso de revisión y de evaluación y por lo tanto deben estar presentes en el formulario o documentación que presenta el investigador.

A continuación se detallan los principales ítems sugeridos a incorporar a un formulario de postulación:

- Indicar una razón y un propósito claro acerca del uso de animales.

De la propuesta inicial se debe desprender claramente la contribución de los resultados que se desean obtener en el conocimiento que ya existe y cómo estos resultados serán utilizados (la contribución esperada de los resultados a la ciencia). Los objetivos del proyecto deben ser realistas, originales y realizables en el tiempo estipulado del proyecto.

- Debe existir una descripción secuencial clara y concisa de todos los procedimientos que se realizarán teniendo en cuenta no solo los que se efectúan experimentalmente con los animales.

En este apartado se puede incluir una carta Gantt y/o esquemas que ayudarán a identificar cada uno de los procedimientos a evaluar.

- Identificar al personal involucrado en el protocolo con detalle de experiencia y/o capacitaciones.

Incluir información personal para contacto inmediato, incluso en caso de emergencia en días festivos y fines de semana. Determinar quién supervisará al personal si es necesario, identificar quién será el encargado de las capacitaciones y si procede, el interesado debe presentar documentación certificando su entrenamiento. Los datos recopilados de este apartado pueden servir para identificar debilidades de capacitación y crear oportunidades futuras.

- Indicar las acciones a tomar para minimizar o evitar el dolor y angustia en los animales.

En este punto se recomienda fuertemente la participación de al menos un médico veterinario con experiencia en la especie animal que involucra el protocolo, a fin de asesorar y guiar al investigador en la elección y refinamiento de técnicas experimentales y de alojamiento y

cuidado teniendo en consideración la utilización de procedimientos menos invasivos, técnicas de anestesia y analgesia adecuadas, etc.

- Búsqueda de métodos alternativos al uso de animales.

Deben quedar documentados los métodos que se utilizaron para la búsqueda de alternativas y la justificación del uso animal cuando no es posible el reemplazo total o parcial.

Se recomienda realizar la búsqueda de alternativas al uso animal en bases de datos específicas como, por ejemplo, animALT, Go3Rs, EBSCOhost, ALTBIB, entre otras y luego sí investigar en otras más generales como, por ejemplo, Pubmed y en buscadores generales como Google.

- Debe haber una justificación clara en la selección de la especie animal, número y sexo a utilizar.

Esta información debe ir acompañada de un cálculo de muestra y un diseño experimental basado en el poder estadístico teniendo en cuenta las eventuales fuentes de variabilidad como la especie seleccionada, cepa, raza, sexo, edad, variaciones en el ambiente donde se alojan los animales, etc. Existen varios métodos para minimizar los efectos de estas variables como por ejemplo incluirlas dentro del diseño utilizando bloques al azar o diseño de cuadrado latino. Es importante que el investigador pueda seleccionar cuidadosamente las variables independientes, las dependientes y la cantidad de animales adecuada para su propuesta. Proponer utilizar un número muy pequeño de animales puede resultar en la pérdida de efectos biológicos importantes y, por otro lado, si se utilizan muchos se traduce en una pérdida de animales y recursos innecesaria. Con todo lo expuesto, es recomendable contar con un miembro experto en bioestadística o estadística dentro del comité que pueda asesorar y orientar a los investigadores en esta materia.

- Garantizar que los procedimientos planteados no son réplicas innecesarias o duplicaciones de experimentos ya realizados.

El proponer la realización de réplicas de un mismo experimento debe ir acompañado de una justificación respaldada por el diseño experimental estadístico y no solo de publicaciones anteriores que no garantizan que dicho diseño experimental haya sido debidamente planteado. El investigador deberá poder justificar, si propone experimentos que ya fueron realizados en otras oportunidades, la necesidad de repetición señalando cuáles son las variables nuevas que se incorporan.

- Garantizar que durante todos los procedimientos que puedan causar dolor o angustia más allá del momentáneo, se utilizarán fármacos sedantes, anestésicos y/o analgésicos, a menos que el comité decida en casos especiales que aprueba el no uso de los mismos.

La consulta con un médico veterinario y su intervención es fundamental en este punto para identificar la mejor terapia anestésica y analgésica de acuerdo a cada protocolo experimental. Asimismo, estos profesionales deben explorar posibles terapias multimodales de fármacos sedantes, anestésicos y analgésicos que no interfieran en los resultados experimentales, de manera de garantizar que los animales no sientan dolor, malestar o angustia. Actualmente son muy escasos los protocolos donde no interviene una terapia analgésica asociada, con el desarrollo de nuevos fármacos y la combinación adecuada se podrían aplicar a casi todos los casos dejando atrás la justificación de variabilidad de resultados debido al uso de estas terapias.

- Identificar el impacto de los procedimientos propuestos en el bienestar animal a través de la clasificación de severidad.

La severidad de un procedimiento se debe determinar por el grado de dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero que se prevé que pueda experimentar un animal de forma individual durante un procedimiento. La clasificación actual se basa en las siguientes categorías:

- a. Sin recuperación: Los procedimientos que se realizan en su totalidad bajo anestesia general de la cual el animal no recupera la consciencia, deben clasificarse como sin recuperación.
 - b. Leve: Los procedimientos a consecuencia de los cuales los animales es probable que experimenten dolor, sufrimiento o angustia leves de corta duración, así como los procedimientos sin alteración significativa del bienestar o del estado general de los animales, deben clasificarse como leves.
 - c. Moderado: Los procedimientos a consecuencia de los cuales es probable que los animales experimenten dolor, sufrimiento o angustia moderados de corta duración, o leves pero duraderos, así como los procedimientos que pudieran causar una alteración moderada del bienestar o del estado general de los animales, deben clasificarse como moderados.
 - d. Severo: Los procedimientos a consecuencia de los cuales es probable que los animales experimenten dolor, sufrimiento o angustia intensos o moderados pero duraderos, así como los procedimientos que pudieran causar una alteración grave del bienestar o del estado general de los animales, deben clasificarse como severos.
- Garantizar que los animales recibirán cuidados pre y post-quirúrgicos.

Este ítem va ligado con el número 3 de este listado donde figuran los responsables de realizar cada procedimiento pero más importante es establecer que tipos de cuidados recibirán los animales antes, durante y después de un procedimiento o cirugía. Nuevamente, la consulta o asesoramiento de un médico veterinario es deseable.

- Detallar los requerimientos de las condiciones de alojamiento experimentales, traslados y cuidados especiales.

Este punto permite identificar si los animales estarán alojados en grupo, individualmente, consumiendo una dieta especial, con un ciclo de luz diferente al de la instalación, si estarán alojados en una instalación diferente a la institucional o serán trasladados, cómo y cuándo serán trasladados, etc. También se dejará establecido si los animales recibirán enriquecimiento ambiental y de qué tipo. Es deseable involucrar al personal responsable de la instalación donde se mantendrán los animales para evaluar factibilidad de realizar lo propuesto de manera previa a la postulación.

- Indicar sistemas de identificación.

El investigador debe proponer los métodos de identificación individual que utilizará para cada animal teniendo en cuenta la especie y condición experimental; muescas en orejas, tags, crotales, tarjetas de identificación en jaulas son algunos ejemplos.

- Indicar el uso de áreas específicas para los procedimientos planteados.

De acuerdo a cada instalación se debe destinar una sala o zona especialmente destinada a realizar procedimientos como test cognitivos, administración de sustancias, toma de muestras, cirugías, eutanasia y necropsia, que esté separada del área donde se mantienen alojados los animales y que cuenten con los recursos y condiciones ambientales necesarios para realizar los procedimientos propuestos.

- Herramientas que se utilizarán para la evaluación de salud y bienestar animal durante todo el protocolo experimental.

El punto más relevante de este ítem es conocer el modelo animal en estado basal antes de la intervención, gozando de bienestar, incluso cuando se trata de animales transgénicos cuyo fenotipo implica un desmedro eventual en dicho bienestar. Luego, a partir de ese punto el investigador deberá seleccionar las herramientas e indicadores necesarios para poder evaluar y registrar los cambios del estado de salud y bienestar de cada uno de los animales antes, durante y al término del protocolo experimental. Estas herramientas se conocen como "protocolos de supervisión" o "fichas de supervisión" y están compuestas de indicadores cuantitativos (peso, tamaño, etc.) y/o cualitativos (postura encorvada, pelo sedoso, sitio de la herida limpio, etc.) inherentes a cada modelo animal o a cada protocolo experimental. Es tarea del investigador validar estos protocolos de supervisión de forma tal que al finalizar el registro de los indicadores seleccionados se refleje el estado real de los animales, pudiendo tomar acciones inmediatas o aumentar la frecuencia de las observaciones en caso necesario para evitar el dolor innecesario en los animales y la pérdida de datos experimentales.

- Determinar el punto final humanitario y las acciones a tomar para evitar la muerte de los animales.

En los protocolos de supervisión debe indicarse claramente cuál será el punto de no

retorno, cuándo el estudio o procedimiento se debe suspender o cambiar debido al dolor y/o malestar en los animales (identificación de signos claros y precisos) y qué acciones se tomarán con respecto a la etiología del dolor (manejo farmacológico, no farmacológico, eventual eutanasia). El Canadian Council on Animal Care (CCAC) ha publicado un documento con recomendaciones excelentes acerca de la identificación de los puntos finales humanitarios en estudios con animales. De acuerdo a este documento, cualquier dolor actual o potencial, angustia o malestar debe ser minimizado o aliviado seleccionando los puntos finales más tempranos posibles compatibles con los objetivos científicos de la investigación. "La selección del punto final humanitario debe involucrar a un médico veterinario con experiencia en animales de laboratorio y al comité de cuidado animal". (CCAC 1998, p. 5).

- Indicar métodos de eutanasia que se utilizarán justificando la elección.

Relacionado con los últimos dos puntos, debe quedar documentado el método de eutanasia seleccionado, el cual debe ser acorde al protocolo experimental, induciendo la muerte de los animales sin dolor, de forma segura y si es posible rápidamente. No es posible aplicar los mismos criterios a todos los protocolos y diseños experimentales. La decisión final debe ser tomada conjuntamente con personal capacitado, que asesorará cuales son los indicadores tempranos en cada caso para identificar el punto de eutanasia por razones humanitarias y éticas evitando dolor innecesario y, si es posible, alcanzando los objetivos planteados en la propuesta experimental.

- Uso de materiales peligrosos y agentes infecciosos.

Si bien no es una tarea específica de los comités de cuidado y uso animal, es conveniente que se documente el uso de materiales peligrosos, como sustancias radioactivas y agentes infecciosos, identificando los niveles de bioseguridad requeridos y las licencias pertinentes. Estos datos permitirán identificar tempranamente la viabilidad de las propuestas con la infraestructura existente en cada caso.

Aprobación de protocolos

Como resultado de la revisión y evaluación de una propuesta de investigación con uso de animales, un CICUAL puede tomar una de varias acciones dependiendo del análisis de la información:

- a. Aprobación directa.
- b. Aprobación sujeta a modificaciones mayores o menores.
- c. Rechazo.

En todos los casos, el CICUAL debe notificar su decisión por escrito al investigador y a la institución si corresponde, junto con las razones de la decisión y a su vez dará al investigador las oportunidades necesarias para responder en caso de existir solicitud de modificaciones

en el protocolo. Es muy importante comunicar a priori a los investigadores que no pueden realizar e implementar cambios o comenzar protocolos antes de ser aprobados por el comité.

a. Aprobación directa

Queda establecida cuando el CICUAL determina que se han cumplido, justificado y fundamentado todos los criterios solicitados y desde el momento de la notificación, el investigador puede comenzar a realizar los procedimientos aprobados. Es relevante señalar que la cantidad de protocolos que son aprobados en la primera revisión es muy reducida.

b. Aprobación sujeta a modificaciones mayores o menores

Sucede cuando la propuesta se aprueba pero el CICUAL solicita la modificación de aspectos específicos del protocolo o de la documentación solicitada, de acuerdo a la decisión del CICUAL el resultado puede ser la aprobación con modificaciones menores o mayores.

Esta información, documentación o modificación solicitada una vez enviada por el investigador nuevamente al comité, puede ser revisada por el presidente para continuar con la aprobación definitiva. La instancia de aprobación con modificaciones no le otorga al investigador el visto bueno para ejecutar el proyecto.

c. Observaciones mayores o rechazo

Cuando el CICUAL considera que no se han cumplido los requerimientos de forma significativa o que la realización es inviable por diversas razones de peso, el protocolo puede quedar pendiente de aprobación o bien ser rechazado (esta última situación solo se da en casos muy específicos). Generalmente éste es el caso de protocolos que proponen experimentos repetidos o réplicas sin justificación suficiente, por falta de infraestructura, porque se propone trabajar con niveles de bioseguridad existentes en la institución, etc.

Finalmente, se recomienda que todas las formas de comunicación entre el CICUAL y los investigadores queden registradas por escrito y aún más, se recomienda crear una base de datos que tenga la seguridad suficiente para no ser vulnerada, donde se guardará toda la documentación de cada protocolo para futuras consultas, modificaciones, renovaciones, etc.

Incorporación de cambios significativos en los protocolos luego de la aprobación.

Con frecuencia sucede que una vez aprobado el protocolo experimental surjan cambios durante el proceso de ejecución y que deben ser informados al CICUAL para proceder. Cada comité deberá evaluar caso a caso si se requiere de una nueva aprobación o si es suficiente la información presentada por el investigador para implementar y ejecutar los cambios.

Se sugieren los siguientes puntos para ser considerados como cambios mayores o significativos en un protocolo y que deben ser informados oportunamente al CICUAL:

- Cambios en los objetivos del estudio.
- Cambios de procedimientos sin sobrevida a procedimientos con sobrevida de los animales.

- Cambio de la especie animal.
- Cambio en el número de animales aprobado inicialmente.
- Cambios o incorporación del personal asociado al protocolo.
- Cambios en los fármacos anestésicos, analgésicos y/o métodos de eutanasia.
- Cambios en la duración, frecuencia y número de procedimientos.

¿Qué información debe contener el acta de aprobación expedida por el CICUAL?

El documento que el CICUAL extienda al investigador a modo de certificado de aprobación debe contener información específica del proyecto, quedando plasmado en este documento que la evaluación se ha realizado en profundidad.

Algunas recomendaciones de la información a incluir se dan a continuación:

- 1) Que la documentación entregó el investigador y fue revisada por el comité.
- 2) Cuáles son los objetivos de la propuesta de la investigación.
- 3) Qué modelo animal, número, cepa, raza, sexo y edad está considerado en el proyecto.
- 4) Dónde se alojarán los animales y cuáles son las condiciones de alojamiento.
- 5)Cuál es la fundamentación del CICUAL para conceder la aprobación del proyecto.
- 6) Si existe colaboración entre instituciones y la documentación que respalda la misma.
- 7)Cuál es la fecha y la vigencia de la aprobación.
- 8) Quienes componen el comité y están de acuerdo con la aprobación de la propuesta.

Estrategia para procedimientos frecuentes

Con el fin de agilizar la tarea de aprobación de procedimientos que se llevan a cabo regularmente y facilitar la tarea a los investigadores, se recomienda confeccionar una base de datos con los procedimientos más usuales en forma de protocolos estandarizados numerados o codificados que pueden ser citados por los investigadores en forma directa cuando presentan una propuesta de investigación.

Dentro de los protocolos estandarizados se pueden incorporar los procedimientos de administración de sustancias, toma de muestras, eutanasia, dosis de anestésicos, analgésicos, etc.

Seguimiento de protocolos

El monitoreo post-aprobación (MPA) o seguimiento de protocolo es el proceso que permite determinar qué ocurre con los procedimientos que involucran animales luego de que ser aprobados por el comité respectivo en el ámbito de investigación, testeo o enseñanza.

¿Monitoreo, seguimiento, auditoría o inspección?

En general, las palabras auditoría e inspección implican una connotación formal, regulatoria con eventuales sanciones disciplinarias. En el caso del MPA, se evita el uso de estos vocablos y

se reemplazan por el de seguimiento o monitoreo. A lo largo de este documento se utilizarán estos últimos dos términos de manera indistinta, siempre refiriéndose al MPA.

Objetivos

El objetivo fundamental de un programa de MPA es el de asegurar que las investigaciones y procedimientos con animales se están realizando en la institución de acuerdo al protocolo experimental aprobado por el comité en su momento. Además, brinda oportunidades de comunicación con las personas que trabajan directamente con los animales, lo que ayuda a revelar la necesidad de entrenamiento en temas particulares o refinar procedimientos.

El programa de seguimiento no debe reemplazar a la función del CICUAL, pero sí puede y debe ser parte de los procesos del mismo. Por ejemplo, el CICUAL puede elegir los MPA como fuente de información de las condiciones de los laboratorios e instalaciones donde se trabaja y se mantienen los animales de experimentación.

Objetivos específicos:

- Crear una relación positiva, cordial y de apoyo entre los investigadores y el personal que realiza los seguimientos.
- Ayudar en la tarea de asegurar el bienestar animal.
- Fomentar el cumplimiento normativo a través de la educación.
- Entrenar a personas e investigadores sobre normativas y regulaciones vigentes.
- Minimizar la desviación de los protocolos previamente aprobados.
- Mantener informado al CICUAL.
- Apoyar a la ciencia a través de la utilización responsable y ética de animales.

Características de un MPA

Cada institución tiene características específicas que afectan el diseño de un programa de seguimiento.

Algunos elementos clave a tener en cuenta en la planificación:

- Cantidad de animales (cepas, razas, especies).
- El número de protocolos.
- El número de especies cubiertas por la legislación.
- El número de especies no cubiertas por la legislación.
- Severidad de los estudios.
- Estudios invasivos versus estudios no invasivos.
- Historial de cumplimiento de sus investigadores y el cuidado de los animales.

- Nivel de capacitación del personal que está realizando los procedimientos con animales.
- Técnicos altamente capacitados versus estudiantes sin experiencia con alta rotación.
- Presupuesto.
- Recursos humanos que realizarán el MPA.
- Instituciones públicas versus privadas.

Componentes de un programa de monitoreo

Los componentes de un programa de seguimiento deben ser adaptados a cada institución o lugar de aplicación. Se puede elaborar un listado de items a revisar durante un monitoreo donde se incluyan muchos componentes, pero es importante decidir qué es lo más apropiado en cada caso.

Algunos elementos comunes:

- Visitas al laboratorio.
- Revisiones periódicas del protocolo, incluyendo entrevistas o reuniones con el personal de investigación.
- Inspecciones del área donde se alojan los animales y donde se trabaja con ellos (incluyendo instalaciones para cirugía y eutanasia).
- Visitas a las instalaciones que incluyen la inspección de los animales y de los protocolos de supervisión.
- Revisión de registros de procedimientos realizados.
- Revisión de registros de fármacos utilizados (cantidad y fechas)
- Registro de nuevos protocolos y / o enmiendas aprobadas.
- Revisión de sesiones de entrenamiento/formación.

Además, durante las visitas se puede solicitar la observación presencial de los procedimientos enumerados en el protocolo.

¿Cómo realizar un checklist para monitorear?

Estandarizar el mecanismo para reunir la información ayuda a normalizar el proceso de manera que no falte información relevante y que el resultado sea lo más homogéneo posible entre evaluadores. El uso de una hoja de registro, checklist o programa de software en un dispositivo móvil puede ayudar al proceso posterior de análisis. El sistema que se utilice tiene que ser estandarizado de tal modo que también sea objetivo, minimizando las variaciones entre observadores encargados del seguimiento.

Es de vital importancia brindar instrucciones claras y precisas a quienes estarán a cargo de realizar el monitoreo.

El diseño de un checklist se debe hacer en equipo; esto proporciona una excelente oportunidad para un intercambio de opiniones y la formulación de preguntas y respuestas adecuadas para

poder recolectar el máximo de información posible. Se pueden anexas también materiales, tales como copias de procedimientos estandarizados institucionales, políticas y directrices.

Se debe prestar especial atención a los procedimientos de anestesia y monitorización de los animales luego de los procedimientos, administración de analgésicos, terapias postquirúrgicas y otros fármacos administrados, los procedimientos que pueden causar dolor y / o angustia y los métodos de eutanasia.

Monitoreo in situ

Muchos de los procedimientos como cirugías, anestesias y el mismo alojamiento tienen lugar dentro de las instalaciones. Por lo tanto, el área dentro de la instalación donde se alojan y usan animales debe ser monitoreada.

En estos recintos de procedimientos es importante evaluar:

- Limpieza de equipos.
- Ausencia de sangre, pelos, o líquidos en equipos o instrumentos.
- Superficies sanitizables (impermeables) que puedan ser limpiadas y desinfectadas a fondo).
- Paños desechables o papeles limpios y nuevos.
- Medicamentos, desinfectantes y materiales desechables caducados.
- Esterilización adecuada de instrumentos quirúrgicos.
- Mantenimiento equipos vaporizadores de anestesia.
- Almacenamiento adecuado de los medicamentos e insumos.
- Espacio quirúrgico dedicado.
- Presencia de material/jaulas sucias.

Las salas destinadas a procedimientos no quirúrgicos deben ser evaluadas con respecto a la limpieza general, orden y registros de uso. Los procedimientos y registros de cuidado rutinario de animales se pueden solicitar al personal técnico de forma directa.

Monitoreo en laboratorios o espacios dedicados

Si los procedimientos se llevan a cabo en un laboratorio o en otro lugar que no sea el de alojamiento habitual de los animales (cirugía, pruebas de comportamiento, procedimientos menores, eutanasia o toma de muestras), también debe ser inspeccionado teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Área de trabajo limpia y ordenada.
- Ausencia de alimentos de consumo humano.
- Los animales no deben ser alojados en el laboratorio, a menos que se obtenga el permiso del CICUAL.
- Presencia de jaulas sucias/ comida o lecho en el suelo
- Estado de limpieza de los equipos/instrumental.

¿Qué calificaciones debe tener el personal que realiza los seguimientos?

Un programa de seguimientos eficaz implica contar con personas con conocimientos suficientes y ser capaces de monitorear áreas diferentes, procedimientos, consultar con el personal a cargo del proyecto sobre la información aprobada y a su vez proporcionar asesoramiento.

La primera, y probablemente, la habilidad más importante, es la capacidad de escuchar y comunicar bien, sobre todo en situaciones potencialmente conflictivas. El personal que lleva a cabo los seguimientos debe tener confianza en sus conocimientos y mantener la compostura profesional en situaciones desafiantes. Deben tener la experiencia necesaria para identificar situaciones correctas e incorrectas en los diferentes protocolos que se estén ejecutando dentro del ámbito de aplicación. En general, para esta tarea se recomienda incorporar a personal técnico pues son quienes están constantemente en contacto con los animales y con las personas que ejecutan los procedimientos.

Recomendaciones para prevenir eventuales conflictos.

En todo proceso de seguimiento hay un conflicto innato, por un lado, el personal que realiza el monitoreo debe ser reconocido como una ayuda por los investigadores, pero a su vez, tiene que ser capaz de identificar y enfrentar problemas. Conocer la existencia de un problema y no tratarlo puede ser peor que no saberlo en absoluto.

Para implementar un programa de MAP se deben establecer líneas claras de autoridad y responsabilidad previas para abordar temas que pueden generar eventuales conflictos como los siguientes:

1. ¿Bajo qué autoridad funcionará el MPA? ¿Bajo el alero del CICUAL o cómo un equipo independiente que reporta al CICUAL de los hallazgos?
2. ¿El personal tendrá acceso a todas las áreas? Dependerá del protocolo a monitorear el alcance, pero mínimamente deben tener acceso a todas las áreas donde se realizan procedimientos y se alojan los animales.
3. ¿Qué normas o criterios se utilizarán en los monitoreos? Diseñar un checklist, probarlo y validarlo. Determinar los mecanismos de informes y retroalimentación pueden surgir entre los diferentes actores.
4. ¿Quién determina cuándo alguna observación es un problema a corregir? Seleccionar a un líder del equipo de monitoreo puede ser una herramienta útil.
5. Si se encuentra ejecutando una investigación que no fue aprobada previamente por el CICUAL ¿Cómo proceder? ¿Los responsables de realizar los seguimientos tendrán la autoridad de suspender la experimentación? Si los hallazgos son graves, las personas que realizan el monitoreo deberían tener autoridad para inhabilitar la ejecución del proyecto hasta que se tomen las medidas necesarias que dictaminará el CICUAL o bien comunicar inmediatamente al CICUAL para determinar qué acciones se tomarán.
6. Si se detectan actividades o procedimientos que se deben modificar (por ejemplo entrenamiento del personal) ¿quién se encargará de supervisar y documentar el entrenamiento posterior?

7. Si el investigador principal o el personal de laboratorio no están de acuerdo con los hallazgos ¿qué recurso se aplicará? Se recomienda coordinar reuniones con el CICUAL y el equipo de monitoreo en donde se conversen todas las temáticas para llegar a un consenso.

Reportando resultados del MPA

Luego de realizar el monitoreo o seguimiento a un protocolo experimental, se conversará con el investigador quien deberá firmar el conforme del proceso que se realizó. Es importante reportar los hallazgos al CICUAL para informar lo que está sucediendo en torno al bienestar animal en la institución y además esos datos recolectados pueden dar una mirada más amplia con respecto a la realidad y a los aspectos a mejorar y/o herramientas o recursos a implementar.

¿Qué se debe reportar?

1. ¿Qué se hizo?
Lista o descripción de seguimientos que se realizaron en un período de tiempo y quiénes los realizaron.
2. ¿Qué se detectó?
Lista o descripción de los problemas relacionados con los protocolos, requerimientos de entrenamiento, problemas con el bienestar de los animales.
Por ejemplo:
Observación: Utilización de ketamina/xilacina
Sugerencia: En el protocolo aprobado por el CICUAL figura el isoflurano como anestésico, se solicitar enviar una enmienda y se requiere informar al CICUAL previamente a incorporar un cambio en el protocolo.
3. ¿Cuáles son los problemas más recurrentes?
4. Acciones sugeridas a tomar en un futuro.
5. Finalmente, el CICUAL extenderá un certificado donde se detalle el proceso de monitoreo, los hallazgos y acciones requeridas junto con los compromisos a futuro de los investigadores.

Sugerencias extra

Evitar una relación de adversarios entre el personal que realiza el MAP y los investigadores es un buen punto de partida. Para ello, es importante considerar la implementación algunas de las siguientes sugerencias:

- Realizar reuniones periódicas informales donde las discusiones se llevan a cabo en relación con el cumplimiento, próximas inspecciones, temas reglamentarios, problemas de protocolo / soluciones, etc.
- Comunicar qué aspectos serán evaluados durante los seguimientos y que se espera en los seguimientos.
- Comunicar la frecuencia de monitoreo.
- Participación en reuniones de laboratorio con los investigadores.
- Dar cursos de formación gratuitos.

- Realizar los recorridos en forma informal y no en plan de “policía”. Ofrecer instancias previas para ofrecer una ayuda constructiva.
- Implementar un boletín de correo electrónico que pueda comunicar sobre educación, consejos, CICUAL / investigación / noticias regulatorias y que también fomente la retroalimentación e ideas.

Referencias bibliográficas

AVMA-American Veterinary Medical Association (2013). Guidelines for the Euthanasia of Animals. <https://www.avma.org/KB/Policies/Pages/Euthanasia-Guidelines.aspx>; recuperado octubre 2015.

Banks RE, Norton JN. (2008). "A sample postapproval monitoring program in academia". *ILAR Journal*, 49(4):402-18.

Canadian Council on Animal Care (1998). CCAC Guidelines on: choosing an appropriate endpoint in experiments using animals for research, teaching and testing; http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Appropriate_endpoint.pdf; recuperado octubre 2015.

Collins J. G. (2008). "Postapproval Monitoring and the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)", *ILAR Journal*, 49 (4):388-392.

FELASA (2007) Working Group on Ethical Evaluation of Animal Experiments. Principles and Practices in Ethical Review of Animal Experiments across Europe. http://www.felasa.eu/media/uploads/Principles-practice-ethical-review_full%20report%20.pdf; recuperado octubre 2015.

Jefcoat, A. M. (2008). "The 'Triad of Noncompliance' as a tool for understanding, preventing, and correcting protocol and procedural noncompliance", *Lab Animal*, 37(10):459-463.

Jerald Silverman, Mark A. Suckow, Sreekant Murthy. (2014). *The IACUC Handbook*, Third Edition. CRC Press, Boca Raton.

OLAW - Office of Laboratory Animal Welfare (2002). *Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook*; <https://grants.nih.gov/grants/olaw/GuideBook.pdf>; recuperado octubre 2015.

Oki, G.S.F., et al. (1996) "Model for Performing Institutional Animal Care and Use Committee Continuing Review of Animal Research", *Contemporary Topics*, 35(5):53-56.

Plante A, James ML. (2008) "Program oversight enhancements (POE): the big PAM. *ILAR Journal*, 49(4):419-25.

Real Decreto 53/2013, <https://www.boe.es/boe/dias/2013/02/08/pdfs/BOE-A-2013-1337.pdf>; recuperado octubre 2015.

Smelser, J. F. , Gardella, S. L., Austin, B. L. (2005). "Protocol audits for post-approval monitoring of animal use protocols", *Lab Animal*, 34(10):23-27.

Stone DW, Garibaldi BA. (2003) "Post-approval monitoring of animal use protocols", *Contemp Top Lab Anim Sci. (JAALAS)* 42(5):62-67.

U.S. Department of Agriculture (2013). *Animal Welfare Inspection Guide*. https://www.aphis.usda.gov/animal_welfare/downloads/Animal%20Care%20Inspection%20Guide.pdf; recuperado octubre 2015.

Whitney Kayla Petrie, Sonja Lea Wallace (2015) *The Care and Feeding of an IACUC: the organization and management of an institutional animal care and use committee*. Second Edition. CRC Press, Boca Raton.

4

SELECCIÓN Y APLICACIÓN DE ÍNDICES CUANTIFICABLES Y OBJETIVOS DE BIENESTAR ANIMAL.

María José Ubilla Carvajal

Resumen

De acuerdo al funcionamiento biológico de un animal, un elemento clave es que el bienestar se relaciona con la capacidad del animal para afrontar las posibles dificultades creadas por el ambiente en que se encuentra. Una forma de evaluar ésta capacidad de adaptación, es a través de índices objetivos de bienestar, tales como parámetros fisiológicos y conductuales, que en definitiva permiten asegurar que el animal de experimentación se encuentra en condiciones óptimas para dar resultados experimentales replicables.

Abstract

According to the biological functioning of an animal, a key element is that welfare is related to the animal's ability to deal with possible difficulties created by the environment in which it is located. One way to assess this adaptability is through indexes welfare objectives, such as physiological and behavioral parameters, which ultimately allow ensure that animal experimentation is in optimal conditions to give reproducible experimental results.

Introducción

El bienestar animal es un concepto muy difícil de delimitar. Al revisar diversas definiciones propuestas, todas comparten algunos elementos como: es un estado que abarca aspectos físicos y mentales del animal, como resultado de la interacción del animal con el ambiente y con su capacidad de adaptarse a éste, influenciado por una gran variedad de factores que varían en el tiempo (Concepción, et al., 2007; Phillips, 2007).

La medición del bienestar animal se puede realizar de manera objetiva, a través de indicadores directos, tales como: parámetros fisiológicos, parámetros conductuales y productivos, así como de Indicadores indirectos, tales como: espacio disponible para los animales, la disponibilidad de alimento y agua, o la capacitación que poseen aquellos profesionales que están encargados del cuidado o de los manejos animales, es decir, los técnicos o auxiliares y los investigadores, en el caso de animales de experimentación, así como operarios y cuidadores en otros animales.

De acuerdo a lineamientos nacionales e internacionales en lo que respecta a la investigación biomédica, biológica, psicológica, entre otras, estas visitas a los laboratorios cobran especial importancia, dado que el fin último de ésta actividad busca el lograr la aplicación de estándares óptimos en lo que respecta al manejo animal en investigaciones científicas, considerando las 3Rs de la experimentación y los indicadores de bienestar animal, a nivel físico, mental y natural, de manera de generar investigación humanitaria. Los diez Principios Rectores Internacionales para investigación biomédica con animales de la Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) y de la International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) indican que la comunidad científica internacional debe realizar un uso responsable de los animales vertebrados en las actividades científicas y/o educativas. También la Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio, de la National Research Council, indica las responsabilidades del investigador para con los animales que se resumen en las siguientes:

1. El diseño y realización de los procedimientos con base en su relevancia para la salud humana y animal, el avance del conocimiento y el bien de la sociedad
2. El uso de las especies, calidad y número apropiado de animales
3. El evitar o reducir al mínimo la incomodidad, diestrés y dolor, siempre y cuando sea compatible con una buena ciencia
4. El uso apropiado de sedación, analgesia y anestesia
5. El establecimiento de metas y objetivos en el experimento
6. Brindar un manejo apropiado a los animales, dirigido y realizado por personas

calificadas

7. La conducción de experimentos en animales vivos solo por o bajo la, estricta supervisión de personas calificadas y con experiencia.

Estas responsabilidades tienen directa relación con el respeto de las “3Rs” de la Experimentación Animal, publicadas por W. S. Russell y R.L. Burch en el libro “The Principles of Humane Experimental Technique”, en 1959” (Russell, 2005). Es un concepto internacional centrado en los animales de laboratorio y que tiene como objetivo reducir tanto el número de los animales como el sufrimiento de éstos (Rusche, 2003). Para lograrlo, se basan en los principios de Refinamiento, Reducción y Reemplazo (3R’s).

Se han sugerido otros principios además de las 3R’s, como Justificación y Responsabilidad, propuestos por el gobierno australiano en su guía para promover el bienestar en animales usados con propósito científico (Anon, 2008):

- Los proyectos que utilizan animales pueden realizarse sólo cuando sean justificados, es decir, cuando el valor educativo o predictivo científico sea mayor que los potenciales efectos en el bienestar animal.
- Los investigadores que utilicen animales para propósitos científicos tienen la responsabilidad de velar por el bienestar de dichos animales, tratándolos con respeto y considerando su bienestar como un factor esencial del proyecto de investigación.

Índices objetivos de medición de bienestar animal

I - Evaluación científica

El bienestar se ha estudiado desde diferentes perspectivas de la biología animal. Fraser, cit. por Galindo y Manteca (2012). Agrupa los enfoques en tres categorías, que pueden superponerse:

- a. Las que definen el bienestar animal en términos del funcionamiento biológico del organismo.
- b. Las que definen el bienestar animal en términos de la medida en que se puede expresar la conducta natural de la especie.
- c. Las que definen el bienestar animal en términos de las emociones que experimentan los animales.

De acuerdo al funcionamiento biológico, un elemento clave es que el bienestar se relaciona con la capacidad del animal para afrontar las posibles dificultades creadas por el ambiente en que se encuentra. Una forma de evaluar esta capacidad de adaptación, es a través de índices objetivos de bienestar, tales como parámetros fisiológicos y conductuales, a los que se hará referencia en éste capítulo.

II.A. Parámetros fisiológicos

En el laboratorio, los animales están propensos a sufrir dolor y/o estrés, debido al gran potencial que tienen los procedimientos experimentales de generar algún grado de sufrimiento en los animales utilizados, o simplemente por carecer de bioética y medidas apropiadas para lograr un adecuado bienestar animal. El dolor es el resultado de una cascada de efectos fisiológicos, inmunológicos, cognitivos y conductuales (19) que pueden favorecer la aparición de errores experimentales (Cartens y Moberg, 2000). Esto en conjunto a las implicancias éticas que ello conlleva, son motivos suficientes para evaluar el bienestar animal, junto con diseñar un buen plan de prevención y manejo del dolor (Anon, 2009). Sin embargo, constatar que un animal está sufriendo dolor o estrés puede resultar complejo. Hay situaciones obvias, pero existen otras en que los parámetros para determinarlos son también motivo de investigación.

a) Dolor y Nocicepción

Cuando se ocupan animales de laboratorio, se trabaja bajo la premisa que todos los animales vertebrados son capaces de experimentar el estado aversivo del dolor (Cartens y Moberg, 2000; Anon, 2009a), que afecta la fisiología normal del animal y pone en riesgo su bienestar, debiendo diferenciar el concepto de "nocicepción" del de "dolor" (De Marco y Pascoe, 2008):

- La nocicepción se define como la transducción (detección y cuantificación), transmisión, modulación y proyección de un evento nocivo mediante receptores especializados llamados nociceptores;

- El dolor corresponde a una experiencia subjetiva de carácter sensorial y emocional desagradable asociada a un daño o amenaza tisular.

Juntos permiten que el organismo se prepare y reaccione fisiológica y conductualmente frente a la potencial injuria, para reducir o evitar lesiones (Cartens y Moberg, 2000).

En mamíferos, el impulso nociceptivo alcanza núcleos cerebrales corticales y subcorticales, destacando el sistema reticular ascendente, del cual se generan proyecciones hacia el tálamo medial y el sistema límbico (Kaas, 2010). Ambos corresponden a estructuras cerebrales que contribuyen a la dimensión afectiva y emotiva del dolor (Lamont, et al., 2000; Torres y Company, 2006). Sin embargo, en individuos anestesiados o con daño medular, los estímulos nociceptivos no son capaces de alcanzar estas estructuras superiores, inhibiendo la respuesta emotiva asociada al dolor (Anon, 2009b). Con esto se refuerza que una respuesta nociceptiva no implica necesariamente dolor, y que son conceptos diferentes.

En cuanto a la modulación neural, los principales mediadores involucrados en la transmisión y procesamiento de señales del asta dorsal con los sistemas talamocorticales están dados por el neurotransmisor excitatorio glutamato asociado a receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolepropionico) y NMDA (N-metil-d-aspartato) (Baños, 2006), y los neurotransmisores inhibitorios GABA (ácido gama-amino-butírico) y glicina (De Marco y Pascoe, 2008).

Todo este sistema funciona como un centro de integración de la información nociceptiva, permitiendo que se gatillen múltiples respuestas fisiológicas y conductuales asociadas, como reflejos de retirada, percepción emotiva del dolor, aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión sanguínea, entre otros (Muriel y García, 2009).

Estas respuestas derivadas del estímulo nociceptivo están divididas en (De Marco y Pascoe, 2008):

- Las respuestas asociadas a la activación del sistema nervioso simpático, provocando efectos cardiovasculares como taquicardia, aumento de la presión sanguínea y de la demanda de oxígeno miocárdico, junto con compromiso pulmonar.
- La respuesta neuroendocrina, por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales, contribuyendo al control del balance electrolítico y del apetito.

Debido a la activación del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal y su consiguiente liberación de glucocorticoides y β -endorfinas, es que el dolor se considera inmunosupresor, reduciendo la inmunidad mediada por células, la proliferación linfocítica, junto con la producción de citoquinas pro-inflamatorias. También se cree que el dolor tiene un papel importante en el desarrollo de tumores debido a la activación de este eje (De Marco y Pascoe, 2008).

El grado de aversión o incomodidad depende principalmente de la duración e intensidad del estímulo, además de factores psicológicos. Así, una incomodidad o dolor momentáneo es mejor tolerado por animales y humanos que uno persistente o crónico, especialmente

si está asociado a una recompensa. De igual forma, los estímulos más intensos provocan mayor aversión que los más leves (Cartens y Moberg, 2000). Es por esto, que en animales de laboratorio el esfuerzo va enfocado en reducir la duración y la intensidad de los estímulos dolorosos (Anon, 2009c).

Es importante destacar que varios químicos liberados durante la respuesta inflamatoria inducida por un daño tisular, pueden aumentar el área de dolor e incrementar su intensidad (21). Esto ocurre en la sensibilización periférica, cuando los mediadores proinflamatorios disminuyen el umbral de activación de los nociceptores (Cartens y Moberg, 2000). Por otra parte, repetitivos estímulos dolorosos en la médula espinal (por cirugías, lesiones o enfermedad) pueden provocar hiperexcitabilidad de los nervios espinales por una disminución del umbral de los receptores en el asta dorsal de la médula espinal, generando un estado persistente de dolor o sensibilización central, donde se requieren altas dosis de analgésicos para aliviar el dolor (Carvalho, et al, 2007).

b) Estrés y Distress

El estrés se define como la respuesta adaptativa de un individuo frente a un agente estresor, el cual puede corresponder a factores internos o eventos externos al animal, alterando su equilibrio conductual y fisiológico (Baumans, et al., 2007). En general no presenta una amenaza para el bienestar del animal, sin embargo, si el estresor se mantiene por mucho tiempo y/o es muy intenso y el individuo no es capaz de adaptarse, entra en un estado prepatológico o de "distress" que lo hace más susceptible a alteraciones fisiológicas y psicológicas (Anon, 2008).

El sufrimiento está asociado al estado emocional negativo asociado al distress (Anon, 2008), el cual puede deberse a un estado intenso y/o prolongado de frustración, ansiedad, dolor, incomodidad o de falta de control sobre la situación que está generando el sufrimiento en el individuo (Baumans, et al., 2007). Esta respuesta de estrés es muy similar en todas las especies e incluye cambios fisiológicos y de comportamiento (Galindo y Manteca, 2012).

La respuesta de un individuo frente al estrés es compleja, y comienza a nivel de SNC, donde se percibe el estresor o la amenaza a la homeostasis del organismo, encontrando 4 posibles tipos de respuesta biológica: conductual, autonómica, neuroendocrina e inmunológica (Anon, 2008). En la mayoría de los casos, la primera en manifestarse es la conductual, cuando el animal escapa del estresor, aunque en los animales de laboratorio esto no es posible (Moberg, 2000).

El segundo mecanismo de defensa es la respuesta autosómica para que el animal sea capaz de realizar ajustes fisiológicos según el estresor, que se basa en la respuesta de "pelea o escape", donde se involucran los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, adrenal y de glándulas exocrinas que dan origen a los signos de estrés como taquicardia, aumento de presión sanguínea y de la tasa metabólica (Anon, 2008). Sin embargo, estos no tienen mayor impacto en el bienestar animal por ser de corta duración, a diferencia de lo que ocurre con

la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales, afectando prácticamente todas las funciones biológicas (inmunidad, reproducción, metabolismo y comportamiento) (Moberg, 2000).

Así, el tercer mecanismo de defensa es el neuroendocrino, mediante la activación del eje hipotálamo-hipófisis, glándulas adrenales, que resulta en un aumento de glucocorticoides adrenales cortisol y corticosterona, modulando la secreción de otras hormonas como la luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH) y tiroides-estimulante (TSH) (Matteri, et al., 2000).

Si bien se pensó por mucho tiempo que el sistema inmune se veía afectado por la respuesta neuroendocrina, en realidad el sistema inmune juega un rol por sí mismo en la respuesta frente al estrés, considerándose como el cuarto mecanismo (Blecha, 2000).

Aunque existen estos 4 mecanismos, no todos son siempre utilizados por el animal, ya que distintos estresores provocan diferentes tipos de respuestas, además de factores individuales involucrados como experiencia, genética, estado fisiológico y edad, por lo que se hace muy difícil encontrar indicadores generales de estrés y sufrimiento (Moberg, 2000).

Cuando utilizamos parámetros fisiológicos para medir bienestar animal se deben considerar tres factores que pueden interferir en estos parámetros, como lo son (WSPA, 2013):

- Invasividad de la prueba: tiene que ver con la severidad de la implantación cuando el equipo de medición debe ser implantado (por ejemplo, un catéter, un electrodo, etc.)
 - Restricción de la prueba: se refiere al grado en que los animales deben ser sujetos para la toma de muestras.
 - Severidad de la prueba: es el grado de molestia que por sí sólo produce el muestreo.
- Existen técnicas de entrenamiento animal que permiten disminuir en parte estos tres factores, así como la realización de manejos de manera humanitaria y holística (Ritskes-Hoitinga, et al., 2014).

II.B. Parámetros conductuales

De acuerdo a Galindo y Manteca (2012) el marco conceptual del bienestar animal tiene un componente científico y uno ético. El primero se refiere al estado biológico del animal y no a algo que se le proporciona a obligaciones de tipo moral. Para entender mejor este marco conceptual es necesario tener bases de Etología (ciencia que estudia el comportamiento animal), particularmente sobre la forma en que se relacionan e integran los sistemas motivacionales y el valor adaptativo del comportamiento, con la fisiología del estrés y su asociación con la susceptibilidad a la enfermedad, estados emocionales, éxito en la reproducción, entre otros.

Los sistemas motivacionales del comportamiento se refieren a la integración en el organismo de estímulos externos (sistemas sensoriales) e internos (hormonas, neurotransmisores, experiencia, genética, diferencias individuales, etc.), y explican aspectos causales o aproximados de la forma en que un animal enfrenta retos en su medio ambiente. Por otro lado, el valor adaptativo del comportamiento es un concepto que se refiere a aspectos evolutivos, menos proximales, y explica la importancia biológica de una pauta de conducta para la sobrevivencia de la especie. Estos aspectos deben estudiarse en conjunto, de manera íntima, para cuantificar la importancia biológica de un comportamiento, así como las implicaciones para el organismo en caso de que no pueda expresarlo debido a los cambios ambientales inherentes a las formas como manejamos a los animales (Galindo y Manteca, 2012).

De acuerdo a la Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (National Research Council, 2011) son esenciales el manejo y alojamiento apropiados de los animales, lo que otorgará bienestar animal y resultados experimentales óptimos. La guía indica que un buen programa de manejo ofrece el ambiente, alojamiento y cuidado que permite a los animales crecer, madurar, reproducirse y mantener una buena salud, para lo cual se deben considerar muchos factores entre ellos: las especies con las que se trabajará, variedad y raza de animales y sus características individuales tales como sexo, edad, tamaño, conducta, experiencia y salud. Es importante conocer 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. También, las metas del proyecto y el diseño experimental (ej., producción, crianza, investigación, pruebas de laboratorio y educación), y, la intensidad de la manipulación animal y el grado de dolor o sufrimiento que causen los procedimientos. Así como, la disponibilidad y adecuación de elementos que enriquezcan el medio ambiente de manera positiva, o bien, aquellos materiales peligrosos o que causen enfermedad. Por último, es importante considerar la duración del período de permanencia de los animales.

Un ambiente o entorno es apropiado si permite al animal satisfacer sus necesidades biológicas, tales como la temperatura corporal, el estado nutricional, las interacciones sociales, etc. Entendiendo por necesidad biológica aquel requisito para obtener un recurso especial o responder a un ambiente o estímulo corporal particular, lo que incluye necesidades de ciertos recursos y necesidades para realizar acciones fisiológicas, de salud y de comportamiento (Broom, 2004).

Así, es muy importante conocer cuáles son los patrones conductuales normales de cada especie con la que se realiza experimentación. Sin embargo, existen conductas generales que nos pueden orientar en si el animal está manifestando un adecuado bienestar o no. A éstas hace mención Méndez (2009), resumiendo en las siguientes:

- Grooming (acicalamiento)
- Apetito
- Actividad

- Agresión
- Expresión facial y corporal
- Vocalización
- Respuesta al manejo

Una forma de reconocer el estado emocional del animal es a través de sus expresiones faciales y corporales. Langford, et al. (2010) publican la “escala mueca del ratón” (MGS, por sus siglas en inglés Mouse Grimace Scale), un sistema de codificación conductual estandarizada con gran precisión y fiabilidad que permite reconocer la sensación física de dolor en ratones, donde clasifican de 0-2 la intensidad de dolor, donde el 0 representa ausencia de dolor, el 1, un dolor moderado y el 2 un dolor intenso, lo que se refleja en la posición de ojos, el abultamiento de mejillas, en el arrugamiento de la nariz, la posición de las orejas y de los bigotes. Algo similar se creó en ratas, algunos de los autores del MGS y otros nuevos, obteniendo la “escala de mueca de rata”, o Rat Grimace Scale (RGS) (Sotocinal, et al, 2011).

Otra forma de evaluar el bienestar animal, de manera directa (indicador basado en el animal) es a través de conductas anormales, para lo cual nuevamente se refuerza la necesidad de tener en claro el comportamiento normal de la especie. En general, los comportamientos anormales, afectan el bienestar de los animales, ya sea el nivel mental o psicológico, como también a nivel físico.

De acuerdo a Würbel (2006) las estereotipias se describen como desórdenes conductuales, caracterizados por comportamientos invariantes y repetitivos, que no tienen una meta o función obvia, y que se desarrollan en los animales como consecuencia de ambientes sub-óptimos, sobre los cuales no tienen control.

Los comportamientos estereotipados más comunes en ratones de laboratorio son (Würbel, 2006):

- Morder barras (bar-mouthing/ bar-gnawing/ bar-chewing/ wire-gnawing): Es la conducta repetitiva en que el roedor muerde una barra, colgado sobre la tapa de la jaula, con sus cuatro patas o sólo con las delanteras (de todas las patas o las patas delanteras solamente). La barra se mantiene en la brecha entre los incisivos y molares
- Salto (jumping/jack-hammering): Se caracteriza por que el animal salta hacia arriba y hacia abajo, con las cuatro patas o sólo las patas traseras, en una pared de la jaula o, más comúnmente, en un rincón jaula
- Excavar repetitivamente (digging): Conducta de excavación de manera excesiva y generalmente en la esquina de la jaula.
- Looping: Se refiere a la conducta repetitiva de subir hasta la tapa de la jaula y descender con las patas delanteras. Puede o no ir acompañado de un salto.
- Salto de espalda o salto mortal (Backflipping/somersaulting): Realiza un “flip” o salto de espalda, desde una pared de la jaula y hacia atrás.

- Correr en vaivén (running to-and-fro): Se refiere a la conducta de correr de un lado a otro a lo largo de una pared de la jaula. Puede realizarse en forma de ocho.
- Dar vueltas en círculo (circling): Correr en círculos por toda o parte de la jaula.

Existen diferencias entre especies de roedores en cuanto a la presentación de estas conductas. Es así como aproximadamente un 50% de los ratones de laboratorio desarrollan estereotipias, siendo la conducta más común el morder barras, mientras que sólo existen reportes anecdóticos de su presentación en ratas (Würbel, 2006).

Una de las alternativas que existen y se utilizan actualmente, que ayudan a la expresión de conductas normales, es la aplicación de enriquecimientos ambientales, que deben ser específicos para cada especie, considerando también características como la raza, el género, la edad, el estatus social, tipo de interacción que tenga el animal con su medio y variaciones individuales, por lo que los elementos y programas incorporados deberían estar comprobados y validados para tal fin (Baumans, et al., 2006). Por ejemplo, la disponibilidad de materiales apropiados para anidar para los ratones, o generar sitios adecuados para que los anfibios puedan disfrutar del calor, o proporcionar superficies en altura para el descanso en primates, perros, gatos y aves (Baumans, et al., 2007). En general, el manejo adecuado de las variables ambientales como la temperatura, la humedad, la luz y el ruido, pueden utilizarse para mejorar el bienestar de los animales de laboratorio (Monamy, 2009).

Si bien el enriquecimiento ambiental genera efectos a la conducta, la fisiología y la anatomía cerebral del animal, mejorando su capacidad de aprendizaje, aumentando el grosor y peso de su corteza cerebral, así como el número, tamaño y complejidad sináptica, la meta de su implementación es mejorar la calidad del ambiente de cautividad del animal para que éste tenga mayores posibilidades de actividad y de control del ambiente espacial y social. Para lograr esto, el enriquecimiento no debe generar riesgos para el animal, los humanos o el experimento al que será sometido el animal (Baumans, 2005).

Existen varios tipos de enriquecimientos: sociales, físicos, sensoriales, nutricionales, ocupacionales y cognitivos siendo los cuatro primeros los más utilizados en animales de laboratorio (Baumans, 2005; Baumans, et al., 2007):

- Social: Contacto del animal con otros individuos, sobretodo en especies sociables. También está el enriquecimiento social sin contacto, donde se privilegia la comunicación olfativa, visual y auditiva entre individuos. Todos éstos pueden ser intraespecíficos o interespecíficos, incluyendo al humano.
- Físico: Incluir elementos para anidar, roer, esconderse o explorar. Para ello se pueden utilizar papeles, virutas, tubos, ruedas y cajas.
- Sensorial: Incorporación de estímulos visuales, auditivos, olfatorios, táctiles y de gustación, como espejos, música, juguetes o ventanas. Ruidos de fondo durante el día, como una radio a 85dB mejoran la reproducción de algunos animales, ayudan a disminuir

la excitabilidad de éstos frente a ruidos súbitos y generan un ambiente laboral más agradable para los funcionarios.

- Nutricional: Posibilidad de forrajeo, entrega a determinadas horas del día o diferentes tipos de alimento y administración. Un ejemplo es el uso de sandías y calabazas en primates.

Conclusiones

En la temática referida a la experimentación animal existen puntos de vista muy diversos, según se trate de organizaciones de protección animal o de instituciones que promuevan la industria farmacéutica, entre otras. Aquellas que protegen a los animales también varían sus enfoques respecto al mismo tema: unas asumen que la experimentación con estos animales es éticamente incorrecta, otras sólo intentan mejorar las condiciones a utilizar en los experimentos. El punto común que tienen estas últimas está dado en la oposición a experimentos que causen sufrimiento innecesario en alguna de las etapas del proceso.

Los índices cuantificables de bienestar animal permiten dar una respuesta objetiva tanto a la opinión pública, como a los investigadores, así como a los evaluadores de proyectos científicos (comités de ética y CICUALES) sobre el trato ético hacia los animales de experimentación.

Es un área que se debe desarrollar más a fondo, y la investigación debe tender no sólo a reconocer aquellos procesos mentales y físicos negativos para el animal, sino también aquellos que causan estados emocionales positivos.

Referencias

Anon (2008). Guidelines to promote the wellbeing of animals used for scientific purposes: The assessment and alleviation of pain and distress in research animals. Expert Working Group of the Animal Welfare Committee of the National Health and Medical Research Council, Australian Government. 189pp.

Anon (2009)c. Chapter 1: Pain in Research Animals: General Principles and Considerations. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, National Research Council of The National Academies. 11-32pp.

Anon (2009)b. Chapter 2: Mechanisms of Pain. In: Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, National Research Council of the National Academies. 33-46pp.

Anon (2009)c. Chapter 3: Recognition and Assessment of Pain. In: Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, National Research Council of The National Academies. 47-70pp.

Baños, J. (2006). La Percepción del Dolor. Humanitas N°6. 17pp.

Baumans, V. (2005). Environmental Enrichment for Laboratory Rodents and Rabbits: Requirements of Rodents, Rabbits, and Research. ILAR Journal Volume 46 (2) 162-170pp.

Baumans, V.; Clausing, P.; Hubrecht, R.; Reber, A.; Vitale, A.; Wyffels, E.; Gyger, M. (2006). Report of the FELASA Working Group on Standardization of Enrichment. 31pp [http://www.felasa.eu/media/uploads/WG_Enrichment_2006_Report-Final.pdf].

Baumans, V.; Coke, C.; Green, J.; Moreau, E.; Morton, D.; Patterson-Kane, E.; Reinhardt, A.; Reinhardt, V.; van Loo, P. (2007). Working With Animals. In: Making Lives Easier. Animal Welfare Institute. Washington, USA. 117-136pp.

Blecha, F. (2000). Chapter 5: Immune System Response to Stress. In: The Biology of Animal Stress. CABI Publishing, Oxon, UK. 111-122pp.

Broom, D. (2004). Bienestar animal. En: Etología aplicada. México DF. Universidad Nacional Autónoma de México. pp 51-77.

Carstens, E.; Moberg, G. (2000). Recognizing Pain and Distress in Laboratory Animals. ILAR Journal Vol 41(2) 62-71.

Carvalho, A.; Campos, D.; Lemonica, L.; de Carvalho, L.; Moreira, G.; dos Santos, J.; Kimico, R.

(2007). Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization. *Rev Bras Anesthesiol*; 57: 1:94-105pp.

Concepción, A., De la Peña, R., García, J. (2007). Acercamiento al accionar ético-moral del científico que trabaja con animales de experimentación. *Acta Bioethica* 2007; 13 (1), 9-15.

Council for International Organizations of Medical Sciences e International Council for Laboratory Animal Science (CIOMS-ICLAS) (2012). Principios rectores internacionales para la investigación biomédica con animales (Traducción Jessica Gimpel) http://media.wix.com/ugd/4f9291_4e54c0c5c0f54fe090dffbae1c9b6138.pdf

De Marco G, Pascoe P (2008). Chapter I: Anatomy, Physiology, and Effects of Pain. In: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2th Edition, Academic Press. pp 3-17.

Festing, M. (2002). The Design and Statistical Analysis of Animal Experiments. *ILAR Journal* Vol 43 (4) 191-193pp.

Galindo, F.; Manteca, X. (2012). Evaluación científica del bienestar animal. En: *Bienestar Animal. Productividad y calidad de carne*. 2da Edición. Editorial Elsevier. ISBN: 978-607-504-013-4. pp 13-24.

Goldberg, A. (2004). Animals and Alternatives: Societal Expectations and Scientific Need. *Altern Lab Anim*;32 (6):545-551.

Gómez-Lechón, J. (2009). 1999-2009 avances en la Investigación de Métodos Alternativos. X Aniversario de la Red Española para el Desarrollo de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal (IV Jornada de REMA). 7pp.

Kaas, J. (2010). Chapter 10: Sensory and Motor Systems in Primates. *Primate Neuroethology*, Oxford University Press, New York, USA. 177-200pp.

Knudsen, L.; Leenaars, M.; Savenije, B.; Ritskes-Hoitinga, M. (2011). Chapter 22 Alternatives Refinement, Reduction, and Replacement of Animal Uses in the Life Sciences. *Handbook of Laboratory Animal Science, Volume I*. 3th Edition, CRC Press. Boca Raton, USA. 646-652pp.

Lamont, L.; Tranquilli, W.; Grimm, K. (2000). Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract Jul*; 30(4): 703-728pp.

Langford, D.; Bailey, A.; Chanda, M.; Clarke, S.; Drummond, T.; Echols, S.; Glick, S.; Ingrao, J.; Klassen-Ross, T.; LaCroix-Fralish, M.; Matsumiya, L.; Sorge, R.; Sotocinal, S.; Tabaka, J.; Wong, D.; van den Maagdenberg, A.; Ferrari, M.; Craig, K.; Mogil, J. (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature Methods*,7 (6), 2010.

Matteri, R.; Carroll, J.; Dyer, C. (2000). Chapter 3: Neuroendocrine Responses to Stress. En: *The Biology of Animal Stress*. CABI Publishing, Oxon, UK. 43-76pp.

Moberg, G. (2000). Chapter 1: Biological Response to Stress: Implications for Animal Welfare. En: *The Biology of Animal Stress*. CABI Publishing, Oxon, UK. 1-22pp.

Monamy, V. (2009). Chapter 7: Seeking alternatives. In: *Animal Experimentation: A Guide to the Issues*. 2th Edition, Cambridge University Press, New York, USA. 74-97pp.

Muriel, C., García, A. (2009). Tema 2: Bases de la fisiología y fisiopatología del dolor (neuroanatomía y neurofisiología), en: *Master del dolor*, Universidad de Salamanca. Ediciones Arán. 37pp.

Méndez, G. (2009). Principales pautas de refinamiento en experimentación animal, en: *Aspectos bioéticos de la experimentación animal*. 4º Taller de Bioética organizado por Comité Asesor de Bioética, Fondecyt de CONICYT. ISBN : 978-956-7524-13-6. pp 61-112.

National Research Council (NRC) (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals*. 8th edition. http://media.wix.com/ugd/4f9291_8558dfff0d4c43bbadb2d2461dc476a7.pdf

Phillips, C. (2007). *General Principles for Maintenance and Use of Laboratory Animals*. En: Kaliste E, ed. *The Welfare of Laboratory Animals*. Volume II. Dordrecht: Springer, 2007; 1-116.

Poblete, E. (2012). *Animales de laboratorio y bienestar animal: ¿son éstos conceptos compatibles?* Memoria de título. Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad Andrés Bello.

Ritskes-Hoitinga, M.; Bjoerndal, L.; Marie, I. (2006). Refinement benefits animal welfare and quality of science. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs).

Russell, W. (2005). The Three Rs: Past, Present and Future. *Animal Welfare*, 14; 279-286pp.

Rusche, B. (2003). The 3Rs and Animal Welfare - Conflict or the Way Forward? *ALTEX* 20, Suppl.1, 63-76pp.

Sotocinal, S.; Sorge, R.; Zaloum, A.; Tuttle, A.; Martin, L.; Wieskopf, J.; Mapplebeck, J.; Wei, P.; Zhan, S.; Zhang, S.; McDougall, J.; King, D.; Mogil, J. (2011). The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain* 2011, 7:55 doi:10.1186/1744-8069-7-55.

Torres, M., Company, V. (2006). Capítulo 2: Fisiología del dolor. En: *La experiencia del dolor*. Editorial UOC, Barcelona, España. pp 23-27.

World Society for the Protection of Animals (WSPA). (2013). *Curso virtual sobre Conceptos Generales en el Bienestar animal*.

Würbel, H. 2006. The motivational basis of caged rodents' stereotypies. En: Mason, G. y Rushen, J. *Stereotypic Animal Behaviour, Fundamentals and applications to welfare*. 2 nd Ed. CABI, London, UK. Pp 86-199.

5

REGULACIONES Y LEGISLACIÓN SOBRE CUIDADO Y PROTECCIÓN ANIMAL.

Marcelo Mezzanno Oyarce

Resumen

Actualmente la regulación nacional del uso de animales de experimentación recae en la Ley N° 20.380 "Sobre protección de animales", vigente desde el año 2009. Principalmente a través de su título IV, menciona lo relacionado a la definición de experimentos con animales, requisitos generales sobre el personal que debe manipularlos, instalaciones donde se alojarán los animales y el establecimiento de un Comité de Bioética Animal, que incluye a los integrantes que lo conforman, encargado de otorgar las directrices sobre las acciones relacionadas con el uso de animales de experimentación a nivel nacional, el cuál es de carácter consultivo y coordinador. Por último, menciona la prohibición de usar animales en niveles básicos y medios de la educación. En sus artículos transitorios indica disposiciones específicas para el establecimiento del Comité de Bioética Animal.

En este capítulo se presentan los artículos de la ley referidos al uso de animales de laboratorio con comentarios respecto de cada uno de ellos y un resumen de sus fortalezas y debilidades, junto con un análisis sobre las actividades que se han realizado a la fecha, en relación con la regulación sobre el cuidado y uso de animales de laboratorio, y los desafíos que existen para nuestro país en este tema.

Abstract

Currently the national regulation of the use of experimental animals lies with the law 20.380 "Animal Protection Law", effective since 2009. Mainly through its IV title, it mentions activities related with experimental animals. This title describes general requirements on the personnel who have to manipulate animals, on the facilities where the animals are house and the establishment of a Bioethics Animal Committee, which includes the detail of members that comprise it, and is also responsible for granting guidelines on activities related to the use of laboratory animals at the national level which also plays a roll of advisor and coordinator. Finally, the Law mentions the prohibition of using animals at basic and media education levels. In its transitory articles, the Law indicates specific provisions for the establishment of the Bioethics Animal Committee. This paper presents the articles of the Law relating to the use of laboratory animals with comments about each of them and a summary of their strengths and weaknesses, together with an analysis of the activities carried out to date in relation to the regulation on the care and use of laboratory animals and the challenges that exist in our country on this issue.

Actualmente la regulación nacional del uso de animales de experimentación recae en la Ley N° 20.380 "Sobre protección de animales", vigente desde 03 de octubre del año 2009.

Esta ley está constituida por siete títulos, 19 artículos permanentes y cuatro transitorios. Específicamente, el título IV aborda el tema de experimentación en animales vivos en sus artículos 6° al 10°. La ley es bastante acotada en los aspectos relacionados con animales de experimentación, de manera que en este capítulo se presentarán los artículos de la ley referidos al uso de animales de laboratorio con comentarios respecto de cada uno de ellos y un resumen de sus fortalezas y debilidades de la ley, junto con un análisis sobre las actividades que se han realizado a la fecha en relación con la regulación sobre el cuidado y uso de animales de laboratorio y los desafíos que existen para nuestro país en este tema.

"Artículo 1°.- Esta ley establece normas destinadas a conocer, proteger y respetar a los animales, como seres vivos y parte de la naturaleza, con el fin de darles un trato adecuado y evitarles sufrimientos innecesarios".

Cabe destacar que la ley define a los animales como seres vivos y parte de la naturaleza, abriendo el abanico tanto sobre la experimentación en animales vertebrados como invertebrados, confinados como silvestres. Además, indica que el espíritu de la ley es que los animales reciban un trato adecuado y evitar que sean sometidos a sufrimientos innecesarios. Este punto es relevante, ya que existen protocolos donde el dolor y el sufrimiento animal son inevitables (toxicología, control de medicamentos e inmunobiológicos, inoculaciones de productos irritantes, estudios de patologías específicas con modelos animales, etc.). Sin embargo, se debe evitar al máximo este sufrimiento. Si la ley hubiese establecido evitar cualquier tipo de dolor, no solo el innecesario, se habría limitado considerablemente la experimentación con animales. Este artículo está en completa consonancia con los principios de la 3Rs (Reducción, Refinamiento y Reemplazo), los cuales influyen las bases mismas de la mayoría de las leyes, normas y reglamentaciones internacionales, las cuales apuntan entre otros, al trato humanitario y a la minimización del dolor. La buena fe de este artículo queda actualmente al criterio de cada institución, toda vez que los conceptos "adecuado" y "sufrimiento adecuado" quedan dentro de una esfera ambigua e imprecisa.

"Artículo 6°.- "Para los efectos de esta Ley, se entiende por experimento en animales vivos toda utilización de éstos con el fin de verificar una hipótesis científica; probar un producto natural o sintético; producir sustancias de uso médico o biológico; detectar fenómenos, materias o sus efectos, realizar demostraciones docentes, efectuar intervenciones quirúrgicas y, en general, estudiar y conocer su comportamiento."

La ley es bastante amplia en este artículo y establece de manera general el concepto de experimento en animales vivos, generando un marco legal donde se debe desenvolver el quehacer en esta materia. Todo experimento que no esté contemplado en los mencionados en este artículo, no se podrá realizar en este país. Esto tiene gran relevancia para los Comités

de Ética de Investigación y para los Comités Institucionales de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, en la revisión de los protocolos que contemplen el uso de este recurso biológico. En este artículo no se hace mención alguna a la producción de animales de laboratorio, por lo cual debería quedar regulada en los reglamentos que emanen de esta ley.

“Artículo 7º.- Los experimentos en animales vivos sólo podrán practicarse por personal calificado, que evitará al máximo su padecimiento. Se entenderá por personal calificado aquel que tenga estudios en las áreas veterinaria, médica o de ciencias afines, certificados por una institución académica del Estado o reconocida por éste. Si los experimentos consistieren en intervenciones quirúrgicas que necesariamente importen el uso de anestesia para evitar sufrimientos innecesarios, deberán ser practicados por un médico veterinario u otro profesional competente. Tales experimentos, además, deberán practicarse en instalaciones adecuadas y se limitarán a los fines señalados en el artículo anterior. Los establecimientos en que se realicen estos experimentos deberán contar con instalaciones idóneas a las respectivas especies y categorías de animales, para evitar el maltrato y deterioro de su salud.”

Este artículo aborda dos temas importantísimos para el bienestar de los animales de laboratorio como son el personal que los manipula y las instalaciones donde se alojan, indicando que el personal debe tener conocimientos probados en el uso de animales de laboratorio, especificando incluso, que aquellos conocimientos deben ser certificados por una institución del Estado o reconocida por éste. Actualmente en Chile no existen cursos oficiales certificados para capacitación en ciencias de animales de laboratorio, si no que cada institución realiza, a través de su personal experto, distintas iniciativas locales de capacitación y entrenamiento. Durante mucho tiempo el Instituto de Salud Pública realizó el “Curso de Cría, Manejo y Uso de Animales de Laboratorio”, que nació como iniciativa para capacitar y mantener actualizado a sus propios funcionarios, pero que dada la inexistencia de alternativas nacionales se abrió a la comunidad realizándose sólo hasta el año 2011.

Posteriormente la Asociación Chilena de Ciencias en Animales de Laboratorio (ASOCHICAL) abordó este tema, comenzando a realizar durante el año 2015 el “Curso manejo de animales de laboratorio para auxiliares y técnicos bioteristas”, el cual está en vías de certificación por alguna institución estatal o reconocida por éste.

Cabe destacar que a nivel internacional hay abundantes alternativas de capacitación a través de cursos certificados por distintas Asociaciones o Federaciones internacionales competentes, que también han sido utilizados como alternativa viable por algunas instituciones chilenas para capacitar a su personal.

En relación a las instalaciones, la ley menciona que deben ser adecuadas e idóneas a la especie animal que se utilizará, concepto bastante amplio, dada la gran especificidad que requiere la infraestructura y equipamiento para el alojamiento de animales de laboratorio y

que son críticos para el bienestar de los animales y para la calidad de los resultados de las investigaciones. Este detalle deberá ser abordado en los reglamentos que surjan de esta Ley.

“Artículo 8º.- Habrá un Comité de Bioética Animal (CBA) permanente, al que corresponderá definir, sin perjuicio de las facultades de los ministerios para proponer y evaluar políticas y planes, las directrices bajo las cuales podrán desarrollarse los experimentos en animales vivos conforme a las normas de esta Ley; absolver las consultas que se le formulen al efecto y coordinarse con las instituciones involucradas en la materia.”

En este artículo la Ley establece la creación del CBA permanente, el cual deberá definir las directrices para el desarrollo de la experimentación animal a nivel nacional, es decir, los reglamentos que regulen, controlen y sancionen, el buen uso de los animales de laboratorio en experimentación. Cabe destacar que el Artículo Transitorio 1º indica que este Comité se debe constituir sesenta días después de la promulgación de la Ley, vale decir el 3 de diciembre del año 2009 y en el artículo 2º que los reglamentos de esta Ley deberán dictarse dentro del plazo de un año contado desde su publicación, es decir, el 10 de octubre del año 2010, plazos caducados, sin darse cumplimiento a la fecha a ninguno de los dos artículos y que tal como lo indica el artículo Transitorio 1º es responsabilidad del Consejo de Rectores.

Este es el gran tema pendiente de esta Ley, pues tiene directa relación con la promulgación de aquellos reglamentos donde especificar y acotar todos los aspectos relacionados con el uso de animales de experimentación, en temas referentes al personal, su formación, educación, experiencia y conocimientos específicos, como en lo referente a infraestructura, equipamiento, control de factores macro y micro-ambientales, atención médico veterinaria competente, aspectos relacionados al bienestar animal, minimización del estrés, procedimientos y protocolos de investigación (anestesia, analgesia, eutanasia, punto final humanitario), lineamientos para la creación y funcionamiento de los Comités Institucionales de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) y otros afines.

“Artículo 9º.- El Comité estará integrado por las siguientes personas:

- a) Dos académicos designados por el Consejo de Rectores de las Universidades Chilenas;
- b) Un científico nombrado por el director del Instituto de Salud Pública de Chile;
- c) Un investigador nombrado por el presidente del Instituto de Investigaciones Agropecuarias;
- d) Un científico nombrado por el presidente de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica;
- e) Un representante de la Asociación Gremial de Médicos Veterinarios más antigua del país, y
- f) Un representante de las instituciones de protección a los animales que cuenten con personalidad jurídica y representatividad nacional, designado por ellas.

Los miembros se desempeñarán ad honorem, por el período de tres años, pudiendo ser nombrados nuevamente para períodos sucesivos. El Comité fijará su propio régimen de organización y funcionamiento.”

Este artículo especifica los integrantes del CBA, intentando abarcar de manera integral, las competencias de las distintas instituciones a nivel nacional que puedan aportar para alcanzar los objetivos estipulados de esta ley.

Cabe destacar que a la fecha de esta publicación, ya se encuentran designados los integrantes de las instituciones mencionadas en las letras a, b, d, y e, sin embargo, aún no han sido convocados por el Consejo de Rectores para hacer efectiva la constitución del CBA.

“Artículo 10.- No podrán realizarse experimentos en animales vivos en los niveles básico y medio de la enseñanza. Sin embargo, en las escuelas o liceos agrícolas, así como en la educación superior, los referidos experimentos sólo estarán permitidos cuando sean indispensables y no puedan ser reemplazados por la experiencia acumulada o métodos alternativos de aprendizaje para los fines de formación que se persigan. La autorización para efectuar tales experimentos deberá ser otorgada por el director de la escuela o liceo o por el decano de la facultad respectiva.”

Este artículo tiende a la regulación de una antigua práctica en niveles básico y medio de la enseñanza, en donde se realizaban disecciones y otros procedimientos estresantes, principalmente con roedores y anfibios con muchísimo sufrimiento para el animal, muchas veces sin anestesia o mal anestesiado y en manos de personas no competentes para realizar dichos procedimientos. Tiene que ver implícitamente con el principio de Reemplazo, de las 3Rs y la implementación de métodos alternativos para la enseñanza de anatomía, patología y a distintos niveles educativos.

Artículos transitorios

“Artículo 1º.- El Comité de Bioética Animal deberá constituirse dentro de los sesenta días siguientes a la publicación de esta ley. Para tal efecto, el Consejo de Rectores de las Universidades Chilenas, dentro de los primeros treinta días, comunicará, según corresponda, a los presidentes, directores o representantes legales de las instituciones señaladas en el artículo 9º, la obligación de proceder a designar a los integrantes de dicho Comité dentro del plazo establecido en el inciso anterior.”

Ese artículo otorga funciones específicas al CRUCH para la constitución del CBA, sin embargo, no indica regulación respecto a su funcionamiento, dejando en el aire bajo qué autoridad se regirá el Comité mencionado. A la fecha de la publicación de este libro, lo dispuesto en este artículo aún no se ha cumplido.

“Artículo 2º.- Los reglamentos de esta ley deberán dictarse dentro del plazo de un año contado desde su publicación.”

La ley otorga un plazo definido para el dictamen de los reglamentos. Sin embargo, ésta disposición tampoco se ha cumplido.

Fortalezas y debilidades de nuestra ley

Fortalezas

La Ley 20.380 constituye el marco legal sobre el cual se deben realizar todas las disposiciones relacionadas con el manejo de animales de laboratorio y protocolos de investigación que contemplen el uso de animales. El Espíritu de la Ley es loable y está explícito en el artículo 1º “...que los animales reciban un trato adecuado y evitar que sean sometidos a sufrimientos innecesarios”.

Aunque es muy amplia y general en abordar temas que son tan específicos, es labor de los reglamentos de la ley ahondar en ellos. Al menos el marco legal está creado y abarca ámbitos importantes como son la competencia del personal, la participación de médicos veterinarios especializados, la realización de experimentos en instalaciones adecuadas, la prohibición del uso de animales en los niveles básico y medio de la educación y la definición de lo que la ley considera debe ser un experimento, a partir de la cual se hace posible el uso de animales de laboratorio. El establecimiento de un Comité de Bioética Animal a nivel nacional es una gran fortaleza, ya que reúne integrantes de distintas instituciones relacionadas con la investigación en animales de laboratorio, dándole potestad para generar las directrices en que se debería desenvolver la experimentación que involucre el uso de animales de laboratorio. Como se mencionó anteriormente, esta ley define a los animales como seres vivos, por lo tanto incluye a los invertebrados, sobre los cuales también se debería regular, dado que serán cada vez más utilizados como método alternativo de reemplazo de animales vertebrados.

Debilidades

A la fecha no se ha constituido el CBA. El CRUCH ha sido consultado en distintas instancias sin que se haya conseguido una respuesta satisfactoria que fundamente el atraso en esta materia. No se han realizado los reglamentos que regulen en forma específica la experimentación con animales, por lo tanto, no están reguladas las instalaciones, ni las condiciones en que se deben mantener los animales, las competencias del personal a cargo, auxiliares, técnicos, profesionales e investigadores, las metodologías y procedimientos que involucren animales de laboratorio, los métodos de eutanasia utilizados, entre muchos otros factores críticos para el bienestar de ellos, lo cual incide directamente sobre los resultados obtenidos en las investigaciones y por ende, en la calidad de la investigación científica.

La ley no especifica la autoridad que debe regular el Título IV. No obstante, menciona en otros aspectos algunas facultades y funciones específicas de regulación para el SAG, SERNAPESCA,

MINEDUC y CRUCH. Se ha consultado al MINSAL, a la Subsecretaría de Salud, al SAG, incluso al Instituto de Salud Pública y ninguna de estas instituciones ha declarado competencia para la coordinación y supervisión del cumplimiento de la ley en lo que respecta al Título IV. Queda pendiente entonces, cuál sería la autoridad fiscalizadora en el cumplimiento de la ley. La definición de personal competente es muy amplia y permite que muchas personas, tanto investigadores, como profesionales del área incluso médicos veterinarios sin competencia en animales de laboratorio se encuentren a cargo de ellos, sin el conocimiento ni la experiencia necesaria para favorecer y velar por su bienestar y correcto desarrollo de los protocolos experimentales. Además, menciona al personal competente en términos de una persona con estudios superiores, excluyendo a técnicos y auxiliares que son los que normalmente realizan estas actividades de manera rutinaria.

Actividades realizadas a la fecha para la regulación del uso de animales en experimentación

Ante la falta de reglamentación para la regulación del uso de animales para experimentación, CONICYT ha sido la institución gubernamental que ha abordado este tema desde la perspectiva de regular el uso de animales para proyectos que solicitan financiamiento. En un principio, la revisión de los proyectos que postulaban al programa Fondecyt que involucraban el uso de animales recaía únicamente en el Comité Asesor en Bioética de ese programa. Posteriormente se solicitó que cada proyecto ingresara a postulación junto con una carta de aprobación del comité de ética, bioética o CICUAL de la institución. De esta manera, se ha impulsado la conformación de estos comités en todas las instituciones que incluyen protocolos de investigación o actividades que contemplan el uso de animales de laboratorio. De igual manera, se delegó en estos comités el monitoreo post-aprobación para el cumplimiento de las buenas prácticas de uso animal y de todo lo dispuesto en los protocolos que había sido aprobado por dichos comités. Como consecuencia, en la actualidad la regulación de la actividad institucional relacionada con el manejo y uso de animales de laboratorio, ya sea a través de proyectos de investigación financiados por fondos provenientes del programa Fondecyt, tesis de pregrado y postgrado o investigación asociada a fondos institucionales, recae en los comités institucionales, los que a su vez se basan en normativas internacionales. Sin embargo, cabe destacar el trabajo que se ha hecho en coordinación con la Asociación Chilena de Ciencias en Animales de Laboratorio (ASOCHICAL) a través de los encuentros nacionales de Comités Institucionales de Cuidado y Uso de Animales para estandarizar su constitución, estructura, funciones, documentación y conocimientos por parte de sus integrantes, lo cual ha permitido estandarizar dichos aspectos y favorecer el trabajo coordinado de todos ellos. Así mismo, para la producción y uso de animales de experimentación, las distintas instituciones (biotérios de cría y experimentación) se basan en la actualidad en normativas internacionales, principalmente en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. En resumen y en la práctica, la Ley N° 20.380 en lo que respecta al Título IV sobre uso de animales de experimentación, es sólo un marco legal, muy amplio y ambiguo, cuya especificación y regulación detallada debe quedar plasmada en la elaboración de reglamentos nacionales, los cuales aún están pendientes.

Desafíos nacionales para la regulación del uso de animales de experimentación

El desafío es realizar las gestiones necesarias para la constitución del CBA y la elaboración de los reglamentos de la Ley N° 20.380 relacionados con el uso de animales de experimentación, junto con definir la autoridad gubernamental encargada de la fiscalización del cumplimiento de esta Ley. Adicionalmente, se debe avanzar en el fomento de la creación de CICUALES en todas las instituciones que incluyen la producción y uso de animales de laboratorio y el fortalecimiento de aquellos comités ya creados. Para el caso de instancias de capacitación y educación del personal, está pendiente la creación de cursos y talleres nacionales certificados relacionados a las ciencias de animales de laboratorio, que sean accesibles para personas de las distintas regiones del país. También queda pendiente el diálogo serio con las organizaciones protectoras de animales, ya que éstas estarán representadas en el CBA, el cual asume de facto, el uso de animales de laboratorio sin cuestionar si estos deben ser utilizados o no. Logrando la creación de reglamentos concretos y abordables, que se basen en el principio de las 3Rs, bajo el alero de una institución estatal fiscalizadora activa y eficaz, Chile debería ser reconocido como un país que aborda el uso de animales de laboratorio en forma seria y humanitaria, como fomento y sustento para la investigación biomédica a nivel nacional.

Bibliografía

Ley N° 20.380: Establece normas destinadas a conocer, proteger y respetar a los animales, como seres vivos y parte de la naturaleza, con el fin de darles un trato adecuado y evitarles sufrimientos innecesarios. Fecha de publicación: 03/09/2009. Ministerio de Salud; Subsecretaría de Salud Pública, Gobierno de Chile. Disponible en www.leychile.cl



Comisión Nacional de Investigación
Científica y Tecnológica

CONICYT

Moneda 1375, Santiago Centro

Fono: (56) 22 365 44 00

www.conicyt.cl