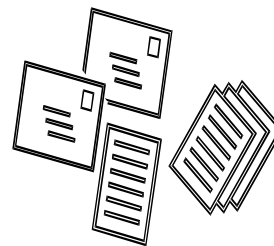


Comentario Especializado



INDICADORES CRITICOS EN LAS PRUEBAS DE TOXICIDAD EN ANIMALES DE LABORATORIO

María Divina Rodríguez González

Dpto. Farmacología y Toxicología, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Las pruebas de toxicidad en animales son hasta el día de hoy requeridas por las agencias reguladoras internacionales a fin de que la información derivada de ellas sea la base de la evaluación del posible riesgo en humanos. Sin embargo, el avance científico alcanzado en las últimas décadas junto con la presión social para reducir el número de animales vertebrados usados en los ensayos científicos ha conducido al desarrollo de procedimientos que reemplazan o reducen el uso de animales en determinadas pruebas, o que refinan una técnica a fin de reducir el sufrimiento soportado por ellos. Se delineó así, la política de las tres erres: *reemplazar, reducir, refinar* que está dirigida a la protección de los animales usados para propósitos científicos.

Los estudios de toxicidad son conducidos para evaluar la seguridad y determinar los posibles efectos adversos de una sustancia en prueba. Por esta razón, casi siempre es inevitable que dicha sustancia cause dolor, alteraciones o incluso la muerte de algunos de los animales incluidos en el estudio. De lo que se trata entonces es de adoptar una conducta humana hacia los animales experimentales, lo que significa que el sufrimiento animal debe ser reducido a un mínimo, en concordancia con el interés de alcanzar el objetivo científico de esos estudios.

Existen regulaciones que establecen que los procedimientos que causen dolor prolongado o fuerte y/o sufrimiento, deben realizarse bajo sedación, analgesia o anestesia. Pero en los estudios de toxicidad, el dolor no puede ser aliviado con fármacos, ya que estos pueden interferir en el objetivo científico del estudio. Por otra parte, se plantea que las molestias a los animales tienen que estar limitadas a aquellas inevitables para conducir adecuadamente la investigación científica.

En los últimos años, se ha delineado un enfoque humano al tratamiento de los animales involucrados en los estudios biomédicos cuya idea central radica en que estos estudios deben terminar a tiempo para evitar el dolor constante y el sufrimiento de los animales, considerando que ir más allá de lo que pueda ser requerido para alcanzar el objetivo científico podría ser inhumano e incluso innecesario. Se asume que los mamíferos no humanos tienen –igual que los humanos–, la capacidad de percibir como desagradable un estímulo nocivo.

Dependiendo de las características del estudio, tienen que ser identificados y validados criterios –“humane endpoints”– que se definen como los indicadores más tempranos de muerte, dolor y/o sufrimiento severos en un animal experimental que sean compatibles con los objetivos científicos de la investigación. Ellos pueden señalar cuándo un animal debe ser humanamente sacrificado o en estudios de largo término, si se debe interrumpir temporalmente la exposición o reducir la dosis. Lo ideal sería que se contara con “humane endpoints” susceptibles de ser usados para ponerle fin a las experiencias antes de que comenzara el dolor y el sufrimiento, pero esto no es posible en el estado actual de nuestros conocimientos.

Recientemente, la OECD desarrolló una guía de los signos clínicos que indican que un animal está experimentando dolor o sufrimiento considerable y que requieren una decisión informada acerca de si el animal debe continuar en el estudio.

Los “humane endpoints” tienen que ser identificados antes de comenzar el trabajo. Deben ser objetivos y han de incorporarse al protocolo experimental y a los Procedimientos Normalizados de Trabajo. Deben ser descritos en términos comprensibles para facilitar su rápida detección e implementación. Asimismo, de-

ben ser adaptados y contextualizados a cada proyecto y grupo experimental particular, pero sobre todo, deben ser aplicados a los animales individuales. Todas las decisiones relacionadas con los “humane endpoints” deben ser tomadas por el director del estudio previa consulta con un grupo de expertos que debe incluir al médico veterinario y a un técnico de animales experimentado.

En el campo de la Toxicología la introducción de los llamados “humane endpoints” ha implicado un cambio en el enfoque de los estudios de toxicidad aguda donde antes la muerte era el indicador final (endpoint) a evaluar. Ahora se valoran signos clínicos tempranos estrechamente ligados a la muerte que son usados como indicadores finales pre-letales (“humane endpoints”). Es decir, que si antes se esperaba a que los animales murieran para registrar ese dato como indicador final, ahora una condición como prolongada inmovilidad, pérdida de peso rápida o continua, o un decremento prolongado del acicalamiento, pueden constituir “humane endpoints” en un experimento dado y llevar a una decisión informada respecto al destino de ese animal.

La evaluación del dolor y el sufrimiento en los animales se dificulta por la variabilidad en la interpretación de los observadores. Los signos clínicos observados en los animales son la base para hacer un juicio objetivo de la presencia de dolor y/o sufrimiento. Se requiere ser buen observador, con conocimiento de lo que es normal para el animal individual, la línea y la especie y con habilidades clínicas. Para facilitar el reconocimiento y la evaluación de los efectos sobre cada animal, se han diseñado planillas en las que a las observaciones se les asigna un valor objetivo o puntaje.

La implementación de los “humane endpoints” es sin duda de gran valor en

el afán de alcanzar una ciencia de elevada calidad y especificidad en relación con la respuesta que estamos buscando. Cuando un animal está fisiológicamente perturbado o psicológicamente molesto, la calidad de los datos colectados se verá comprometida y las conclusiones a que arribaremos serán imperfectas. En cambio, mejorar los cuidados hacia los animales contribuye a mejorar nuestros resultados científicos.

Un principio importante en el objetivo de tener una conducta humana hacia los animales de experimentación es considerar toda la información disponible acerca de la sustancia en estudio antes de hacerse su planificación. Esto es, tener en cuenta los resultados de las pruebas *in vitro*, las relaciones estructura-actividad, los estudios previos que se hayan hecho en animales con la sustancia en prueba o con otras sustancias relacionadas, la informa-

ción acerca de los mecanismos de toxicidad y cualquier otra que se estime útil. De esta forma, podremos por una parte, utilizar un menor número de animales y por otra, hacer una mejor predicción de los posibles signos y el tiempo de aparición de los efectos adversos y permitir a los que conducen los estudios incorporar esos "humane endpoints" en el protocolo experimental.

El uso de los "humane endpoints" es una etapa más en el refinamiento y mejoramiento de las pruebas toxicológicas.

BIBLIOGRAFIA

Morton D.B. Humane endpoints in animal experimentation for biomedical research: ethical, legal and practical aspects. In Humane endpoints in animal experiments for biomedical research. Proceedings of the International Conference, 22-25 November, 1998, Zeist, The Netherlands Laboratory Animals, Special Publication, 2001.

OECD Guidance Document: Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation (OECD, 2000).

Richmond J. Criteria for humane endpoints. In Humane endpoints in animal experiments for biomedical research. Proceedings of the International Conference, 22-25 November, 1998, Zeist, The Netherlands Laboratory Animals, Special Publication, 2001.

Rusell W.M.S., Burch R.L. (1959) The Principles of Humane Experimental Technique. London: Methuen & Co Special edition, 1992, Potters Bar: UFAW.

Schlede E., Diener W., Gerner I. Humane endpoints in toxicity testing. In Humane endpoints in animal experiments for biomedical research. Proceedings of the International Conference, 22-25 November, 1998, Zeist, The Netherlands Laboratory Animals, Special Publication, 2001.

Stokes W.S. Reducing unrelieved pain and distress in laboratory animals using humane endpoints. *ILAR Journal*, 41(2), 2000.

ACTIVIDADES CIENTIFICAS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE COMUNIDADES MINERAS

**Facultad de Humanidades, Instituto Superior Minero Metalúrgico
"Antonio Núñez Jiménez" de Moa, Holguín.**

Del 2 al 4 de noviembre de 2004.

OBJETIVOS

- Propiciar las relaciones entre profesionales y gestores de comunidades mineras.
- Contribuir al desarrollo de las investigaciones relacionadas con el desarrollo tecnológico de la minería y el fomento de los valores culturales de sus comunidades.
- Crear un espacio de reflexión entre representantes de diferentes Comunidades Mineras en el mundo.

TEMATICAS

- Desarrollo, Medio Ambiente y Salud.
- Identidad Cultural, Tradición y Patrimonio Minero.
- Comunidad Científica y los Retos de la Sustentabilidad en la Minería.
- Cultura, Arte y Literatura en Comunidades Mineras.
- Familia, Género y Participación Ciudadana.

ACREDITACION

Delegados	\$150,00 USD.
Acompañantes	80,00.
Estudiantes	50,00.

CORRESPONDENCIA

M.Sc. Guillermo Padilla Martínez
Presidente del Comité Organizador.

Teléf.: (53)(24) 64014; (53)(24) 66614. Fax (53)(24) 6 2290.
e-mail: gpadilla@ismm.edu.cu

Ing. Josefa Mestre Lamorú
Secretaria Ejecutiva del Comité Organizador.

Teléf.: (53)(24)66234. Fax: (53)(24) 62290.
e-mail: jmestre@ismm.edu.cu jmestre@ismm.moa.minbas.cu

Instituto Superior Minero Metalúrgico "Antonio Núñez Jiménez", Moa, Holguín, Cuba. Código Postal 83329.