

de Honduras, tres de México, tres de Perú y una de Uruguay.

### Cooperación internacional

Entre los problemas ambientales que demandan una acción internacional se han señalado los siguientes:

a) La protección de las fuentes hídricas compartidas internacionalmente, en particular, la cuenca del Río de la Plata, en Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay; la cuenca amazónica, en Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, y la cuenca Orinoco-Meta-Guayiare, en Colombia y Venezuela.

b) La protección de los recursos lacustres compartidos, como el lago Titicaca en Bolivia y Perú; el lago Nicaragua en Costa Rica y Nicaragua, y el sistema hídrico del lago Enriquillo y las presas haitianas limítrofes en Haití y República Dominicana.

c) La gestión de los mares y litorales compartidos, particularmente los de la cuenca del mar Caribe.

d) La protección y negociaciones interna-

cionales sobre gestión ambiental de ciertos espacios sometidos a intensa descarga de contaminantes, por ejemplo, entre Panamá, Colombia y Costa Rica, en relación con la contaminación concentrada en los accesos al Canal de Panamá; entre Cuba, Estados Unidos, Jamaica y México, en relación con la contaminación petrolera y petroquímica en el golfo de México; entre Venezuela, Colombia y las Antillas Holandesas, con respecto a la contaminación petroquímica en el golfo de Venezuela, y entre Venezuela y Trinidad y Tabago, en relación con los desechos contaminantes del enclave de Guayana, en el estuario del río Orinoco.

e) La protección de los recursos hidrobiológicos tributarios de masas o corrientes oceánicas homogéneas, como la corriente de Humboldt, en Chile, Ecuador y Perú.

f) Las negociaciones internacionales para la gestión ambiental de los espacios aéreos y orbitales.

g) La preservación de la integridad de la flora y la fauna de las provincias biogeográficas y de todos los biomas compartidos por varios países.

### \* SELECCION Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO EN PROGRAMAS DE SALUD<sup>1</sup>

Los animales de laboratorio son esenciales para la feliz ejecución de muchos programas de salud. Se utilizan en la preparación de productos biológicos, la prueba de medicamentos, procedimientos diagnósticos y la investigación. Pero se debe prestar atención especial a la selección, uso y cuidado de tales animales, a fin de

asegurar que los resultados obtenidos sean confiables y reproducibles.

La necesidad de un abastecimiento regular de animales apropiados para propósitos específicos, y de dotarlos de un medio ambiente adecuado para su cuidado y observación ha llevado al desarrollo de un campo de estudio conocido como la ciencia de los animales de laboratorio, y de una especialidad dentro de la medicina veterinaria que se ha denominado la medicina de animales de laboratorio. La

<sup>1</sup> J. R. Held. División de Servicios de Investigación, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD 20205, EUA. *Bull WHO* 59(4):513-518, 1982.

importancia de los animales de laboratorio es reconocida por la Organización Mundial de la Salud que, en cooperación con el Consejo Internacional de Ciencias de Animales de Laboratorio (ICLAS),<sup>2</sup> proporciona capacitación, información técnica y apoyo consultivo en este terreno a los Estados Miembros de la OMS. Recientemente, la OMS designó cuatro centros colaboradores para determinados animales de laboratorio,<sup>3</sup> a fin de complementar las actividades del ICLAS, y proporcionar animales genética y microbiológicamente caracterizados que se puedan usar como núcleos de cría en laboratorios de todo el mundo. Así se facilitará la utilización compartida de nuevos modelos de animales para el estudio de la enfermedad humana, lo cual constituye una contribución importante para el mejor uso de los animales de laboratorio.

## Antecedentes

El descubrimiento de que enfermedades tales como la tuberculosis y el carbunco son causadas por los mismos agentes tanto en el ser humano como en el ganado revitalizó los vínculos hace tiempo establecidos entre la medicina humana y la veterinaria. Esto, junto con la identificación de microorganismos como los agentes etiológicos de enfermedades infecciosas, y la aceptación subsecuente de la "teoría microbiana" de la enfermedad, asentó la base para el uso de animales experimentales en el estudio de enfermedades bacterianas humanas.

En 1889 se reconoció la importancia po-

tencial del ratón como sistema modelo para la investigación experimental al quedar establecido que los tumores malignos se podían transplantar con éxito a esta especie. Posteriormente, la genética proveyó un medio para uniformar estos animales a través de una endogamia intensiva, y los adelantos en la microbiología llevaron al desarrollo de una tecnología libre de microbios, que nos permite ahora preparar y preservar modelos con profundos defectos inmunológicos. Por tanto, los estudios de animales han sido importantes en el avance de las ciencias biomédicas y este progreso ha aportado, a su vez, beneficios directos para la salud animal, y se puede esperar que esta interacción continúe en el futuro.

## Modelos de animales para enfermedades humanas

La reciente investigación biomédica depende tanto de las enfermedades espontáneas como de las inducidas en el laboratorio en especies animales adecuadas. En algunos casos, los diferentes rasgos de una enfermedad no pueden ser reproducidos en su totalidad en un solo animal, y pueden ser necesarios varios sistemas modelo a fin de estudiar detalladamente todos los aspectos del proceso.<sup>4</sup>

Se está utilizando una gran variedad de modelos de animales en los esfuerzos tendientes a mejorar el control de enfermedades tales como la malaria, esquistosomiasis, tuberculosis, lepra y hepatitis. Ciertas malarías de aves, roedores y primates no humanos son modelos importantes para estudios de patogénesis, transmisión y quimioterapia de los procesos equivalentes en el ser humano. Los primates no huma-

<sup>2</sup> ICLAS es una organización técnica compuesta por representantes de más de 50 países. Hasta 1979 era conocida como el Comité Internacional para el Uso de Animales de Laboratorio.

<sup>3</sup> Los cuatro centros son: El Centro de Animales de Laboratorio del Consejo de Investigación Médica, Carshalton, Inglaterra; el Instituto Nacional de Salud, Tokio, Japón; los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, EUA y el Laboratorio de Modelos Biológicos Experimentales, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS.

<sup>4</sup> *Proceedings of a Symposium on Animal Models for Biomedical Research, Boston, 1968* Washington, D.C., National Academy of Sciences, 1969.

nos, particularmente los monos rhesus (*Macaca mulatta*) son esenciales para diferentes estudios inmunológicos, con los que se espera obtener una vacuna contra la malaria. Un avance particularmente importante sucedió en el decenio de 1960 a 1970, al comprobarse que ciertas especies de primates no humanos del Nuevo Mundo podían infectarse con parásitos de la malaria humana. El nictopiteco (*Aotus trivirgatus*) es ahora particularmente valioso para probar la farmacoresistencia de cepas de la malaria humana.

Los ratones, ratas polimásticas, hámsters, jerbos y primates no humanos se utilizan en estudios sobre la patogénesis e inmunología de infecciones por esquistosomas. Los estudios con estos animales son un factor importante en los intentos por controlar las esquistosomiasis.

El cobayo, que se ha utilizado tradicionalmente en estudios sobre tuberculosis, se emplea en investigaciones sobre los mecanismos de la protección que confiere la vacuna antituberculosa, con la esperanza de obtener mejores agentes inmunizadores. El mono rhesus es el modelo principal para el ensayo de agentes quimioterapéuticos anti-tuberculosos. Durante muchos años se ha buscado con empeño un modelo animal susceptible a la infección con *Mycobacterium leprae*. Se obtuvo cierto éxito al inocular a ratones en la almohadilla plantar pero más recientemente se ha encontrado que algunas especies de armadillos pueden ser infectadas en el laboratorio, y que a veces, padecen la infección natural. Esto ha ampliado considerablemente el alcance del estudio de la lepra.

Los primates no humanos han sido particularmente importantes en muchos estudios sobre la hepatitis vírica. Aunque durante mucho tiempo se ha sabido que por lo menos dos virus son responsables de esta enfermedad en el ser humano, fracasaron los primeros intentos de aislar los agentes. Sin embargo, en los años siguientes a 1960 se encontró que algunos casos de hepatitis

humana habían estado en contacto con chimpancés (*Pan troglodytes*), gorilas (*Gorilla gorilla*), el mono lanudo (*Lagothrix* spp.) y con simios de Célebes (*Macaca nigra*). Posteriormente, se ensayó la susceptibilidad de una amplia variedad de primates no humanos, y se encontró que los chimpancés eran susceptibles tanto a la hepatitis A como a la B, así como al más recientemente descrito agente(s) no-A no-B. Estos animales son particularmente valiosos para el estudio de esa enfermedad, pero su especie está en peligro y es difícil obtenerlos y cuidarlos adecuadamente. Por tanto, los chimpancés utilizados en estos estudios se suelen tomar de colonias que han sido establecidas específicamente para propósitos de crianza. Ya que la hepatitis no es mortal en estos animales, los sujetos de prueba pueden reintegrarse a la colonia una vez terminada la infección. Otro progreso importante en el estudio de la hepatitis fue el descubrimiento de que algunas especies del mono tití también pueden infectarse con el virus A de hepatitis. No sólo se utilizan estos animales para estudiar la enfermedad, sino que sus tejidos infectados son una fuente confiable de antígenos con fines diagnósticos e inmunológicos.

Los primates no humanos son especialmente apreciados en programas de salud por su cercana relación con el hombre, y son irremplazables en ciertos estudios. Tienen importancia vital para la preparación de una vacuna antipoliomielítica y han proporcionado importante información sobre muchos otros procesos, tales como la malaria, la fiebre amarilla, el sarampión, las enfermedades entéricas, la tuberculosis, los trastornos mentales y la oncogénesis vírica. Los adelantos posteriores en la ciencia biomédica dependerán de que se pueda seguir disponiendo de estos animales. Sin embargo, actualmente es difícil obtener muchas de estas especies debido a que sus poblaciones naturales están amenazadas con la destrucción de su hábitat a causa de

la explotación agrícola y de bosques, o de la urbanización en crecimiento.

Para conservar estas especies, algunos países de origen de primates han instituido medidas para limitar o prohibir su exportación. Esto ha sido compensado en parte por el establecimiento de colonias de crianza en varios países que necesitan primates. Por ejemplo, en Estados Unidos se crían para programas nacionales de investigación aproximadamente 6 000 monos rhesus, más un corto número de otras especies. Además, la Organización Panamericana de la Salud está ayudando a establecer programas de crianza y conservación en países de origen, lo cual beneficiará tanto a la comunidad de investigación biomédica como a los países de origen mismos. Basándose en el éxito de estos proyectos de la OPS, la OMS está explorando la posibilidad de establecer programas similares de conservación y manejo en Africa y Asia.

### **Normalización de animales de laboratorio**

Es preciso reconocer que el animal utilizado en un programa de investigación es una variable experimental y, como tal, debe ser caracterizada de la manera más completa posible.<sup>5</sup> Diversos factores externos pueden influir sobre el estado de animales bien caracterizados, que en otras circunstancias se podrían considerar sanos. Por ejemplo, factores ambientales tales como el tipo de jaula, la densidad de población, los métodos de cría, el manejo y la socialización deben controlarse cuidadosamente, a fin de obtener resultados reproducibles. Además, los efectos a largo plazo de la reproducción selectiva pueden modificar un linaje en particular o un acervo genético, afectando así el resultado del experimento. A más de esto, se

debe tomar en cuenta la tensión resultante del transporte de los animales. Aunque estos efectos pueden ser sutiles, ejerciendo influencia únicamente sobre parámetros tales como el recuento total de leucocitos o la actividad de la ACTH, es preciso tenerlos en cuenta.

### *Medio físico*

También se deberá prestar atención a las características básicas del ambiente general del animal, tomando en cuenta factores tales como los movimientos, las gamas de temperatura, la conveniencia del tamaño y diseño del cuarto, y el control sanitario.<sup>6</sup> Cualquier defecto en el diseño de la instalación puede invalidar los resultados de un programa de animales bien ejecutado desde otros puntos de vista. Por tanto, se debe prestar atención a todos los factores físicos y ambientales. Por ejemplo, se ha demostrado que el ruido en el cuarto del animal, incluido los ultrasonidos de equipos mecánicos, en frecuencias inaudibles para el hombre, puede causar estrés en animales susceptibles.

### *Nutrición*

Otra variable importante en el cuidado de animales es la nutrición. Es posible preparar dietas para satisfacer las necesidades alimenticias de varias especies, y tomar en cuenta la etapa del ciclo biológico en que se halle el animal. El uso de dietas específicamente formuladas da a los investigadores la oportunidad de evaluar el estado de nutrición general de una colonia de animales, y la flexibilidad para manipular los ingredientes y satisfacer los re-

<sup>5</sup> *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*. 5 ed. New York, Churchill Livingstone, 1976.

<sup>6</sup> Comité sobre cuidado y uso de animales de laboratorio, del Instituto de recursos de animales de laboratorio. *Guide for the care and use of laboratory animals*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1978.

quisitos específicos de cada proyecto de investigación.

En general, se deberán usar dietas estándar de formulaciones conocidas. El régimen alimenticio debe ser documentado en cada experimento, y también debe ser analizado para determinar los contaminantes químicos que puedan influir sobre los resultados. Como hay un abrumador número de posibles contaminantes, los investigadores deben evaluar la influencia que cada uno puede tener sobre el experimento y efectuar pruebas sobre los más importantes. En último término se habrá obtenido una mayor información sobre el significado de varios contaminantes y su control.

### *Microbiología*

El estado microbiológico de los animales puede también determinar el resultado de un experimento. Como las pruebas son cada vez más sensibles y complicadas, es conveniente usar animales de laboratorio de la mayor "limpieza" posible y determinar con precisión los agentes microbianos presentes. Es posible que sea necesario establecer laboratorios veterinarios de diagnóstico para ayudar a los investigadores en la vigilancia microbiológica, especialmente en casos donde los proyectos dependan del uso de animales sanos. Además, se debe mantener a estos animales en un ambiente sin gérmenes patógenos o indeseables que pudiesen interferir con el experimento.

### *Antecedentes genéticos*

Los antecedentes genéticos de los animales de laboratorio pueden afectar críticamente el resultado de un experimento. Por ejemplo, la Oficina de Productos Biológicos, de la Administración de Alimentos y Medicamentos, de Estados Unidos de América, al efectuar pruebas sobre

la vacuna antirrábica encontró que la sensibilidad de la prueba cambiaba enormemente cuando los ratones se obtenían de un productor diferente, aunque los animales perteneciesen a la misma raza. Es menester recordar que el origen de un animal modelo y el animal mismo pueden afectar directamente los resultados de la prueba.

Los Institutos Nacionales de Salud de EUA mantienen una reserva genética, con más de 150 linajes o razas definidos de roedores. Estos animales se ponen a la disposición de instituciones biomédicas en el mundo entero, para ser utilizados como núcleos de cría. Cualquier institución que proporciona animales de investigación para otras organizaciones debe interesarse particularmente en la integridad genética de esos animales. En los Institutos Nacionales de Salud se ha instituido un programa destinado a evitar la contaminación genética de un linaje por error humano o por mutación espontánea. Durante los últimos años, los genetistas de los institutos arriba mencionados han preparado perfiles genéticos individuales para cada linaje endogámico de ratón o rata producido. Cada linaje tiene características únicas que pueden ser detectadas por análisis cromosómico utilizando marcadores bioquímicos, inmunológicos y morfológicos. El perfil de cada animal puede entonces compararse con el perfil genético del linaje y con las variaciones detectadas.

La obtención de animales genéticamente definidos ha permitido perfeccionar dos aspectos primordiales de las pruebas dosis-respuestas: a) el uso de animales genéticamente idénticos garantiza una respuesta uniforme a cualquier tipo de estímulo de prueba; y b) se puede seleccionar un grupo de animales que dé una respuesta máxima a un medicamento en particular. Por ejemplo, los genetistas de los Institutos Nacionales de Salud están trabajando en colaboración estrecha con los investigadores de la Oficina de Productos Biológicos de la Administración de Alimentos y Medica-

mentos, para la obtención de un sistema de prueba de la tos ferina, con linajes endogámicos de ratones especialmente seleccionados para una mayor sensibilidad a las pruebas.

### Consideraciones éticas

Finalmente, las responsabilidades éticas y jurídicas interesan a todos aquellos que proporcionan y utilizan animales para las investigaciones. Los problemas éticos que plantea el uso de animales no son nada nuevos, pero se han agravado en los últimos años, e incluso hay quienes prohibirían totalmente el uso de animales para fines biomédicos. Es este un asunto que suscita intensas emociones, pero debe advertirse que la adopción de restricciones aún más severas sobre el uso de animales de experimentación tendría graves consecuencias para la investigación. Por razones tanto éticas como económicas, la comunidad biomédica está buscando posibilidades distintas de la experimentación con animales. La Organización Mundial de la Salud apoya las investigaciones destinadas a encontrar procedimientos que permitan prescindir de animales en la experimentación. Las técnicas de cultivo celular constituyen un paso importante en esa dirección. Este fue el tema de un simposio especial organizado por el centro colaborador de la OMS para el acopio y evaluación de datos sobre virología comparada, que se reunió en Munich, República Federal de Alemania en 1976.<sup>7</sup>

Sin embargo, los procedimientos que pueden sustituir a las pruebas en el animal

intacto son escasos y, en la actualidad, sólo pueden servir para proporcionar información complementaria. La noción de que todos, o la mayoría, de los animales experimentales sufren terriblemente, es una flagrante equivocación, pues nadie tiene más interés que el propio investigador en disponer de animales bien cuidados. Sin embargo, es preciso reconocer que en ningún momento deben descuidarse las cuestiones de la conservación y ética, que se han de tratar no sólo entre los científicos sino también a través del diálogo con organizaciones interesadas por estos temas.

Es posible que en el futuro cercano se promulguen nuevas leyes y se adopten acuerdos internacionales sobre el uso de animales. Lo que suceda en cada país puede tener un impacto en los otros, especialmente en estos tiempos de intenso comercio internacional. Esto se ha comprobado plenamente en el caso del Reglamento sobre Prácticas Correctas de Laboratorio adoptado por la Administración de Alimentos y Medicamentos, EUA, que tanto ha influido en la industria farmacéutica de otros países. Es de prever que el Consejo de Europa prepare una convención sobre el uso de animales vivos para fines experimentales, cuyos resultados también pueden afectar a países ajenos a ese Organismo. La Convención sobre el Comercio Internacional de Especies en Peligro ya redujo el número de ciertas especies de primates disponibles para los programas biomédicos.

Al irse complicando cada vez más la investigación biomédica, es más difícil conseguir un abastecimiento de animales de laboratorio saludables y bien caracterizados. La Organización Mundial de la Salud y el Consejo Internacional de Ciencias de Animales de Laboratorio tienen una función importante en la ayuda a varias organizaciones del mundo entero para que mejoren sus programas en este terreno.

<sup>7</sup> *International Symposium on Experimental Animals and in vitro Systems in Medical Microbiology, Munich, September 1976*, editado por el Centro colaborador de la OMS para el acopio y evaluación de datos sobre virología comparada, Munich, RFA.