

Laboratory

Animals

Guía para el Punto final humanitario en la experimentación animal para la investigación biomédica: aspectos éticos, legales y prácticos

Informe del Grupo de Trabajo sobre el Punto final humanitario en la experimentación animal para la investigación biomédica: aspectos éticos, legales y prácticos

Edición en Español de:
Laboratory Animals (2005) **8**, 5-12

Editado por:



Publicación patrocinada por:



Traducción del siguiente artículo original publicado en *Laboratory Animals*:

Humane endpoints in animal experimentatiton for biomedical research: ethical, legal and practical aspects

Members of the Rodent Refinement Working Party: M. Jennings (Secretary), G. R. Batchelor, P. F. Brain, A. Dick, H. Elliott, R. J. Francis, R. C. Hubrecht, J. L. Hurst, D. B. Morton, A. G. Peters, R. Raymond, G. D. Sales, C. M. Sherwin & C. West

Laboratory Animals (2005) **8**, 5-12

Este artículo ha sido revisado por

Dr. José M.^a Orellana Muriana. Universidad de Alcalá (Madrid). España

Traducción: Águeda M.^a Orellana Solares

Coordinación: Dr. José M.^a Orellana Muriana. Universidad de Alcalá. Madrid
Dr. Antonio Martínez Escandell. GSK. Madrid

Nuestro agradecimiento al Consejo de Dirección de *Laboratory Animals Ltd.* por el patrocinio y colaboración en esta traducción.

Punto final humanitario en la experimentación animal para la investigación biomédica: aspectos éticos, legales y prácticos

David B. Morton

Centre for Biomedical Ethics, División of Primary Care, Public and Occupational Health, School of Medicine, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2 TT, UK (e-mail: d.b.morton@bham.ac.uk)

Resumen

Este artículo expone y comenta las razones por las que se debe llevar a cabo el punto final humanitario (*humane end-point*): Cuando los resultados científicos ya no serán útiles por más que se continúe con el experimento; cuando hay una falta de proporcionalidad entre el sufrimiento del animal y el beneficio obtenido; cuando el sufrimiento del animal ha excedido los límites humanitarios independientemente del beneficio obtenido; y, finalmente, cuando puede emplearse un sustitutivo del punto final. Se adjunta un esquema para el reconocimiento y evaluación de los signos clínicos y su correcta utilización en el punto final y se dan algunos ejemplos.

Durante esta charla, serán recurrentes los aspectos éticos, legales y prácticos del refinamiento en la experimentación animal. En particular, con referencia al desarrollo y la implementación del momento de punto final. Querría añadir así mismo a esta lista, los aspectos científicos, ya que a veces el punto final gira alrededor de la validez científica de un procedimiento específico. Hablaré de forma muy general de los cuatro aspectos que acabo de mencionar, explicando más a fondo la utilización de las hojas de valoración para el reconocimiento y evaluación de los efectos de un experimento sobre el animal y la utilización de otras hojas de valoración para la implementación de los límites de severidad del experimento y del punto final.

Aspectos éticos

Uno de los argumentos éticos que apuntala la experimentación animal es si debemos utilizar animales y, si es así, con qué propósito. En el Reino Unido está prohibida la utilización de animales para testar cosméticos o sus compuestos, pero normalmente se justifica la utilización de animales con fines médicos. En cualquier caso, el sufrimiento animal debería ser reducido al mínimo, ateniéndose al objetivo

científico y ético de las Tres Erres postuladas por Rusell y Burch (1959). Más allá del reemplazamiento o la reducción, será el refinamiento del que más se trate en esta conferencia. El refinamiento en experimentación ha sido definido como: "Aquellos métodos que evitan, alivian o minimizan el dolor potencial, angustia u otros efectos adversos sufridos por los animales implicados, o mejoran el bienestar animal" (Morton 1998a).

Categorías del punto final y aspectos científicos

Muchos de los procedimientos de experimentación animal causan sufrimiento a los animales (incluso su estabulación debería ser a veces tenida en cuenta) y, como toda clase de sufrimiento podría describirse como inhumana, el punto final podría quizá considerarse como "lo menos inhumano" (ver Balls 1999). Otra forma de plantearlo es a través de que el sufrimiento es "evitable" y, yendo más allá, si un objetivo científico necesita del sufrimiento, éste podría describirse como inhumano y por tanto como innecesario. Uno puede identificar cinco tipos de punto final, estando los dos primeros relacionados con aspectos científicos.

El primer tipo es cuando el animal no va a proporcionar más información científica útil por estar muy afectado fisiológicamente; lo cual puede estar relacionado, pero no siempre, con la variable que está siendo estudiada (ej. Un animal puede desarrollar una diarrea aguda y no remitente durante el curso de unas pruebas y por ello convertirse en metabólicamente inestable; otro ejemplo puede ser una infección que aparece al mismo tiempo que otra, también llamada concomitante).

Un segundo tipo es cuando el animal no va a proporcionar información científicamente útil, porque está psicológicamente perturbado. A veces está relacionado, pero no siempre, con la variable que está siendo estudiada (ej. Un animal al que es difícil administrarle y presenta una angustia, hasta el punto que afecta su estado mental y por lo tanto su estado metabólico. Sabemos que el sistema nervioso central (SNC) afecta directamente a la función inmune y que el sistema de estabulación puede afectar a los neurorreceptores del SNC (Wadham 1996).

Un tercer tipo de punto final es cuando el sufrimiento causado a los animales durante el estudio es más alto de lo previsto y la proporcionalidad entre el coste / beneficio se pierde, por lo que el daño realizado al animal pesa más que el beneficio que está siendo buscado.

Cuarto, cuando el nivel de sufrimiento es tan alto, es simplemente un error causar este grado de daño al animal. En la legislación del Reino Unido y las guías de la OCDE esto sería denominado "daño severo y angustia severa".

Quinto, cuando un alto grado de sufrimiento puede estar justificado, pero no hay necesidad de causarlo ya que puede predecirse el punto final científico de modo previo, a un nivel pre-letal o de pre-dolor. He llamado a este tipo "punto final sustitutivo" (Cussler *et al.* 1999, Hendriksen *et al.* 1999). Por ejemplo, detectar ciertos niveles de glucosa en sangre es mejor que esperar la muerte del animal en estudios de terapia por trasplante en diabéticos, o bien concluir una prueba de categorización de sustancias (test) tan pronto como se obtenga el primer positivo, si ello permite determinar la sustancia, incluso aunque el resto de los animales dieran negativo. En este último tipo es imprescindible un correcto diseño experimental (Morton 1998c, Fry 1999).

Mientras que la reducción del número de animales utilizados en la investigación está en consideración, la mayoría de culturas pone poco

énfasis en el valor de la vida de un solo animal y por eso hay menos controles sobre los animales sacrificados que sobre los métodos de sacrificio (ver Hansen *et al.* 1999). Deberíamos parar un momento y recapacitar acerca del debate existente sobre qué hacer con los más de 1800 chimpancés en cautividad que existen y por el contrario, la ausencia de debate sobre la muerte de otros tipos de primates. No estoy tan convencido de que quitar la vida a un mamífero no sea un daño moral como otros han defendido (DeGrazia 1996) pero, en ningún caso, yo la colocaría en el tercer lugar de las Tres erres. No debe olvidarse que el modo en que alojamos los animales puede también causarles sufrimiento e incomodidad. El sufrimiento mental en la estabulación es otro área muy importante dentro del refinamiento.

Aspectos legales

Hasta donde yo sé, todas las leyes nacionales e internacionales, así como las guías internacionales incorporan el concepto de las Tres erres.

El articulado de las leyes trata de: utilizar siempre métodos alternativos no sensitivos cuando se disponga de ellos; realizar investigaciones bajo anestesia siempre que sea posible; utilizar las especies menos sensitivas en la escala filogenética; proporcionar la analgesia adecuada, por ejemplo después de la cirugía; obtener asesoramiento profesional de los veterinarios y otras personas competentes cuando sea necesario; asegurar una formación y una competencia por parte de todo el personal; proporcionar la estabulación de las especies animales con fines de cría, stock o experimentación en adecuadas condiciones ambientales; minimizar el dolor y el sufrimiento y reducir el número de animales al mínimo necesario; dar una adecuada justificación de la investigación en primera instancia; y, si se va a causar sufrimiento al animal, que éste pueda ser aliviado, a menos que el objetivo científico prohíba tal alivio, en cuyo caso este sufrimiento requerirá de una exhaustiva justificación.

Aspectos prácticos

Son los aspectos prácticos del refinamiento de los experimentos con animales, cuando pueden producir dolor, angustia (stress bajo el cual un animal fracasa en hacerle frente, Morton 1995a, 1998a), sufrimiento mental,

incomodidad o daño duradero. Antes de que estos estados puedan ser aliviados o detectados, o antes de que los experimentos sean refinados para causar menos dolor y sufrimiento, tenemos que ser capaces de haber reconocido en qué momento el bienestar animal se está viendo comprometido, tanto positiva como negativamente. Más aún, sería importante eliminar cualquier sufrimiento del animal para conseguir una ciencia de calidad y, en relación con la cuestión que está siendo formulada, lograr la mejor práctica científica al mínimo coste económico (Claassen 1994, Balls *et al.* 1995, Morton 1998b).

Una forma de enfrentarse a este problema es utilizando una serie de signos clínicos (hojas de valoración), (Morton 1990, Morton y Townsend 1995, Morton 1995b, 1997a,b) como modo para determinar el grado en el cual el estado mental y fisiológico de un animal se ha desviado de lo normal y, de ese modo, utilizarlos para evaluar el grado de severidad del experimento. Las hojas de valoración tienen que ser redactadas específicamente para cada procedimiento y para cada especie e, incluso a veces, para cada cepa a la que se le realiza el procedimiento, ya que raramente pueden generalizarse. Estas hojas especifican los principales signos clínicos que pueden observarse y cuantificarse. Las hojas han ido siendo mejoradas gracias a la experiencia de un equipo de observadores (Morton *et al.* 1990). Debe formarse un equipo en el que los cuidadores deben tener un papel primordial, ya que probablemente son los que mejor saben cuando un animal no se encuentra bien. Por ejemplo, al observar un cambio de comportamiento, o postural, de apariencia o incluso en el sentimiento u olor del animal. La opinión del veterinario debe ayudar a la identificación de forma objetiva de los signos clínicos, así como aportando su conocimiento sobre la biología de las especies, a la hora de indicar el abanico de respuestas fisiológicas y de comportamiento posibles. Por último el investigador debe ser un experto en las consecuencias que pueden tener estas perturbaciones en la investigación. Todos estos factores servirán como guías para la evaluación de los efectos del procedimiento sobre el animal. Mediante la pormenorización de los principales signos en cualquier protocolo y una observación regular de los animales en los periodos críticos del experimento, podrá

hacerse una evaluación objetiva del bienestar animal a todo lo largo del experimento.

Se establecieron unas listas con los signos clínicos obtenidos tras la observación de algunos animales durante un procedimiento. Estas listas fueron después modificadas gracias a la experiencia adquirida, hasta conseguir el conjunto de los signos más característicos que la mayoría de animales muestran durante los experimentos y que sirven para la evaluación del sufrimiento. Estos signos se anotan cronológicamente en las hojas de valoración (ver ejemplo en la tabla 1). Los signos clínicos deben registrarse de un modo tan escueto, que simplemente se indique si están presentes o ausentes mediante un signo positivo o negativo (o con el signo +/- si el observador no está seguro) y así reducir al máximo una interpretación subjetiva del observador. Existe un acuerdo para que los signos negativos indiquen normalidad y los signos positivos indiquen que el animal está fuera de un rango normal. De este modo, es posible obtener con un simple vistazo de la hoja una idea general del estado de bienestar del animal: una mayoría de signos positivos en la hoja indicaría que el animal se ha desviado de lo normal y que está sufriendo más que antes. En la práctica, es importante desarrollar un método muy estructurado que permita reconocer los efectos adversos en los animales. Al principio de la evaluación, el animal debe ser observado a distancia para apreciar su comportamiento y apariencia de forma natural. A continuación, cuando el observador se aproxime al corral o retire la tapa de la jaula, el animal empezará inevitablemente a interactuar con el observador y su respuesta podrá ser evaluada dentro de lo normal, aunque ésta pueda ser agresiva, temerosa, o con la emisión de sonidos guturales. Finalmente, puede llevarse a cabo un examen clínico detallado mediante la sujeción y manipulación del animal, observando cuidadosamente su apariencia, así como tomando algunas mediciones clínicas, como por ejemplo, el peso corporal o su temperatura, lo cual podrá ser añadido al comportamiento.

En el pie de la hoja aparecen anotaciones dirigidas a los cuidadores y los veterinarios, sobre lo que deben proporcionar a los animales durante un procedimiento científico, en términos de estabulación y cuidados. Hay además instrucciones sobre cómo tomar nota de los signos clínicos cualitativos (como por

Tabla 1. Hoja de valoración para trasplante cardíaco heterotópico. Licencia N° 1234. Rata

Rata N° IR2	Ejemplar N° 5390					
Fecha de operación: 27/1/96	> Peso preoperatorio: 300 g					
Fecha	27 Ene	28 Ene	28 Ene	28 Ene	29 Ene	29 Ene
Día	0	1	1	1	2	2
Hora	16:30	8:30	12:00	16:30	8:30	11:00
A distancia						
No activo	-	-	-	-	-	+
Si inactivo - respuesta a la luz roja	-	-	-	-	-	N
Aislado (<i>Isolated</i>)	CS	Gp'd	-	-	+	+
Acaparador (<i>Huddled</i>)	-	-	-	-	-	-
Encorvado (<i>Hunched posture</i>)	+/-	-	-	-	+	+
Abdomen punzante (<i>Pinched</i>)	-	-	-	-	-	-
Pelo erizado (<i>Starey coat</i>)	+/-	-	-	+	+	+
Respiración frecuencial * tipo (<i>breathing</i>)	-	60N	60N	70R	85R	85L
No acicalamiento (<i>Not grooming</i>)	-	-	-	+	+	+
Andar de puntillas (<i>Tiptoe walking</i>)	-	-	-	-	-	-
En el manejo						
No inquisitivo o alerta	-	-	-	-	-	+
No reflejo de estación (<i>Righting reflex</i>)	-	-	-	-	-	+
No come / bebe	-	-	-	-	+	+
Peso corporal (g) (<i>Bodyweight</i>)	300	295	290	291	265	250
% de cambio desde el principio	-	-	3,30 %	-	11,60 %	16,70 %
Temperatura corporal (° C)	37,3	37,8	37,4	38,1	36,1	35,1
Costra roja en los ojos / nariz (O/N)	-	+N	+N	+N	+O.N	+O.N
Orificios sucios (diarrea u orina)	-	-	-	-	+D	+D
No heces	-	-	-	-	-	-
Diarrea	-	-	-	-	+	+
Deshidratación-cola rígida, pellizco en piel	-	-	-	-	+	+
Raquis rígido	-	-	-	-	-	-
Extremidades azules	-	-	-	-	+	+
Vocalización	-	-	-	-	-	-
Dosificado (S/N) MTX 1 mg/kg	N	S	N	N	S	N
Otro	-	-	-	-	-	RIP
***Latidos del corazón donante	4+	4+	4+	4+	4+	4+
NAD (Nada anormal detectado)	✓	✓	-	-	-	-
Firma:	INR	KS	INR	INR	KS	INR

Requerimientos especiales de estabulación

Habitación para la recuperación, veterinario, puede requerir calor

Detalles de puntuación:

*Respiración: R = rápida; S = superficial (*shallow*); L = laboriosa; N = normal*** latidos del corazón donante: 4+, 3, 2+, 1+, R (4+ = muy bien)

Punto final y acciones:

1. Inapetencia, diarrea, deshidratación por más de 48 h. El animal debe ser sacrificado
2. Una pérdida de un 20 % o más informar al investigador, al responsable de bienestar animal y al veterinario; más de un 25 % sacrificar el animal.

Medidas científicas

Si se sacrifica el animal recoger la gráfica cardiaca, bazo, timo, intestino delgado, médula ósea y 1 ml de sangre

ejemplo, la diarrea y la respiración), así como los criterios para llevar a cabo el punto final. Si un animal finalmente ha de ser sacrificado, se dan instrucciones sobre qué otras acciones deben llevarse a cabo, por ejemplo, qué tejidos hay que recoger o si hay que mantenerlos en formol; esto ayuda a asegurar que se obtiene la máxima información de cualquier animal del estudio. Mientras estas hojas llevan un tiempo rellenarlas, no es difícil para una persona experimentada ver si un animal no está bien y marcar simplemente la casilla NAD ("Nada Anormal Detectado"). Sin embargo, si un animal no está normal, llevará un tiempo examinarlo y decidir qué medidas deben

tomarse, pero ¿No es éste el precio por llevar a cabo una ciencia más humanitaria?

Interpretando la hoja de valoración

Vamos a verlo con el ejemplo completo de la hoja de valoración (tabla 1), en la que aparecen más signos positivos en la parte de la derecha que en la de la izquierda, aunque debemos resaltar algunos otros aspectos. Primero, puede observarse a lo largo de la parte superior de la hoja, que a medida que el animal fue empeorando, se fueron realizando registros diarios más frecuentemente. Durante el Día 0 (el día de la operación) se marcaron como anormales

uno o dos signos previsible debidos a la anestesia y cirugía realizadas (baja temperatura corporal y encorvamiento) y por ello la casilla de NAD también fue marcada. El día siguiente (28 de Enero) se hicieron observaciones sobre la cantidad de alimento ingerido, la temperatura y el peso corporal y, de nuevo, la casilla NAD fue marcada. Sin embargo, hacia el final de ese día, el pelo dejó de estar liso, la temperatura corporal aumentó y la respiración se volvió más rápida. A la mañana siguiente (29 de Enero), hubo una significativa pérdida de peso (12%) la cual aumentó a lo largo del día hasta el 17%, lo cual es un fuerte indicador de que el animal no ha bebido ni comido mucho o tal vez nada y probablemente tenga diarrea. De hecho, ya por entonces había tantos signos clínicos fuera de lo normal que se decidió sacrificar al animal antes del final del experimento. La repentina aparición de diarrea con la concomitante rapidez de la pérdida de peso y la deshidratación, junto con la trabajosa respiración, postura anormal, falta de respuesta a la luz roja, etc. confirmaron que el animal se había visto comprometido fisiológicamente de forma seria y no iba a proporcionar más resultados válidos con respecto del objetivo científico. Más significativamente, su temperatura era de 35° C y las extremidades estaban azules (i.e. el color de los pies y las orejas). En nuestra opinión, este animal habría muerto esa misma noche, o incluso antes, a pesar de que se hubieran tomado medidas de reanimación.

Técnicos responsables

Con objeto de asegurar un continuado cuidado del animal y para mantener y actualizar las hojas de valoración, ponemos como responsable a un técnico/cuidador de animales o un veterinario, para que actúen conjuntamente con los investigadores y el resto de personal técnico. El papel del técnico responsable es: Verificar que los permisos y los protocolos aprobados están en orden y contrastarlos con lo que los investigadores en realidad pretenden hacer con los animales; revisar la hoja de valoración antes de que comience el experimento; conocer el propósito del experimento y de los objetivos científicos; familiarizarse con los procedimientos que van a ser llevados a cabo y los signos clínicos que esto pueda ocasionar; asegurar que todo el personal (cuidadores, técnicos, investigadores y

veterinarios) sepan como utilizar las hojas de valoración y puedan reconocer e interpretar claramente los signos clínicos que conlleven un punto final; revisar que los cuidadores y los técnicos no familiarizados con este experimento estén informados, por ejemplo, los suplentes de fin de semana y vacaciones; actuar conjuntamente con los investigadores en el diseño del experimento; ej. duración, número de animales, equipamiento, punto y final; actualizar las hojas de valoración basadas en nuevos signos o combinaciones de signos observados; e informar a las personas responsables, por ejemplo el veterinario o el investigador principal, de cualquier cosa concerniente a los animales o al personal implicado.

Hemos encontrado que las ventajas de las hojas de valoración incluyen: una perfecta observación de los animales por parte del personal en los momentos críticos, gracias a que indican en qué momento los animales encontrarán sus circunstancias más adversas; se evitan valoraciones subjetivas acerca del sufrimiento por parte del personal y los investigadores, dando pie a un diálogo más fructífero basado en las evidencias proporcionadas por los signos clínicos, que ayudan a los técnicos menos experimentados a conocer por qué un animal no está bien; aumenta la consistencia de la evaluación con puntuación, por razón de la limitación de las opciones posibles a marcar; permite evaluar mejor la efectividad de cualquier terapia que alivie los efectos adversos; ayuda a elegir el modelo experimental que causa menos dolor y sufrimiento, ayudando a refinar los procedimientos; nos ayuda a formar personas inexpertas en la evaluación de los efectos adversos o en algún procedimiento concreto; y nos hace posible llevar a cabo un análisis retrospectivo de los efectos adversos de cualquier procedimiento científico y de su grado de severidad. Más aún, las hojas de valoración muestran los signos clínicos que, de forma individual, o en conjunto, pueden utilizarse para indicar la severidad del procedimiento, así como las terapias paliativas o procedimientos concretos dentro de un experimento, por ejemplo la toma de muestras sanguíneas, para determinar el momento de punto final. Las hojas sirven, así mismo, para añadir a la ciencia las más cuidadosas observaciones llevadas a cabo a los animales. Un análisis de las hojas de valoración revela patrones de recuperación o deterioro y, en consecuencia, da una mejor idea del efecto del procedimiento sobre los animales desde el principio hasta el final.

Las hojas están siendo constantemente mejoradas y actualizadas gracias a la experiencia adquirida. Es sorprendente darse cuenta de que el proceso parece que nunca acaba, ya que a medida que el personal encuentra nuevos signos, el modelo experimental va siendo modificando. El personal también comienza a darse cuenta de las pautas de los efectos adversos que, cuando se toman como un todo, informan por adelantado de la muerte del animal o de un deterioro tal, que justifique el sacrificio del mismo. Tal información sirve para mejorar los cuidados, además de proporcionar la información para el reconocimiento de un déficit neurológico, tiempos de epilepsia (en un estudio encontramos que estos ataques suceden principalmente de noche), o pérdidas de peso, así como hallazgos inesperados, como la retención urinaria en un modelo de fallo renal.

Límites en la severidad y su implementación

En el Reino Unido, bajo el Decreto sobre animales de 1986 (Procedimientos Científicos) (*Animals Act 1986*), cada procedimiento tiene un límite de severidad siendo la pregunta cómo se puede reconocer este límite. En teoría hay cuatro bandas de severidad reconocidas: suave, moderada, sustancial y severa, pero ni el dolor severo, ni el sufrimiento severo, están permitidos bajo ninguna circunstancia. En un sentido, cómo se llamen las bandas es irrelevante, el problema es cómo son interpretadas. Para interpretarlas acertadamente y con reproducibilidad, se requiere una cuidadosa observación, donde las hojas de valoración que indican los signos clínicos cronológicamente se hacen inestimables (Morton y Griffiths 1985, Morton y Townsend 1995, Olfert 1995, 1996, 1998). Los límites de severidad pueden ser interpretados como grados de desviación de la normalidad, junto con otros indicadores de salud y calidad de vida. Por ejemplo, tomemos el peso corporal. Una pérdida de peso de hasta un 10, 20, 25, o más del 25% en pocos días, en comparación con los animales controles, pueden ser utilizada para interpretar respectivamente la severidad como leve, moderada, sustancial o severa. Sin embargo, el peso corporal por separado puede no ser suficiente en animales con tumores o ascitis, ya que en estos casos pueden haber aumentado su peso corporal, pero haber perdido condiciones corporales, como por ejemplo, la masa muscular,

experimentando un sufrimiento extremo. Ullman-Culleré y Foltz (1999) desarrollaron un buen método de estimación de las condiciones corporales en los ratones. Por otro lado, los animales diabéticos o con deficiencia pancreática exocrina con un pérdida del 25 % de peso corporal, pueden estar muy activos y tener una buena calidad de vida. Es importante, por consiguiente, que este acercamiento integral con signos clínicos tan claros, pueda ser utilizado para determinar el momento de punto final, equilibrando el beneficio científico con la investigación humanitaria

Punto final humanitario

En el pasado no era infrecuente confundir muerte como punto final (van den Heuvel *et al.* 1990). Sin embargo, la muerte está raramente relacionada con la variable experimental en estudio. No así efectos indirectos, como la deshidratación o la inanición de los animales incapaces de beber o comer. La deshidratación conlleva hemoconcentración y una creciente viscosidad de la sangre, a la cual el corazón no puede hacer frente, por lo que se produce un fallo cardíaco. En roedores, una ingesta inadecuada de comida puede desembocar en una baja temperatura corporal y su muerte. Un animal puede tardar varios días en morir y por ello debe establecerse un momento de punto final sustitutivo (Mellor y Morton 1997). Debemos determinar los signos clínicos que preceden irrevocablemente a la muerte y utilizarlos para decidir el momento de punto final pre-letal. Esta idea de utilizar anticipadamente los signos clínicos para predecir otros posteriores, requiere de estudios de validación, donde se demuestre que los animales seguramente progresarán en este sentido y que el momento de punto final puede basarse en este hecho. Los organismos oficiales que otorgan subvenciones, tienen la obligación moral de apoyar las investigaciones sobre el punto final humanitario. Estos métodos pueden utilizarse en los test de toxicidad; el testaje de medicamentos tales como la efectividad de una vacuna; la protección de roedores en el testaje de nuevos antibióticos; las evaluaciones de la virulencia de microorganismos o parásitos; los test sobre lotes de productos naturales o sintéticos, etc. Cussler *et al.* (1998) presentaron algunos datos sobre el test de potencialidad de una vacuna letal de la rabia, donde descubrieron que los ratones vacunados

con unas dosis determinadas de virus iban sufriendo una serie previsible de signos clínicos. Descubrieron que los animales que presentaban lentos movimientos circulares, invariablemente progresaban hasta la muerte, el tradicional punto final de la prueba, por lo que este hecho podría ser tenido en cuenta. Soothill *et al.* (1992), en una investigación sobre la efectividad de los fagos para estafilococos resistentes, mostraron que el sufrimiento del animal podía ser reducido en varias horas, si se consideraba una temperatura corporal menor de 35°C como el momento de punto final pre-letal. También se pueden ver otros ejemplos de punto final sustitutivo en Cussler *et al.* 1999 y Hendriksen *et al.* 1999.

Conclusión

El método de utilización de la hoja de valoración ha probado ser especialmente útil en los nuevos procedimientos, o cuando los usuarios no están seguros de los efectos que pueda tener un procedimiento sobre los animales. En mi experiencia, la literatura raramente refleja los efectos adversos producidos sobre los animales o el modo de evitarlos o medirlos, con lo que los investigadores tienen la obligación moral de hacerlo (Morton 1992). Estamos buscando afanosamente los medios para mejorar el cuidado de los animales, ya que está probado que mejoran la ciencia y evitan la pérdida inadvertida de animales. Estas hojas nos animan a todos a implicarnos en la observación de los animales y a reconocer los comportamientos normales y anormales de ellos, lo cual ayudará en algunos procedimientos a predecir sus respuestas. Esto, a su vez, ayudará a concebir nuevas técnicas de refinamiento experimental, poniendo de relieve el tipo y secuenciación de cualquier efecto adverso y, con ello, a mejorar los momentos de punto final sustitutivo por muerte o severidad extrema. No se necesita dinero para implementar muchas de las ideas de este informe, sin embargo, es esencial una correcta actitud de todo el equipo investigador si se tiene el deseo de que su utilización no le cause un sufrimiento innecesario a los animales.

References

- Balls M, Goldberg AM, Fentam JH, *et al.* (1995) The Three Rs: the way forward. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 11. *Alternatives to Laboratory Animals* **23**, 838–66
- Balls M (1999) The biomedical sciences and the need for less inhumane animal procedures. In: *Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research* (Hendriksen CFM, Morton DB, eds). London: Royal Society of Medicine Press, pp 1–4
- CCAC (1998) *Guidelines on: Choosing an Appropriate Endpoint in Experiments Using Animals for Research and Testing*. Available from Canadian Council on Animal Care, Constitution Square, Tower II, 315–350 Albert Street, Ottawa, Ontario, Canada K1R 1B1
- Claassen V (1994) Neglected factors in pharmacology and neuroscience research. biopharmaceutics, animal characteristics, maintenance, testing conditions. In: *Techniques in the Behavioural and Neural Sciences*, Vol. 12. (Huston JP, ed). Amsterdam: Elsevier Science
- Cussler K, Morton DB, Hendriksen CFM (1998) *Klinische Endpunkte als Ersatz für die Bestimmung der Letalitätsrate bei Tollwutinfektionsversuchen zur Impfstoffprüfung. Altex (Alternativen zu Tierexperimenten Supplement)* **98**, 40–42
- Cussler K, Morton DB, Hendriksen CFM (1999) Humane endpoints in vaccine research and quality control. In: *Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research* (Hendriksen CFM, Morton DB, eds). London: Royal Society of Medicine Press, pp 95–101
- DeGrazia D (1996) *Taking Animals Seriously: Mental Life and Moral Status*. Cambridge: Cambridge University Press
- Fry DJ (1999) Relating criteria for humane endpoints to objectives. In: *Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research* (Hendriksen CFM, Morton DB, eds). London: Royal Society of Medicine Press, pp 54–7
- Hansen AK, Sandøe P, Svendsen O, Forsman B, Thomsen P (1999) The need to refine the notion of reduction. In: *Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research* (Hendriksen CFM, Morton DB, eds). London: Royal Society of Medicine Press, pp 139–44
- Hendriksen CFM, Steen B, Visser J, Cussler K, Morton D, Streijger F (1999) The evaluation of humane endpoints in pertussis vaccine potency testing. In: *Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research* (Hendriksen CFM, Morton DB, eds). London: Royal Society of Medicine Press, pp 106–13
- Mellor DJ, Morton DB (1997) Humane endpoints in research and testing. Synopsis of the workshop. In: *Animal Alternatives, Welfare and Ethics* (van Zutphen LFM, Balls M, eds). Amsterdam: Elsevier Science, pp 297–9
- Morton DB, Griffiths PHM (1985) Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Veterinary Record* **116**, 431–6

- Morton DB (1990) Adverse effects in animals and their relevance to refining scientific procedures. *Alternatives to Laboratory Animals* **18**, 29–39
- Morton DB, Burghardt G, Smith JA (1990) Critical anthropomorphism, animal suffering and the ecological context. *Hasting's Center Report Spring Issue on Animals, Science and Ethics* **20**, 13–19
- Morton DB, Townsend P (1995) Dealing with adverse effects and suffering during animal research. In: *Laboratory Animals—An Introduction for Experimenters*, revised edn (Tuffery AA, ed). Chichester: John Wiley & Sons Ltd, pp 215–31
- Morton DB (1992) A fair press for animals. *New Scientist* 11 April 1992, No. 1816, pp 28–30
- Morton DB (1995a) Recognition and assessment of adverse effects in animals. In: *Proceedings of Animals in Science Conference: Perspectives on their Use, Care and Welfare* (Johnston NE, ed). Monash University, pp 131–48
- Morton DB (1995b) The post-operative care of small experimental animals and the assessment of pain by score sheets. In: *Proceedings of Animals in Science Conference: Perspectives on their Use, Care and Welfare* (Johnston NE, ed). Monash University, pp 82–7
- Morton DB (1997a) A scheme for the recognition and assessment of adverse effects. In *Animal Alternatives, Welfare and Ethics* (van Zutphen LFM, Balls M, eds). Amsterdam: Elsevier Science, pp 235–41
- Morton DB (1997b) Ethical and refinement aspects of animal experimentation. In: *Veterinary Vaccinology* (Pastoret P-P, Blancou J, Vannier P, Verscheuren C, eds). Amsterdam: Elsevier Science, pp 763–85
- Morton DB (1998a) The recognition of adverse effects on animals during experiments and its use in the implementation of refinement. *Proceedings of the Joint ANZCAART/NAEAC Conference on Ethical Approaches to Animal-Based Science*, Auckland, New Zealand, 19–20 September 1997. ANZCCART, PO Box 19, Glen Osmond, SA 5064, Australia, pp 61–7
- Morton DB (1998b) The use of score sheets in the implementation of humane endpoints. *Proceedings of the Joint ANZCAART/NAEAC Conference on Ethical Approaches to Animal-Based Science*, Auckland, New Zealand 19–20 September 1997. ANZCCART, PO Box 19, Glen Osmond, SA 5064, Australia, pp 75–82
- Morton DB (1998c) The importance of non-statistical design in refining animal experimentation. ANZCCART Facts Sheet. *ANZCCART News* **11**, No. 2, June 1998 Insert, ANZCCART, PO Box 19, Glen Osmond, SA 5064, Australia, p 12
- Olfert ED (1995) Defining an acceptable endpoint in invasive experiments. *Animal Welfare Information Center Newsletter* **6**, 3–7
- Olfert ED (1996) Considerations for defining an acceptable endpoint in toxicological experiments. *Lab Animal* **25**, 38–43
- Russell WMS, Burch RL (1959) *The Principles of Humane Experimental Technique*. London: Methuen & Co [Special edition, 1992, Potters Bar: UFAW]
- Soothill JS, Morton DB, Ahmad A (1992) The HID50 (hypothermia-inducing dose 50): an alternative to the LD50 for measurement of bacterial virulence. *International Journal of Experimental Pathology* **73**, 95–8
- Ullman-Culleré MH, Foltz CJ (1999) Body condition scoring for assessing health status in mice. *Laboratory Animal Science* (in press)
- van den Heuvel MJ, Clark DG, Fielder RJ, *et al.* (1990) The international validation of a fixed dose procedure as an alternative to the classical LD50 test. *Food Chemical Toxicology* **28**, 469–82
- Wadham JJB (1996) *Recognition and Reduction of Adverse Effects in Research on Rodents* (PhD thesis). Birmingham: University of Birmingham

Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio



La Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL), se constituyó en 1989, con carácter exclusivamente científico y sin ánimo de lucro.

Los objetivos principales de la SECAL son racionalizar y mejorar la utilización, el conocimiento y la protección del Animal de Laboratorio al servicio de la salud del hombre y de los animales, procurando que los miembros de la Sociedad ejerzan la profesión con competencia y dignidad, fomentando la relación y cooperación entre los mismos, así como difundir todas las informaciones científicas y técnicas relativas al animal de Laboratorio, a través de la organización de cursos de Formación y el

Congreso Nacional de la Sociedad que se celebra cada 2 años.

Podrán pertenecer a esta Sociedad todas aquellas personas relacionadas profesionalmente con las Ciencias del Animal de Laboratorio.

La SECAL es miembro de FELASA, Federación of European Laboratory Animal Science Associations and de ICLAS, International Council for Laboratory Animal Science. FELASA proporciona un foro único de discusión a través del cual sus miembros pueden expresar un punto de vista europeo colectivo ante Organismos como la Unión Europea, el Parlamento Europeo e ICLAS.

Para conseguir más información sobre la Sociedad, dirigirse mediante internet a la página web:
<http://www.secal.es>

Secretaría de la S.E.C.A.L.:
Facultad de Medicina de la UAM (SECAL), C/ Arzobispo Morcillo 4, 28029 Madrid.
Email: secretaria@secal.es, Tel. +34 91 497 54 76, Fax. +34 91 497 53 53.

Laboratory Animals Ltd.

Laboratory Animal Ltd. es una compañía limitada Británica con carácter benéfico no lucrativo, fundada en 1967. Su principal objetivo es la publicación de la revista *Laboratory Animals*.

Laboratory Animals publica artículos, revisados por expertos, acerca de todos los aspectos relacionados con los animales de laboratorio en la investigación biomédica. Se distribuye a más de 50 países siendo la revista oficial de varias sociedades Europeas dedicadas a las Ciencias del Animal de Laboratorio, como: FELASA (Federación of European Laboratory Animal Science Associations), LASA (Laboratory Animal Science Association), GV-SOLAS (Gesellschaft für Versuchstierkunde), ILAF (Israeli Laboratory Animal Forum), NVP (Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde), SECAL (Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio), SGV (Schweizerische Gesellschaft für Versuchstierkunde) y SPCAL (Sociedade Portuguesa de Ciências em Animais de Laboratório).



La compañía publica además monografías dentro de la serie *Laboratory Animals Handbooks*, encargándose de otras actividades, como la aportación de fondos para promover la formación en la tecnología, ciencia y bienestar del animal de laboratorio.

Laboratory Animals Ltd. está comprometida en la difusión de los principios de Russell y Burch sobre el Reemplazamiento, Reducción y Refinamiento, en todos los campos relacionados con el animal de experimentación. Además de la promoción de este concepto a través de la revista y otras publicaciones, otorga becas, financia conferenciantes en reuniones científicas y proporciona material de formación para su distribución a la comunidad científica.

La compañía está regida por un Consejo de Dirección formado por miembros de diferentes países.

Para más información sobre la Compañía o la revista incluyendo el acceso on-line puede dirigirse mediante internet a la dirección:

<http://www.lal.org.uk> o bien por fax al +44 1279 62 2573