

# ANIMALES DE LABORATORIO: ESTADO ACTUAL DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA A NIVEL INTERNACIONAL Y EN COLOMBIA

Afife Mrad de Osorio\*  
y Adela Rosenkranz\*\*

## INTRODUCCION

La docencia e investigación biomédica y el desarrollo, producción y control de medicamentos, materiales de implante, envases farmacéuticos, dispositivos médicos, aditivos, antisépticos y desinfectantes, productos químicos con riesgos de ser contaminantes ambientales, etc., requieren la utilización de animales de laboratorio.

Estos animales deben estar estandarizados y ser de calidad adecuada para sus diferentes usos. Esta calidad abarca aspectos sanitarios, ambientales, nutricionales, genéticos, y de manipulación que, definitivamente, pueden alterar los resultados o los índices de producción.

En los países desarrollados la cría y mantenimiento de animales de laboratorio se realiza con procedimientos sofisticados y personal profesional y técnico altamente especializado, constituyendo equipos multidisciplinarios (farmacéuticos, veterinarios, criobiólogos, fisiólogos, microbiólogos, patólogos, biólogos, genetistas, etc.).

## CALIDAD SANITARIA Y BARRERAS

En relación a la calidad sanitaria, se realiza un gran esfuerzo para evitar la entrada de microorganismos patogénicos. Los animales de laboratorio son criados detrás de barreras de diferente complejidad como: aire filtrado, presión positiva en las salas de los animales, duchas y uniformes estériles para uso de las personas con acceso, sanitización (limpieza, desinfección y/o esterilización) de todos los materiales utilizados inclusive las instalaciones, etc.

Las edificaciones destinadas a los bioterios son diseñadas de modo que las barreras mencionadas sean parte integrante de la construcción y los materiales utilizados deben ser adecuados para resistir los procesos de sanitización y evitar ser reservorios de plagas y microorganismos. Estos bioterios en barrera son poblados con animales libres de gérmenes patogénicos (SPF) los cuales pueden adquirirse —de esa calidad— en centros especializados (1, 2) u obtenerse a partir de animales contaminados limpiándolos por medio de cirugía cesárea o por la técnica de transplante de embriones (3, 4, 5). Estas técnicas permiten también obtener animales totalmente libres de gérmenes (GF), que generalmente se mantienen de esta calidad en aisladores de plástico (5, 6). Estos animales pueden ser inoculados con una flora conocida (no patogénica), transformándose en animales gnotobióticos que también son conservados en aisladores. La transferencia de estos animales a los Bioterios en Barrera garantiza la población de estos últimos con una calidad sanitaria inicial conocida, que luego se mantiene con procedimientos operativos estandarizados estrictos. Existen varias clasificaciones internacionales de calidad sanitaria de animales de acuerdo con su carga parasitológica, bacteriológica, micológica y viral (7).

Los animales SPF se monitorean continuamente para asegurar que siguen perteneciendo a esa categoría de acuerdo a la clasificación adoptada. Existen guías internacionales para la realización de las técnicas de evaluación sanitaria (8) y en los países desarrollados existen laboratorios especializados que efectúan esos trabajos.

## AMBIENTE

En relación a la calidad ambiental, factores como calidad y movimiento del aire, temperatura, humedad, iluminación (intensidad, longitud de onda y ciclos de luz y oscuridad), ruido (intensidad, fre-

\* Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Apartado Aéreo 14490, Bogotá, Colombia.

\*\* Bioterio Central, Escola Paulista de Medicina, Sao Paulo, S.P. Brasil.

cuencia y tiempo de exposición), tipos de camas, diseño de las jaulas y población de animales en las mismas, grado y tipo de manipuleo, etc., pueden alterar sustancialmente el dramático de los animales y son mantenidos constantes y adecuados para cada especie y/o cepa (9).

### GENETICA

En lo referente a los aspectos genéticos existen, a nivel internacional, cientos de cepas de varias especies que fueron especialmente desarrolladas para representar modelos que permitan extrapolaciones más confiables, posibiliten manipulaciones más refinadas y una mayor eficiencia (igualdad de resultados a menor costo) (1, 2). También, para garantizar la pureza genética, existen laboratorios de monitoreo genético que aplican una batería de técnicas muy especializadas que incluyen métodos histológicos, inmunológicos, morfológicos, bioquímicos, etc. (10,11). Para garantizar la disponibilidad de estas cepas, se conservan en bancos de embriones congelados que preservan casi indefinidamente las características genéticas y sanitarias. Cuando se necesita una cepa determinada los embriones se descongelan e implantan en madres adoptivas que en pocas semanas dan origen a crías de la cepa implantada (3,4).

### Nutrición:

En lo relativo a la nutrición, éste es un factor prioritario para asegurar aspectos productivos y de estandarización y extrapolación de resultados (12, 13). Las industrias internacionales de alimentos para animales de laboratorio, ofrecen gran variedad de tipos de concentrados alimenticios libres de contaminantes indeseables (metales pesados, insecticidas, hormonas, antibióticos, aflatoxinas, etc.) y con nutrientes cuali y cuantitativamente definidos y adecuados para cada especie y etapa de desarrollo. Muchos de estos concentrados son suministrados con certificados de garantía y fabricados con procesos que garantizan el cumplimiento de las normas internacionales sobre buenas prácticas de producción y de laboratorio (14). En la actualidad éstas normas son una exigencia legal en muchos países para la validación de los resultados experimentales.

### Ética en el manejo de los animales de experimentación:

Por último no se puede dejar de mencionar que, en los países desarrollados, la utilización de animales

de laboratorio está regida por estrictas normas que garantizan su bienestar y la utilización de procedimientos que eviten el sufrimiento innecesario (15, 16,17). Las instituciones científicas cuentan con Comités de Ética que estudian los protocolos de trabajos con animales y existen sistemas de inspección oficial o voluntaria de los Bioterios. Muchas organizaciones están financiando estudios con el objeto de desarrollar alternativas a la utilización de animales. Estas alternativas toman en consideración la propuesta de las tres erres (Reducción, Reemplazo y Refinamiento) (18).

### Situación en los países en desarrollo:

En los mismos, la importancia de disponer de animales de buena calidad solo fue reconocida hace muy poco tiempo y la mayoría de la producción, control de calidad e investigación biomédica es realizada con animales criados y mantenidos con tecnología atrasada más de 50 años con respecto a la vigente en los países desarrollados. Las construcciones de los bioterios y de las jaulas son en general inadecuadas y raramente se cuenta con sistemas de control ambiental, aún en las regiones en donde las condiciones de temperatura y humedad son extremas. Esto último constituye tanto una aberración científica como una crueldad para con los animales que, encerrados en sus jaulas, poco pueden hacer para protegerse de las inclemencias externas. Se carece casi completamente de laboratorios adecuados para realizar, en forma confiable, monitoreo genético, sanitario o nutricional y la mayoría de los animales que se utilizan son indefinidos en esos aspectos. Las firmas que abastecen concentrados balanceados para los animales de laboratorio, no son especializadas o no cuentan con los elementos, la experiencia o la motivación para realizar una fabricación y control adecuados. En muchos lugares, a falta de la alimentación específica, los animales reciben un tipo de comidas destinadas a otras especies —ratas alimentadas con raciones para perros— o una serie de alimentos como cereales, leche, fruta, etc., sin ninguna definición nutricional. Además no es raro encontrar animales sin acceso a agua o sin la cantidad de comida necesaria.

La mayoría de los Bioterios no cuentan con profesionales especializados en la ciencia y tecnología de animales de laboratorio, ni con técnicos de formación, capacitación y entrenamiento adecuados. Hasta existe un concepto bastante arraigado de que el Bioterio es un lugar sucio y oloroso por natura-

leza y que, por lo tanto, debe ser ubicado en los lugares menos nobles de las instituciones, asignándosele personal de baja instrucción y a veces en forma de castigo por no corresponder a las expectativas de otros sectores. El aspecto más grave es que la mayoría de los profesionales que utiliza los animales no está instruido de cómo estas deficiencias tecnológicas están afectando la validez y/o eficiencia de sus tareas. Muchos investigadores y científicos responsables de los trabajos que requieren utilización, a veces masiva, de animales de laboratorio, ignoran totalmente cómo éstos son criados y mantenidos o ellos mismos instalan criaderos en el dominio de su influencia para asegurarse la disponibilidad de los animales pero, sin dedicarse a profundizar en las metodologías utilizadas más allá de asegurar apareamientos en término y alguna limpieza rudimentaria.

Varios expertos internacionales han denunciado esta grave situación (19,20,21), por ejemplo, el Organismo Internacional de Energía Nuclear, el Consejo Internacional de Ciencias de Animales de Laboratorio (ICLAS), el Consejo Británico, la Organización Mundial de la Salud y en el área de Latinoamérica la Organización Panamericana de la Salud, han financiado consultorías y becas de entrenamiento para comenzar a remediar esta situación. A nivel Latinoamericano, Brasil y Cuba son los países que han adelantado proyectos más ambiciosos en el sentido de implementar las modernas tecnologías relacionadas con animales de laboratorio. Brasil ha sido sede del Congreso Internacional Regional auspiciado por ICLAS en 1986 (22) y otra reunión semejante se realizará en 1990 en Cuba.

### SITUACION COLOMBIANA

Colombia no escapa a la descripción mencionada anteriormente sobre el estado de la ciencia de los animales de laboratorio en los países en desarrollo, sin embargo, en los últimos años se han alcanzado algunos logros. El Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional, ha construido un Bioterio Experimental y ha elaborado un proyecto (aún pendiente de financiación) para su ambientación. La Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la misma Universidad, ha inaugurado un Bioterio de cría de roedores, basado en una reforma de instalaciones dejadas por un laboratorio farmacéutico, el cual se dedica, a la cría de ratones. El Instituto Nacional de Salud está realizando una profunda reforma de las instalaciones de sus dos Bioterios (producción y experi-

mentación) y la Universidad de Cartagena está proyectando un nuevo Bioterio para complementar las dependencias de sus Campus de Ciencias de la Salud instalado en Zaragocilla.

Recientemente el Programa BID - ICFES - Universidad Nacional y la Organización Panamericana de la Salud, han financiado becas y consultoría especializada en Ciencia y Tecnología de Animales de Laboratorio, que han abarcado la Universidad Nacional y el Instituto Nacional de Salud en Bogotá, la Universidad del Valle, la Universidad de Antioquia, la Universidad Industrial de Santander y la Universidad de Cartagena.

A pesar de estos incipientes signos de avance en esta ciencia mucho queda por hacer para realizar el avance científico y tecnológico que nos permita atravesar el abismo que nos separa del mundo desarrollado. Posiblemente el camino esté en aunar los esfuerzos de instituciones congéneres para realizar proyectos comunes por lo menos en los campos relacionados con el abastecimiento de matrices de cepas definidas, el desarrollo de laboratorios de monitoreo sanitario, genético, ambiental y nutricional, el desarrollo de las técnicas de gnotobiología y de bancos de embriones y la formación y especialización de equipos de profesionales multidisciplinarios y de técnicos de nivel medio capacitados para los procesos tecnológicos requeridos por el Bioterismo moderno.

Instituciones como la Universidad Nacional, el Instituto Nacional de la Salud, el Instituto Colombiano Agropecuario y la Industria Farmacéutica, podrían constituir el núcleo básico que permita desarrollar dicho programa en el área de Bogotá, el que después podría irradiar su experiencia al resto del país.

### BIBLIOGRAFIA

1. International Index of Laboratory Animals. 5th Edition. Festing, M.F.W. Laboratory Animals Ltd., London, 1987.
2. NIH Rodents, 1980 Catalogue. NIH Department of Health and Human Services (USA), Public Health Service, Publ. No. NIH 81 - 606, Bethesda, MD. 1981.
3. Frozen Storage of Laboratory Animals. Zeilmaker, G.H., (Ed). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1981.
4. The Low Temperature Preservation of Mouse Oocytes and Embryos. Wood, M.J., Whittingham, D.G. and Rall, W.F. In: Monk M (Ed.). "Mammalian Development: A Practical Approach. IRL Press, Oxford, 1987.

5. The Germfree Animal in Biomedical Research. Coates, M.E. and Gustafsson, B.E. (Eds.). Laboratory Animal Handbook No. 9. Laboratory Animals Ltd., London, 1984.
6. Recent Advances in Germfree Research. Sasaki, S., Ozawa, A. and Mashimoto, K. (Ed.). Tokai University Press, Tokyo, 1981.
7. Standardized Laboratory Animals. Medical Research Council, Laboratory Animals Center. Manual Series No. 2. MRC LAC, Carshalton, Surrey, U.K. 1971.
8. Manual of Microbiological Monitoring of Laboratory Animals. Allen, A.M. and Nomura, T. (Eds.). National Institute of Health, Bethesda, MD, 1986.
9. Environmental Effects on Animals Used in Biomedical Research. Clough, G. *Biol. Rev.* **57**: 487-523, 1982.
10. ICLAS Manual for Genetic Monitoring of Inbred Mice. Nomura, T., Esaki, K. and Tomita, T. University of Tokyo Press, Tokyo, 1984.
11. Genetic Monitoring Techniques in Rats. Cramer, D.V. *ILAR News*, **26**, 15-19, 1983.
12. ICLAS Guidelines on the Selection and Formulation of Diets for Animals in Biomedical Research. Coates, M.E. (Ed.). Institute of Biology, London, 1987.
13. The Influence of the Diet of the Laboratory Animals on Experimental Results. Coates, M.E. In: Laboratory Animal Studies in the Quest of Health and Knowledge. Rothschild, H.A., Rosenkranz, A. and Moura Duarte, F.A. Sociedade Brasileira de Genetica, Sao Paulo, S.P., 1987.
14. Non Clinical Laboratory Studies, Good Laboratory Practice Regulations. Food and Drug Administration (USA), Department of Health, Education and Welfare. *Fed. Regist.*, **43**, 59986 - 60020, 1978.
15. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Sciences). CIOMS, Geneva 1985.
16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986.
17. Animal Welfare. U.S. Code of Federal Regulations (CFR) Title 7, Subchapter A. Office of Federal Register, Washington, D.C., 1984.
18. Animal Experimentation: Improvements and Alternatives, Replacement, Reduction and Refinement. Marsh, N. and Haywood, S. (Ed.). FRAME, 5b The Poultry Bank Place Nottingham, NG1 2 JR, U.K., 1985.
19. The Supply and Use of Defined Laboratory Animals in Developing Countries. Bleeby, J. In: L'Animal de Laboratoire au Service de l'homme. Congres International Organise a l'Ecole Veterinaire de Lyon par la Fondation Marcel Merieux, 1978.
20. Situação dos Bioterios Brasileiros: Fator Limitante dos Estudos Farmacodinamicos e Toxicologicos de Productos Naturais. Rosenkranz, A., Jurkiewicz, A. e Corrado, A.P. *Ciencia e Cultura*, **32**, (Suppl): 156-163, 1980.
21. Management of Laboratory Animals Facilities. Seidl, I. and Zbinden, G. *TIPS*, **4**, 185-186, 1983.
22. Laboratory Animal Studies in the Quest of Health and Knowledge. Proceedings of the ICLAS/CEMIB/FESBE Regional/International Scientific Meeting, Aguas de Lindoia, S.P., Brasil, 18-21/11/85. Sociedade Brasileira de Genetica, Sao Paulo, S.P., Brasil, 1987. (Copias de H.A. Rothschild, INFAR, Rua 3 de Maio, 100, Sao Paulo, S.P., Brasil).