

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA LAS CIENCIAS DEL ANIMAL DE LABORATORIO

ANIMALES DE LABORATORIO

Invierno 2020. Número 84



citius

Servicios Generales de Investigación
Vicerrectorado de Investigación

XV Congreso Nacional de la SECAL

Sevilla

6, 7 y 8 de noviembre 2019

La fatiga por compasión
en la experimentación animal.

La Agencia de Protección Ambiental
norteamericana eliminará
la experimentación animal en 2035.

El mosquito como
animal de laboratorio.

Entrevista a tres secaleras:
Yolanda Miralles, Elena Hevia
y Julia Samos: un paso por
sus lugares de trabajo.



sociedad española
para las ciencias
del animal de laboratorio



+++
ENVIGO

At Envigo, the positives are
in more than just our name

Introducing SHrN[®]
The most immunodeficient hairless model available.

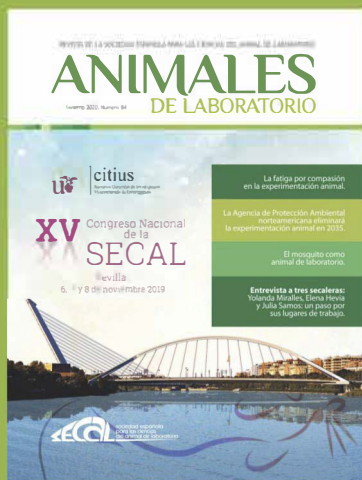
With a level of immunodeficiency that goes beyond other traditional hairless SCID mice and with fewer dendritic cells than all triple-deficient models, the SHrN brings a new option to oncology and immunology researchers. And, with no need for shaving, you'll save time and effort.

Download Advances in immunodeficient models white paper at envigo.com/shrn-paper



envigo.com

Grupo Editor



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA PARA LAS
CIENCIAS DEL ANIMAL
DE LABORATORIO

www.secal.es

DIRECTORA

Lara Sedó Cabezón
direccion.revista@secal.es

SUBDIRECTORA

María Granada Picazo Martínez
direccion.revista@secal.es

EDITORES DE ESTILO E IMAGEN

Olga Fernández Rodríguez
omfr75@yahoo.es
Rubén Mota Blanco
ramota@externo.cnice.es

PUBLICIDAD

David Mayo López
publicidad.revista@secal.es

FOTO DE PORTADA

Suministrada por la SECAL
DISEÑO Y MAQUETACIÓN
www.cervantes.agency
pluscs@hotmail.com

IMPRIME

LPG
lpptextil@gmail.com

DEPÓSITO LEGAL

M-1362-1999

EDITORIAL

La luz de Sevilla

Han pasado ya unos meses desde que se celebrara el XV Congreso de la SECAL en Sevilla y aun esbozamos una sonrisa fruto de los buenos recuerdos que nos dejó. Un congreso impecable, tanto en el desarrollo de las jornadas, como en la calidad científica de todas las ponencias.

Durante esos días, Sevilla nos acompañó sonriéndonos, constantemente, ni siquiera el día que llovió (como bien dice el refrán...) rompió la magia. Los socios de la SECAL disfrutamos de los reencuentros con compañeros, paseando por el pasillo comercial en el que conocimos las últimas novedades tecnológicas, hasta la sala plenaria y la de pósteres en las que la calidad científica no dejó lugar a dudas: en cada sesión, en cada póster, se dejaba entrever el trabajo, la ilusión y el cuidado con el que todos habían preparado sus exposiciones.

Dentro de la revista, en la sección "Noticias", encontraréis un amplio resumen de todo lo acontecido durante el Congreso, pero también os presentamos como novedad el buscador de artículos en línea desde la web de la SECAL. Todo esto acompañado, como siempre, de los temas más actuales y de interés para todos los socios.

Desde la Dirección de la revista queremos agradecer al Comité Científico y Organizador y en especial a ti, Oscar, por el cuidado y la calidad humana de la que habéis impregnado este congreso. Esperemos qué en un futuro, Sevilla nos vuelva a recibir con esa luz tan especial.

¡Feliz lectura a todos!

Dirección de la revista

EDITORIAL

JUNTA DE GOBIERNO

PRESIDENCIA

Isabel Blanco Gutiérrez (2017-2021)

SECRETARÍA

Julia Samos Juárez (2017-2021)

TESORERÍA

Viviana Bisbal Velasco (2017-2021)

VOCALÍAS (2017-2021)

María Jesús Molina Cimadevila
Elena Hevia Hernández
David Mayo López
John Sparrowe-Gil Del Real

VICEPRESIDENCIA

Juan Rodríguez Cuesta (2019-2023)

VICESECRETARÍA

Mónica Gómez-Juárez Sango (2019-2023)

VICETESORERÍA

Marta Miró Murillo (2019-2023)

VOCALÍAS (2019-2023)

Clara Sánchez González
Oscar Pintado Sanjuán
Carlos Carnero Guerrero
Garikoitz Azkona Mendoza

SOCIOS BENEFACTORES



- ▶ CHARLES RIVER LABORATORIES ESPAÑA, S.A.
- ▶ PANLAB - HARVARD APPARATUS, S.L.U.
- ▶ ENVIGO RMS SPAIN, S.L.
- ▶ GRANJA SAN BERNARDO
- ▶ JANVIER LABS
- ▶ BIOSIS
- ▶ STERIS IBERIA, S.A.
- ▶ DINOX, S.L.
- ▶ ANADE
- ▶ VESTILAB C.R.C., S.L.U.
- ▶ NORAY BIOINFORMATICS, S.L.U.
- ▶ ANTONIO MATACHANA, S.A.
- ▶ PROLABOR
- ▶ BIOGEN CIENTÍFICA, S.L.
- ▶ STERILTECH, S.L.
- ▶ DYNAMIMED, S.L.
- ▶ RETTENMAIER IBERICA, S.L. Y CIA SCOM
- ▶ VIVOTECNIA RESEARCH
- ▶ ZOONLAB GmbH
- ▶ ANIMALARIA FORMACIÓN y GESTIÓN, S.L.
- ▶ SODISPAN RESEARCH, S.L.
- ▶ COL. OFI. DE VETERINARIOS DE CADIZ
- ▶ TEMINOX C.B.
- ▶ CENTRO DE ESTUDIOS BIOSANITARIOS, S.L.
- ▶ FLOVIGAS, S.A.
- ▶ IDEXX BIORESEARCH





Directora
**LARA
SEDÓ CABEZÓN**
direccion.revista@secal.es



Subdirectora
**MARÍA GRANADA
PICAZO MARTÍNEZ**
direccion.revista@secal.es



Editora de estilo e imagen
**OLGA
FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ**
omfr75@yahoo.es



Editor de estilo e imagen
**RUBÉN
MOTA BLANCO**
ramota@externo.cnic.es



Publicidad
**DAVID
MAYO LÓPEZ**
publicidad.revista@secal.es

RESPONSABLES DE SECCIÓN



Noticias SECAL/Actualidad
**SERGI
VILA BELLMUNT**
sergivilab@gmail.com



Técnicas
**ALEXANDRA
DE FRANCISCO LÓPEZ**
afrancisco@hggm.es



Ética y legislación
Seguridad en 5 minutos
JESÚS MARTÍNEZ PALACIO
jesus.martinez@ciemat.es



Al cuidado
**JULIA
SÁNCHEZ GARCÍA**
julia.g.sanchez@gsk.com



¿Y tú qué opinas?/Un modelo
al lado de los humanos
**JOSÉ LUIS
MARTÍN BARRASA**
jimbarrasa@gmail.com



Panorama
**JAVIER
GUILLÉN IZCO**
jguillen@AAALAC.org



Control sanitario
**JOSEP M.
MARIMON ESCUDÉ**
jmmarimon@ub.edu



Reproducción y genética
**MARTA
CASADO PINNA**
mcasado@ibv.csic.es



Anestesia y analgesia
**JAVIER
BENITO DE LA VÍBORA**
benedictusviper@hotmail.com



In vitro
**GUILLERMO
REPETTO KUHN**
grepkuh@upo.es



Bienestar animal
**GARIKOITZ
AZKONA MENDOZA**
gazkona@gmail.com



CEEA-OH
**ALBERTO
PASTOR CAMPOS**
albertopastor@umh.es



Tinciones y tejidos
**ANA ISABEL
NIETO RUÍZ DE ZÁRATE**
anieto@ugr.es



ABSLab
**FRANCISCO JAVIER
GARCÍA PALOMO**
jpalomo@usal.es



Indicios
**LOLA
GARCÍA OLMO**
dgarcia@creballeida.org



Entrevista
**HERNÁN
SERNA DUQUE**
hserna@binaex.com

Han colaborado en este número:

Oscar Pintado, Universidad de Sevilla; Carme Cucarella, Servicio de transgénesis y biotecnología del IBV-CSIC.

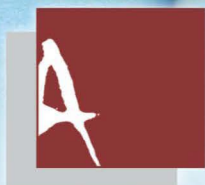
Cursos reconocidos por la autoridad competente para obtener las Funciones A, B, C, D y E y válidos en toda España. Matrícula reducida para las personas procedentes de SECAL

Una formación de calidad para una investigación de
calidad

Su bienestar es nuestro
bienestar

 sociedad española para las ciencias del animal de laboratorio

Con la colaboración de SECAL



Animalaria

Formación y Gestión S.L.

www.animalaria.org Tel. +34 699921930

animalaria@animalaria.org

EDITORIAL

8 NOTICIAS

- La SECAL celebra su XV Congreso Nacional en Sevilla.
- Nuevo buscador de artículos de la Revista Animales de laboratorio en la web de la SECAL.

14 ACTUALIDAD

- El MAPA publica el informe anual "Usos de animales en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia".

18 TÉCNICAS

- Intubación de un saco aéreo en aves.

22 SEGURIDAD EN 5 MINUTOS

- Guía de las enfermedades, tipos, riesgos y consecuencias relacionadas con el trabajo del personal sanitario.

24 AL CUIDADO

- El mosquito como animal de laboratorio.

28 PANORAMA

- Divulgación y transparencia en Experimentación Animal en un Instituto de Investigación Biomédica.

34 ¿Y TÚ QUE OPINAS?

- ¿Antibiótico eficaz? Y... EDTA: mala idea.

36 ARTÍCULO

- La fatiga por compasión en la experimentación animal.

44 REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

- Quimeras en el siglo XXI.

52 INVITRO

- La Agencia de Protección Ambiental norteamericana eliminará la experimentación animal en 2035.
- Presente y futuro de los modelos experimentales *in vitro*.

60 CEEA-OH

- Promoción de las 3Rs desde los Órganos encargados del Bienestar Animal (OEBA).

64 ABSLab

- La Norma UNE 171400-1:2019. Diseño de animalarios de nivel 3 de contención biológica (NCB3A).

68 ENTREVISTA

- Entrevista a tres secaleras. Un paso por sus lugares de trabajo y opiniones en el mundo de la experimentación científica.



La SECAL celebra su XV Congreso Nacional en Sevilla

La preciosa ciudad de Sevilla acogió en 2019 el **XV Congreso Nacional de la SECAL**. Más de 300 profesionales de las ciencias del animal de laboratorio se dieron cita del 6 al 8 de noviembre para este ineludible encuentro, que la SECAL organiza cada dos años en distintas ciudades de la geografía española (ver Figura 1).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 1.- Logo del XV Congreso Nacional de la SECAL.

Después de la edición de Las Palmas, un excelente comité científico y organizador (presidido por **Oscar Pintado** y formado por **Itziar Benito, Carlos Carnero, Rafael Frías, Javier Guillén, José Luis Martín, Jesús Martín, David Mayo, Rosario Moyano, David Muñoz, Clara Muñoz, Cristina Pichardo y Anna Pujol**) ha trabajado durante dos años para dar forma al decimoquinto congreso.

La sede del congreso fue el emblemático **Hotel Barceló Sevilla Renacimiento** a las orillas del río Guadalquivir, que en su día fue el hotel oficial de la Expo 92 (ver Figura 2).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 2.- Sede del XV Congreso Nacional de la SECAL.

Durante la jornada previa al Congreso, se realizaron varios talleres específicos impartidos por reconocidos expertos, algunos de ellos con sesiones prácticas. Por la noche, el calor del reencuentro de la familia “secalera” superó el frío de la noche durante el cóctel de bienvenida, amenizado con música en directo.

El congreso arrancó el miércoles 6 de noviembre con un acto de inauguración presidido por **Teresa Rodrigo**, presidenta de la SECAL; **Oscar Pintado**, presidente del Congreso; **Julián Martínez**, vicerrector de Investigación de la Universidad de Sevilla; y **Manuel Gómez**, director General de la Producción Agrícola y Ganadera (ver Figura 3).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 3.- Acto de inauguración del XV Congreso Nacional de la SECAL.

Tras las presentaciones institucionales, **José López Barneo** (Catedrático de Fisiología-IBiS) presentó, magistralmente, la conferencia inaugural con el título: "Fisiología molecular y experimentación animal".

El resto de la jornada se dividió en tres sesiones (ver Figura 4):

- Avances tecnológicos y su aplicación en experimentación animal (con ponencias de **Lluís Montoliu**, **Pablo García-Junco**, **Raül Andero** y comunicación oral de **Cristina Verdú**).
- Fundamentos bioéticos en la experimentación animal (con ponencias de **Fernando Rodríguez**, **Camino Gestal**, **Rafael Gonzáles** y **Marta Tafalla**).
- Desafíos en la investigación en ambientes "no convencionales" (con ponencias de **Tomás Redondo**, **Karen Reyes** y **Ana Muñoz**).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 4.- Sala de sesiones del XV Congreso Nacional de la SECAL.

Como novedad, se introdujo en el programa una sesión comercial con el formato de *elevator pitch* en la que las empresas y casas comerciales presentaron sus servicios, productos y últimas novedades.

El intercambio comercial de las empresas con los asistentes continuó durante el Congreso en la zona de exposición comercial permanente, con más de veinte empresas del sector (ver Figura 5). Equipamiento de animalarios como jaulas, equipos de anestesia y cirugía, programas informáticos, enriquecimiento ambiental, lechos, dietas específicas, servicios de cría de diferentes especies, esterilización y desinfección o controles sanitarios fueron algunas de las soluciones que las casas comerciales ofrecieron a los asistentes durante las jornadas del Congreso.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 5.- Zona de exposición comercial del XV Congreso Nacional de la SECAL.

Junto a la zona comercial, la zona de pósteres ofreció a los asistentes las últimas investigaciones biomédicas con modelos animales (ver Figura 6).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 6.- Zona de pósteres del XV Congreso Nacional de la SECAL.

El jueves 7 de noviembre, la jornada se dividió en cuatro sesiones:

- Reproducibilidad y traslación: del animal a la clínica (con ponencias de **Dolores García**, **Gloria González-Aseguinolaza** y **Hanno Würbel**).
- Gestión de animalarios (con ponencias de **Javier Guillén** y **Alberto Gobbi**).
- Recursos humanos (con ponencias de **Miguel Ángel Díaz** y **Joana Visa**).

- Cuidados veterinarios en modelos experimentales severos (con las ponencias de **Paul Flecknell**, **Alberto Centeno**, **Ana Obaya**, **Elena Tapia** y comunicación oral de **Marcos Luján**).

Durante las últimas sesiones, llegó la triste noticia del fallecimiento de Margarita Salas a los 80 años, una de las científicas españolas más destacadas. En reconocimiento la sala plenaria le dedicó un emotivo aplauso.

Tras una intensa jornada de sesiones, durante la tarde del jueves se celebró la **Asamblea General de socios y socias de la SECAL**. Las diferentes vocalías presentaron sus resúmenes anuales y se realizó la aprobación de presupuestos. También se procedió a la votación para la elección de siete nuevos miembros de la Junta de Gobierno (ver Figura 7). En esta votación fueron elegidos como nuevos miembros: **Garikoitz Azkona**, **Carlos Carnero**, **Mónica Gómez-Juárez**, **Marta Miró**, **Óscar Pintado**, **Juan Rodríguez** y **Clara Sánchez** (ver Figura 8).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 7.- Votación de los nuevos miembros de la Junta de Gobierno durante la Asamblea General de socios y socias del XV Congreso Nacional de la SECAL.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 8.- Miembros de la actual junta de Gobierno de la SECAL al completo.

Previo a la cena del congreso, los asistentes pudieron gozar de la ciudad con visitas culturales al edificio histórico del Ayuntamiento de Sevilla y al casco histórico.

La jornada concluyó con la **Cena del congreso** en el Restaurante Abades Triana con un menú y vistas extraordinarias al río Guadalquivir y la Torre del Oro (ver Figura 9).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 9.- Cena del XV Congreso Nacional de la SECAL.

El viernes 8 de noviembre, la jornada comenzó con una **Mesa Redonda sobre legislación y formación** con las ponencias de **Pilar León**, **Rafael Frías** y **Cristina Pichardo** y las autoridades competentes de Andalucía, Madrid, Cataluña y la Comunidad Valenciana (ver Figura 10); seguida de la comunicación oral de **Nuria García**.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 10.- Mesa Redonda sobre legislación y formación durante el XV Congreso Nacional de la SECAL.

Las dos últimas sesiones del congreso fueron:

- Transparencia en experimentación animal. Retos y oportunidades (con las ponencias de **Margarita del Val**, **María Jesús Molina** y la comunicación oral de **Nahúm Ayala**).
- 3Rs: nuevas estrategias (con las ponencias de **Ángeles Jos**, **Laura Barrios** y **José María Navas**, y las comunicaciones orales de **Violeta Solís** y **Mercedes de la Cueva**).

En el acto de clausura, presentado por la nueva presidenta de la SECAL, **Isabel Blanco**, se concedió el premio a la mejor comunicación "Uso de material de enriquecimiento para disminuir y detectar el comportamiento agresivo en el ratón C57BL/6J macho" de **Yamile Pérez**, **Sonia Nuncio**, **Amaia Valdemoros** y **Marta Giral** (ver Figura 11). El congreso se clausuró, anunciando que Lleida acogerá el XVI Congreso Nacional de la SECAL del 17 al 19 de noviembre de 2021.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 11.- Premio a la mejor comunicación "Uso de material de enriquecimiento para disminuir y detectar el comportamiento agresivo en el ratón C57BL/6J macho" durante el XV Congreso Nacional de la SECAL.

Felicitaciones a los organizadores y agradecimientos a los patrocinadores y socios benefactores.

Nuevo buscador de artículos de la Revista Animales de Laboratorio en la web de la SECAL

Como novedad de 2020, ya tenéis disponible en la web de la revista un buscador en línea de artículos. Para facilitar la consulta de dudas, autores, artículos, etc., la dirección de la revista ha querido impulsar esta herramienta que permite seleccionar los artículos por:

- Título del artículo (introduciendo alguna de sus palabras)
- Año de publicación
- Sección donde se ha publicado
- Nombre del autor/es
- Palabras clave seleccionadas
- Volumen



Imagen suministrada por la autoría

La selección puede ser simple o combinada, y el resultado de la búsqueda aparece en forma de listado con los datos básicos del artículo y un enlace para acceder al pdf de la revista.



Búsqueda de artículos

Inicio / Búsqueda de artículos

Título

Introduce el título

Año

2019 (7)

Secciones

ABSLab (6)
 Al cuidado (1)

Autor/a

Introduce nombre o apellidos

Palabras clave

- Animalarios (1)
- Antibióticos (1)
- Bioseguridad (7)
- Cáncer (1)
- Cerdo (5)
- COSCE (3)
- CRISPR (2)
- Estadísticas (1)
- FELASA (2)
- Formación (1)
- Hígado (1)
- Jornadas SECAL (1)
- Libros (1)

[VOLVER A LA REVISTA](#)

Resultados:

LIMPIAR FILTROS

Selecciona los filtros que quieres aplicar en tu búsqueda

Título: [Plan Nacional de Biocustodia](#)

Año: 2019

Autor: González López, Oscar

Volumen: 83

Sección: ABSLab

Título: [Eficacia de Rely+On™ Perasafe™ ante contaminaciones accidentales de Sars-CoV en superficies de cabinas de seguridad biológica](#)

Año: 2019

Autor: Castaño, C., Fernández, R., Garrido, D., Mengibar, M.P., Pascual, G.

Volumen: 82

Sección: ABSLab

Título: [Desinfectantes, biocidas... ¿cuál es el más adecuado?](#)

Año: 2019

Autor: García Palomo, Francisco Javier

Volumen: 82

Sección: ABSLab

Título: [Mi día a día con nuestros compañeros bigotudos en un animalario de bioseguridad 3](#)

Año: 2019

Autor: Mariscal Madrid, M^a Concepción

Volumen: 82

Sección: Al cuidado

Título: [La Norma UNE 171400-1:2019 Diseño de instalaciones de Nivel 3 de Contención Biológica \(NB3\)](#)

A partir de este número, aparecerán en los artículos varias palabras clave que permitirán su clasificación posterior.

Ya se han empezado a introducir los artículos de 2019 y en las próximas semanas se irán añadiendo el resto de artículos correspondientes a los volúmenes anteriores.

The
Easy
IVC™

NEXGEN



¡LA GENTE HABLA DE NEXGEN!

La gente habla de NexGen, ¡y lo que cuentan es maravilloso! Cuando comercializamos NexGen, nuestro objetivo era garantizar que se tratara del sistema de jaulas ventiladas individualmente (IVC) más ligero, rentable y fácil de usar del sector de los sistemas de laboratorio automatizados (LAS). Y por los comentarios que nos llegan, ¡lo conseguimos! De hecho, todo este buen feedback es el motivo por el cual llamamos "Easy IVC" a NexGen.

≡ Allentown ≡

El MAPA publica el informe anual “Usos de animales en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia”

Palabras clave: MAPA, animales, experimentación.

El pasado 6 de noviembre, en pleno Congreso de la SECAL, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) publicó el informe anual sobre “Usos de animales en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia”, con los datos recopilados de 2018.

El informe se publica en cumplimiento de la Directiva 2010/63/UE que establece que los Estados Miembros deben recopilar y comunicar a la Comisión Europea, cada año, información estadística sobre la utilización de los animales en procedimientos. Con anterioridad a 2013, ya se recogía y comunicaba información estadística sobre la utilización de animales con fines científicos (los datos pueden consultarse en el histórico de informes del Ministerio), aunque no es posible compararla con los informes correspondientes a los ejercicios posteriores a 2014 debido a metodologías diferentes en ambos periodos.

Este informe refleja en cuantas veces se han empleado animales (usos de animales, no número de animales utilizados), y también el grado de angustia, dolor, estrés o sufrimiento categorizados en: leve, moderado o severo; registrando la información cuando los procedimientos han finalizado.

Los datos que pueden consultarse en este informe abarcan:

- Número de usos en cada especie o grupo de especies animales utilizadas.
- Número de usos de acuerdo con el dolor, estrés o angustia.
- Número de usos según si se realizan en animales utilizados por primera vez o reutilizados.
- Número de usos de los animales según el origen de estos.
- Número de usos de animales según la finalidad de los usos.

En 2018 hubo 836.096 usos de animales para experimentación (ver Figura 1). Esta cifra significa un ligero aumento del 4% en relación con el año anterior.

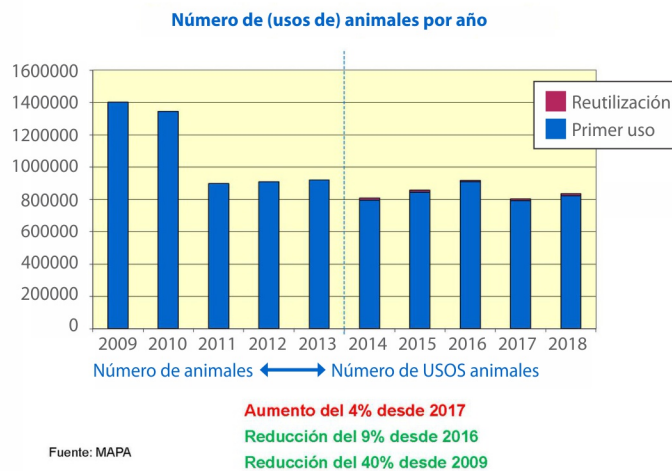


Figura 1.-Número de usos de animales por año. Fuente: Lluís Montoliu/ CNB-CSIC.

NÚMERO DE USOS POR ESPECIE

Los roedores siguen siendo el modelo animal más utilizado (alrededor del 70%) destacando ampliamente el modelo de ratón, que representa el 62% del total (ver Tabla 1).

Tabla 1.-Número de usos por especie. Fuente: MAPA.

ESPECIE ANIMAL	Número de usos	Porcentaje (%)
Ratón (<i>Mus musculus</i>)	518.242	61,98
Rata (<i>Rattus norvegicus</i>)	53.149	6,36
Cobaya (<i>Cavia porcellus</i>)	9.519	1,14
Hámsteres (sirios) (<i>Mesocricetus auratus</i>)	766	0,09
Otros roedores (otros <i>Rodentia</i>)	539	0,06

ESPECIE ANIMAL	Número de usos	Porcentaje (%)
Conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	22.466	2,69
Gatos (<i>Felis catus</i>)	276	0,03
Perros (<i>Canis familiaris</i>)	1.132	0,14
Hurones (<i>Mustela putorius furo</i>)	130	0,02
Otros carnívoros (otros <i>Carnivora</i>)	3	0,00
Caballos, burros y sus cruces (<i>Equidae</i>)	169	0,02
Cerdos (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	11.987	1,43
Cabras (<i>Capra aegagrus hircus</i>)	405	0,05
Ovejas (<i>Ovis aries</i>)	2.188	0,26
Bovinos (<i>Bos primigenius</i>)	1.572	0,19
Macacos cangrejeros (<i>Macaca fascicularis</i>)	400	0,05
Babuinos	3	0,00
Otros mamíferos (otros <i>Mammalia</i>)	184	0,02
Aves de corral (<i>Gallus gallus domesticus</i>)	79.663	9,53
Otras aves (otras <i>Aves</i>)	2.494	0,30
Reptiles (<i>Reptilia</i>)	192	0,02
Xenopus (<i>Xenopus laevis</i> y <i>Xenopus tropicalis</i>)	1.246	0,15
Otros anfibios (otros <i>Amphibia</i>)	266	0,03
Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	36.218	4,33
Otros peces (otros <i>Pisces</i>)	88.968	10,64
Cefalópodos (<i>Cephalopoda</i>)	3919	0,47
TOTAL	836.096	100

El número de usos de mamíferos, con respecto a años anteriores, no se ha visto modificado sustancialmente; sin embargo, si se aprecian variaciones relativas en el uso de peces, anfibios, reptiles y cefalópodos (ver Figura 2).

2018 - Variación porcentual respecto a 2017

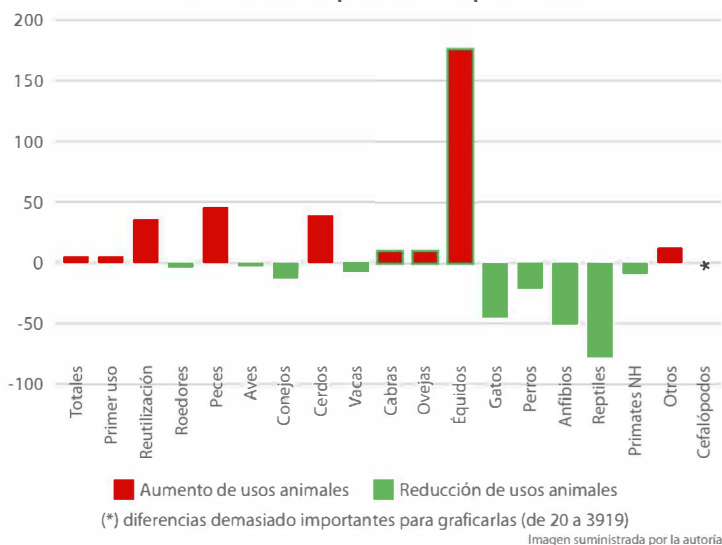


Figura 2.-Variación porcentual de 2018 respecto a 2017. Fuente: Lluís Montoliu/CNB-CSIC.

NÚMERO DE USOS DE ACUERDO CON EL NIVEL DE DOLOR, ESTRÉS O ANGUSTIA OCASIONADO A LOS ANIMALES

El grado de dolor, estrés o sufrimiento que han experimentado los animales durante el procedimiento es la clasificación de la severidad; resultado de una valoración continua mediante el seguimiento específico diario de los animales. La asignación de la severidad fue una de las novedades más importantes de la nueva normativa y se aplicó por primera vez en los procedimientos desarrollados en 2014.

Los porcentajes de severidad en 2018 fueron (ver Figura 3):

- Sin recuperación: 4,75%
- Leve: 52,12%
- Moderada: 35,9%
- Severa: 7,22%

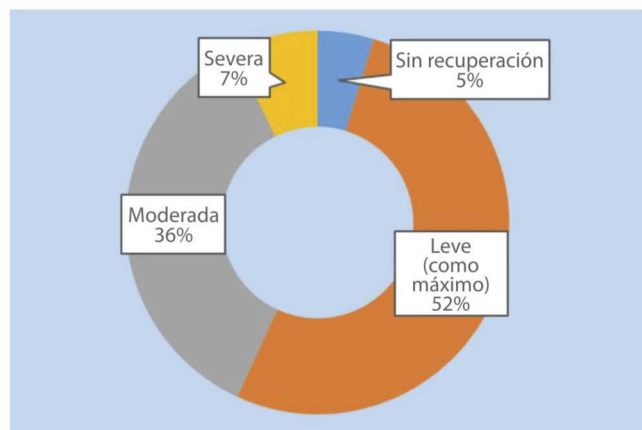


Figura 3.-Grado de dolor, estrés o angustia experimentado por los animales. Fuente: MAPA.

En relación con el año anterior, se han reducido los porcentajes de las categorías sin recuperación y severa (ver Figura 4).



Figura 4.-Variación del grado de severidad en 2017 respecto a 2018. Fuente: MAPA. Maquetación: SECAL.

NÚMERO DE USOS DE ANIMALES SEGÚN SU ESTATUS GENÉTICO

Los animales alterados genéticamente también están contemplados en el informe y se agrupan en: no alterados genéticamente, alterados genéticamente sin fenotipo patológico, y alterados genéticamente con fenotipo patológico (ver Figura 5).

En 2018 se ha producido con respecto a 2017 un aumento de un 2% (16.203 usos) en la proporción de animales utilizados en la creación de nuevas líneas de animales alterados genéticamente, probablemente ligado al desarrollo de nuevas técnicas para la creación de estas líneas.

La severidad manifestada por los animales alterados genéticamente con fenotipo patológico sigue siendo clasificada mayoritariamente como leve o moderada.

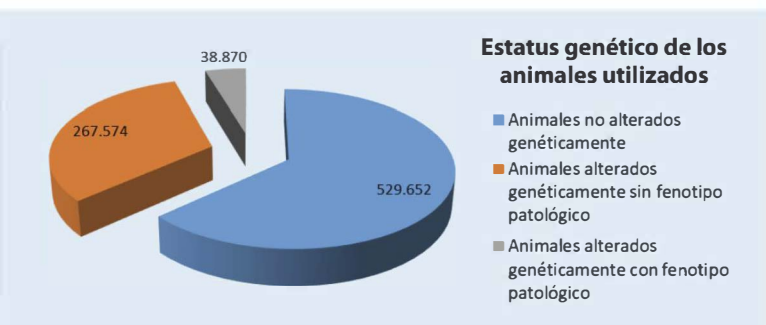


Imagen suministrada por la autoría

Figura 5.-Estatus genético de los animales utilizados. Fuente: MAPA.

NÚMERO DE USOS DE ANIMALES UTILIZADOS POR PRIMERA VEZ O REUTILIZADOS

La reutilización de los animales podría incluirse dentro del principio de reducción de las 3Rs, siempre que no vaya en contra del objetivo científico ni tenga como consecuencia un bienestar insuficiente del animal.

Un animal puede ser reutilizado si cumple una serie de condiciones:

- La severidad de los procedimientos anteriores no ha sido categorizada como "severa".
- El animal está en buen estado y ha recuperado plenamente su salud general.

- El nuevo procedimiento no se clasifica como "severo".
- Evaluación favorable previa dictada por un veterinario, que ha tenido en cuenta las experiencias del animal a lo largo de su vida.

Actualmente, el porcentaje de reutilización de animales está en el 1,67%.

NÚMERO DE USOS DE ANIMALES SEGÚN SU ORIGEN

La normativa distingue los diferentes orígenes de los animales resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2.-Número de usos de animales según su origen. Fuente: MAPA.

LUGAR DE NACIMIENTO (no incluye primates)	Número de usos	Porcentaje (%)
Animales nacidos en la UE en un establecimiento registrado	774.127	94,19
Animales nacidos en la UE, pero no en un establecimiento registrado	45.971	5,59
Animales nacidos en el resto de Europa	3	0,00
Animales nacidos en el resto del mundo	1790	0,22
TOTAL	821.891	100

En este apartado se incluyen segregados del resto, los datos del uso de primates. En 2018, hubo 274 usos de primates. Un 72% fueron nacidos en África.

NÚMERO DE USOS DE ANIMALES SEGÚN LA FINALIDAD

La normativa en vigor prevé unas finalidades específicas para los usos de animales. En 2018 se ha detenido la tendencia en el uso de animales que se venía produciendo desde la investigación básica hacia la investigación aplicada (ver Tabla 3 y Figura 6).

En la investigación básica, las variaciones más notables, con respecto al año anterior, se refieren a estudios sobre oncología, realizados mayoritariamente en ratones; mientras que, en la investigación traslacional y aplicada, el aumento ha sido dentro del grupo de enfermedades humanas relacionadas con el sistema respiratorio, seguido del grupo de enfermedades del sistema nervioso y endocrino.

Tabla 3.-Número de usos de animales según su finalidad. Fuente: MAPA.

FINES	Número de usos	Porcentaje (%)
Investigación básica	398.837	47,70
Investigación traslacional y aplicada	229.606	27,46
Utilización reglamentaria y producción rutinaria	119.045	14,24
Protección del medio ambiente natural en interés de la salud o el bienestar de los seres humanos o de los animales	6.245	0,75
Preservación de especies	488	0,06
Enseñanza superior o formación para la adquisición, mantenimiento o mejora de las competencias profesionales	10.021	1,20
Investigaciones forenses	0	0
Mantenimiento de colonias de animales genéticamente alterados, no utilizados en otros procedimientos	71.854	8,59
TOTAL	836.096	100

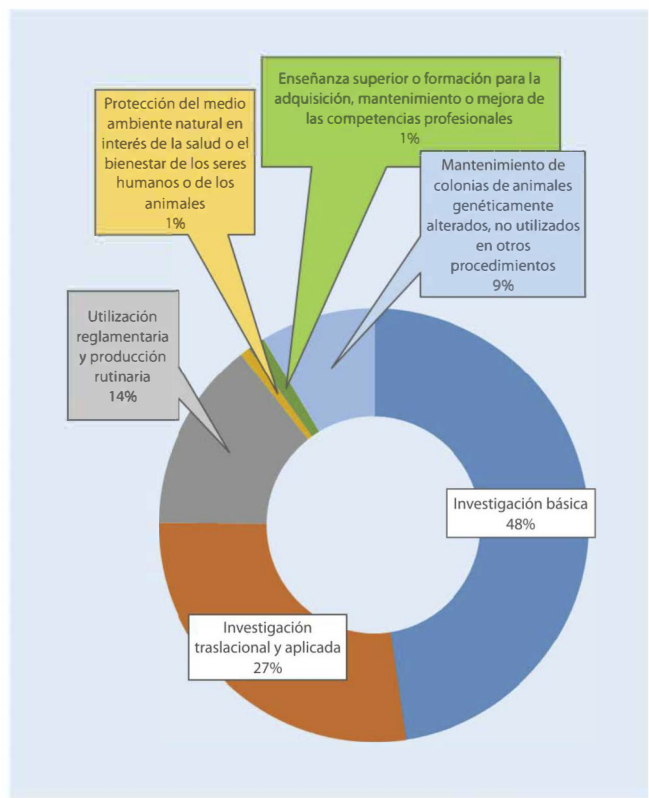


Imagen suministrada por la autoría

Figura 6.-Finalidades para las que se usan animales. Fuente: MAPA.

El informe también detalla los usos para utilización reglamentaria y producción rutinaria. Se trata de usos de animales que se llevan a cabo para cumplir exigencias legales en materia de producción, comercialización y mantenimiento en el mercado de productos o sustancias, sin perjuicio de que el producto finalmente pueda llegar a comercializarse. Así como los procedimientos para la evaluación de la seguridad y de los riesgos de los productos alimenticios y de los alimentos para animales. En 2018 se mantiene la tendencia al descenso de usos de animales en el campo de la toxicidad y seguridad.

En el ámbito de la formación, en 2018 se ha disminuido el número de usos animales. Este es uno de los campos en los que el uso de estrategias alternativas es más importante, con el uso de material audiovisual, simuladores y restos de mataderos (ver Figura 6).

INMINENTE PUBLICACIÓN DE LOS DATOS UNIFICADOS POR PARTE DE LA UNIÓN EUROPEA

De acuerdo con la Directiva 2010/63/UE, la Comisión Europea está obligada por primera vez a publicar en noviembre de 2019 los datos unificados de la Unión Europea tras las nuevas obligaciones de comunicación. El último informe en cumplimiento de la legislación anterior, la Directiva 86/609/CEE, se publicó en 2013 e incluía los datos del año 2011.

BIBLIOGRAFÍA

- Histórico de informes sobre usos de animales en la página web del MAPA (2009-2018): https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganaderos/bienestanimal/en-la-investigacion/Informes_y_publicaciones.aspx
- Informes estadísticos de los países miembros de la Unión Europea: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/member_states_stats_reports_en.htm
- Informes estadísticos unificados publicados por la UE antes de la Directiva 2010/63/UE: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/reports_en.htm
- Presentación-Resumen de Lluís Montoliu en la web del CNB-CSIC, con los números de usos de animales en investigación y docencia en España en los últimos 10 años (2009-2018): http://www.user.cnb.csic.es/~montoliu/transparencia/mapa_animales_2018.pdf

Intubación de un saco aéreo en aves

Neus Morera¹ y Raquel Ribas²

¹Consultora y asesora en medicina y cirugía de animales exóticos

²Clínica Veterinaria Exòtics (Barcelona)

Palabras clave: intubación, aves, saco aéreo.

INTRODUCCIÓN

El sistema respiratorio de las aves consta de unas vías respiratorias (tráquea, siringe y bronquios principales), dos pulmones y nueve sacos aéreos que se distribuyen por la cavidad celómica del animal, el cuello y el interior de huesos como el húmero y el fémur. Estos sacos son el cervical, torácico craneal, torácico caudal, abdominal (todos ellos pares) y clavicular (único).

Los pulmones de las aves se encuentran situados debajo de las costillas, y son muy poco elásticos; por otro lado, las aves carecen de diafragma, por lo que el paso del aire hacia el tracto respiratorio y a través del tejido pulmonar se produce mediante los movimientos de la caja torácica. Estos movimientos de las costillas y el esternón (que en las aves recibe el nombre de quilla) provocan la expansión de los sacos aéreos, que es lo que permite la entrada de aire y su paso por el tejido pulmonar (ver Figura 1).

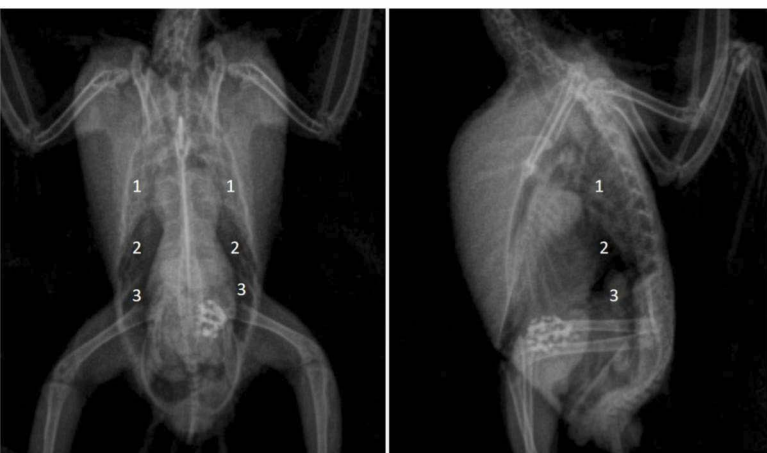


Figura 1.-Proyecciones radiográficas ventrodorsal (izquierda) y laterolateral (derecha) de un *Agapornis* sp. Se pueden observar la situación anatómica y el aspecto reticulado de los pulmones (1), saco aéreo torácico caudal (2) y saco aéreo abdominal (3).

La mayor parte de aire inspirado pasa a través del pulmón directamente a los sacos aéreos caudales (torácico caudal y abdominal). Al mismo tiempo, el aire que se encuentra en los pulmones pasa a los sacos aéreos craneales (clavicular, cervical y torácico craneal).

En la espiración, el aire de los sacos aéreos caudales pasa hacia el pulmón, donde se realiza el intercambio gaseoso. El aire de los sacos aéreos craneales sale por la tráquea.

De esta manera son necesarios dos ciclos respiratorios completos para que una partícula de aire pase por todo el circuito (ver Figura 2).

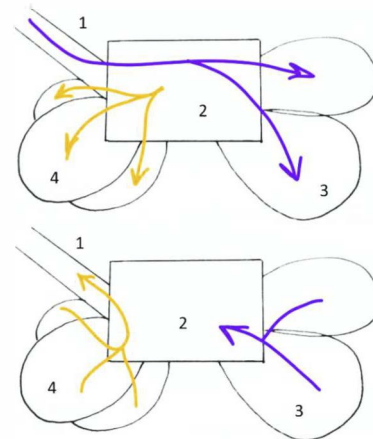


Imagen suministrada por la autoría

Figura 2.-Esquema de la respiración en las aves. El diagrama de arriba representa lo que sucede durante la inspiración: el aire (flecha azul) entra a través de la tráquea (1), pasa por los pulmones (2) y llega a los sacos aéreos caudales (3); al mismo tiempo, el aire que estaba en los pulmones (flechas naranjas) es aspirado hacia los sacos aéreos craneales (4). El diagrama de abajo representa la espiración: el aire (flechas naranjas) que estaba en los sacos aéreos craneales (4) se expulsa por la tráquea (1), y el aire de los sacos aéreos caudales (flechas azules) pasa a los pulmones (2) para el intercambio gaseoso.

Los sacos aéreos caudales se encuentran justo por debajo de la musculatura abdominal, por lo que su abordaje resulta sencillo, rápido y permite el acceso directo al sistema respiratorio en las aves.

NECESIDAD/OBJETIVO DE ESTA TÉCNICA

La intubación o canalización del saco aéreo abdominal es una técnica que a menudo se utiliza en aves para permitir la ventilación en caso de obstrucción de las vías respiratorias (tráquea, siringe), pero además resulta una técnica muy útil para facilitar la ventilación y mantenimiento de la anestesia inhalatoria cuando se van a realizar procedimientos quirúrgicos en la cabeza o el cuello.

MATERIAL NECESARIO

- Tubo endotraqueal de 2 mm sin balón o tubo equivalente con adaptador para el equipo de anestesia. En caso de aves de menos de 300 g se debe buscar un tubo de menor tamaño.
- Mosquito curvo.
- Portaagujas, tijeras, pinzas y material de sutura sintético de tamaño adecuado (p. Ej. polipropileno o PDS de 4/0 o 3/0).

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

1. Anestesiarse al ave con anestesia gaseosa (isoflurano o sevoflurano) y colocarlo en decúbito lateral derecho, con las alas extendidas caudalmente.
2. Extender la extremidad posterior izquierda en sentido craneal y fijarla con esparadrapo de papel u otro método.
3. Localizar las siguientes referencias anatómicas: la última costilla, el hueso pubis y el músculo flexor medial de la pierna (ver Figura 3).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 3.-Referencias anatómicas. En la zona preparada se indican el margen ventral del músculo flexor medial de la pierna (línea naranja), el margen caudal de la última costilla (línea verde) y el pubis (línea azul).

4. Depilar las plumas que queden en medio de esta zona, mediante tracción directa, y separar el resto con ayuda de esparadrapo de papel. De esta manera se evita que tras el procedimiento quede una amplia zona depilada por donde el animal pierda calor. Lavar la zona con una solución antiséptica (clorhexidina o povidona yodada), sin utilizar alcohol para prevenir las pérdidas de calor.
5. Realizar una incisión cutánea de unos 4 mm en la zona en la que el músculo flexor medial de la pierna se cruza con la última costilla, y separar las fibras musculares mediante disección roma con un mosquito (ver Figura 4).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 4.-Disección con un mosquito.

6. Perforar el saco aéreo torácico caudal con el mismo mosquito (se suele notar un "pop") (ver Figura 5).

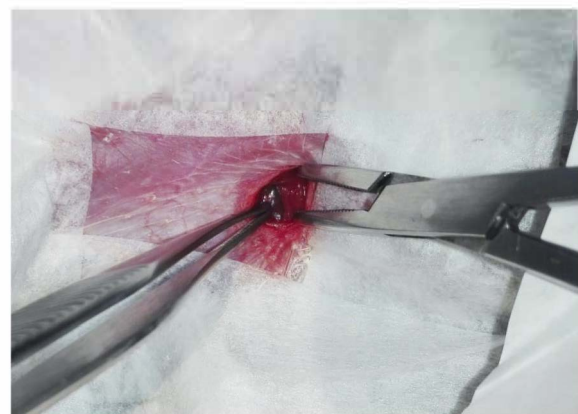


Imagen suministrada por la autoría

Figura 5.-Aspecto del saco aéreo: generalmente se perfora con el mismo mosquito, pero en este caso se ha conservado para poder mostrarlo.

Técnicas

7. Introducir el tubo endotraqueal en el saco aéreo abdominal, en dirección craneal, a través de la incisión, con cuidado de que no toque el margen del pulmón (1 a 3 cm según el tamaño del paciente) (ver Figura 6).

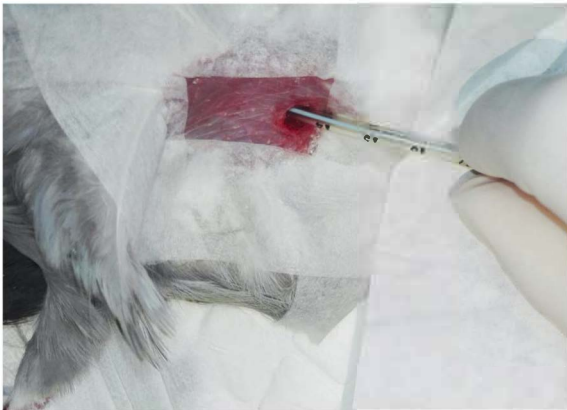


Imagen suministrada por la autoría

Figura 6.- Introducción del tubo por la abertura del saco aéreo abdominal.

8. Se puede comprobar la correcta posición del catéter colocando una pluma en la salida de este y viendo que ésta se mueve con el aire exhalado. En caso de apnea, si se conecta el tubo al equipo anestésico y se insufla una pequeña cantidad de oxígeno, se comprobará el movimiento de la caja torácica.
9. Una vez comprobada la correcta posición del catéter, se fija mediante una sutura en sandalia romana (ver Figura 7). Para ello es necesario realizar un punto de sutura en la piel adyacente al tubo, dejando ambos cabos largos, e ir pasando los cabos a un lado y otro del tubo, anudándolos cada vez que se encuentran en un lado del tubo.

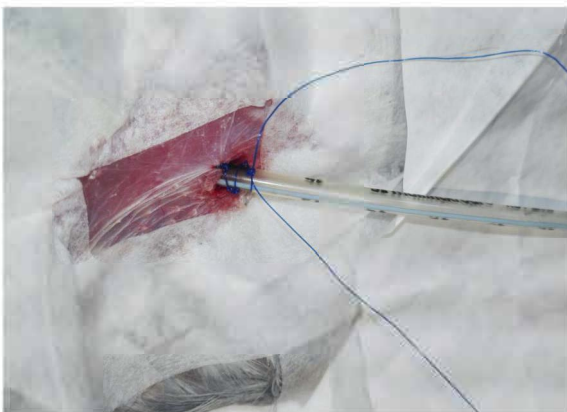


Imagen suministrada por la autoría

Figura 7.- Sutura en sandalia romana para evitar que se salga el tubo.

10. El tubo debe ser lo suficientemente largo como para que se evite la entrada de polvo de plumas y de plumón si se va a colocar de forma permanente y no sólo para el mantenimiento de la anestesia.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

La única desventaja que presenta esta técnica respecto de la intubación endotraqueal en las aves es que resulta más laboriosa y requiere un cierto entrenamiento para su ejecución. Por este motivo no se utiliza de forma rutinaria para el mantenimiento de la anestesia en aves.

Su principal ventaja es que, en las cirugías de cabeza y cuello, permite que la cirugía se lleve a cabo sin la interferencia del tubo endotraqueal.

Además, en caso de obstrucción de vías aéreas, permite la correcta ventilación de los animales hasta que se soluciona la obstrucción.

CONCLUSIÓN

La intubación de un saco aéreo en las aves permite una vía alternativa de entrada de aire, oxígeno o anestesia inhalatoria de gran utilidad en casos de obstrucción de vías respiratorias o de cirugía de la cabeza y el cuello.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen la colaboración de los veterinarios Anna Moya y Crístopher Hernández en la obtención de las imágenes que ilustran este texto.

Asegurando su Investigación



ENRICHMENT

BEDDING

SERVICES

DIETS

CUSTOM
DIETS

Su Colaborador para el
Cuidado del Animal de Laboratorio

Experimente la diferencia: soluciones
completas para su trabajo de investigación.
Beneficiarse de la competencia del fabricante
en las ciencias del animal de laboratorio.

Quality. Reliability. SAFETy.



Diets
Custom Diets
Bedding
Enrichment
Services



DIETS

CUSTOM DIETS

BEDDING

ENRICHMENT

Guía de las enfermedades, tipos, riesgos y consecuencias relacionadas con el trabajo del personal sanitario

Jesús Martínez Palacio

Técnico Superior en Prevención de Riesgos Laborales

Palabras clave: enfermedad, profesional, sanitario.

Os presentamos hoy una guía, específica del sector sanitario, que repasa y aclara muchos conceptos relacionados con las patologías relacionadas con el trabajo.

La definición de “enfermedad profesional” es un constructo legal que forma parte de la normativa de la Seguridad Social. Para serlo, una enfermedad debe tener una vinculación unívoca trabajo-enfermedad. Depende de su aparición en el “cuadro de enfermedades laborales” y depende incluso del tipo de trabajo que se realiza (por cuenta ajena); es decir, no es un concepto sanitario, es un concepto legal.

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales en cambio, habla de “daños derivados del trabajo”, y se refiere a las “enfermedades, patologías o lesiones sufridas con motivo u ocasión del trabajo”.

La guía aclara estas definiciones (son importantes), pues si las alteraciones de la salud derivadas de las condiciones de trabajo no se reconocen como tales se producen graves disfunciones en la prevención de estas. En muchas ocasiones patologías “relacionadas” con el trabajo acaban decretándose como “accidente laboral”.

Esta publicación se orienta de manera específica a informar y sensibilizar a los trabajadores del sector sanitario acerca de la importancia de la correcta clasificación de los daños a la salud derivados del trabajo, lo cual redundará en la mejora de la prevención de riesgos.

La Guía incluye, además:

- Estadísticas sobre accidentes y enfermedades.
- Una tabla muy interesante que relaciona los factores de riesgo (exposición, químicos, ergonómicos, físicos...) con las posibles consecuencias para la salud (enfermedades).

La guía ha sido elaborada por ISTAS (Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud) con el soporte de la Fundación Estatal para la Prevención de Riesgos Laborales.

Yo creo que merece la pena ojearla.

BIBLIOGRAFÍA

- Guía completa en formato pdf: http://istas.net/descargas/guiaEPPP_sanidad.pdf



RED

WASHERS

¡DESCUBRE TU NUEVA ZONA DE LAVADO!



- MAYOR RENDIMIENTO Y PRODUCTIVIDAD
 - MAYOR FLEXIBILIDAD Y FACILIDAD DE USO
 - MAYOR ADECUACIÓN DEL ESPACIO OPERATIVO
 - MAYOR AHORRO DE CONSUMOS EN SUMINISTROS

iwt
a **TECNIPLAST** company

representado por

●●● matachana | **+50**
Experience that improves lives | YEARS

WWW.IWTSRL.IT | WWW.MATACHANA.COM



El mosquito como animal de laboratorio

In Vivo Science & Delivery, Diseases of the Developing World

Tres Cantos Medicine Development Campus, GlaxoSmithKline I+D, Tres Cantos, Madrid

Palabras clave: mosquito, insectario, malaria.

Somos un equipo de técnicos que trabajamos en el Centro de Investigación de Enfermedades de Países en Desarrollo de GlaxoSmithKline en Tres Cantos (Madrid).

Una de las enfermedades en las que centramos nuestro esfuerzo es el paludismo o malaria. La malaria es la enfermedad parasitaria más frecuente del mundo y causa 800.000 muertes anuales. Se transmite por un vector, el mosquito *Anopheles sp.* La rápida aparición de resistencia a los antipalúdicos disponibles exige el desarrollo de nuevos medicamentos que sean seguros, económicos y eficaces por vía oral. En los últimos años, el foco de los esfuerzos para luchar contra la malaria ha pasado del control de la enfermedad a la erradicación. Para lograr este objetivo, las nuevas moléculas deben bloquear la transmisión de la enfermedad a través del vector, el mosquito *Anopheles*.

En nuestras instalaciones hemos diseñado un insectario dentro del animalario, modificando varias habitaciones de alojamiento para roedores. Las medidas de seguridad más importantes, diferentes a las implantadas en un animalario convencional, son:

- Mallas mosquiteras en la entrada y la salida de los conductos de impulsión y extracción de aire de las habitaciones.
- Mosquiteras en los desagües de las pilas.
- Presión negativa en cada una de las habitaciones que conforman el insectario.
- Lámparas insectocutoras a la salida de cada habitación.
- Cortina de separación entre el insectario y el resto de la instalación y lámpara insectocutora sobre ella.

- Doble puerta en cada una de las habitaciones.

Una vez tuvimos las instalaciones correctamente preparadas, comenzamos a trabajar con el mosquito *Anopheles stephensi*. Su ciclo de vida es de aproximadamente 21 días y consta de cuatro fases, tres que se desarrollan en agua (huevo, larva y pupa) y una en aire (adulto). Durante todo el ciclo los mantenemos en incubadores a 26,5°C, con una humedad relativa del 75%, y un ciclo de luz-oscuridad de 14:10.

Los huevos los colocamos en agua mineral dechlorada (ver Figuras 1) y esperamos a que eclosionen 24-48 horas después (ver Figura 2).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 1.- Puesta de huevos de *Anopheles stephensi* en una bandeja esperando a eclosionar.

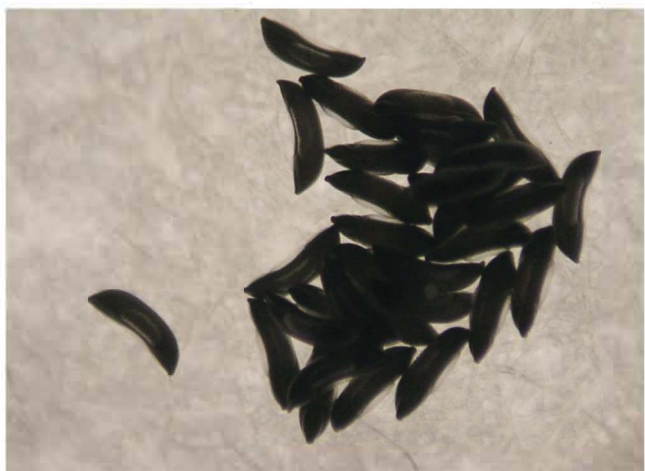


Imagen suministrada por la autoría

Figura 2.- Detalle de los huevos de *Anopheles stephensi*.

Separamos las larvas en grupos de 250 aproximadamente, en bandejas con agua, y las alimentamos diariamente (ver Figura 3) con comida de peces Goldfish molida hasta que, nueve días después, emergen las pupas.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 3.- Bandeja de larvas en su 5º día.

Las recogemos manualmente y las contamos mediante una aplicación informática que identifica la cantidad a partir de una fotografía de la bandeja de pupas. Las separamos en botes de recogida de orina colocando 300 pupas/bote e introducimos los botes en cajas de adultos, Bugdorm 30 x 30 x 30 cm (ver Figura 4).

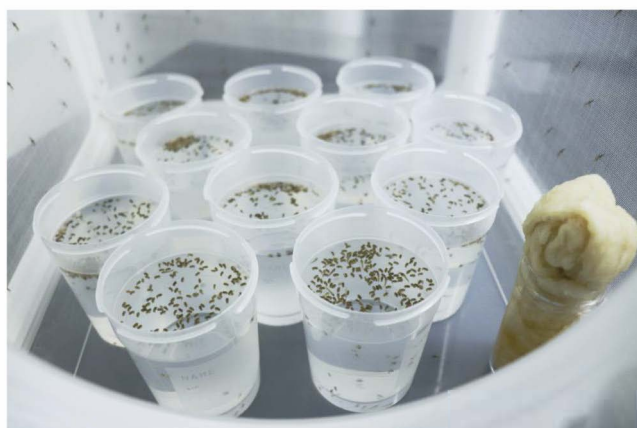


Imagen suministrada por la autoría

Figura 4.- Botes de pupas en una caja de adultos en el día que emergen.

A las pupas no las alimentamos, ya que lo hacen por sí mismas gastando sus propias reservas. Después de 24-40 horas emergen los mosquitos adultos, que se alimentan con una solución de agua

CUIDADO AL CUIDADO

azucarada al 10% y sirope oscuro de maíz al 2%, y que cambiamos cada 2 días. Cuando los mosquitos tienen una edad aproximada de 7 días se alimentan con sangre de ratón atemperada mediante una resistencia, Hemotek®, para que las hembras obtengan las proteínas necesarias para producir huevos y comenzar así un nuevo ciclo.

Además de generar unos 3.500 mosquitos para mantener la colonia, producimos 8.000 adicionales para los experimentos. En este caso, los mosquitos se alimentan con agua azucarada al 10%, penicilina-estreptomicina al 1% y gentamicina al 0,3%, que cambiamos igualmente cada 2 días. Para realizar los experimentos, se sexan los mosquitos y las hembras se separan en grupos de 40 (ver Figura 5) y los machos se descartan.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 5.-Dimorfismo sexual entre adultos hembras y machos; se aprecian diferencias en la probóscide y en la forma del cuerpo, más redondeada en las hembras.

Posteriormente, las introducimos a través de un tubo y mediante una bomba de vacío en unas pequeñas jaulas diseñadas especialmente para este fin (ver Figura 6). Nos gustaría resaltar que la fabricación de estas jaulas la lleva a cabo un grupo de profesionales a los que desde aquí queremos mencionar y agradecer su trabajo, Alenta; se trata de una asociación-instituto de psicopediatría en la que, entre otras actividades, realizan trabajos personalizados de manera muy minuciosa y profesional, y a precios muy competitivos (www.alenta.org).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 6.-Grupo de adultos hembras alojadas en su jaula de experimentación.

Posteriormente, estos grupos de 40 mosquitos se alimentan con cultivos de sangre infectada a la que se han añadido distintos compuestos o el mismo compuesto a distintas concentraciones. Tras varios días, se diseccionan los mosquitos, una vez sacrificados mediante CO_2 , y se cuenta la cantidad de parásitos existente en los intestinos; tanto en los grupos control como en los distintos grupos experimentales, para comprobar la eficacia de los compuestos o concentraciones de compuestos evaluados (ver Figura 7).

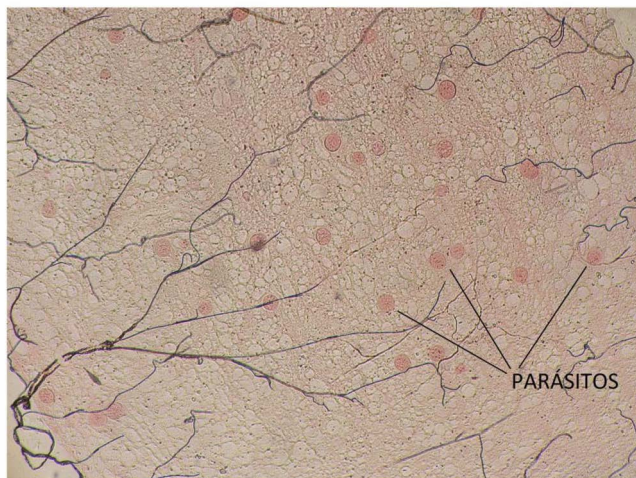


Imagen suministrada por la autoría

Figura 7.-Intestino medio de un mosquito con parásitos, oocistos, teñido con mercurocromo.



Granja San Bernardo

*Minimal Disease
Level Rabbits*

New Zealand White Rabbit.
Total absence of all important rabbit disease germens
with specific sanitary garantees.

Ask our most recent garantee table at
www.granjasanbernardo.com

Divulgación y transparencia en Experimentación Animal en un Instituto de Investigación Biomédica

Cristina Pichardo Guerrero

Servicio de Producción y Experimentación Animal. Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla

Palabras clave: transparencia, divulgación, investigación.

INTRODUCCIÓN

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) es un centro creado en marzo de 2006 de acuerdo con el convenio que firmaron varias instituciones: la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, el Servicio Andaluz de Salud, la Universidad de Sevilla, y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Actualmente, se concibe como un espacio de investigación biomédica multidisciplinar dentro del complejo que alberga el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR); centro de alto nivel asistencial, docente e investigador, cuyo objetivo es llevar a cabo investigación competitiva de nivel internacional sobre las causas de las patologías más prevalentes en la población, y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas. Por ello, combina la investigación fundamental al nivel molecular o celular con la transferencia inmediata de los conocimientos a la realidad médica, potenciando al mismo tiempo la investigación clínica y epidemiológica. La misión del IBiS es contribuir a potenciar la investigación biomédica en España, constituyéndose como un espacio de alto nivel de investigación en el sur de Europa. Desde su creación, ha sido una máxima difundir este proyecto entre la comunidad científica internacional, así como su divulgación a la población en general.

La estructura funcional del IBiS consta de grupos de investigación, bien con laboratorio propio en el centro o adscritos al mismo, y todos ellos realizan su labor investigadora en alguna de las cinco áreas de conocimiento en que se divide. Todas las áreas de trabajo del centro están relacionadas con las enfermedades de los campos más prevalentes en la actualidad: enfermedades infecciosas, inflamatorias y del sistema inmunitario; neurociencias, onco-hematología y genética; patología cardiovascular y respiratoria; y enfermedades hepáticas y digestivas.

Además de los laboratorios de investigación, el centro dispone de servicios comunes de apoyo, siendo el Servicio de Producción y Experimentación Animal (SPEA) uno de los más importantes; no sólo por la aportación que realiza al desarrollo científico, sino también por el volumen de trabajo que genera y la extensión que ocupa.

El objetivo del SPEA es dotar al IBiS/HUVR de capacidad técnica en experimentación animal, así como proporcionar los animales necesarios para la actividad experimental. La instalación ocupa una superficie de 1.100 m² distribuida en dos plantas con áreas bien diferenciadas: por un lado, el tipo de animal estabulado; y por otro, el estatus sanitario de los mismos. Las instalaciones del servicio tienen una complejidad que permite tanto el mantenimiento de animales como la realización de experimentos tal como exige la Directiva Europea 2010/63/UE y su transposición en el Real Decreto 53/2013.

Es evidente que una parte vital de la divulgación científica incluye el trabajo que se realiza con animales. Esto entronca de manera muy directa con la aplicación de los principios de transparencia cuando se trata de hablar de animal de experimentación un elemento que genera controversia en la opinión pública por motivos éticos. Existe la tradición no escrita entre la comunidad científica de no comunicar de manera abierta la investigación animal, al tener siempre frente a ella a diferentes colectivos (animalistas, ecologistas, etc.) que reclaman a las instituciones gubernamentales que se muestren más firmes y menos permisivas con la experimentación animal, incluso exigiendo la absoluta prohibición y eliminación. Todo esto deriva de una opinión en la sociedad falta de información que mayoritariamente sólo recibe un mensaje. Si buceamos en la red, es sencillo encontrar mensajes argumentando en contra de la experimentación animal, pero en cambio, es muy difícil encontrar

argumentos que indiquen los claros beneficios de la investigación con animales y las condiciones reales en las que se realiza. Por todo esto, se hace cada vez más necesario explicar con rotundidad: por qué, para qué, cuándo y cómo, se realiza, realmente, la investigación con animales.

¿CUÁNDO EMPEZAMOS A HABLAR DE DIVULGACIÓN EN EL IBIS?

Un año después de la inauguración del edificio que alberga el IBIS (2012), el centro consiguió un proyecto europeo para centros de calidad científica contrastada denominado ITRIBIS (*Improving Translational Research Potential at the Institute of Biomedicine of Seville*), en la convocatoria FP7-REGPOT-2012-2013-1 del programa Capacidades y subprograma Potencial Investigador del Séptimo Programa Marco de la Dirección General de Investigación e Innovación de la Comisión Europea. Se trata de una convocatoria muy exigente que, hasta la fecha, sólo había financiado 10 proyectos coordinados en España desde el año 2007. El proyecto ITRIBIS tuvo una duración total de 42 meses. La obtención de esta financiación supuso el posicionamiento del IBIS como centro de referencia en el Sur de Europa en investigación biomédica traslacional, y el refuerzo de la transferencia de los resultados a la práctica clínica y al sector empresarial biotecnológico en beneficio de Andalucía. La puesta en marcha de este proyecto proporcionó recursos, investigadores, técnicos, y equipamiento nuevo, permitiendo que se elaborara una estrategia personalizada de transferencia de tecnología y el intercambio de conocimientos y experiencias con instituciones de investigación de alto prestigio en Europa.

Es a partir del proyecto ITRIBIS cuando se empiezan a llevar a cabo las primeras actividades de divulgación científica, no solamente respondiendo al proyecto en sí, sino también planteándose como una necesidad por parte de la institución. Las actividades que se pusieron en marcha fueron jornadas de puertas abiertas, visitas de estudiantes de secundaria, bachillerato y universitarios, así como la participación en la Feria de la Ciencia. Ejemplos de estas actividades se describen más adelante. Además de esto, se pensó en la realización de un vídeo divulgativo general sobre el IBIS para dar a conocer, entre un público amplio, la actividad del Instituto a través de sus áreas de investigación, junto a una serie de vídeos específicos (de carácter explicativo y promocional) de los servicios comunes del centro. De este planteamiento inicial, la Comisión Europea aprobó la grabación de los vídeos para la promoción de los diferentes servicios comunes del IBIS, entre los que, evidentemente, se encontraba el SPEA. Además del vídeo, el SPEA ha participado en el resto de las actividades divulgativas y, muy especialmente, en las visitas de los centros educativos.

Todas estas actividades de carácter divulgativo, se acrecentaron y se tuvieron más en cuenta a partir de la firma por parte del IBIS del Acuerdo de transparencia sobre el uso de animales en experimentación científica en España auspiciado por COSCE. De forma que, en la actualidad y a pesar de que ya el proyecto ITRIBIS ha finalizado, se siguen manteniendo y trabajando para mejorarlas cada día. Una de las actividades más importantes y visibles fue la realización de un vídeo divulgativo del SPEA como parte de los vídeos que la institución propuso elaborar de los distintos servicios.

EJEMPLO DE TRANSPARENCIA: VÍDEO DIVULGATIVO DEL SERVICIO DE PRODUCCIÓN Y EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Con el objeto de realizar un trabajo de calidad, se quiso contar con una empresa profesional del sector audiovisual. Para ello, se tuvo que realizar una licitación pública para seleccionar dicha empresa. Finalmente, a la empresa seleccionada (GOOD NEWS TELEVISIÓN) se le encargó la producción, la elaboración del guion, la grabación y la edición de los vídeos, tanto en castellano como en inglés. En el caso del SPEA, todos los miembros del servicio (incluyendo la dirección y los técnicos) colaboraron en su ejecución, así como algunos investigadores del centro. Aunque en todo momento desde la dirección del centro se nos dejó total libertad a la hora de decidir cómo orientábamos las grabaciones o qué queríamos mostrar, siempre estuvimos coordinados con Promoción Internacional y Comunicación (PIC), que depende directamente de la dirección del centro, con el objeto de que todos los vídeos guardasen una armonía y visión institucional. En este sentido se celebraron reuniones entre SPEA y PIC donde se eligieron las zonas o detalles a grabar, de manera que el espectador final pudiera tener una visión general de cómo es y cómo funciona nuestro servicio, pero siempre respetando el sello IBIS (ver Figura 1).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 1.-Fotograma de vídeo divulgativo: entrada Instituto de Biomedicina de Sevilla.

Aunque se realizaron grabaciones de todos los servicios comunes del centro, todas se editaron de modo separado, constituyendo cada una de ellas un vídeo con su propia personalidad. El nexo común a todos los videos que se grabaron fue explicar de modo detallado el trabajo que se realiza en los servicios, con esquemas animados y con recursos visuales de maquinarias, instalaciones y equipos humanos trabajando. En todos se incluyó también una breve introducción acerca de lo que es el IBIS, su localización estratégica en el campus del Hospital Universitario Virgen del Rocío, así como las entrevistas al Director y Gerente para contextualizar aún más cada trabajo.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA REALIZACIÓN DE UN VÍDEO DIVULGATIVO DEL ANIMALARIO

La grabación del video del SPEA tuvo algunas particularidades, ya que grabar en un área de barrera tiene bastantes complicaciones. Cuando quedamos con el equipo técnico, lo primero que les pregunté era que si tenían animales domésticos en casa..., además de echarse a reír y preguntar "¿los niños cuentan?" hubo que explicarles, evidentemente, las razones de la pregunta y la importancia de esto para preservar la "salud" de la instalación. También se les tuvo que explicar que para poder entrar en la instalación se tenían que cambiar totalmente de ropa. Después de todo esto decidieron que tan sólo entrarían las personas estrictamente necesarias.

El equipamiento que necesitaban constaba de trípodes, cámaras, focos y muchos, muchos cables. Cuando se les comunicó que era imposible, que ese equipamiento había que limpiarlo muy bien y desinfectarlo previamente, que lo mejor era dejarlo para que los técnicos lo limpiaran y trataran en el SAS de peróxido; ellos dijeron que eso no era posible, que eran equipos muy caros y que no podían dejarlos. Como Responsable del SPEA dudé, y en aquel momento casi me negué a que se grabara porque lo veía demasiado complicado y muy arriesgado, pero es cierto que teníamos mucho interés en que pudieran grabar dentro de barrera en condiciones reales de trabajo, por lo que había que buscar una solución. Finalmente, entre todos decidimos que se grabaría con una sola cámara y un trípode muy sencillo, aun reduciendo un poco la calidad final que se pretendía obtener. Llegado el momento, se limpiaron y desinfectaron concienzudamente tanto la cámara como el trípode con el desinfectante de superficie usado habitualmente en el servicio. Al trípode se le puso en cada pata un cubre-zapato sujeto con cinta de embalar las cajas de transporte, y se dieron instrucciones al cámara para que ni él ni su dispositivo pudieran tocar nada (a pesar de que estaba vestido de acuerdo con las normas del Servicio). En todo momento estuvo acompañado

para evitar cualquier maniobra que tuviera algún riesgo para la instalación.

Las grabaciones de imágenes dentro del animalario se realizaron en un solo día, empezando en barrera convencional, pasando por cuarentena y terminando por el área de no barrera y animal grande. La única zona en la que no se grabó fue la barrera SPF, ya que consideramos que con las condiciones que teníamos no era posible. Lo más divertido e ilustrador de todo fue poder explicar a los técnicos de audiovisuales el porqué de cada estancia, de cada equipo o qué proyectos se hacían con cada animal, así como responder a todas sus preguntas. Cuando estamos en la vorágine del trabajo diario no somos conscientes de la falta de conocimiento que tiene la población general de nuestro ámbito de trabajo, por eso cada vez que surge la ocasión de divulgarlo se siente satisfacción que haya más gente que conozca no sólo en qué trabajamos sino cómo trabajamos (ver Figura 2).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 2.-Fotograma de video divulgativo: detalle de barrera convencional.

En este mismo sentido, nuestro interés en la entrevista residió en que lo que se contara fuera entendible por parte de la población general. Esto supuso un esfuerzo considerable, ya que aparte de mantener un cierto nivel científico (el video se iba a publicar en la web de una institución científica), había que transmitir a la población general no sólo nuestra misión y el beneficio para la sociedad; sino también el cuidado, los estándares, normas y legislación con los que se trataba a los animales, y todo ello de una manera sencilla.

La entrevista se grabó en un plató improvisado en un laboratorio del centro que en ese momento no estaba ocupado completamente. Esto sí que fue una sensación extraña: focos, cámara, un banquito a media altura y un señor de frente haciéndote

preguntas que previamente habíamos semi-pactado al objeto de que las respuestas reflejaran aquello que queríamos transmitir. Estar frente a una cámara no es lo mismo que dar una clase, una charla o exponer un trabajo, aunque haya menos gente la cámara impone bastante. Al terminar la entrevista, lo primero que pensé es que había sido mala y que, seguramente, me llamarían para repetir, pero sorprendentemente no fue así, y tras un gran trabajo de edición, el resultado final fue bastante mejor que el esperado.

Para difundirlo, el vídeo y el resto que se elaboraron de los otros servicios se incluyeron en la web bajo el membrete del servicio, y está disponible en el canal de *YouTube* que tiene el Instituto (<https://www.youtube.com/channel/UCCRHgxPut0KaI83TmudxKqA>). Hace ya más de tres años que se grabó este vídeo y más de dos que se publicó, y en estos años hay bastantes cosas que han cambiado y que sería conveniente considerar. La experiencia nos servirá para que el próximo sea mejor.

TRANSPARENCIA, EJEMPLOS DE OTRAS ACTIVIDADES

Del resto de actividades que se comenzaron a realizar, la más interesante en resultado ha sido el programa de visitas de los centros educativos de secundaria y bachillerato. Las visitas comenzaron en 2015, y desde entonces se vienen recibiendo visitas de centros cada dos o tres meses (aunque según la demanda ha habido meses con dos o más visitas). Hasta la fecha se han realizado un total de 20 que incluían centros de secundaria, bachillerato o alumnado que cursa módulos de grado superior de técnico de laboratorio o similares. También hemos tenido visitas de alumnos universitarios (Universidad de Sevilla, Universidad Pablo de Olavide, y Universidad de Cádiz). Las visitas se organizan con una agenda que incluye los servicios comunes y laboratorios de investigación. Generalmente, vienen dos clases de un centro que dividimos en grupos de unas 10-15 personas y rotan por los distintos servicios o laboratorios, en visitas de 20-30 minutos. La visita al SPEA comienza con una charla inicial que, generalmente, se realiza en la pre-sala de entrada donde los visitantes se ponen ropa desechable. Se explica cómo funciona el animalario, qué se hace y sobre todo qué necesitan los investigadores y técnicos para poder trabajar con animales. Les hablamos tanto de la formación que necesitan como de los requerimientos éticos de todos los proyectos en los que se trabaja, haciendo hincapié en la estructura organizativa y funcional del Servicio, destacando la figura encargada de velar por el bienestar de los animales y del

comité que aprueba si es posible o no realizar esos procedimientos. También les explicamos que cada investigador/a tiene autorizada la entrada sólo en determinadas áreas y que el control se hace con una tarjeta que es activada según los proyectos autorizados (ver Figura 3).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 3.-Visita de la sala de limpieza por parte de alumnos de ciclo superior de laboratorio clínico y biomédico.

Durante la visita tienen la oportunidad de observar el funcionamiento del SPEA. En primer lugar, cómo funcionan las barreras, momento utilizado para ponerlos a prueba sobre sus conocimientos de física, preguntándoles acerca de los niveles de presión (positiva o negativa) según las áreas o sobre el funcionamiento de los autoclaves y para qué sirven. Algunos caen en la trampa cuando se les pregunta acerca del “peróxido de hidrógeno” aunque los más listos rápidamente contestan “agua oxigenada”. Otra cosa que les interesa mucho es el funcionamiento de los diferentes equipos como los racks ventilados y muy especialmente los equipos de quirófano.

Nuestro servicio tiene un quirófano para animales grandes completamente equipado (incluso disponemos de un arco quirúrgico para hemodinámica), y cuando entran, confirman que es muy parecido a un quirófano de humana, se sorprenden muchísimo (ver Figura 4).



Imagen suministrada por la autoría

Figura 4.- Visita del quirófano experimental por parte de alumnos de ciclo superior de laboratorio clínico y biomédico.

Cuando tienen suerte y encuentran a algún investigador realizando un procedimiento ponen muchísimo interés y realizan muchas preguntas. La pregunta más repetida es si utilizamos los animales para "probar cosméticos". Esta es una de las grandes leyendas urbanas que nos gusta desmontar. Otra cosa que también preguntan mucho es por las especies que usamos, si usamos perros, gatos o monos; en este caso les explicamos que en nuestro centro sólo usamos ratas, ratones, conejos y cerdos, pero les decimos brevemente que hay centros donde sí los utilizan, explicando cómo y para qué se usan, sobre todo en el caso de los primates no humanos lo estricta que es la ley para su uso. Da una

enorme satisfacción verlos entrar con muchos reparos y cuestionándolo todo como jóvenes y rebeldes que son y salir con las ideas mucho más claras y contentos con la visita.

CONCLUSIÓN

Estas experiencias han supuesto, realmente, un acicate al trabajo diario, por la satisfacción de ver el trabajo reflejado de cara al exterior. En el caso de los vídeos, se han recibido llamadas de otros centros o de investigadores interesados por el servicio tras su visualización. En el resto de actividades como las visitas, en general los comentarios de los centros educativos que nos han visitado han sido muy alentadores y la solicitud de centros que nos quieren visitar se ha multiplicado, de tal forma que es imposible atenderlas todas. Desde aquí quiero aprovechar para darles las gracias porque nosotros también hemos aprendido mucho con ellos.

Por último, no quiero dejar de agradecer a María Herreras Casado, responsable de Promoción Internacional y Comunicación de nuestro centro, porque sin ella, todas estas actividades no serían posibles y por facilitarme los datos que han hecho posible este artículo.

*"Mulier Caesaris non fit suspecta etiam suspicione vacare debet"
La mujer del César no sólo debe serlo, sino también parecerlo
Plutarco "Vidas Paralelas" (Julio César 50. 125)*

Todo lo que necesitas saber

Anúnciate en ANIMALES DE LABORATORIO, la revista de habla hispana más importante del sector, y posiciona tus productos directamente en manos de los animalarios.



www.secal.es

C/ Laguna del Marquesado 14, Nave 1
 28021 MADRID
 Teléfono: 91 710 95 47 /Fax: 91 796 65 52
 E-mail: steriltech@steriltech.net
www.steriltech.net



INSTRUMENTACIÓN E INSTALACIONES CIENTÍFICAS



Sistemas de descontaminación mediante peróxido de hidrógeno vaporizado registrado por la EPA y compatible con BPR, para proporcionar una reducción de patógenos de 6-Log, consistente y compatible con GMP para todos sus equipos y espacios.



SAS Biológico

Con GVPH L - 4 de Bioquell se consigue una reducción de patógenos de 6Log en todas las superficies de la cámara y de la carga.



SAS Ventilado

Diferentes dimensiones según necesidad de la instalación con KIT de conexión a GVPH L-4 de Bioquell.



Bioquell ProteQ

Descontaminación rápida y efectiva de salas. Móvil, escalable y compatible con tecnología de comunicación inalámbrica.



Bioquell BQ50

Generador móvil y robusto. Resultados automáticos, rápidos y probados.



Bioquell L-4

Generador de VPH móvil. Ideal para salas, aisladores, RABS, cabinas, etc.



Bioquell IG-2

Solución integrada con su equipo y proceso operativo.



Bioquell SeQure

Sistema fijo montado en pared.



Asilador Qube

Espacio de trabajo aséptico y personalizable con GPHV integrado.



Esterilizadores de vapor adaptados a sus necesidades



bmt@bmtiberia.es
www.bmtiberia.es



¿Y tú que opinas?

¿Antibiótico eficaz? Y... EDTA: mala idea

Laura Santana Rodríguez^{1,2} y José Luis Martín Barrasa^{1,2}

¹Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín

²Instituto Universitario de Sanidad Animal y Seguridad Alimentaria. Facultad de Veterinaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Palabras clave: EDTA, antibiótico, hemocultivo.

En el contexto de un estudio de efectividad antibiótica de un potencial inhibidor de betalactamasas se han obtenido resultados favorables en cuanto a la efectividad del tratamiento. Se inocula un agente infeccioso en conejo, se toman muestras de sangre, se conservan en EDTA y se hacen hemocultivos (ver Figura 1). En los resultados no hay crecimiento bacteriano o es muy pequeño, sin embargo, los animales mueren y se confirma que el agente responsable de su muerte es el utilizado para el estudio.

SOLUCIÓN

El EDTA es una sustancia química que se adhiere a los iones de ciertos metales como el calcio, magnesio, hierro y plomo. Se usa en medicina para prevenir los coágulos de sangre y para extraer el calcio y el plomo del cuerpo. Además, se usa para evitar que las bacterias formen biopelículas para adherirse a la superficie; es un tipo de quelante, también conocido como ácido edético y ácido etilendiaminatetraacético.

Son varios los autores que citan resultados erróneos tras la contaminación con agentes con aditivos, citrato sódico o EDTA¹. Si bien, se ha descrito el uso de algún anticoagulante como acelerador del proceso de crecimiento bacteriano en hemocultivos, evitando el papel bactericida propio del suero; algunas de estas sustancias resultan tóxicas para algunos microorganismos², siendo varios estudios los que han demostrado que la presencia de EDTA, además de inhibir el crecimiento bacteriano, tiene cierta actividad bactericida³.

Algunos estudios atribuyen la ausencia de crecimiento de patógenos a la acción quelante del Ca⁺ del EDTA⁴, el cual se ha demostrado que tiene propiedades antimicrobianas contra algunos gramnegativos y grampositivos, aunque no es igual de eficaz sobre todas las cepas. En algunos estudios incluso se ha estudiado su utilidad como posible agente antimicrobiano⁵.

Por lo tanto, en este caso el problema ha sido un uso incorrecto de sangre con EDTA para hemocultivo. Nuestra recomendación es inocular directamente la muestra de sangre sin ningún tipo de anticoagulante, desde la jeringuilla a un medio específico para hemocultivo (BD Bactec TM plus Aerobic/F. Becton Dickinson and Company). Es aconsejable desechar la aguja empleada en la extracción por una nueva para la inoculación en este tipo de viales, desinfectando previamente con un poco de etanol 70% la boca de goma del vial.



Imagen suministrada por la autora

Figura1.- Material de laboratorio necesario para realizar los hemocultivos.

¿Y tú qué opinas?

¿Qué ha podido pasar?

¿Por qué los hemocultivos dieron un falso negativo?

S? ¿Y TÚ QUE OPINAS?

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornes M., van Dongen-Lases E., Grankvist K., et al. *Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE)*. Clin Chem Lab Med. 2017;55(1):27-31.
2. Núñez T.M.C., Wilson T.M.M., and Zaror T.M.L. *Evaluation of the effect of anticoagulants on bacterial development in hemocultures*. Revista Chilena de Pediatría. 1979;50(1):33-6.
3. Root J.L., McIntyre O.R., Jacobs N.J., et al. *Inhibitory Effect of Disodium EDTA upon the Growth of Staphylococcus epidermidis In Vitro: Relation to Infection Prophylaxis of Hickman Catheters*. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. 1988;32(11):1627-31.
4. Novak I.T. and Orquera A.D. *Effects of anticoagulants on the immunological synapses of human autologous rosettes between macrophage and lymphocyte*. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2012;69(1):20-4.
5. Reidmiller J.S., Smith W.L., Sawyer M.M., et al. *Antimicrobial Properties of the Chelating Agent EDTA on Streptococcal Bovine Mastitis Isolates*. Journal of Food Protection. 2006;69(6):1460-2.



A través de los **ojos** de los **niños**

Queremos dedicar un trocito de nuestra revista a que los niños nos cuenten qué ven y qué sienten cuando visitan un animalario o les muestran la experimentación animal por primera vez.

Si en vuestros centros de trabajo recibís visitas escolares o sois vosotros los que os desplazáis a colegios, pedídes **una redacción o un dibujo** acerca de cómo o qué han sentido con esa experiencia, el maestro os puede ayudar a realizar esta petición, a ellos les encantará plasmar en papel el día tan fascinante que han vivido y nosotros podremos ver a través de sus ojos nuestro día a día.



Enviadnos los textos y dibujos a: direccion.revista@secal.es



La fatiga por compasión en la experimentación animal

Gerbolés X¹, Parra Y.¹ y Serna H.²

¹Psicólogo y Psicóloga generales sanitarios por la Universidad Ramón Llull

²BINAEX SLU

Palabras clave: fatiga, compasión, animalario.

Dentro del marco de la experimentación animal¹, hay una serie de personas que juegan un papel importante en el mantenimiento de la salud y el bienestar de los animales y, en consecuencia, la obtención de resultados científicos de calidad. Este personal incluye tanto a los que trabajan bajo las funciones a, b, c, d, e y f como a los miembros de los Comités de Ética y Experimentación Animal (CEEA), directores, personal administrativo, personal externo de limpieza, personal de mantenimiento y todo el personal involucrado en el circuito y gestión de un animalario. Cualquiera de estas personas es, potencialmente, vulnerable al distrés emocional propio del trabajo con animales en la experimentación.

DEFINICIÓN DE LA FATIGA POR COMPASIÓN (FPC)

La Fatiga por Compasión (FPC) o Desgaste por Empatía es un síndrome que no se ha estudiado en profundidad entre los profesionales de los animalarios, pero ¿en qué consiste?

A principios de la década de los ochenta, Charles Figley² habló, por primera vez, de lo que denominó Estrés Traumático Secundario y que definió como aquellas emociones y conductas resultantes de enterarse de un evento traumático experimentado por otro. Así, los desastres pueden afectar a nivel psicológico a una amplia gama de personas: aquellos directamente afectados, aquellos indirectamente afectados, y los ayudantes y trabajadores de rescate³. Fue Joinson⁴ el que, posteriormente, habló de Fatiga por Compasión por primera vez, mientras realizaba estudios sobre Burnout en enfermería y de los que hablaremos más adelante en este mismo artículo. Aunque en sus inicios, el término FPC no fue utilizado de forma clara, Joinson empezó a identificar algunas de sus características como la irritabilidad, el empeoramiento de la salud o la fatiga crónica⁵.

En sus primeros estudios, Figley⁶ se preguntaba si los profesionales que trabajan con personas que habían sufrido una experiencia traumática podían experimentar sus mismos efectos secundarios. Concluyeron que los profesionales podrían experimentar los síntomas del Trastorno de Estrés Post-Traumático del cliente, pero en un grado mucho menor. Aunque, inicialmente, Figley se refirió a este concepto como Traumatización por Preocupación, posteriormente lo denominó Estrés Traumático Secundario (ETS). Si bien en un principio, el propio Figley afirmó que el Desgaste por Empatía era idéntico al Trastorno de Estrés Traumático Secundario, años después matizó tal afirmación indicando que la FPC era un “término más sencillo de usar”⁷. Mientras, la Fatiga por Compasión puede aparecer en los profesionales de la atención médica, social y, en general, en todas las actividades profesionales de ayuda emocional intensa en las que hay una exposición prolongada al sufrimiento y cuidado de otro, el Estrés Traumático Secundario aparece, principalmente, en los profesionales en situaciones de emergencia, sean del tipo que sean, naturales, urbanas o sociales⁸.

Charles Figley definió en 1995 la Fatiga por Compasión como “el agotamiento emocional causado por el estrés de cuidar personas en sufrimiento”. La FPC es un síndrome derivado de la actividad de ayudar y proporcionar cuidados a personas, animales y sus necesidades. Llevado al ámbito del animal de laboratorio, consistiría en la respuesta ante el sufrimiento del animal, que repercute en el ámbito físico, emocional, social y espiritual del profesional, como consecuencia de la relación del profesional con el animal de laboratorio⁹.

En otros contextos, la FPC ya ha sido reconocida como un síndrome de alta incidencia entre profesionales de la salud como médicos, enfermeras y cuidadores⁴, psicólogos¹⁰ e incluso entre

profesionales y voluntarios encargados del rescate de animales⁹. En lo que se refiere a los diferentes profesionales de animalario no hay una gran base de estudio.

Los profesionales de animalario, especialmente, los que tratan de manera directa con los animales acaban destinando un alto porcentaje del tiempo pensando en los sujetos de investigación. En el caso del profesional que se encarga de la vigilancia, seguimiento y cuidado de los animales acaban desarrollando una relación con el animal que, a su vez, puede favorecer la aparición de diferentes tipos de síntomas. Por un lado, asegurar el bienestar animal a seres en una situación crítica puede ser una tarea gratificante, pero, por otro lado, puede llevar a la manifestación de síntomas negativos como estrés, ansiedad y carga emocional, debidos a la exposición repetida al dolor, el sufrimiento y, consecuentemente, al intento fallido de aliviar dicho sufrimiento, muertes frecuentes, etc⁹.

En relación a los veterinarios y las personas que se dedican al rescate de animales, Angela K. Fournier explicó, en la presentación anual de la *American Psychological Association*¹¹, que los expertos sugieren que los agentes de bienestar animal llevan una carga aún más pesada que otros profesiones a ser susceptibles a la Fatiga por Compasión, debido a situaciones como la eutanasia y el cuidado de seres vivos que han experimentado dolor y sufrimiento, pero no pueden articular sus necesidades y experiencias. En el caso de los profesionales de animalarios puede llegar a ser superior, ya que una vez obtenidos los datos necesarios de una investigación y habiendo concluido, con frecuencia se procede a acabar con la vida del animal. Por lo tanto, las personas involucradas en el bienestar de los animales están expuestas a las consecuencias producidas en el animal por la investigación y por las eutanasias.

Fournier ha explicado que los psicoterapeutas que trabajan con personal responsable de bienestar animal ofrecen a los pacientes estrategias para replantear experiencias negativas, identificar formas para obtener satisfacción por el trabajo que realizan, y establecer límites saludables entre su trabajo y sus vidas personales¹¹. Es innegable que la sociedad está evolucionando hacia un aumento de sensibilización por nuestro entorno, debido, principalmente, a que somos más conscientes de aquello que nos rodea. Este aumento de consciencia nos obliga a estar en un constante proceso de revisión personal y profesional que hace que pretendamos mejorar, no sólo los resultados de nuestro trabajo, sino también las condiciones laborales en las que lo hacemos y, por ende, aquello con lo que trabajamos.

El presente artículo tiene como objetivo definir de manera clara las características, síntomas, factores de riesgo y consecuencias de la FPC, un síndrome padecido por los profesionales ya mencionados, pero no reconocido, ya sea por circunstancias personales o por la falta de abordaje y difusión por parte de los centros de experimentación.

LA EMPATÍA EN LA RELACIÓN DE AYUDA

Al explorar los principales síntomas de la FPC, que se ponen de manifiesto entre la comunidad de profesionales de animales de laboratorio, se abre una ventana a una realidad latente e inadvertida hasta ahora, fruto del desconocimiento y la falta de abordaje suficiente de este síndrome. Sin duda, el estudio y definición de la FPC, dentro de este colectivo profesional específico, aportaría un mayor acercamiento a su incidencia y particular forma de manifestarse y, por lo tanto, facilitaría la posibilidad de implementar acciones para su tratamiento, e incluso, establecer medidas preventivas y paliativas. Es por ello, que, a continuación, se pretende establecer una definición detallada de la sintomatología concreta producida por la FPC entre los profesionales que trabajan con animales de experimentación.

Para la definición de los síntomas, es importante entender antes la relación que se establece entre profesional y animal y, por lo tanto, las consecuencias que tiene esta vinculación. El desarrollo de estas relaciones es beneficioso, tanto para el personal como para los animales, ya que las personas que se preocupan por sus animales se comprometen a promover y garantizar el bienestar de esos animales. Baxter Black describió en 1986 la esencia del personal de las instalaciones de animales como individuos que hacen su trabajo, en circunstancias a veces difíciles, porque les importa. No es sólo un interés en los esfuerzos científicos lo que lleva al personal de animalario a elegir una carrera en el campo, sino también un respeto por los animales. Esta actitud afectuosa caracteriza al empleado ideal; sin embargo, este enfoque también dificulta que estas personas trabajen en este entorno especial¹².

Los seres humanos estamos capacitados, biológicamente, para ser empáticos⁸ y, de hecho, autores reconocidos como Rogers o Carkhuff, tal y como recoge Giordani¹³, han situado desde sus inicios la empatía como la base necesaria para la conquista del éxito en cualquier tipo de relación de ayuda. Las circunstancias que fomentan la formación de estos vínculos incluyen el contacto cercano y frecuente entre los investigadores y sus animales

durante los estudios o durante el entrenamiento de animales para tareas particulares, los largos períodos de tiempo que muchos animales de investigación viven en las instalaciones (a menudo años), la dependencia de los animales en el personal de cuidado de animales para sus necesidades diarias, y la relación que se establece veterinario-paciente y que no es diferente a la que vemos en la consulta privada¹².

El hecho mismo de que exista un "vínculo" entre humanos y animales significa que ha habido una relación estrecha y mutuamente significativa. Sin embargo, en el caso del profesional de animalario, se establece una relación de ayuda y responsabilidad que tiene un coste considerable respecto al cuidado y la ética para el bienestar de los animales¹⁴. De este modo, es indispensable la empatía, pues da lugar a interacciones que permiten establecer conexiones y retroalimentaciones continuas que hacen posible identificar y reconocer el estado del otro, así como asistir ayuda.

La empatía es una capacidad que incluye elementos cognitivos y afectivos, comunicativos y/o conductuales, a la vez que es un proceso activo, consciente e intencional que lleva a una persona a reconocer aspectos del mundo interno de otra, incluyendo sus emociones y los significados que les atribuye en base a su experiencia¹⁵. La capacidad empática nos permite brindar asistencia y cuidado, y en el caso de los profesionales de animalario, es la habilidad que les permite actuar en situaciones de alteración del bienestar animal. Cuanto mayor es la exposición a seres en sufrimiento, mayor es la respuesta empática y, en consecuencia, la vulnerabilidad al malestar psicológico. Stanley y Sethuramalingam¹⁶ indican que la empatía se encuentra en la frontera entre ser la virtud para ayudar y la causante del desgaste profesional, de modo que será igual de importante desarrollar habilidades que nos permitan aumentar la capacidad empática como desarrollar otras que permitan limitar su expresión. El desarrollo de la habilidad empática, no se limita, solamente, a lograr una correcta identificación y percepción de lo que atraviesa el otro, sino que también debe incluir el saber contrarrestar el reflejo empático y la práctica de una actitud ecopática⁹.

González de Rivera¹⁷ propone el término "ecpatía" para hablar de la acción mental compensatoria que nos protege de la inundación afectiva y nos permite no dejarnos arrastrar por las emociones ajenas y poner límites en la relación con el otro. La actitud ecopática consiste en mantener una prudente distancia emocional para protegernos de la sobresaturación efectiva,

excluyendo, voluntariamente, algunos sentimientos inducidos que generan un fuerte desgaste emocional⁹. De este modo, empatía y ecpatía son, igualmente, imprescindibles. Mientras la primera sitúa a la persona en el lugar del otro, la segunda nos hace ser conscientes de nosotros mismos y nos protege de la inundación afectiva⁸.

En ocasiones, se puede generar una tensión paradójica difícil de gestionar entre la aproximación y la distancia emocional¹⁸, de modo que, para el padecimiento de la FPC, además de entrar en juego factores de riesgo que se comentarán posteriormente, puede entenderse que la exposición a situaciones de crisis y malestar de los animales, así como la relación empática que se establece con ellos, generen en el profesional emociones negativas que pueden llevar a la saturación afectiva⁹. La FPC interfiere en el bienestar de la persona y repercute a nivel emocional, físico, laboral y social. Las manifestaciones del síndrome pueden dividirse en estos ámbitos para ser definidos con mayor exactitud.

LA SINTOMATOLOGÍA DE LA FATIGA POR COMPASIÓN

En primer lugar, a nivel emocional aparecen síntomas de apatía, ansiedad, humor depresivo, irritabilidad, estrés emocional, anhedonia, desamparo y sentimientos de culpa. A nivel físico, se produce cansancio, fatiga, tensión muscular, cefaleas, taquicardias, falta de autocuidado, dificultades de concentración, insomnio, pesadillas recurrentes, dolencias físicas crónicas y alteraciones en el apetito. También, en la esfera social, puede manifestarse aislamiento, agresividad, dificultades de comunicación, retraimiento, deterioro de los vínculos afectivos y distanciamiento. Y, por último, a nivel profesional, se produce un cambio conductual y empeoramiento laboral, que puede percibirse por la disminución de la calidad del trabajo, el deterioro de la concentración y la atención, el absentismo y la impuntualidad⁹.

Muchos de los síntomas de la FPC son compartidos y tienen comorbilidad con otros trastornos y síndromes como el *burnout* y el estrés traumático secundario. Este hecho pone de manifiesto la importancia de realizar una evaluación integradora que considere la historia personal del evaluado, sus recursos personales, rasgos de la personalidad, factores ambientales y la naturaleza de los eventos traumáticos con los que ha tenido contacto, para un efectivo diagnóstico diferencial.

DELIMITACIÓN CONCEPTUAL DE LA FATIGA POR COMPASIÓN

La FPC no se considera una enfermedad mental, sino una respuesta de comportamiento que resulta de ayudar o desear ayudar a otra persona o animal que sufre dolor o trauma⁸. A diferencia de otros síndromes con los que comparte sintomatología, la FPC se caracteriza por su relación directa con la empatía y la asistencia al otro¹⁹. Cuando el profesional experimenta situaciones de crisis que se han identificado como factores de riesgo, aumenta la probabilidad de padecer dicho síndrome, así como de otros trastornos asociados. Si el trabajador ha sido testigo de situaciones extremas o de hechos traumáticos por parte de sus atendidos durante el ejercicio laboral, puede sufrir también tres variables sintomáticas del estrés traumático secundario: en primer lugar, la reexperimentación del hecho traumático a través de *flashbacks* o pesadillas; en segundo lugar, la evitación de estímulos asociados al trauma; y, en tercer lugar, hiperactivación manifiesta a través de insomnio, irritabilidad, agitación motriz o hipervigilancia.

De este modo y dado que juegan un papel fundamental en la aparición del síndrome, entre los factores de riesgo más importantes para tener en cuenta destacan, en primer lugar, el estrés traumático primario preexistente, que hace referencia a experiencias personales del cuidador que no han sido procesadas adaptativamente. En segundo lugar, el estrés traumático concomitante, que consiste en la exposición directa al evento traumático al que responde el cuidador. En tercer lugar, el estrés traumático secundario que, como se ha comentado, se presenta cuando una persona es expuesta, directa o indirectamente, a eventos estresantes o traumáticos experimentados por otra persona o animal⁹. Y, por último, el *Burnout* que es un estado de agotamiento físico, emocional y mental, causado por una disminución de las habilidades para enfrentar el estrés de nuestra vida diaria, ocasionado por el involucramiento en situaciones emocionalmente demandantes durante un tiempo laboral prolongado. Es la respuesta acumulativa al estrés crónico asociado con el trabajo²⁰.

Claramente, el uso de términos relacionados para denominar una misma situación es confuso, por lo que es necesario realizar una clara diferenciación de los síndromes, con objeto de poder realizar una intervención psicológica adecuada según las particularidades de cada caso. La FPC comparte sintomatología con el Estrés Traumático Secundario, ya que es frecuente que el profesional corra el riesgo de abordar casos extremos, en los que se viven situaciones catastróficas que afectan ostensiblemente a quien provee la asistencia debido a la respuesta empática que

desarrolla. Debido a esto, puede experimentar una especie de "contagio emocional" que es definido como un proceso afectivo por el que el individuo que observa el sufrimiento de otro experimenta paralelamente las mismas respuestas emocionales reales o esperadas del ser atendido⁹.

Mientras la FPC es resultado de la saturación afectiva por la relación empática que se establece con el otro, el ETS es fruto de la exposición a acontecimientos traumáticos experimentados por el otro. Así, la FPC aparece con mayor prevalencia en profesionales de atención médica y social, y el ETS aparece, principalmente, en profesionales de emergencias ya sean naturales, urbanas o sociales, por lo que requiere un abordaje terapéutico que contemple la resolución del o los acontecimientos traumáticos subyacentes⁸. Por otro lado, el *burnout* no tiene relación con el cuidado ni la atención al otro. Es la consecuencia de un agotamiento y estrés continuado y acumulativo asociado al trabajo, de modo que es un proceso gradual a largo plazo y que puede cronificarse, mientras que la FPC tiene un inicio insidioso, abrupto y agudo, y se la puede considerar más una manifestación que una patología²⁰.

FACTORES DE RIESGO DE LA FATIGA POR COMPASIÓN

Una vez delimitada la sintomatología, así como las diferencias y similitudes con otros trastornos y síndromes, podemos pensar en los factores de riesgo personales que hacen a una persona vulnerable a desarrollar FPC. En primer lugar, es importante tener en cuenta el manejo inadecuado de la capacidad empática, habilidad indispensable cuando se brinda servicio de asistencia a seres en situaciones críticas, de modo que la exposición continuada al sufrimiento puede suponer, consecuentemente, una mayor vulnerabilidad al malestar psicológico. Por otro lado, la vulnerabilidad al estrés se produce por la confluencia de diferentes estímulos ambientales, así como de factores intrínsecos y hábitos inadecuados como el consumo de psicoestimulantes, hábitos alimenticios, higiene del sueño, socialización, expresión de emociones, entre otros, que predisponen a los sujetos a padecer este malestar. La tensión acumulada y la baja resiliencia personal son también factores de vulnerabilidad, dado que impiden la capacidad de adaptación y recuperación ante condiciones y situaciones de dolor emocional. La baja resiliencia se relaciona con un menor equilibrio emocional frente a situaciones estresantes y una menor tolerancia a la presión y la pérdida de control²¹. Según el modelo general de resiliencia a la Fatiga por Compasión descrito por Figley²², la resiliencia se evidencia en la velocidad y grado de recuperación total después de haber experimentado un significativo incremento en el

volumen de estrés para enfrentar una adversidad. Se relaciona con características personales como una autoestima saludable, un buen autoconcepto, optimismo, relaciones interpersonales satisfactorias o tolerancia⁹.

La baja satisfacción laboral también es un elemento de vulnerabilidad relacionado con la FPC, puesto que la satisfacción por compasión se define como el placer que deriva de ser capaz de hacer bien el trabajo de cuidar y atender a otro²³. Esta satisfacción da lugar a pensamientos positivos relacionados al desempeño laboral y, por lo tanto, genera sensación de esperanza y motivación con las que afrontar las dificultades que puedan suceder durante la labor profesional. La baja satisfacción aparece cuando las expectativas profesionales no se cubren, generando sentimientos de frustración e incompetencia.

Finalmente, también es importante tener en cuenta los factores de vulnerabilidad, el padecimiento de eventos traumáticos que no han sido resueltos y la carencia de apoyo suficiente. Por un lado, se pone en juego la posibilidad de activar dichos traumas no elaborados al tener contacto con situaciones difíciles y traumáticas y, por otro lado, la falta de apoyo emocional, acompañamiento y reconocimiento puede dar lugar a sentimientos de soledad, desamparo, culpa, agresividad, aislamiento, dificultades de comunicación o retraimiento, síntomas de la FPC comentados anteriormente⁹.

Elizabeth Stand, psicoterapeuta especializada en Fatiga por Compasión, determinó que el manejo de dilemas éticos es la causa más común de estrés moral que contribuye a la FPC en la veterinaria médica. En este entorno, Stand señaló que otros aspectos que contribuyen al malestar son la frecuencia e intensidad de las eutanasias, la crueldad hacia los animales a la que se tienen que enfrentar algunos veterinarios, los conflictos en el lugar de trabajo y el flujo constante de animales. Así, el estrés mal manejado puede provocar agotamiento, abuso de sustancias, depresión, ansiedad, angustia en las relaciones, un ambiente negativo e incluso el suicidio²⁴. Un estudio diseñado por el Dr. David J. Bartram encontró que los veterinarios tenían 5,5 veces más probabilidades de tener ideas o pensamientos suicidas que los miembros de la población en general²⁵.

Stand determinó que ante el estrés moral que suponen las eutanasias en el día a día de los veterinarios, era indispensable tomar medidas intencionales para promover su propio bienestar y el de su personal²⁴. En el caso del profesional de animalario, se puede entender la importancia y responsabilidad que requiere proporcionar un ambiente de trabajo donde el personal pueda

lidiar con los factores estresantes de su actividad. Los profesionales de animalario se enfrentan a un dilema moral en el que, por un lado, es consciente de que trabaja para una empresa y por lo tanto tiene que cumplir con las diferentes tareas que requiere su puesto. Por otro lado, dentro de esas funciones está el cuidar a los animales, asegurar su salud y, cada vez más, su bienestar psicológico. Entienden que algunos de los animales de laboratorio serán sacrificados después de que finalicen los experimentos y se recopilen los datos. Sin embargo, el cálculo ético cambia cuando se desarrolla un vínculo entre el técnico y el animal²⁶. Es este mismo cálculo ético el que provoca que el profesional de animalario tenga empatía hacia el animal bajo su cuidado.

Elisabeth Stand, en la *AVMA Humane Endings Symposium* de Chicago de 2014, dijo *"El factor que ha sido menos estudiado y del que se ha visto mayor contribución a la fatiga por compasión en veterinaria es el estrés moral. Este sucede cuando eres consciente de qué principios éticos están en juego, pero los factores externos te impiden hacer algo. No puede ser aliviado por medios normales de manejo del estrés. Mientras estar acostado en la playa una semana aliviará el agotamiento, alguien que experimente fatiga por compasión que se acuesta en la playa tendrá todas las imágenes no deseadas aglomeradas"*²⁴.

Acinas²⁷ destaca el aspecto "tratable" del fenómeno, considerando que los *"profesionales que trabajan con personas o animales que sufren pueden combatir, no sólo el estrés o la insatisfacción normal por el trabajo, sino también los sentimientos y emociones personales que les produce su trabajo con el sufrimiento"*. A lo largo del artículo se ha puesto de manifiesto que la FPC es una realidad entre los profesionales de animalario, lo que deja clara la necesidad de abordarlo para el bienestar personal, laboral y animal.

CONCLUSIONES

Para empezar, es importante tener en cuenta que el presente artículo es una recopilación teórica de los estudios llevados a cabo sobre la Fatiga Por Compasión en diferentes ámbitos profesionales. Por tanto, los autores mencionados no necesariamente hacen referencia a los profesionales de animalario, ya que a nuestro conocimiento no existe una base bibliográfica extensa en este campo. Hemos intentado adaptar lo ya existente sobre la FPC a este sector, siendo conscientes de las diferencias que tienen. Aun así, las conclusiones de los autores nos permiten entender la realidad que viven las personas encargadas del cuidado y bienestar de los animales, independientemente de

su profesión. La sintomatología descrita a lo largo del artículo es aplicable a cualquiera de estos profesionales independientemente de su puesto de trabajo mientras sean los que mantienen contacto directo con el animal.

Este artículo trata de informar y definir la FPC con el objetivo de comprender cómo se pueden sentir los profesionales de los animalarios que experimentan esta sintomatología. Creemos que es de vital importancia dar a conocer la existencia de esta problemática, ya que es una realidad con la que tienen que lidiar algunos profesionales y que afecta tanto en su vida personal como profesional. De esta manera podemos empezar a plantearnos cómo mejorar la situación en los animalarios, dado que, para poder trabajar en el bienestar animal, es imprescindible tener un bienestar personal.

De manera natural los profesionales de animalario forman vínculos con los animales de los que son responsables de su bienestar. Cuando el animal pasa de ser un "objeto de investigación" a ser un ser vivo con el que se establece una relación, la manera en que lo ve el profesional cambia. Claramente, las relaciones humanas con los animales de investigación mejoran el bienestar de los animales de laboratorio, de la misma manera que también pueden mejorar la labor del propio profesional, pero en ocasiones puede implicar un coste ético y de salud. Es por ello por lo que creemos de vital importancia que las instituciones reconozcan la existencia de estos vínculos, sean capaces de reconocer las implicaciones y consecuencias de estos y ello pueda llevar en un futuro a proporcionar y tener una estructura de apoyo para ayudar a los profesionales de los animalarios a afrontar estas experiencias y mejorar en su labor.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos muy sinceramente a la Dra. Teresa Rodrigo, la Dra. Joana Visa y la Dra. Helena Paradell, por los comentarios hechos al artículo y a todos los que respondieron a nuestras consultas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.
2. Figley C.R. *Catastrophes: An overview of family reactions*. In C. R. Figley & H. I. McCubbin (Eds.), *Stress and the Family, Vol. II: Coping with catastrophe* (pp. 3-20) New York: Brunner/Mazel, 1983. https://www.academia.edu/33012829/Catastrophes_An_Overview_of_Family_Reactions
3. Garrosa E., Losada M.M., Morante M.E., et al. *El estrés traumático secundario. Evaluación, prevención e intervención*. Sociedad Chilena de Psicología Clínica. 2004;22(1):69-76.
4. Joinson C. *Coping with Compassion Fatigue*. *Nursing*. 1992;22(116):118-9.
5. Campos R. *Estudio sobre la prevalencia de la fatiga de la compasión y su relación con el síndrome de "burnout" en profesionales de Centros de mayores en Extremadura*. 2015. <http://dehesa.unex.es/handle/10662/3087>
6. Figley C. *Compassion Fatigue: Coping With Secondary Traumatic Stress Disorder In Those Who Treat The Traumatized*. New York: Brunner-Mazel. 1995.
7. Bride B., Radey M., and Figley, C. *Measuring compassion fatigue*. *Clinical Social Work Journal*. 2007;35(3):155-63. https://www.researchgate.net/publication/226997803_Measuring_Compassion_Fatigue
8. Cuartero M.A. *Estudio sobre la prevalencia del desgaste por empatía (compassion fatigue) en los/as trabajadores/as sociales de los centros de servicios sociales de Mallorca*. Tesis Doctoral. 2018. Universidad de les Illes Balears. <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/666350/tmecc1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Soriano M.V. *Fatiga por compasión en la comunidad animalista de Guayaquil*. Universidad de Guayaquil Facultad de Ciencias Psicológicas. 2016. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/26430>
10. Guerra C. and Pereda N. *Estrés Traumático Secundario en psicólogos que atienden a niños y niñas, víctimas de malos tratos y abuso sexual: un estudio exploratorio*. *Anuario de Psicología*. 2015;45(2):177-88. *Estrés traumático secundario en psicólogos que atienden a ...revistes.ub.edu › index.php › Anuario-psicologia › article › download*
11. American Psychological Association. *When working with animals can hurt your mental health: Veterinarians, others who work with animals, face stressors that may contribute to poor mental health, compassion fatigue, burnout*. ScienceDaily. 2019. www.sciencedaily.com/releases/2019/08/190809113026.htm
12. Bayne K. *Development of the Human-Research Animal Bond and Its Impact on Animal Well-being*. *ILAR Journal*. 2002;43(1):4-9.
13. Giordani B. *La relación de ayuda: de Rogers a Carkhuff*. Bilbao: Desclée de Brouwer. 2003.
14. Wolfe T. *Introduction*. *ILAR Journal*. 2002;43(1):1-3.

Artículo

15. Bermejo J.C. *Empatía terapéutica. La compasión del sanador herido*. Desclée de Brouwer. 2012. Bilbao, España.
16. Stanley S. and Sethuramalingam V. *Empathy in psychosocial intervention: A theoretical overview*. International Journal of Psychosocial Rehabilitation. 2015;20(1):48-58. International Journal of Psychosocial Rehabilitation 20th...<https://books.google.es/books>
17. González de Rivera J. *Empatía y Ecpatía. Advances in relation mental health*. 2005;4(2):1-8. <https://luisderivera.com/wp-content/uploads/2012/02/ecpatia.pdf>
18. Bolaños I., Campos J.F., Cardona J. et al. *La Fatiga por Compasión en la Práctica de la Mediación Familiar: Hipótesis para una investigación*. 2014.
19. Figley C. *The Social Psychology of Compassion*. Clinical Social Work Journal. 2007;35(3):207-14.
20. Thomas D. *Cómo ayudar y no morir en el intento: Entendiendo el "Burnout" y la Fatiga por Compasión*. 2005. https://matriz.net/mys17/pdf/17_5.pdf
21. Fergus S. and Zimmerman M.A. *Adolescent resilience: A framework for understanding healthy development in the face of risk*. Annual Review of Public Health. 2005;26:1-26. https://www.researchgate.net/publication/7974748_Fergus_S_Zimmerman_MA_Adolescent_resilience_a_framework_for_understanding_healthy_development_in_the_face_of_risk.
22. Figley C.A. *Generic Model of Compassion Fatigue Resilience*. 2014. <http://figley.blogspot.com/2014/04/compassion-fatigue-resilience-model.html>
23. Stamm B.H. *The Concise ProQOL Manual (Second edition)*. 2010. <http://www.proqol.or>
24. Kahley S. *Moral stress the top trigger in veterinarians' compassion fatigue. Veterinary social worker suggests redefining veterinarians' ethical responsibility*. 2014. <https://www.avma.org/News/JAVMANews/Pages/150101e.aspx?PF=1>
25. Larkin M. *Finding calm amid the chaos. When it's not the patient who needs a wellness check, but the veterinarian*. 2013. <https://www.avma.org/News/JAVMANews/Pages/131115a.aspx>
26. Herzog H. *Ethical aspects of relationships between humans and research animals*. ILAR J. 2002;43(1):27-32.
27. Acinas P. *Burn-out y desgaste por empatía en profesionales de cuidados paliativos*. Revista Digital de Medicina Psicosomática y Psicoterapia. 2012;2(4):1-22. https://www.psicociencias.org/pdf_noticias/Burnout_en_cuidados_paliativos.pdf



PUBLICA TUS
ARTÍCULOS EN
NUESTRA REVISTA.
¡CONTÁCTANOS!

direccion.revista@secal.es

SECAL sociedad española
para las ciencias
del animal de laboratorio

Your global operating experts in lab animal diets.



As an ISO-certified company
with over 50 years of experience
we offer you
standardized animal nutritional solutions
and customized special diets.



Sodispan.
Research

www.sodispan.com

Suministros para animalarios



Quimeras en el siglo XXI

Cynthia Morata Tarifa, Luis López Navas y Rosario Sánchez Pernaute

Área de Preclínica, Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas, Sevilla

Palabras clave: quimera, organogénesis, células.

Los avances recientes en la biología de las células madre y en las herramientas de ingeniería genética han facilitado el desarrollo y mejorado la eficiencia de los métodos de formación de quimeras, resaltando su valor en investigación y ampliando su campo de aplicación. Las quimeras experimentales se han utilizado durante décadas para la generación de modelos genéticos, siendo especialmente útiles para estudios de desarrollo, regeneración y reparación de tejidos, como herramienta de investigación biológica básica, así como más recientemente para evaluar el grado de pluripotencia de las células madre de diversos orígenes. Tienen un extraordinario valor en investigación y modelado de enfermedades humanas, reconocido con el Premio Nobel de Medicina en 2007 a Mario Capecchi, Martin Evans y Oliver Smithies. En los últimos años, han despertado un gran interés por su potencial aplicación en medicina regenerativa, mediante la generación de órganos humanos en animales de cría para su uso en trasplantes.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS QUIMERAS

Una quimera se define como un organismo o tejido compuesto por al menos dos poblaciones de células genéticamente distintas, originadas a partir de diferentes cigotos^{1,2}. Es preciso no confundir quimerismo con mosaicismo, en este último coexisten dos (o más) poblaciones genéticamente distintas pero provenientes de un mismo cigoto como resultado de una mutación ocurrida durante el desarrollo^{3,4}.

Las quimeras se denominan primarias cuando se generan durante la embriogénesis temprana y las distintas poblaciones contribuyen a la formación de todos los órganos y tejidos del embrión, dando lugar a un quimerismo sistémico. En cambio, se denominan quimeras secundarias cuando se forman después de la gastrulación y dan lugar a un quimerismo parcial⁵.

Atendiendo a otros criterios, las quimeras pueden ser clasificadas en ortotópicas o heterotópicas, y en isocrónicas o heterocrónicas. Las quimeras ortotópicas son generadas mediante el trasplante de células del donante a su sitio cognado en el huésped, donde pueden participar en el proceso de desarrollo natural. Por el contrario, en las quimeras heterotópicas la diferenciación o integración de las células del donante ocurre en un sitio diferente al original. Por su parte, se denominan quimeras isocrónicas si las células se implantan en un huésped en el mismo estadio de desarrollo, y heterocrónicas si se encuentran en distintos estadios.

Finalmente, las quimeras pueden definirse como intraespecíficas o interespecíficas dependiendo de si están compuestas por células de individuos de esta o de diferente especie.

GENERACIÓN DE QUIMERAS DURANTE EL DESARROLLO

Las quimeras primarias –y por lo tanto sistémicas– se pueden generar: por la combinación de blastómeros aislados a partir de un mínimo de dos embriones, por la agregación de dos o más embriones completos seccionados, o por el trasplante de células madre bien bajo la zona pelúcida o bien en el interior de la cavidad blastocística de un embrión preimplantado⁵ (ver Figura 1). Tarkowski y cols. demostraron por primera vez la capacidad de formar un blastocisto quimérico a partir de la agregación de dos embriones seccionados de ratón, implantándose en el útero de madres adoptivas⁶. En este método, el quimerismo empieza antes del primer evento en la diferenciación, la blastulación; donde la mayoría de las células del embrión se consideran totipotentes. La agregación de estas células totipotentes puede resultar, por tanto, en un trofoectodermo y una masa celular interna (MCI) quiméricos; es decir, produce un quimerismo sistémico que se extiende a los tejidos extraembrionarios (ver Figura 1A). Las

quimeras sistémicas también pueden ser creadas después del proceso de blastulación, mediante la combinación de la MCI extraída de un blastocisto con un segundo embrión⁷. En las quimeras formadas por transferencia de la MCI, hay una menor contribución de las células del donante a la placenta y a los tejidos extraembrionarios que en las quimeras producidas por la agregación de embrioblastos, mórulas o blastómeros tempranos⁸ (ver Figura 1B).

La irrupción de las células madre embrionarias (ESC, del inglés *Embryonic Stem Cells*), establecidas por primera vez a partir de embriones de ratón en la investigación básica⁹, supuso una auténtica revolución, que recíprocamente ha contribuido en gran manera al avance del campo de las células madre estableciendo su pluripotencia de forma inequívoca.

Otra forma de generar quimeras sistémicas es mediante la inyección de células madre pluripotentes (PSC, del inglés *Pluripotent Stem Cells*) en embriones tempranos (ver Figura 1C); confirmando así su semejanza y equivalencia funcional a las células de la MCI o del epiblasto¹⁰. Estas células presentan una contribución limitada a los tejidos extraembrionarios, pero pueden contribuir a todos los tejidos del embrión. Desde el punto de vista experimental presentan numerosas ventajas, ya que pueden propagarse *in vitro* y derivarse de individuos adultos mediante transferencia nuclear (NT-ESC) o reprogramación celular inducida (iPSC)^{11,12}, a diferencia de la MCI, que se tiene que obtener de blastocistos¹³. El desarrollo de líneas de ESC con mutaciones génicas obtenidas mediante recombinación homóloga, abrió el campo a la manipulación genética en mamíferos. Desde los experimentos pioneros de Evans¹⁴, la obtención de líneas de ESC con genes diana mutados generalizó la utilización de las quimeras para el modelado de enfermedades¹⁵⁻²¹.

Los experimentos de quimerismo han servido para establecer la existencia de diferentes estados, con distinto grado de potencialidad, en las células madre embrionarias. Las ESC de ratón, derivadas del blastocisto preimplantado, producen fácilmente quimeras sistémicas tras su inyección en otro blastocisto. Por el contrario, las células madre derivadas del epiblasto de ratón postimplante (EpiSC) no forman quimeras

cuando son inyectadas en blastocistos, aun solo teniendo un par de días más de desarrollo que las ESC y pudiéndose diferenciar a las tres capas germinales²². Las EpiSCs de ratón se denominan *primed*, para distinguirlas de las ESC *naïve* desde el punto de vista del desarrollo. Al igual que las ESC de ratón, las ESC de humanos (hESC) derivan de la MCI de blastocistos preimplantados²³, pero, sorprendentemente, son funcionalmente más parecidas al estado *primed* del ratón^{22,24}. Las hESC —al igual que las EpiSC de ratón— no se integran de manera eficiente en el blastocisto de ratón, lo que ha planteado dudas acerca de su potencialidad real. Las restricciones éticas existentes no permiten evaluar las capacidades de las hESC *in vivo*, mediante su inyección en un blastocisto humano para la creación de una quimera humana. Sin embargo, un estudio muy reciente ha demostrado la capacidad de las células madre de primate no humano (*Macaca fascicularis*) para la formación de quimeras viables (tanto *primed* ESC como NT-ESC e iPSC). Estos resultados fueron posibles mediante una serie de modificaciones técnicas, junto con la inhibición de la apoptosis; confirmando la total pluripotencia de todos estos tipos de células madre en primates²⁵. En base a este estudio, muy posiblemente, las limitaciones de las PSC humanas para la formación de quimeras se puedan superar mediante modificaciones técnicas.

Por último, se encuentran las quimeras parciales que se obtienen por la inyección de células del donante después del inicio de la gastrulación en el huésped²⁶ (ver Figura 1D). En teoría, es preciso que cuando las células del donante son inyectadas en el huésped intraútero su estado coincida con el estado de desarrollo del embrión (isocrónico), aunque como veremos más tarde, este requerimiento se puede matizar. Este método ofrece varias ventajas sobre la formación de quimeras sistémicas, en particular en la formación de quimeras interespecíficas; p. Ej. puede ser útil cuando un alto grado de quimerismo sistémico entre dos especies es letal para el embrión por disparidades en el desarrollo; también está indicado para el estudio de organogénesis y para modelar enfermedades en un solo tejido u órgano; y, finalmente, permite reducir la contribución de las células del donante a tejidos con consideraciones éticas adicionales, particularmente cuando se trata de células humanas que contribuyen al cerebro o a la línea germinal de otros mamíferos²⁷.

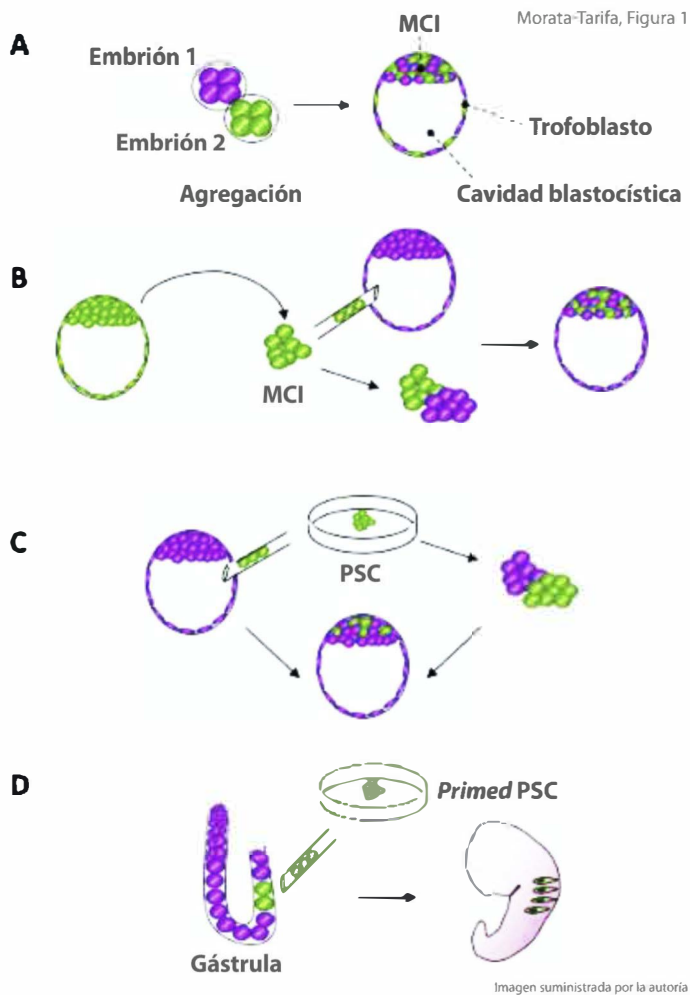


Figura 1.- Métodos de formación de quimeras tempranas. **A.** La agregación de dos embriones completos da lugar a un quimerismo sistémico en el que las células de ambos embriones componen la MCI (que formará el embrión) y el trofoblasto (que generará los tejidos extraembrionarios). **B.** La inyección de la MCI de un donante en un blastocisto huésped o la agregación de la MCI y el embrión huésped producen un blastocisto quimérico en el que las células del donante solo participan junto con las células del huésped en la generación de tejidos embrionarios; los tejidos extraembrionarios solo se forman a partir de células del huésped. **C.** Al igual que ocurre con la utilización de la MCI, las PSC inyectadas en el blastocito o su agregación con un embrión huésped originan un blastocisto en el que el trofoblasto está formado únicamente por células del huésped; la MCI está formada por células del donante y del huésped. **D.** La inyección de *primed* PSC en un embrión post-implantado da lugar a una quimera parcial en la que las células del donante participan en las tres líneas germinales. *MCI*, masa celular interna; *PSC*, células madre pluripotentes; en morado se muestran las células del huésped; en verde las células del donante.

QUIMERAS INTERESPECÍFICAS

En 1973, Nicole Le Dourain generó quimeras a partir de dos especies de aves: la codorniz japonesa (*Coturnix coturnix japonica*) y el gallo bankiva (*Gallus gallus*). Este trabajo pionero revolucionó el campo de la biología del desarrollo, ya que estableció una técnica de marcaje a nivel celular que se ha utilizado extensamente en embriología para la determinación de linajes. El mismo año, se logró la creación de la primera quimera interespecífica en mamífero, mediante la inyección de la MCI de rata en blastocistos de ratón⁷ que le sucedió el desarrollo de otros modelos de quimeras entre diferentes especies y con técnicas distintas^{8,28}. Sin embargo, las quimeras resultantes no progresaban en el desarrollo más allá de los estadios de post-implantación temprana. Pero fueron Janet Rossant y William I. Frels unos años más tarde, quienes mediante la inyección de la MCI de *Mus caroli* en blastocistos de *Mus musculus*, originaron las primeras quimeras interespecífica sistémicas de mamíferos que llegaron a término²⁹.

ORGANOGÉNESIS QUIMÉRICA

La investigación referente a las quimeras interespecíficas está creciendo en popularidad por sus aplicaciones básicas y traslacionales; entre las que ocupa un lugar preeminente el estudio de la progresión y tratamiento de enfermedades humanas, en particular en oncología, por la necesidad de estudiar los tumores humanos en animales inmunocompetentes. Además, otro uso muy prometedor que analizaremos con más detalle es la utilización de quimeras parciales para la producción de órganos humanos para trasplante a partir de células pluripotentes humanas. Recientemente, a través de la manipulación genética del huésped, se ha facilitado en gran medida el desarrollo selectivo de células exclusivamente del donante, para la generación de quimeras de órganos o tejidos como se muestra esquemáticamente en la Figura 2.

El primer paso es la creación de un nicho vacío en el huésped (de forma análoga a la ablación de médula ósea previa al trasplante de células madre hematopoyéticas) para que las células del donante no tengan competencia y asegurar la contribución total al órgano diana. La ablación genética de rutas de desarrollo que interrumpen la organogénesis mediante la eliminación de genes reguladores maestros da lugar a la creación del correspondiente nicho vacío dentro del embrión.

A continuación, se realiza la complementación del blastocisto mediante la inyección de PSC de la especie de interés. Esta técnica

de complementación puede resultar en un quimerismo sistémico con los problemas que esto conlleva, con lo que un método alternativo sería la inyección directa en el sitio de organogénesis, resultando en un mayor quimerismo local; o la complementación con células con potencial restringido, reduciendo así los niveles de quimerismo sistémico.

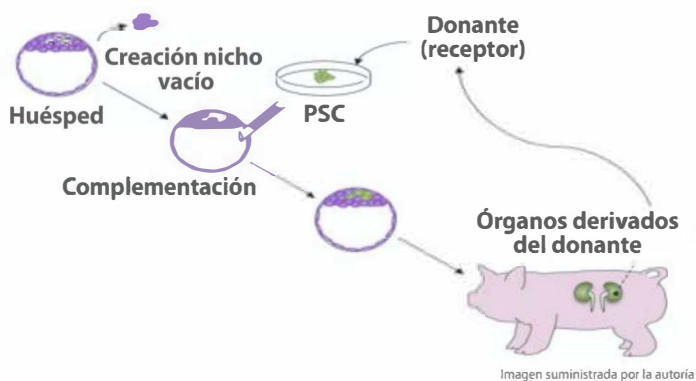


Figura 2.- Organogénesis quimérica. El *knockout* de genes responsables de organogénesis provoca la agenesia del órgano diana, generando un nicho vacío. Mediante complementación blastocística, inyectando PSC del donante en el blastocisto huésped, se facilita el desarrollo de órganos derivados del donante en el huésped. PSC, células madre pluripotentes; en morado se muestran las células del huésped; en verde las células del donante.

La organogénesis interespecífica desarrollada por complementación blastocística ha sido lograda con ratones y ratas como huéspedes, utilizando PSC de rata y ratón como donantes respectivamente³⁰⁻³⁴. Kobayashi y cols. generaron un páncreas de rata en ratón usando iPSC de rata para complementar el nicho embrionario pancreático de ratones que no tienen capacidad de desarrollar el páncreas. El resultado fue la generación de un páncreas derivado enteramente de células de rata, pero con el tamaño típico del órgano del ratón³¹. El experimento recíproco fue llevado a cabo posteriormente por el mismo grupo³⁴. En ambos casos, el fenotipo pancreático global coincidía con el del embrión huésped, sugiriendo que las señales que rigen el tamaño y morfología del órgano son extracelulares. Asimismo, el trasplante de islotes pancreáticos de ratón generados en rata en un modelo de ratón diabético demostró que los órganos generados a partir de iPSC pueden ser funcionales, ya que los ratones trasplantados mantuvieron niveles normales de glucemia durante más de un año³⁴.

Estos estudios demuestran que los tejidos generados *in vivo* a través de complementación blastocística interespecífica son

funcionales después del trasplante, lo que suscita un gran interés para el desarrollo de tejidos humanos y su utilización en medicina regenerativa. Por otra parte, A. Isotani y cols. complementaron blastocistos de ratón atímicos con células ES de rata, generando un timo de rata xenogénico³². Y más recientemente, se ha ampliado el uso de la complementación interespecífica de blastocistos combinando la edición genómica de cigotos mediante CRISPR-Cas9 con la inyección blastocística de células PSC de rata, eliminando la necesidad de la existencia de cepas de ratones mutantes³³.

Estas pruebas de concepto podrían ser trasladadas a animales grandes como cerdos u ovejas; cuyos órganos son más similares en tamaño a los humanos³⁵. Sin embargo, la complementación interespecífica de blastocistos solo se ha conseguido de forma eficiente en roedores. De hecho, experimentos similares, en los cuales PSC humanas fueron inyectadas en embriones de cerdo, resultaron en muy bajos niveles de quimerismo³³. La distancia evolutiva entre los humanos y los cerdos es de más de 90 millones de años³⁶. Presumiblemente, la elección de una especie más cercana a los humanos —como primates no humanos— podría aumentar la probabilidad de éxito en la formación de la quimera, aunque muchos países prohíben este tipo de experimentos. Otra limitación puede ser la existencia de incompatibilidades entre tejidos específicos durante la embriogénesis. Demasiadas células de donante injertadas en un tejido dado en un punto de tiempo concreto podrían inhibir el desarrollo, creando una presión selectiva por lo que solo sobrevivirían los embriones con un bajo grado de quimerismo. Como consecuencia, durante la formación del nicho orgánico, las pocas células donantes supervivientes en los embriones podrían no ser suficientes o no estar suficientemente próximas, para conseguir la complementación completa del órgano³³.

Finalmente, otro problema de incompatibilidad surge a la hora de trasplantar el órgano quimérico en un receptor de otra especie, pues la contribución de las células del donante al órgano no es total. Por ejemplo, los vasos sanguíneos que irrigan el órgano estarán formados por células del huésped en el que se ha desarrollado la quimera y estos producen un alto rechazo al ser trasplantados. Por ello, para hacer viable la utilización de estos órganos quimera en clínica, sería necesaria la modificación genética del huésped: bien para incrementar el número de células del donante que participan en la formación del sistema vascular (potencialmente mediante la creación de un nicho vascular), o mediante la modificación genética de los antígenos del huésped. En este caso, se han ensayado tanto la supresión de antígenos propios del huésped que desencadenan rechazo en el organismo

Reproducción y genética

receptor, como la introducción en el huésped de genes propios de la especie receptora (humanización) que actúan como inmunomoduladores³⁷. En este sentido, los progresos en ingeniería genética ofrecen un potencial virtualmente ilimitado para modificar el genoma del huésped.

Pese a todos los obstáculos, los cerdos se postulan como la especie óptima para la generación de órganos para trasplante en humanos, ya que tienen un periodo gestacional relativamente corto, un tamaño compatible, son un modelo fisiológico bien establecido, su crecimiento postnatal es rápido y su uso en la industria alimentaria extenso³⁸. Además, la generación de cerdos genéticamente modificados por transferencia nuclear de células somáticas o edición génica mediante CRISPR/Cas9 ha facilitado la producción de cerdos con nicho vacío. Matsunari y cols. han producido, mediante clonación, cerdos "apancreáticos" y los han complementado de forma exitosa (por el momento) con células de esta especie³⁹.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Como defiende el profesor Nakauchi (líder indiscutible en el campo de la organogénesis interespecífica), sería suficiente con destinar uno de cada 1.000 animales utilizados actualmente por la industria alimentaria para eliminar la escasez de órganos requeridos para trasplante³⁵. Esta afirmación ilustra el hecho de que la utilización de animales de cría como huéspedes para generar órganos humanos difícilmente supondría un problema ético en el contexto de la sociedad en la que vivimos actualmente. Sin embargo, cruzar las barreras interespecie entre animales y humanos siempre ha suscitado una cierta inquietud social (conocida como *yuck factor*)⁴⁰. El debate bioético acerca de organismos quimera se ha centrado en tres aspectos principales: 1) el desarrollo de lo que se podría llegar a considerar como "consciencia humana"; 2) la apariencia externa; y 3) la posibilidad de producción de gametos humanos⁴¹.

Desarrollo de "consciencia humana". La principal característica que nos hace humanos es nuestro cerebro⁴². Por esto, la mayoría de los autores consideran que, si la presencia de células humanas pudiera dar lugar a cualquier tipo de "consciencia animal" a semejanza de la humana, estos experimentos se considerarían éticamente inaceptables⁴³. Paradójicamente, si esto ocurriera, dichos animales pasarían a merecer ser tratados como humanos, y dejarían de poder seguir utilizándose para el desarrollo de órganos⁴⁴.

Tal y como se ha explicado en secciones anteriores, existen importantes barreras que hacen que esto sea altamente improbable actualmente. Aun así, se han explorado diferentes maneras de limitar este riesgo potencial. Por ejemplo, sería imprescindible definir un límite máximo de quimerismo humano en el cerebro de un animal, sobre todo en grandes animales donde se puede generar una mayor preocupación al respecto⁴³. Además, el quimerismo por complementación también reduciría los riesgos de colonización del cerebro por parte de las células humanas inyectadas, consecuencia de su ventaja competitiva en ese nicho en concreto⁴³. No obstante, también hay que tener en cuenta que ciertas células humanas pueden poseer una ventaja competitiva intrínseca sobre sus análogas en animales, como se ha visto en un trabajo realizado con progenitores gliales humanos inyectados en ratones neonatos inmunodeficientes⁴⁵, por lo que es necesario una atención especial a este tipo de experimentos.

Apariencia Humana. Por otro lado, se encuentra la consideración de que la introducción de células madre humanas en embriones animales pudiera tener un impacto en su apariencia física. En este caso, la creación de un ente que explícitamente mostrara su cualidad de quimera podría poner en duda los límites entre seres humanos y otros seres vivos, provocando preguntas e inquietudes acerca de la identidad humana. Tal y como concluyen Robert y Baylis en su disertación sobre los aspectos éticos de la generación de organismos quimera: "*la noción de confusión moral de los seres humanos constituye la objeción más plausible a la creación de nuevas criaturas interespecíficas*"⁴⁰. Por esto, sería importante prevenir la posibilidad de que esto ocurra, tomando medidas como el establecimiento de un límite máximo de quimerismo sistémico por parte de las células humanas, o la implantación de diagnósticos prenatales que permitieran identificar cualquier presencia de características humanas en los fetos⁴³.

La producción de gametos humanos. Como consecuencia de la "humanización" de los animales quimera, la gametogénesis es una de las principales preocupaciones; dónde nos encontraríamos ante una situación teórica, en la que se podrían generar embriones humanos a partir de dichos gametos. De hecho, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (NAS, del inglés *United States National Academy of Sciences*) recoge en una de sus guías la prohibición de cruzar cualquier animal que haya recibido células o tejidos humanos⁴⁶. No obstante, la factibilidad de nuevo define que esta consideración es prácticamente nula dado que la barrera reproductiva interespecies es demasiado fuerte. Además, simplemente

esterilizando a los animales que incorporaran material humano sería suficiente para prevenir su reproducción⁴³. Otras posibilidades que se han sugerido para evitar este hecho tratada de la incorporación de "genes suicidas" en las células donantes, cuya activación estuviera mediada por diferenciación germinal, o modificaciones genéticas que inhiban la diferenciación a gameto⁴⁷.

A estas tres consideraciones se une otra de carácter epidemiológico, que es el temor a que órganos desarrollados en animales puedan convertirse en nuevas fuentes de zoonosis, como podría ser el caso de algunos retrovirus integrados en el genoma de algunos animales de cría. Por supuesto, esto conlleva ciertas implicaciones éticas a la hora de garantizar la protección de pacientes que participen en un ensayo clínico con estos órganos⁴³.

ASPECTOS LEGALES

Numerosos organismos internacionales han abordado la regulación de la investigación en el campo de las quimeras, haciendo hincapié en la necesidad de establecer comités de supervisión que controlen cualquier tipo de experimentación que implique la introducción de células madre o tejidos humanos en animales². Algunos ejemplos son las guías de la NAS⁴⁶, mencionada anteriormente; la Sociedad Internacional de Investigación con Células Madre^{48,49}; o la Academia de las Ciencias Médicas de Reino Unido⁵⁰. En España, a raíz de la publicación de la Ley de Investigación Biomédica en 2007⁵¹, se creó un Comité de Bioética que es el encargado de valorar y emitir informes sobre cualquier materia de la biomedicina que pueda tener implicaciones éticas y/o sociales. En el Artículo 33 de la Ley de Investigación Biomédica se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tippett P. *Blood group chimeras. A review.* Vox sanguinis. 1983;44(6):333-59.
2. Wu J., Greely H.T., Jaenisch R., et al. *Stem cells and interspecies chimaeras.* Nature. 2016;540(7631):51-9.
3. Lee T. and Luo L. *Mosaic analysis with a repressible cell marker for studies of gene function in neuronal morphogenesis.* Neuron. 1999;22(3):451-61.
4. Campbell I.M., Shaw C.A., Stankiewicz P., et al. *Somatic mosaicism: Implications for disease and transmission genetics.* Trends in Genetics. 2015;31(7):382-92.
5. Mascetti V.L. and Pedersen R.A. *Contributions of Mammalian Chimeras to Pluripotent Stem Cell Research.* Cell Stem Cell. 2016;19(2):163-75.
6. Tarkowski A.K. *Mouse chimaeras developed from fused eggs.* Nature. 1961;190:857-60.
7. Gardner R.L. and Johnson M.H. *Investigation of early mammalian development using interspecific chimaeras between rat and mouse.* Nature: New biology. 1973;246(151):86-9.
8. Rossant J. *Investigation of inner cell mass determination by aggregation of isolated rat inner cell masses with mouse morulae.* Journal of embryology and experimental morphology. 1976;36(1):163-74.
9. Evans M.J. and Kaufman M.H. *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos.* Nature. 1981;292(5819):154-6.
10. Tang F., Barbacion C., Bao S., et al. *Tracing the derivation of embryonic stem cells from the inner cell mass by single-cell RNA-seq analysis.* Cell Stem Cell. 2010;6(5):468-78.
11. Takahashi K. and Yamanaka S. *Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors.* Cell. 2006;126(4):663-76.
12. Takahashi K., Okita K., Nakagawa M., et al. *Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors.* Cell. 2007;131(5):861-72.
13. Nagy A., Rossant J., Nagy R., et al. *Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells.* Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993;90(18):8424-8.
14. Kuehn M.R., Bradley A., Robertson E.J., et al. *A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice.* Nature. 1987;326(6110):295-8.
15. Smithies O., Gregg R.G., Boggs S.S., et al. *Insertion of DNA sequences into the human chromosomal β -globin locus by homologous recombination.* Nature. 1985;317(6034):230-4.
16. Thomas K.R. and Capecchi M.R. *Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells.* Cell. 1987;51(3):503-12.
17. Thomas K.R. and Capecchi M.R. *Targeted disruption of the murine int-1 proto-oncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development.* Nature. 1990;346(6287):847-50.
18. Doetschman T., Maeda N., and Smithies O. *Targeted mutation of the Hprt gene in mouse embryonic stem cells.* Proceedings of the National Academy of Sciences. 1988;85(22):8583-7.
19. Rajewsky K. *Clonal selection and learning in the antibody system.* Nature. 1996;381(6585):751-8.
20. Danielian P.S., Muccino D., Rowitch D.H., et al. *Modification of gene activity in mouse embryos in utero by a tamoxifen-inducible form of Cre recombinase.* Current Biology. 1998;8(24):1323-6.

Reproducción y genética

21. Nichols J. and Smith A. *Naive and Primed Pluripotent States*. Cell Stem Cell. 2009;4(6):487-92.
22. Tesar P.J., Chocoweth J.G., Brook F.A., et al. *New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells*. Nature. 2007;448(7150):196-9.
23. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., et al. *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. Science. 1998;282(5391):1145-7.
24. Brons I.G.M., Smithers L.E., Trotter M.W., et al. *Derivation of pluripotent epiblast stem cells from mammalian embryos*. Nature. 2007;448(7150):191-5.
25. Kang Y., Ai Z., Duan K., et al. *Improving Cell Survival in Injected Embryos Allows Primed Pluripotent Stem Cells to Generate Chimeric Cynomolgus Monkeys*. Cell reports. 2018;25(9):2563-76.
26. Wood J.A., Colletti E., Mead L.E., et al. *Distinct contribution of human cord blood-derived endothelial colony forming cells to liver and gut in a fetal sheep model*. Hepatology. 2012;56(3):1086-96.
27. Hyun I., Taylor P., Testa G., et al. *Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research*. Cell stem cell. 2007;1(2):159-63.
28. Mystkowska E.T. *Development of mouse-bank vole interspecific chimaeric embryos*. Journal of embryology and experimental morphology. 1975;33(3):731-44.
29. Rossant J. and Frels W. *Interspecific chimeras in mammals: successful production of live chimeras between Mus musculus and Mus caroli*. Science. 1980;208(4442):419-21.
30. Offield M.F., Jetton T.L., Labosky P.A., et al. *PDX-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum Martin*. Development. 1996;122(3):983-95.
31. Kobayashi T., Yamaguchi T., Hamanaka S., et al. *Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells*. Cell. 2010;142(5):787-99.
32. Isotani A., Hatayama H., Kaseda K., et al. *Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse-rat ES chimeras*. Genes to Cells. 2011;16(4):397-405.
33. Wu J., Platero-Luengo A., Sakurai M., et al. *Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells*. Cell. 2017;168(3):473-86.
34. Yamaguchi T., Sato H., Kato-Itoh M., et al. *Interspecies organogenesis generates autologous functional islets*. Nature. 2017;542(7640):191-6.
35. Suchy F. and Nakauchi H. *Lessons from Interspecies Mammalian Chimeras*. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. The Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2017;33:203-17.
36. <http://www.timetree.org>
37. Hryhorowicz M., Zeyland J., Slomski R., et al. *Genetically Modified Pigs as Organ Donors for Xenotransplantation*. Molecular Biotechnology. 2017;59(9-10):435-44.
38. Garry D.J. and Garry M.G. *Interspecies Chimeras and the Generation of Humanized Organs*. Circulation research. 2019;124(1):23-5.
39. Matsunari H., Nagashima H., Watanabe M., et al. *Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(12):4557-62.
40. Robert J.S. and Baylis F. *Crossing species boundaries*. The American journal of bioethics: AJOB. 2003;3(3):1-13.
41. Greely H.T. *Human/Nonhuman Chimeras: Assessing the Issues*. Beauchamp TL, Frey RG, editor(s). 2011.
42. Moore A. *The UK's guidelines on Animals Containing Human Material: Another trailblazing performance in science PR*. BioEssays. 2011;33(9):649.
43. Bourret R., Martínez E., Violla F., et al. *Human-animal chimeras: Ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs*. Stem Cell Research and Therapy. 2016;7(1):1-7.
44. Eberl J.T. and Ballard R.A. *Metaphysical and ethical perspectives on creating animal-human chimeras*. The Journal of medicine and philosophy. 2009;34(5):470-86.
45. Han X., Chen M., Wang F., et al. *Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice*. Cell Stem Cell. 2013;12(3):342-53.
46. Institute of Medicine and National Research Council. *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research*. Washington, DC: The National Academies Press; 2005. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/11278/guidelines-for-human-embryonic-stem-cell-research>
47. Rashid T., Kobayashi T., and Nakauchi H. *Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras*. Cell stem cell. 2014;15(4):406-9.
48. International Society for Stem Cell Research (ISSCR). *Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research*. 2006. Available from: <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>
49. International Society for Stem Cell Research (ISSCR). *Guidelines for stem cell research and clinical translation*. 2016. Available from: <http://www.isscr.org/guidelines2016>
50. The Academy of Medical Sciences. *Animals Containing Human Material*. 2011. Available from: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/35228-Animalsc.pdf>
51. Jefatura del Estado. *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica*. Boletín Oficial del Estado. 2007;159:28826-48.

LA EXPERIMENTACIÓN
ANIMAL DA

VIDA

 sociedad española
para las ciencias
del animal de laboratorio

www.secal.es

La Agencia de Protección Ambiental norteamericana eliminará la experimentación animal en 2035

Guillermo Repetto, Ana del Peso y Sara Maisanaba

Área de Toxicología, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla

Palabras clave: métodos alternativos, toxicología, remplazo.

El 10 de septiembre de 2019, el administrador de la Agencia de Protección Ambiental (EPA, del inglés *Environmental Protection Agency*) de EE.UU. firmó una directiva que prioriza los esfuerzos para reducir los estudios con animales¹. El memorándum pide a la agencia que reduzca sus requerimientos y la financiación de estudios en mamíferos en un 30% para 2025 y que elimine todas las solicitudes de estudios en mamíferos y su financiación para 2035. Los estudios en mamíferos solicitados o financiados por la EPA después de 2035 requerirán la aprobación del administrador caso por caso. La EPA excluirá, en sus procesos de aprobación, los estudios de mamíferos realizados después del 1 de enero de 2035. Esto afectará a los desarrollados en sus propios laboratorios, que en estos momentos albergan alrededor de 20.000 animales, y también a los realizados o encargados por la industria.

La EPA es responsable de la aplicación de la Ley de Control de Sustancias Tóxicas (TSCA, del inglés *Toxic Substances Control Act*). Esta ley es enormemente amplia; regula la producción, procesado, importación y uso de sustancias químicas que presentan un riesgo para la salud o el medio ambiente, y establece los requerimientos de la notificación de las nuevas sustancias o de nuevos usos de un producto ya existente. La EPA regula las nuevas sustancias antes de su fabricación y comercialización, lo que la obliga a examinar tanto los riesgos profesionales como los no profesionales. Por lo tanto, controla prácticamente todos los compuestos industriales, contaminantes atmosféricos y vertidos industriales.

La Ley de Seguridad Química de Frank R. Lautenberg para el siglo XXI modificó en 2016 la TSCA, requiriendo a la EPA que reduzca la dependencia de las pruebas con animales. En junio de 2018, la EPA lanzó el Plan Estratégico para Promover el Desarrollo e Implementación de Métodos Alternativos de Ensayo en el

Programa TSCA, que incluye estrategias para reducir, refinar o reemplazar los ensayos con animales vertebrados como requiere la enmienda de la TSCA.

En el ámbito de los plaguicidas, desde 2011 hasta 2018 la EPA eximió más de 1.000 estudios de toxicidad requeridos por la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas, evitando el uso de más de 200.000 animales de laboratorio y reduciendo los costos para la industria en más de 300 millones de dólares.

El administrador de la EPA indicó que *“existen avances científicos hoy en día que permiten predecir mejor los peligros potenciales para fines de evaluación de riesgos, sin el uso de métodos tradicionales que se basan en pruebas con animales”*. Estos nuevos enfoques metodológicos (NAM, del inglés *New Methodological Approaches*) incluyen tecnologías, metodologías, enfoques o combinaciones de estos que se pueden utilizar para proporcionar información sobre el riesgo químico y la posible exposición humana y pueden evitar o reducir, significativamente, el uso de ensayos en animales. Los beneficios de los NAM son extensos, no sólo disminuyen los animales utilizados, sino que, potencialmente, permiten evaluar más productos químicos, en una gama más amplia de posibles efectos biológicos, en un período de tiempo más corto, con menos recursos, y a menudo, alcanzando una predictividad biológica igual o mayor que los modelos animales actuales.

Para buscar *“agresivamente”* una reducción en la experimentación con animales, la Oficina de Seguridad Química y Prevención de la Contaminación (OCSPP, del inglés *Office of Chemical Safety and Pollution Prevention*) y la Oficina de Investigación y Desarrollo (ORD, del inglés *Office of Research and Development*) deben priorizar los esfuerzos en curso y dirigir los

recursos existentes hacia actividades adicionales que demuestren impactos medibles en la reducción de la experimentación con animales, al tiempo que garantiza la protección de la salud humana y el medio ambiente. Además, deben celebrar una conferencia anual conjunta sobre NAM.

Se ha establecido un plan de trabajo que incluye la validación para garantizar que los NAM sean equivalentes o mejores que los ensayos con animales reemplazados, la demostración de que los NAM son aplicables para su uso en la evaluación de riesgos, y que los nuevos enfoques de toma de decisiones protegen la salud humana y el medio ambiente tanto como los enfoques existentes. Este plan publica un listado actualizado de métodos de ensayo y alternativas.

El Comité de Coordinación Inter-agencial para la Validación de Métodos Alternativos (ICCVAM, del inglés *Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods*), compuesto por la EPA y otras 15 agencias federales de regulación e investigación, junto al Centro Inter-agencial del Programa Nacional de Toxicología para la Evaluación de Métodos Toxicológicos Alternativos han sido fundamentales para facilitar y apoyar el desarrollo, validación y aceptación de métodos de ensayo alternativos en todas las agencias federales.

El administrador también anunció la financiación con 4,25 millones de dólares para cinco universidades, con la finalidad de investigar el desarrollo y uso de métodos/estrategias de ensayo alternativos que reduzcan, refinen y/o reemplacen los ensayos con animales vertebrados.

Debe tenerse presente que, en el ámbito de los compuestos, se suelen emplear las directrices de ensayo de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) que coordina los estudios de validación de nuevos métodos en cooperación con los diferentes países². Para procedimientos alternativos, este proceso es impulsado por el Foro de Cooperación Internacional de Métodos Alternativos de ensayo (ICATM, del inglés *International Cooperation on Alternative Test Methods*), a cuya última reunión asistió Guillermo Repetto. En este foro está representado el Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para Alternativas al Ensayo con Animales (EURL ECVAM, del inglés *EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing*) además de ICCVAM, y organizaciones gubernamentales de EE. UU., Japón, Corea del sud, Canadá, Brasil y China. Una vez que los nuevos procedimientos son aceptados, pueden ser admitidos en legislaciones concretas por la UE, las agencias de EE. UU. u otros

países. En la Tabla 1 se proporcionan los enlaces a los procedimientos adoptados por diferentes legislaciones.

Tabla 1.- Acceso a directrices oficiales de evaluación de la seguridad y procedimientos alternativos.

FUENTE Y ENLACE
OECD Directrices de ensayo de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm
EURL ECVAM. Base de datos de métodos alternativos a la experimentación animal (DB-ALM) http://cidportal.jrc.ec.europa.eu/ftp/jrc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/DBALM/LATEST/online/dbalm.html
UE JRC Sistema de seguimiento de métodos alternativos hacia la aceptación regulatoria https://tsar.jrc.ec.europa.eu/
EPA. Lista de métodos y estrategias de prueba alternativas (o nuevas metodologías de enfoque [NAM]) https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/strategic-plan-reduce-use-vertebrate-animals-chemical
EPA. Métodos de ensayo https://www.epa.gov/measurements-modeling/collection-methods#2
FDA. Documentos guía. p. Ej. Human food safety, ICH-safety https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents
ICH: Cooperación Internacional para la Armonización de los medicamentos de uso Humano https://ich.org.ich01.nine.ch/page/safety-guidelines

Nota: Para acceder a los enlaces actualizados o a otros complementarios se sugiere el acceso a Través del portal Buscaalternativas <http://buscaalternativas.com/>

En este sentido, la UE prohibió la evaluación en animales de productos cosméticos desde 2004 y de ingredientes o combinaciones de ingredientes desde 2009; prohibiendo la comercialización de productos o ingredientes cosméticos evaluados en animales con objeto de cumplir el reglamento, siendo completa desde 2013^{3,4}. En estos momentos esta prohibición se está globalizando.

La evaluación de sustancias industriales en la UE también promueve el empleo de alternativas⁵. Por ejemplo, los estudios en animales no pueden repetirse y las empresas deben compartir los resultados de los ensayos ya realizados. Diversos ensayos en animales han sido sustituidos por procedimientos *in vitro*, como los de sensibilización dérmica o corrosividad ocular. También se evitan ensayos en animales gracias a la revisión conjunta y sistemática de los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles, los datos

históricos en humanos, las predicciones QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) e incluso de *big data*, y los datos de sustancias relacionadas estructuralmente, evaluando el peso de la evidencia para deducir la información que falte.

Para la clasificación de las sustancias por su peligrosidad en el ámbito del transporte, también pueden emplearse procedimientos *in vitro* como los de corrosividad, cuyo uso también se está globalizando gracias a la aceptación por la Organización de las Naciones Unidas^{6,7}.

En el ámbito de la seguridad farmacológica, se siguen las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización de Medicamentos (ICH, del inglés *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) y la Farmacopea europea. Como alternativas de sustitución al ensayo en conejo de pirogenicidad mediada por endotoxinas Gram-negativas, fueron validados por ECVAM en 2006 cinco ensayos *in vitro*: la liberación de IL-1 en sangre humana completa, la liberación de IL-6 en sangre humana completa, la liberación de IL-6 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), la liberación de IL-6 en la línea celular monocítica humana MonoMac-6 (MM6), y la liberación de IL-1 en sangre humana completa criopreservada. Desde 2009, según la Farmacopea europea estos procedimientos deberían sustituir al empleo de conejos y al sistema *in vitro* empleado durante años consistente en la coagulación del lisado del amebocito del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus*) (ensayo LAL). Del mismo modo, también existen guías ofreciendo alternativas, como por ejemplo para el estudio *in vitro* de las alteraciones cardíacas inducidas por medicamentos.

En otro ámbito muy diferente como la detección de biotoxinas marinas lipofílicas en moluscos bivalvos vivos, en 2015 se sustituyó el bioensayo en ratón por un sistema analítico la cromatografía líquida con detección de masas (LC-MS) que, actualmente, se usa como método de referencia⁸.

Por lo tanto, en el ámbito de la evaluación de la seguridad (supone en España el 14% de los usos de animales de experimentación) se está produciendo la sustitución progresiva de ensayos en animales por otros procedimientos y estrategias; a pesar de ser más complejo de reemplazar, ya que es el único en el que se exige la validación de los procedimientos^{9,10}, cosa que no ocurre en la investigación básica y aplicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. EPA 2019. Wheeler A.R. *Memorandum Directive to Prioritize Efforts to Reduce Animal Testing*. <https://www.epa.gov/environmental-topics/administrator-memo-prioritizing-efforts-reduce-animal-testing-september-20-2019>
2. Balls M., Combes R., and Worth A. *The History of Alternative Test Methods in Toxicology*. Elsevier Inc. 2019:29-34 ISBN: 978-0-12-813687-3.
3. UE 2009. *Reglamento (CE) N° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos*.
4. UE 2019. *Report From the Commission to the European Parliament and The Council on the development, validation and legal acceptance of methods alternative to animal testing in the field of cosmetics* (2018). Brussels, 15.10.2019. COM(2019) 479 final. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2019:479:FIN>
5. UE 2006. *Reglamento (CE) N° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH)*.
6. UE 2008. *Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y por el que se modifica el Reglamento (CE) 1907/2006. (DOUE L353, de 31 de diciembre de 2008)*.
7. ONU 2019. *UN Recommendations on the Transport of Dangerous Goods - Model Regulations Twenty-first revised edition*. United Nations, 2019. https://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev21/21files_e.html
8. UE 2011. *Reglamento (UE) N° 15/2011 de la Comisión, de 10 de enero de 2011, por el que se modifica el Reglamento (CE) N° 2074/2005 en lo relativo a los métodos de análisis reconocidos para la detección de biotoxinas marinas lipofílicas en moluscos bivalvos vivos*. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:006:0003:0006:ES:PDF>
9. Zuang V., Dura A, Asturiol B., et al., 2018. *EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches*, EUR 29455, Publications Office of the European Union, Luxembourg, <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC113594>
10. MAPA 2019. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Informe sobre usos de animales en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia en 2018*.

Presente y futuro de los modelos experimentales *in vitro*

Ángeles Jos

Área de Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

Palabras clave: cultivo, esferoides, organoides.

RESUMEN

Los modelos experimentales *in vitro* han sido, desde su implantación, una herramienta de trabajo de vital importancia para el avance del conocimiento científico. Igualmente, permiten cumplir (sino completamente en parte) con el principio de las 3Rs (Reducción, Refinamiento y Reemplazo) por el que se debe guiar cualquier procedimiento experimental, tal y como establece la legislación.

Entre las ventajas de los modelos *in vitro* se pueden citar: su adecuación para investigar mecanismos de acción celulares/moleculares, su rapidez, su coste relativamente bajo, su poder predictivo de un peligro real o su utilidad como métodos de *screening* de amplio espectro. Entre sus desventajas, destacan el hecho de que las células se encuentran fuera de su ambiente normal (sin tejidos a su alrededor, sin aporte de sangre o nutrientes habituales) y la dificultad para imitar una exposición *in vivo*. A pesar de ello, algunas de estas limitaciones están siendo superadas con el desarrollo, por ejemplo, de co-cultivos, ya que normalmente un tejido está constituido por distintos tipos de células. Es más, gracias al actual nivel de desarrollo, el uso de cultivos 3D (esferoides, organoides) está cada vez más extendido, proporcionando modelos más precisos de los tejidos. A este respecto, el uso de células madre pluripotentes inducidas (normalmente, abreviadas como células iPS por sus siglas en inglés *induced Pluripotent Stem*) constituyen el modelo *in vitro* más avanzado y prometedor. Igual que la cita atribuida al reconocido estadístico George EP Box "*all models are wrong, but some are useful*", se podría decir que un modelo experimental *in vitro* nunca alcanzará el nivel de similitud al escenario real que un modelo *in vivo*; sin embargo, la recientísima innovación en el desarrollo de nuevos modelos *in vitro* (3D) y el potencial de estos

cultivos de tejidos que ofrece a científicos e industria, se observará una innovación más rápida y aplicaciones de gran alcance.

INTRODUCCIÓN

El término *in vitro* del latín en vidrio hace referencia a la técnica de realizar un determinado procedimiento (ensayo) en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo. Existen numerosos modelos experimentales *in vitro*, de entre los cuales nos centraremos en los cultivos celulares. Son sin duda los modelos experimentales más ampliamente utilizados en investigación y que han sido objeto de un gran desarrollo en los últimos años, posiblemente gracias a los avances en las técnicas de cultivo (medios para su crecimiento, superficies de cultivo, etc.), la captación de imagen a nivel celular-subcelular y también, gracias al principio de las 3Rs (Reducción, Refinamiento y Reemplazo) cuya obligatoriedad de su consideración está establecida en la legislación vigente (RD 53/2013)¹.

Han sido muchos los hitos clave en el desarrollo de los cultivos celulares. Desde finales del siglo XIX en el que se iniciaron, no fue hasta mitad del siglo XX cuando se estableció la primera línea celular establecida humana. En la Tabla 1 se muestran los eventos más importantes en la historia de los cultivos celulares.

Tabla 1. -Cronología de los hitos clave en materia de cultivos celulares. Adaptada de Jedrzejczak-Silicka (2017)².

Año	Hito
1665	Hooke publica la obra <i>Micrographia</i> en la que el término célula se usa por primera vez.
1676	van Leeuwenhoek presenta los resultados de sus observaciones al microscopio en una carta dirigida a la Royal Society.

Año	Hito
1838-39	Scheleiden y Schwann formulan la "teoría celular".
1855	Teoría de Virchow de la formación de tejidos (omnis cellula e cellula).
1885	Primer método de cultivo celular de Roux.
1907	Harrison establece un método de cultivo celular en gota colgante y mantiene fibras nerviosas embrionarias de rana <i>in vitro</i> .
1916	Rous y Jones resuelven la tripsinización y los métodos de subcultivo.
1920	Se establece la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC, del inglés <i>European Collection of Authenticated Cell Cultures</i>) para preservar los cultivos celulares.
1925	Se establece la <i>American Type Culture Collection</i> (ATCC) para la evaluación de las técnicas de cultivo.
1925-26	Strangeways y Fell describen la diferenciación <i>in vitro</i> en el cultivo de órganos.
1930+	Carrel y Lindbergh desarrollan nuevos aparatos para el cultivo celular.
1920-30	Subcultivo de una línea celular fibroblástica por Carrel y Ebeling.
1940+	Keilova, Cruikshank y Lowbury introducen los antibióticos en el cultivo tisular.
1940-50	Desarrollo de técnicas de cultivo celular, cultivo de anticuerpos y vacunas.
1943	Establecimiento de la primera línea celular continua de fibroblastos de ratón (células L).
1948	Sanford deriva el clon 929 de la línea celular L.
1949	Enders usa cultivos celulares para el crecimiento de virus.
1952-55	Gey establece la primera línea celular humana.
1965	Hayflich define la vida útil de las células humanas.
1970+	Kruse desarrolla las cabinas de flujo laminar.
1975	Kohler y Milstein desarrollan los primeros hibridomas.
1983	Genentech produce por primera vez proteínas terapéuticas en cultivos celulares y lleva a cabo un ensayo clínico en humanos.
1992	SkinEthic produce tejido humano y células madre neuronales <i>in vitro</i> .
1998	Thomson y Gearhart aíslan y cultivan células madre embrionarias humanas.
2002	Atala y Lanza explota la ingeniería de tejidos.
2006	Yamanaka obtiene células madre pluripotentes inducidas (iPS).
2010+	Atala demuestra las técnicas de bioimpresión 3D de tejidos y órganos.

LÍNEAS CELULARES CONTINUAS

Las líneas celulares continuas son el modelo *in vitro* más ampliamente utilizado en investigación, habiéndose desarrollado líneas de origen tanto animal como humano, así como de distintos órganos (ver Tabla 2).

Tabla 2.-Ejemplos de líneas celulares continuas.

Nombre	Morfología	Morfología	Autor y año de origen
L929	Ratón, tejido conectivo	Fibroblástica	Earle, 1948
HeLa	Humano, cérvix	Epitelial	Gay, 1951
CHO	Hámster chino, ovario	Epitelial	Puck, 1937
Vero	Mono verde africano, riñón	Epitelial	Yusumura y Kawakita, 1962
SH-SY5Y	Humano, neuroblastoma	Neuroblástica	Biedler, 1970

Las líneas celulares continuas presentan numerosas ventajas, tales como su buena relación coste-eficacia, facilidad de uso, proporcionan una fuente ilimitada de material, resultados reproducibles, etc. No obstante, también muestran diversos inconvenientes; entre los que se pueden citar: la pérdida de la heterogeneidad natural del tejido, la carencia de las interacciones existentes entre los distintos órganos de un ser íntegro, la limitada duración de su actividad fisiológica, la ausencia (en muchos casos) de ciertos fenómenos toxicocinéticos como la capacidad de activar y detoxicar los compuestos químicos ensayados, la aparición de aberraciones génicas a medida que se subcultivan, o la complejidad de la extrapolación³. En definitiva, falta de representatividad respecto a la situación real (*in vivo*). Los nuevos modelos experimentales *in vitro* que se han ido desarrollando tratan de resolver estos inconvenientes, principalmente, los modelos en tres dimensiones (3D). Éstos constituyen, potencialmente, una mejor aproximación en la búsqueda de nuevos biomarcadores y nuevas estrategias de tratamiento⁴.

CO-CULTIVOS

En el nivel básico, un co-cultivo es una configuración de cultivo celular en la que dos o más poblaciones de células diferentes crecen con cierto grado de contacto entre ellas. Entre sus finalidades se encuentran: 1) biomimetizar el ambiente de los sistemas naturales, el estudio de las infecciones o de otras interacciones; 2) la presencia de otra población puede mejorar el éxito del cultivo celular de interés, debido a su dificultad de mantener solas *in vitro* o al menos que exhiban su comportamiento fisiológico deseado; 3) establecer interacciones sintéticas entre distintas poblaciones

celulares, etc. Estos modelos permiten la realización de ensayos de alto rendimiento y la monitorización en profundidad de los efectos de los xenobióticos sobre las interacciones célula-célula.

Goers *et al.* (2014)⁵ detallan los distintos sistemas para el mantenimiento de los co-cultivos tales como los sistemas de microfluidos, sistemas de soporte sólido, sistemas de biorreactores, placas Petri o sistemas transwell.

ESFEROIDES

Los esferoides son agregados celulares en tres dimensiones. Constituyen un modelo celular más representativo. Entre sus ventajas cabe citar que presentan una mejor comunicación intercelular, permiten el desarrollo de una matriz extracelular, presentan una dinámica de transporte compleja para nutrientes, una mejor polarización celular y expresión génica diferente; llegando a observarse resistencia frente a fármacos antineoplásicos, tal y como ocurre en los tumores sólidos humanos⁶.

Se han desarrollado esferoides de distintos tejidos, tales como hepatoesferas⁷, neuroesferas⁸, mamoesferas, cuerpos embrionarios y esferoides tumorales multicelulares. Una revisión de los distintos métodos para la formación de esferoides se puede encontrar en el estudio de Moshksayan *et al.* (2018)⁹. Estos modelos se emplean en estudios de toxicidad, en el desarrollo de fármacos y en las investigaciones sobre el cáncer (entre otras aplicaciones). No obstante, aún presentan ciertas debilidades como falta de reproducibilidad y sensibilidad, la limitada caracterización bioquímica, su limitada compatibilidad con aparataje para ensayos de alto rendimiento, o la falta de estudios de correlación.

ORGAN ON A CHIP

El *Organ on a chip* (u órgano en un chip) es un sistema de cultivo celular en 3D; un dispositivo microfluidico que contiene subestructuras de órganos vivos diseñados en un microambiente controlado, que asemeja uno o más aspectos de la respuesta dinámica, funcional y (pato) fisiológica del órgano *in vivo* bajo monitorización a tiempo real¹⁰. Un tipo de órgano artificial. Han nacido de la convergencia de la ingeniería de tejidos, la tecnología de microfluidos y el biomimetismo. Son dispositivos del tamaño aproximado de una memoria USB, flexibles y transparentes, fabricados, principalmente, con polidimetilsiloxano, pero también

con otros materiales como polimetilmetacrilato, policarbonato, poliestireno, cloruro de polivinilo, etc.¹¹ (ver Figura 1).

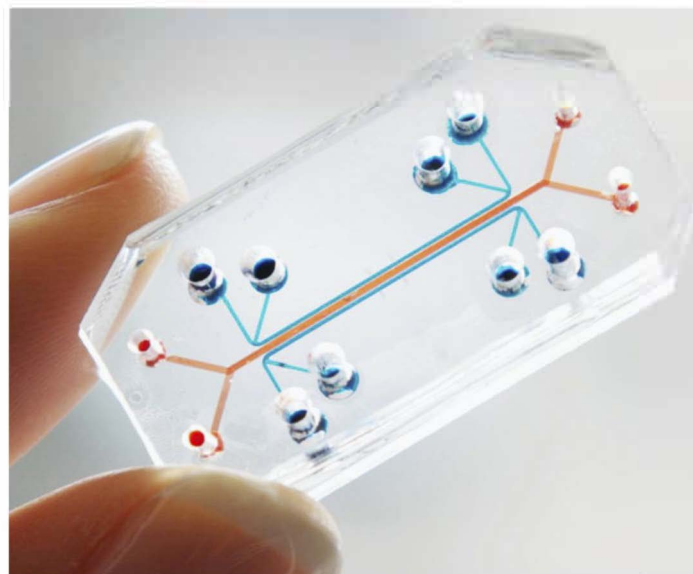


Imagen suministrada por la autoría

Figura 1.- Aspecto de un dispositivo *Organ on a chip* (Imagen del Wyss Institute, Harvard University)¹².

Las principales aplicaciones de este tipo de modelos experimentales son el desarrollo de nuevos medicamentos, estudios de toxicidad y eficacia. Además, podrían iniciar el camino hacia una medicina personalizada; ya que este sistema permitiría el uso de células madre del propio paciente, y de esa forma considerar importantes diferencias debidas a la diversidad genética, el origen, el género o la edad¹⁰.

Se han desarrollado *organs on a chip* de distintos órganos tales como pulmón, hígado, riñón, etc. Y al igual que se concibe que uno de estos sistemas (chip) puede representar a un órgano, se especula con la posibilidad de conectar varios chips y formar un sistema del tipo *human on a chip*. En este sentido, Xiao *et al.* (2017)¹³ consiguieron desarrollar un modelo del tracto reproductivo humano incluyendo cinco órganos: ovario, trompa de Falopio, útero, cérvix e hígado, sistema al que han denominado plataforma Evatar.

No obstante, y a pesar del auge experimental de estos modelos, aún están en una fase temprana de su desarrollo y tienen diversos aspectos que perfeccionar, destacando: los pocos datos

contrastados con evidencias en relación a sus ventajas frente a otros modelos; su automatización y simplicidad de uso para que lleguen a ser utilizados en la práctica diaria; no se han desarrollado modelos de enfermedades; la necesidad de datos de cualificación (por ejemplo un set de compuestos de referencia con actividad farmacológica y efectos *in vivo* bien conocidos y documentados), robustez, reproducibilidad, estandarización, etc. Por tanto, aún puede llevar algunos años para que estos modelos sean aceptados por las agencias reguladoras¹⁰.

ORGANOIDES

Un organoide es una versión miniaturizada y simplificada de un órgano producido *in vitro* en 3D que muestran una microanatomía real. Derivan de una o varias células madre embrionarias (o pluripotentes inducidas) que pueden autoorganizarse en cultivo 3D gracias a su capacidad de renovación y diferenciación. Estos modelos pueden simular el desarrollo y homeostasis tisular y también reflejan la composición genómica del donante¹⁴. Hans Clevers, del Hubrecht Institute de Utrecht, es considerado el padre de los organoides al describir por primera vez un intestinoide de ratón en 2009.

Un organoide, para que sea considerado como tal, debe poseer una serie de características específicas tales como: poseer más de un tipo de célula característica del órgano que representa; mostrar al menos una función propia de dicho órgano; y presentar una organización celular similar a la del órgano modelo. Ya se han desarrollado organoides de muy distintos órganos, entre otros de cerebro, hígado, riñón, retina, órganos del tracto gastrointestinal, etc., llegando a tener algunos hasta diez tipos celulares distintos con una estructura genuinamente compleja¹⁵.

Las principales aplicaciones de este modelo son la investigación de los mecanismos de las enfermedades, estudios toxicológicos, investigación en biología de células madre y del desarrollo, medicina regenerativa, descubrimiento de fármacos y estudio de enfermedades infecciosas¹⁶. Ha sido, precisamente, el enorme potencial de este modelo para estudiar la biología humana en la salud y la enfermedad, el motivo por el que la revista *Nature Methods* escogió a los organoides como método del año 2017¹⁵. Lo que no se puede negar, es el enorme interés por este modelo en la comunidad científica, con un crecimiento exponencial de las publicaciones referidas a este modelo en comparación con otros ya mencionados (ver Figura 2).

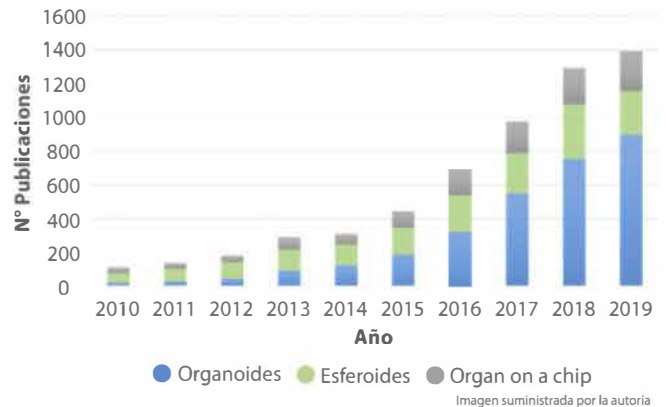


Figura 2.- Número de publicaciones en Pubmed entre los años 2010 y 2019 utilizando como criterios de búsqueda "organoides", "esferoides" y "organ on a chip".

Sin embargo, estos modelos también adolecen de ciertas debilidades ya que algunos carecen de tipos celulares clave, imitan sólo los estadios tempranos del desarrollo del órgano, y presentan una alta variabilidad.

PRESENCIA DE LOS NUEVOS MODELOS *IN VITRO* EN PROTOCOLOS OFICIALES

Tomando como referencia el campo de la Toxicología, entre los protocolos de ensayo con mayor reconocimiento internacional se encuentran los de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), llegándose a utilizar incluso en el ámbito regulatorio. Este organismo tiene publicada, en su web, una colección de protocolos en función de si se necesita investigar el efecto de las sustancias químicas sobre la salud humana o el medio ambiente. Del análisis efectuado sobre las 71 guías disponibles para ensayar efectos en salud, 46 de ellas (65%) utilizan modelos *in vivo* y 25 (35%) modelos *in vitro*. De estos últimos, sólo 4 utilizan modelos 3D y todos ellos se aplican para valorar los efectos irritantes y corrosivos sobre la piel y los ojos. Por tanto, se puede decir que todavía hoy la presencia de los modelos 3D en el área de la toxicología regulatoria es escasa.

CONCLUSIONES

En base a lo anteriormente expuesto se puede concluir que:

- El desarrollo de nuevos modelos *in vitro* está en un momento álgido desde el punto de vista experimental.

- Son necesarias evidencias científicas sustanciales que demuestren el grado de correlación de estos modelos con respecto al escenario real.
- Aún no es posible reemplazar en su totalidad los modelos animales, considerándose los sistemas *in vitro* una estrategia complementaria. No obstante, es nuestro deber seguir avanzando en ese sentido.

AGRADECIMIENTOS

Ministerio de Economía y Competitividad (AGL2015-64558-R, MINECO/FEDER, UE).

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. BOE núm.34, de 8 de febrero de 2013.
2. Jedrzejczak-Silicka M. *History of Cell Culture*. En: *New Insights into Cell Culture Technology*. IntechOpen. 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/66905>
3. Kaur G. and Dufour J.M. *Cell lines*. Valuable tools or useless artifacts. *Spermatogenesis*. 2012;2(1):1-5.
4. Kapałczyńska M., Kolenda T., Przybyła W., et al. *2D and 3D cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures*. *Arch Med Sci*. 2018;14(4):910-9.
5. Goers L., Freemont P., and Polizzi K.M. *Co-culture systems and technologies: taking synthetic biology to the next level*. *J. R. Soc. Interface*. 2004;11(96):pii:20140065.
6. Nunes A.S., Barros A.S., Costa E.C., et al. *3D tumor spheroids as in vitro models to mimic in vivo human solid tumors resistance to therapeutic drugs*. *Biotechnology and Bioengineering*. 2019;116(1):206-26.
7. Štampar M., Tomc J., Filipič M., et al. *Development of in vitro 3D cell model from hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line and its application for genotoxicity testing*. *Arch Toxicol*. 2019;93(11):3321-33.
8. Kim H.T., Kim I.S., Lee I.S., et al. *Human neurospheres derived from the fetal central nervous system are regionally and temporally specified but are not committed*. *Experimental Neurology*. 2006;199:222-35.
9. Moshksayan K., Kashaninejad N., and Saidi M.S. *Inventions and Innovations in Preclinical Platforms for Cancer Research*. *Inventions*. 2018;3(43):1-21.
10. Mastrangeli M., Millet S., the ORCID partners, et al. *Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip*. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*. 2019;36(4):650-68.
11. Sosa-Hernández J.E., Villalba-Rodríguez A.M., Romero-Castillo K.D., et al. *Organs-on-a-Chip Module: A Review from the Development and Applications Perspective*. *Micromachines* (Basel). 2018;9(10):536.
12. Wyss Institute, Harvard University. <https://wyss.harvard.edu/media-post/human-organs-on-chips/>
13. Xiao S., Coppeta J.R., Rogers H.B., et al. *A microfluidic culture model of the human reproductive tract and 28-day menstrual cycle*. *Nat Commun*. 2017;8:14584.
14. Eisenstein M. *Organoids: the body builders*. *Nature Methods*. 2018;15:19-22.
15. Method of the Year 2017: Organoids. *Nat Methods*. 2018;15:1.
16. Lou Y.R. and Leung A.W. *Next generation organoids for biomedical research and applications*. *Biotechnology Advances*. 2018;36(1):132-49.

evaluadores expertos de la agencia de financiación que corresponda, quienes velarán por la calidad científica de esa propuesta. Sin estar en desacuerdo completamente con estas consideraciones, creo que no debemos nunca dejar de ser autocríticos con nuestra labor y no dudar en alzar la voz cuando no tengamos algo claro.

Lo que no debería ocurrir, y en esto si estaremos todos de acuerdo, es que autoricemos un proyecto (sea a nivel de OEBA o de OH) con animales cuando exista un método alternativo validado. Este error es, en mi opinión, difícilmente justificable. Ahora bien, nos puede pasar. Y nos puede pasar porque entre los miembros del comité no haya ningún miembro con conocimientos suficientes en métodos alternativos, entre los que me incluyo. Por ese motivo, mi recomendación, para abordar esta "R" con garantías suficientes, es que un miembro del comité sea un toxicólogo con experiencia en ensayos de toxicidad reglamentarios para la autorización de compuestos. No sólo aportará experiencia sobre qué métodos alternativos se pueden (y deben) emplear, sino que compartirá una información muy valiosa sobre estrategias de reducción de animales para otros estudios. Dentro de los procedimientos que se realizan con animales de experimentación, los de seguridad toxicológica siempre han estado en el punto de mira de los proteccionistas. Estos ensayos están normalizados y se hace mucho hincapié en las estrategias de reducción del uso de animales. Estas estrategias de reducción (y he saltado al apartado siguiente) deberían extenderse a otras áreas de investigación con animales. Concluyendo, un toxicólogo concienciado con la protección de los animales de experimentación (muchos los encontramos en REMA) es un perfil clave para cualquier comité que quiera mejorar la implantación de las erres de reemplazo y reducción.

REDUCCIÓN

La presión de los grupos proteccionistas, y su traducción a las normativas de protección animal actuales nos ha hecho enviar un mensaje a los investigadores distorsionado. El mensaje adecuado sería algo así como *"hay que usar pocos animales, pero no tan pocos"*. No voy a entrar en profundidad en la llamada crisis de la reproducibilidad científica, pero es importante destacar que uno de los principales motivos por el que los ensayos con animales son difícilmente replicables se encuentra en la baja potencia estadística de los mismos o, dicho de otro modo, en el escaso número de animales empleado en los estudios.

Muchos investigadores creen que, si el número total de animales que propone es grande, "los del comité" les rechazarán su propuesta. Creo que los comités, y generalizar siempre es malo, tenemos parte de culpa en esta visión distorsionada. Los números grandes no nos tienen que asustar, nos tiene que asustar que la justificación del número de animales a usar sea "la dilatada experiencia del grupo de investigación". Si para obtener un resultado robusto, con una potencia estadística mínima del 80% y un nivel de significación de 0,05, se justifica matemáticamente que es necesario usar grupos de 20 ó 30 animales, no debemos realizar ninguna objeción al respecto, al contrario. Lo importante es que el investigador haga el esfuerzo de realizar un diseño experimental adecuado y un cálculo matemático del tamaño muestral. Dicho esto, si el procedimiento es muy novedoso y el investigador va "a ciegas" es recomendable indicarle que plantee un ensayo piloto que permita obtener datos de tamaño del efecto y varianza que permitan ajustar mejor el tamaño de muestra.

Además del cálculo del tamaño muestral adecuado, otra de las críticas que recibe la experimentación animal (especialmente cuando se compara con los ensayos clínicos) es que no se tienen en cuenta ciertos sesgos que son fácilmente solucionables. Me refiero a la aleatorización o randomización de los animales (cogerlos de la jaula al azar no es un buen sistema de aleatorización) y al enmascaramiento o "ciego" de la persona que realiza el procedimiento y/o analiza los resultados. En experimentación animal es común que la misma persona distribuya los animales (tratamiento y control), realice el procedimiento y analice los resultados. Para la primera parte, el investigador debería identificar a los animales y usar una herramienta informática de aleatorización para establecer los grupos. Para la segunda, la persona que realiza el tratamiento no debería saber cuál es el grupo control y cuál es el grupo tratado. Y para la tercera, la persona que analiza los datos tampoco debería conocer a qué grupo pertenecen los datos a analizar. Lógicamente, para evitar estos sesgos hace falta incluir en la ecuación, al menos, a otra persona más que se encargue de realizar la codificación que permita este doble ciego.

He tratado de aportar en este apartado unas pequeñísimas pinceladas de acciones sencillas que pueden realizarse para reducir animales. Lo cierto es que hay muchas más que todos conocemos y que están relacionadas con "cómo de bien" alojamos y manipulamos a nuestros animales y con la adecuada selección previa del modelo animal. En cualquier caso, considero de vital

Just What You'd Expect from a Solutions Provider.



Washing & Contamination Control Systems for Laboratory Animal Science.

Allentown is proud to introduce our newest line of Washing & Contamination Control Systems for the Laboratory Animal Science Industry! As an end-to-end Solutions Provider, dedicated to fulfilling the needs of all segments of our industry, these new solutions have been designed and engineered to provide the highest levels of efficiency and flexibility available on the market today. Our current line of Washing & Contamination Control products includes:

***Cabinet Washers / Rack Washers / Tunnel Washers / Air Showers / Decontamination Chambers
Transfer Stations / Pass-Through Boxes / Bottle Processing Equipment***

≡Allentown≡

La Norma UNE 171400-1:2019. Diseño de animalarios de nivel 3 de contención biológica (NCB3A)

Fco. Javier García Palomo

PRÓLOGO

Con este artículo, cerramos una primera parte descriptiva de las novedades que aporta la publicación de la norma de Diseño y validación de instalaciones. El trabajo verdadero, sin olvidar el arduo ejercicio de redactar, aunar y normalizar descriptivas de toda la gente que colaboró, comienza en cada una de nuestras instalaciones. Debemos de comprobar qué cosas están en consonancia con la norma, qué cosas no y su porqué. Recordemos que en la norma existen muchos “debe” y otros tantos “debería”, que son pocos los sitios en donde se dan “números” exactos de resistencias, renovaciones, materiales constructivos...; y que, por eso, la mayoría de las instalaciones existentes se pueden adaptar a la norma. Sin embargo, cuando algún requisito no se satisface no debemos pensar que no cumplimos. A veces estos, durante la pertinente evaluación de riesgos previa se cambian justificando el porqué, y eso es perfectamente lícito siempre que se haya realizado de manera coherente y no se ponga en peligro al personal, a los animales o al medio ambiente.

Como ejemplo, sirva la Jornada técnica que, recientemente (4 de diciembre de 2019), tuvo lugar en Sevilla (ver Figura 1), organizada por el Servicio de Prevención del CSIC-Delegación de Andalucía, American Air Filter (AAF) y AEBioS en la que debatimos sobre la filtración de aire en las instalaciones de alta contención. Leyendo la norma, encontramos referencias al tipo de conducto utilizable (resistencia, materiales y montaje), al número de renovaciones que debería aportar, a la ubicación, al tipo y número de etapas de filtración, etc. Muchos de estos vendrán condicionados en animalarios por el tipo de animal estabulado, por los requerimientos de bienestar animal y por otros motivos. Por ejemplo, la norma pide un mínimo de 10 renovaciones/hora en las salas y aire 100% nuevo (sin recirculación), pero para algunos animales esto puede ser poco, mucho o inviable; por eso la norma sólo establece los requerimientos mínimos y deja en manos del asesor de Bioseguridad el coordinar todos esos aspectos en cada instalación, permitiendo modificar muchos de ellos con el fin de adaptarse a otros textos vigentes, sobretodo aquellos con rango de Ley. A continuación, les dejo el artículo del Dr. Rodríguez Cuesta,

coordinador de la parte de la norma referida a animalarios y socio de AEBioS.



Imagen suministrada por la autoría

Figura 1.- Jornada Técnica organizada por el Servicio de Prevención del CSIC-Delegación de Andalucía, American Air Filter (AAF) y AEBioS.

Dr. Juan Rodríguez Cuesta

Asesor en salud y bienestar animal. Vocal del Subcomité Bioseguridad perteneciente al Comité AEN/CTN171 Calidad Ambiental en Interiores

Palabras clave: biocustodia, bioseguridad, patógenos.

INTRODUCCIÓN

Este artículo es una continuación del publicado sobre la Norma UNE 171400-1 en el número 81 de esta revista. Esta Norma ha sido elaborada por el Subcomité Técnico AEN/CTN/171/SC4 Bioseguridad, perteneciente al comité de calidad ambiental en

interiores, cuya secretaría desempeña UNE y ha sido publicada, definitivamente, en julio de 2019.

El embrión de la Norma comenzó a generarse allá por el año 2012 y en su borrador inicial participaron un nutrido grupo de profesionales de diversos campos de especialización, tales como la ingeniería, la bioseguridad, la arquitectura y técnicos de animalarios, entre otros. No fue un inicio sencillo y se necesitaron multitud de reuniones para tratar de organizar de una manera lógica la ingente cantidad de información que se generó al comienzo de este proyecto.

Al principio se trabajó para establecer los requisitos de diseño de forma independiente para laboratorios, animalarios y salas de cultivo vegetal, pero a medida que avanzaba el trabajo se observó que existían epígrafes que se repetían en los tres tipos de instalaciones. Esto llevó al grupo de trabajo de la Norma a estructurar el documento en una parte común, en la que se desganan de forma minuciosa los requisitos generales de diseño que ha de tener cualquier instalación de nivel 3 de contención biológica (NCB3), estando incluidos en este apartado los laboratorios, y de dos partes específicas que recogen detalladamente los requisitos de diseño de las instalaciones para animales y para cultivo vegetal.

ESTRUCTURA DE LA NORMA UNE 171400-1: DISEÑO DE ANIMALARIOS NCB3

Puesto que en el artículo anterior ya se introdujeron los requisitos generales para el diseño de instalaciones NCB3, se resumen a continuación los epígrafes específicos que incluye la Norma relativos al diseño de animalarios NCB3 (NCB3A).

Consideraciones técnicas

Este capítulo incluye requisitos de naturaleza técnica tales como:

- Ubicación del NCB3A (integrado en edificio existe o instalación independiente).
- Materiales de obra y revestimientos.
- Suelos, techos y paredes (resistencia y tipo de materiales).
- Puertas (resistencia, dimensiones y estanqueidad).

- Tratamiento de aire. Redes de impulsión y de extracción (ubicación de rejillas de extracción/impulsión).
- Gradiente de presión negativa (diferenciales de presión entre dependencias).
- Filtración (etapas de filtración, tipo de filtros y ubicación de los filtros).
- Instalaciones generales y suministros.
- Suministro eléctrico e iluminación (tipo y control de iluminación, y ubicación de tomas de corriente).
- Suministro de agua de bebida (dispositivos y ubicación de sistemas antirreflujo).
- Red de saneamiento. Sistema de tratamiento de efluentes líquidos (drenajes y desagües).
- Sistemas de comunicación y de gestión de la instalación (circuito cerrado TV/video grabación).
- Sistemas de intercambio (esclusas, SAS, tanques de inmersión y autoclaves).
- Sistemas para el transporte de grandes animales (plataformas hidráulicas y grúas móviles).

Distribución y relación funcional de las dependencias en un NCB3A

En este epígrafe de la Norma se establecen requisitos sobre la altura de los techos, dimensiones de puertas y pasillos, flujos de circulación, así como sobre la ubicación de los vestuarios y sistemas de intercambio seguro para personal, materiales y residuos entre la zona bio-contenida y la no contenida, entre otros. Además, se incluyen criterios para el diseño de las salas de estabulación para grandes y pequeños animales y sobre la ubicación y características de la sala de necropsias.

Consideraciones finales

Durante la última década ha proliferado la construcción de animalarios de nivel 3 de contención biológica y, sin embargo, se ha observado que estas instalaciones son en muchos casos

heterogéneas y no responden a un criterio claro en su diseño. La publicación de la Norma UNE 171400-1 establece un concepto más claro en el diseño de los elementos clave de este tipo de instalaciones y complementa sin lugar a duda a otros documentos de referencia ya existentes¹⁵ ofreciendo un soporte técnico de gran valor a aquellos profesionales que participen en el diseño de un nuevo animalario NCB3 o en la remodelación de uno ya existente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norma UNE/EN 12738:2000. Biotecnología. *Laboratorios de investigación, desarrollo y análisis. Guía para la contención de los animales inoculados con microorganismos con fines experimentales*. <https://www.aenor.com/normas-y-libros/buscador-de-normas/UNE?c=N0022849>
2. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. US Government Printing Office. 5th Edition (2009). <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>
3. *Canadian Biosafety Standard for Facilities Handling or Storing Human and Terrestrial Animal Pathogens and Toxins*. Public Health Agency of Canada. Second Edition (2015). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-biosafety-standards-guidelines/second-edition.html>
4. *Containment standards for facilities handling aquatic animal pathogens*. Canadian Food Inspection Agency. Science Branch. First Edition (2010). <http://publications.gc.ca/site/fra/389397/publication.html>
5. Mani P. et al. *Veterinary containment facilities: design and construction handbook*. Bremgarten, Switzerland: International Veterinary Biosafety Working Group. 2006.

HAZTE SOCIO BENEFACTOR
TU EMPRESA TAMBIÉN PUEDE SER PARTE DE LA SECAL

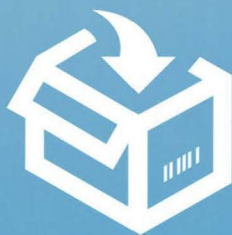
**ESTAMOS
EN EL CENTRO DE
LA INVESTIGACIÓN
EN HABLA
HISPANA.**

ANÁLISIS DE AGUAS

Pídelo, que nosotros
nos encargamos de todo.



Realiza la solicitud
por teléfono, email o
en nuestra web.



En 24h recibirás un kit
con instrucciones con el
que enviarnos tus
muestras sin coste.



Las recogemos,
las analizamos y
tendrás los resultados
en tu correo.

fácil, rápido, fiable

PRIMER ANÁLISIS GRATUITO*

T 948 40 26 28 / info@vuler.es / www.vuler.es

*Consulta condiciones en nuestra web.

Entrevista a tres secaleras.

Un paso por sus lugares de trabajo y opiniones en el mundo de la experimentación científica

Redactor: **Hernan Serna Duque**



Yolanda Miralles (YM):

Después de acabar la carrera de veterinaria estuve unos años ejerciendo en clínica de pequeños animales, hasta que en 2004 empecé a trabajar en el Servicio de Experimentación Animal de la Universidad Miguel Hernández (UMH). Primero, estuve unos años realizando tareas de técnico y veterinario, y después pasé a ser la responsable de uno de los animalarios. En 2018, cambié un poco de registro, en el ámbito laboral, y me incorporé a la Oficina de Investigación Responsable de la misma universidad, donde sigo en estos momentos gestionando proyectos de investigación y cursos de formación entre otras cosas.

Elena Hevia (EH):

Licenciada en Veterinaria por la Universidad de Córdoba, Doctora por la Universidad Complutense, Master en Ciencia y Tecnología Ambiental por la Universidad de La Coruña. Trabajé en la Universidad de Alcalá de Henares como técnico, después en el Gabinete Veterinario de la UAM como veterinario y en la Unidad Veterinaria de la Universidad Rey Juan Carlos como directora. Desde 2009, soy responsable del Animalario del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM), donde también actúo cómo responsable de salud animal, veterinario designado y miembro de su Comité de Ética (OEBA).



Julia Samos (JS):

Al terminar la licenciatura estuve un tiempo trabajando en diferentes campos, hasta que, finalmente, llegué un poco de casualidad a este sector. Empecé como becaria de investigación, con la fortuna que el grupo al que me incorporé usaba animales de experimentación dentro de su estudio. Poco a poco empecé a conocer, a formarme e introducirme en este mundo. Desde el año 2007 trabajo en el animalario de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM), mi labor es la de veterinario designado y responsable de bienestar y cuidado de los animales. Aunque como ocurre en los animalarios de centros más pequeños todos hacemos un poco de todo.

¿Cómo llegasteis a la SECAL?

YM: Los dos veterinarios que estaban trabajando en el Servicio de Experimentación Animal cuando yo entré eran socios de la SECAL. Me explicaron en qué consistía y me pareció muy interesante el pertenecer a una sociedad que tanto podía aportarme, ya que yo provenía de otro ámbito y me faltaban muchos conocimientos por adquirir sobre el animal de laboratorio.

EH: Pues hace muchos años, a través de un curso conocí a Carmen Fernández Criado y a Javier Palacín, y ahí empecé a tener conocimiento de la SECAL y cuando en 2005 me hice cargo de un animalario no dude en hacerme de la sociedad.

JS: Cuando empecé la beca, las personas que trabajaban en el centro estaban muy implicadas en la SECAL y me animaron a que me hiciera socia, y la verdad es que ha sido uno de los mejores consejos que he recibido y una de mis mejores decisiones a nivel laboral.

La Universidad como entorno laboral. ¿Dónde estáis?

YM: En la Oficina de Investigación Responsable trabajamos en este momento 4 personas, Alberto Pastor (el Jefe de la Oficina), Marian y Ana (dos compañeras administrativas) y yo. En la Oficina nos encargamos, entre otras cosas, de la gestión de los proyectos de investigación que se realizan en la universidad y de desarrollar la formación necesaria para trabajar con animales de experimentación. En unas semanas, tendremos la incorporación de una nueva compañera que se encargará de asesorar a los investigadores de la universidad en los aspectos estadísticos de sus proyectos de investigación.

EH: Después de trabajar en varias Universidades, actualmente, trabajo para el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMCO). Este es uno de los mayores centros del Consejo y en él trabajamos unas 700 personas.

El Animalario ocupa unos 1.500 m² en la planta -1 más unos 50 m² en la planta -2 donde se encuentra la instalación de acuáticos (peces cebra, medakas y xenopus). Tenemos más de 300 líneas de ratones modificados y producción de los principales fondos genéticos. Actualmente, también disponemos de una pequeña producción de ratas Wistar, sobre todo para la obtención de gestantes de fecha conocida.

Todo el espacio destinado a animales se reparte entre una zona SPF de ratón, dos salas con niveles de contención 2 (una para rata y otra para ratón), un nivel de contención biológica 3 para ratón, una sola sala de rata y la sala de peces/ranas. Además, disponemos de una amplia zona de lavado, quirófanos, laboratorios, salas de comportamiento, vestuarios, etc.

Todos los ratones de la instalación se alojan en racks ventilados, se cambian en cabina con pinzas y se trabaja con ellos en cabinas de seguridad biológica. Para llevar todo esto cuento con la ayuda de 6 técnicos y 10 cuidadores. Después, en lo que llamamos "el despacho", estamos el Responsable de Bienestar animal, otra persona que tendría que ocuparse de tareas administrativas, pero que realmente hace muchas más cosas, y yo.

JS: En este momento en el animalario trabajamos 5 personas, José Pedro, que es el técnico del centro, Edu, Cristina y Rosa, que son los cuidadores, y yo. Nosotros nos encargamos de llevar el animalario de la UCLM en Albacete. A parte como Veterinario Designado me encargo de la secretaría del Comité de Ética y OH del centro.

Si echas la vista atrás, ¿cómo ves el pasado y su evolución en relación con la formación dentro del ámbito de la experimentación animal?

YM: La verdad es que hemos avanzado mucho en el aspecto de la formación, desde hace unos años, sobre todo desde la aparición de la Orden ECC/566/2015.

Considero que la formación de las nuevas generaciones, que empiezan a trabajar con animales de laboratorio, es fundamental, no sólo a la hora de enseñarles cómo se pincha un ratón, sino también en el aspecto ético del uso responsable de animales en la investigación, que sean conscientes de que con lo que están trabajando no es un reactivo más, sino que es un ser vivo y que hay que tratarlo como tal.

¿Qué lleva a una veterinaria a trabajar en el campo de la experimentación científica?

EH: No creo que muchos estudiantes de primero entren en la facultad pensando en dedicarse a la experimentación, al menos en mi época no era así. Uno va estudiando su carrera y va viendo lo que más le gusta e intenta buscar salida en ello. No siempre es fácil.

Pero al final terminas y decides hacer un doctorado, y en mi caso es ahí donde empecé a tener conciencia de lo que era la investigación. Al seguir haciendo cursos para conseguir un currículo más competitivo, hice uno sobre Técnicas de Análisis en Biomedicina que incluía 3 meses de prácticas que realicé entre el Gabinete Veterinario de la UAM y el Animalario del CBMSO, y ahí empezó todo.

¿Cuál crees que es la fórmula, o parte de ella, para atraer a investigadores externos que contribuyan a impulsar, de forma definitiva, la investigación que se hace en nuestros animalarios?

JS: Creo que, en mi contexto, centro pequeño en ciudad pequeña, la clave es ayudarles, muchas veces los trámites administrativos son un mundo, echar una mano con esto e implicarnos más en los procedimientos pueden hacerles el camino más fácil. Somos personal valioso en conocimientos y podemos ser de gran ayuda a la hora de desarrollar algunas técnicas o procedimientos.

Por otro lado, estaría el tema de la diferenciación, si somos diferentes por nuestros conocimientos, equipamiento o porque tenemos algún distintivo de calidad, podríamos atraer otro perfil de investigación a los centros.

Por desgracia para los que intentamos trabajar bien, hace poco apareció en los medios una noticia sobre maltrato animal en un laboratorio alemán. ¿Crees que, realmente, la sociedad es consciente del trabajo que hacen los Comités de Ética y Experimentación Animal?

YM: La sociedad no conoce lo que se hace en el mundo de la experimentación animal, en general, y creo que todavía menos de la existencia de comités que velan por el bienestar animal.

En este aspecto nos queda mucho que trabajar todavía, pero creo que hemos dado el primer paso, que era el más difícil, dejar de escondernos y mostrar nuestro trabajo a la sociedad. Ahora debemos seguir avanzando, poco a poco, y enseñar nuestra realidad a la gente. Igual que otras muchas instituciones, en la UMH realizamos diversas actividades de transparencia, como visitas a animalarios, charlas en algunos grados y jornadas de puertas abiertas para colegios que esperamos que ayuden a conocer un poco mejor la experimentación con animales.

La sociedad no conoce lo que se hace en el mundo de la experimentación animal, en general, y creo que todavía menos de la existencia de comités que velan por el bienestar animal.

Yolanda Miralles

¿Consideras que los Comités de Ética y Experimentación Animal están realmente valorados y reconocidos por su trabajo?

EH: Sinceramente, no. La Ética es un concepto difícil de entender socialmente, donde cada uno tiene la suya. Pero es que los Comités de Ética de experimentación animal no tienen una relación directa con este concepto, si no que sobre todo se contempla el cumplimiento de la legislación en un contexto del bienestar animal. Realmente, no son ellos los que deciden que está bien o mal investigar. Si alguien lo decide es el organismo financiador. Nosotros sólo podemos valorar que lo que se quiere hacer esté dentro de la norma y que se haga de la mejor forma posible para los animales. Nuestro trabajo no trasciende a la sociedad en general, y a nivel de los científicos, pueden valorar más o menos que les facilitemos este paso que, para algunos, es un trámite más para poder investigar lo que quieren.

¿Crees que los investigadores no se sienten cómodos con el papel que juegan los Comités de Ética y Experimentación Animal?

JS: Creo que ese sentimiento cada vez es menor, o por lo menos en nuestro centro cada vez se percibe menos. Las nuevas exigencias en cuanto a formación han tenido mucho que ver con esto. Hay una mayor concienciación sobre todo lo que implica trabajar con animales.

¿Ves necesario que los científicos publiquen resultados negativos, aunque no sean los esperados?

YM: Creo que es fundamental. Hay muchos experimentos que se podrían haber evitado si todos los resultados negativos se publicasen. El problema es que todavía resulta complicado, ya que, por un lado, a muchas revistas (aunque cada vez menos) no les interesa este tipo de resultados, y por otro, los investigadores no están concienciados de que ese tipo de resultados siguen siendo importantes. El futuro, probablemente, pase por un pre-registro obligatorio de los ensayos con animales, de manera que no sea posible, o sea muy difícil, realizar un estudio y luego no publicar los resultados.

¿En qué cosas crees que tienen que mejorar los modelos animales en la experimentación científica, para ser, realmente, útiles?

EH: Los modelos animales han mejorado en gran medida, desde hace ya bastantes años, con el desarrollo de las modificaciones genéticas y, en los últimos años, con las tecnologías CRISPR. En mi opinión, creo que los que van a tener un gran desarrollo en el futuro van a ser los métodos alternativos.

La presión del *publish or perish* (publica o perece). ¿Crees que debemos salir de este viejo paradigma?

JS: En el mundo académico es una necesidad, por un tema de carrera profesional, obtención de financiación, prestigio, etc., pero además también es una obligación en el caso que los trabajos se hayan hecho con financiación pública.

¿Cómo creéis que debemos “vender” la experimentación científica a políticos y ciudadanos?

YM: Bueno, no sé si la palabra “vender” es la que usaría. Creo que debemos seguir en la misma línea de transparencia y divulgación que hemos empezado, y hacer entender a la sociedad que todos estamos en el mismo barco, que a nadie nos gusta maltratar animales y que aplicamos la normativa que nos corresponde. Es importante que la gente sea consciente de todos los beneficios que aporta la experimentación animal, y que vean que de la mayoría ya se están aprovechando, ya que, a veces resulta fácil estar en contra de la experimentación animal sobre el papel, pero cuando entramos a la práctica se ve que no resulta tan sencillo.

EH: Pues no me gusta el término “vender”. Creo que se debe explicar, ser “transparentes” e informar, claramente, de lo que se hace y porque se hace, en nuestro caso los fines son muy importantes, dejando claro que sólo se utilizan animales cuando no hay otra opción, y que cuando la haya se dejarán de usar.

Creo que se debe explicar, ser “transparentes” e informar, claramente, de lo que se hace y porque se hace

Elena Hevia

JS: Creo que debemos seguir por el camino de la visibilidad. Las últimas campañas sobre transparencia están ayudando mucho, no sólo a dar a conocer la necesidad de la experimentación con animales, sino a dejar de manifiesto la importancia de la investigación de manera global.

Y ya para terminar...

Yolanda, ¿son los NANOCURSOS una especie de NETFLIX de la formación en la experimentación animal?

YM: ¡Ojalá! Eso significaría que estamos teniendo la oportunidad de llegar a mucha gente y, como ya he comentado antes, considero que la formación es imprescindible para que haya un uso responsable de los animales de experimentación, ya que esto conlleva un mayor bienestar de estos y a obtener unos resultados experimentales de calidad.

Elena, el otro día comiendo contigo en Sevilla, te preguntaba por el número de investigadores que tenías en tu animalario... muchos a mi modo de ver, ¿cómo lo haces?

EH: Pues sí, trabajo en un centro grande con muchos grupos que hacen experimentación con animales. Por un lado, esto hace que no te puedas implicar en los procedimientos del mismo modo en que lo harías en un centro con menos usuarios. Algunos de estos grupos tienen sus propios técnicos trabajando casi a jornada completa en el animalario y para el resto cuento con un equipo técnico y de cuidadores muy buenos y muy bien formados que asumen la mayor parte del trabajo. Así que yo me encargo de la gestión, de escribir informes, de los controles sanitarios, del envío de animales, de tareas del comité de ética, de temas de bioseguridad, de hablar con los investigadores, de redactar concursos para compra de equipos, ¡de pedir presupuestos... Ah! y de actuar como veterinario siempre.

Julia, como colegas de junta que hemos sido, ¿qué opinión te da la SECAL como sociedad?

JS: El compañerismo, las ganas de ayudar y la implicación para sacar cosas adelante son increíbles. El trabajo que hace la junta, y no porque hayamos estado nosotros en ella, es enorme. Debería ser obligatorio que los socios de la SECAL pasaran por aquí en algún momento de su vida profesional, para apreciar el trabajo que otros han hecho previamente para la sociedad, y devolver un poquito de lo recibido.

El trabajo que hace la junta, es enorme. Debería ser obligatorio que los socios de la SECAL pasaran por aquí en algún momento de su vida profesional.

Julia Samos



Foto: shutterstock

Un modelo al lado de los humanos

ESTA "QUIMERA" ES REAL, Y NOS PUEDE AYUDAR A ENTENDER LAS CAUSAS DEL AUTISMO

Una característica notable de las neuronas humanas es su desarrollo prolongado. Tardan años en desarrollarse hasta la madurez, mientras que sólo lleva unas pocas semanas en el ratón y sólo unos pocos meses en primates no humanos. Este fenómeno (neotenia) está en el origen de muchas características cognitivas superiores de nuestra especie, lo que permite a los jóvenes humanos prolongar los períodos de plasticidad y aprendizaje. Pero esto es muy difícil o imposible de estudiar en neuronas humanas *in vivo* en un contexto de desarrollo.

Para solucionar este problema, investigadores belgas han desarrollado, recientemente, un modelo de quimera humano/ratón que podría ser un medio poderoso para estudiar enfermedades humanas. Este ratón quimera es un animal que tiene características de dos o más especies. Su cerebro tiene una mezcla de neuronas provenientes de humanos y neuronas propias del ratón.

Ahora, podemos aplicarlo para estudiar una amplia gama de trastornos que afectan el desarrollo neuronal. Por ejemplo, podemos usar neuronas con mutaciones genéticas relacionadas con el trastorno del espectro autista para comprender lo que se produce durante la maduración y la formación de los circuitos nerviosos en los niños.



En nuestro animalario,
primero
el bienestar.
animal.



sociedad española
para las ciencias
del animal de laboratorio

www.secal.es



Powering your research development



Profesionales al servicio de la investigación

Servicios integrales para Animalarios

Externalización de servicios de Animalarios

Formación de personal

Diseño de Instalaciones

Alquiler y gestión de Instalaciones

Consultoría y Asesoramiento



www.vivotecnia-ms.com

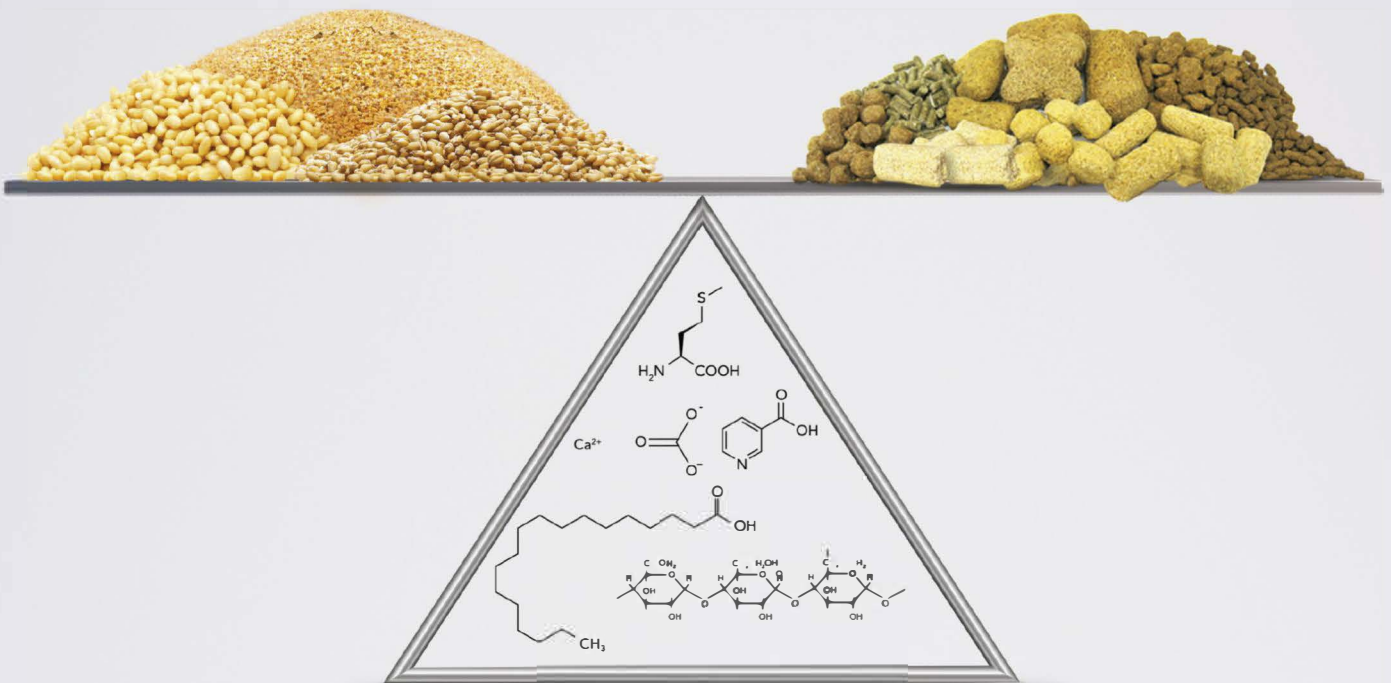


The Weight is Over.

No longer do you need to spend your time conditioning research models. There is now an immediate solution - Preconditioning Services from Charles River. Whether preparation for your study requires feeding special diets, aging of animals, phenotypic evaluations, or surgical manipulations, Charles River can provide you with animals preconditioned to your parameters and ready for use when they enter your facility.
For more information, please contact us at services@eu.crl.com

Teklad Global Diets®

Ingredient selection is key to reducing rather than introducing variation



+

Envigo Teklad's fixed formula diets contain the same ingredients, in the exact same quantities, in every batch of diet. This translates to more consistent, reliable and meaningful research results.

Request a consultation with our experienced nutritionists -
askanutritionist@envigo.com

+

+

+