



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Observatori de  
Bioètica i Dret  
Universitat de Barcelona



## Revista de Bioética y Derecho

### Perspectivas Bioéticas

www.bioeticayderecho.ub.edu – ISSN 1886 –5887

#### ARTÍCULO

**Una referència valuosa per a l'ús responsable dels animals en la recerca científica: el document guia “Principis rectors internacionals per a la recerca biomèdica amb animals CIOMS-ICLAS”**

**A valuable reference for the responsible use of animals in scientific research: “International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals CIOMS-ICLAS”**

**Una referencia valiosa para el uso responsable de los animales en la investigación científica: el documento guía “Principios rectores internacionales para la investigación biomédica con animales CIOMS-ICLAS”**

**MARCELA REBUELTO \***

\* Marcela Rebuelto. Médica veterinaria. Doctora de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).  
Email: marcelarebuelto@gmail.com



## Resum

L'ús d'animals en activitats científiques i educatives és un tema de debat en la societat i, en l'actualitat, les implicacions ètiques d'aquestes activitats s'avaluen abans de dur-les a terme. El propòsit d'aquest article és analitzar les *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals* desenvolupades pel Consell d'Organitzacions Internacionals de Ciències Mèdiques i el Consell Internacional per a la Ciència dels Animals de Laboratori, sobre els criteris establerts com a necessaris per a determinar l'ús responsable dels animals amb l'objectiu d'harmonitzar normatives. El document pren la declaració anterior de les Tres Erres (reemplaçament, reducció, refinament) de Russell i Burch i agrega nous requisits. Així, la justificació, el valor científic dels estudis, les formes de refinament com a punts finals humanitaris, el benestar animal o l'anàlisi dels danys i beneficis, d'una banda; i actituds com la responsabilitat, el respecte o la integritat científica, d'altra, esdevenen condicions necessàries, atenent a les preocupacions ètiques de la societat. Les institucions juguen un paper important en la capacitat i supervisió dels científics i en el desenvolupament d'una cultura de cura. Aquest document proporciona guies clares i constitueix una referència valuosa, en un context on manca normativa oficial sobre la protecció dels animals utilitzats en activitats científiques.

**Paraules clau:** ètica animal; recerca biomèdica amb animals; recerca responsable; Tres Erres, principis ètics.

## Abstract

The use of animals in scientific and educational activities is a subject of debate in society, and at present, these activities are evaluated in their ethical aspect before starting. The purpose of this article was to analyse the *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*, developed by the Council for International Organizations of Medical Sciences and the International Council for Laboratory Animal Science, on the criteria set as necessary to determine the responsible use of animals, aiming to harmonize regulations. The document takes the former Russell and Burch's statement of the Three Rs (replacement, reduction, refinement), and adds new requirements. Thus, justification, scientific worth of the studies, ways of refinement as humane endpoints, animal welfare, harm-benefit analysis and traits as responsibility, respect and scientific integrity arise as necessary conditions; ethical concerns of society are also considered. Institutions play a major role in the proficiency and supervision of scientists, and in developing a culture of care. This document provides clear guidelines and constitutes a valuable reference when directives on the protection of animals used in scientific activities are lacking.

**Keywords:** Animal ethics; biomedical research with animals; responsible research; The Three Rs, ethical principles.

## Resumen

El uso de animales en actividades científicas y educativas es un tema de debate en la sociedad, y en la actualidad, estas actividades se evalúan en sus aspectos éticos antes de comenzar. El propósito de este artículo es analizar las *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals* desarrollados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas y el Consejo Internacional para la Ciencia de los Animales de Laboratorio, sobre los criterios establecidos como necesarios para determinar el uso responsable de los animales, con el objetivo de armonizar normativas. El documento toma la declaración anterior de las Tres Erres (reemplazo, reducción, refinamiento) de Russell y Burch, y agrega nuevos requisitos. Así, la justificación, el valor científico de los estudios, formas de refinamiento como puntos finales humanitarios, el bienestar animal, el análisis daño-beneficio y actitudes como responsabilidad, respeto e integridad científica, surgen como condiciones necesarias, y se tienen en cuenta las preocupaciones éticas de la sociedad. Las instituciones juegan un papel importante en la capacitación y supervisión de los científicos y en el desarrollo de una cultura de cuidado. Este documento proporciona guías claras y constituye una referencia valiosa cuando se carece de normativas oficiales sobre la protección de los animales utilizados en actividades científicas..

**Palabras clave:** ética animal; investigación biomédica con animales; investigación responsable; Tres Erres, principios éticos.

## 1. Introducción

Mucho es lo que se ha escrito sobre el estatus moral de los animales desde la aparición de dos libros que se constituyeron en fundamentales impulsores del debate y formación de la opinión pública sobre este tema, como fueron *Animal Machines* (1964), de Ruth Harrison, enfocado en las condiciones de los animales criados en sistemas de producción intensiva; y *Animal Liberation. A New Ethics for Our Treatment of Animals*, de Peter Singer (1975), en el cual se argumenta en contra del uso de animales como alimento y objetos de experimentación científica. En este último campo, actualmente las críticas se manifiestan con serios cuestionamientos a su validez y utilidad para la salud de los seres humanos (Bersten *et al.*, 2021; Greek *et al.*, 2012; Green, 2015; van der Worp *et al.*, 2010) y a su visión especista o antropocentrista con la consecuente falta de valoración moral del animal sintiente (Francione, 2010; Regan, 1986; Singer, 1999).

En la actualidad, las investigaciones con animales son evaluadas para su aprobación en sus aspecto éticos antes de iniciarse. Este requerimiento es resultado de directivas o guías obligatorias, como sucede en la Unión Europea<sup>1</sup>; Estados Unidos<sup>2</sup> y Canadá<sup>3</sup>; o de la voluntad de la comunidad científica, como sucede en la República Argentina, en donde la carencia hasta la fecha de legislación *ad hoc* ha llevado a que numerosas instituciones que realizan investigación y docencia utilizando animales hayan establecido espontáneamente un Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL). Entre otras funciones, el CICUAL evalúa los protocolos de investigación y docencia que utilizan animales, con el fin de que se realicen en el marco de las normas éticas internacionales, y expresa su dictamen mediante la aprobación, solicitud de modificación o rechazo de la actividad propuesta. El fundamento para este tipo de evaluación es la aceptación de que los animales tienen estatus moral, reconociendo así que nosotros, como agentes morales, podemos actuar "mal" o "bien" hacia ellos (independientemente de la razón que se considere para otorgarles este estatus). Corresponderían así estas reflexiones a un campo de la ética aplicada, la bioética, definida recientemente por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) como "el análisis de las

---

1 Diario Oficial de la Unión Europea. (2010). Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, L276, año 53, 20/octubre/2010, [En línea] Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2010/276/L00033-00079.pdf> [Consulta: 15 de noviembre de 2021].

2 National Research Council (US) (2011). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (8th ed.). [En línea] Disponible en: <https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf> [Consulta: 15 de noviembre de 2021].

3 Canadian Council on Animal Care (1989). Ethics of Animal Investigation. Ottawa ON: CCAC. [En línea] Disponible en: [https://ccac.ca/Documents/Standards/Policies/Ethics\\_of\\_animal\\_investigation.pdf](https://ccac.ca/Documents/Standards/Policies/Ethics_of_animal_investigation.pdf) [Consulta: 15 de noviembre de 2021].

cuestiones éticas planteadas por las ciencias de la vida, la tecnología y sus aplicaciones, la medicina y las políticas de la salud" (UNESCO, 2015).

Si bien hay diferencias entre países sobre la existencia de normativa referente a los animales destinados a la experimentación, hay un acuerdo común para el accionar de los comités responsables de las evaluaciones de su cuidado y uso: la aceptación del principio de las Tres Erres postulado en 1959 por W.S.M. Russell y R.L. Burch, y desarrollado con el objetivo de disminuir el sufrimiento total infligido a los animales durante la experimentación científica.

En 1985, el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés), en forma similar a lo acordado para la protección de los seres humanos<sup>4</sup> estableció pautas para la protección de los animales utilizados en experimentación<sup>5</sup>. Como consecuencia de los nuevos avances tecnológicos y el gran desarrollo de la investigación biomédica, CIOMS actualizó dicha publicación en colaboración con el Consejo Internacional para la Ciencia de Animales de Laboratorio (ICLAS, por sus siglas en inglés), promulgando en 2012 las *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*, o *Guiding Principles* (que continuaré citando como Principios Rectores), sin traducción oficial aún al español (CIOMS-ICLAS, 2012). Este documento debería constituir una importante referencia para los investigadores, instituciones y comités responsables de evaluar proyectos de investigación y de docencia con animales, ya que si bien incluye el principio de las Tres Erres, añade conceptos importantes que pueden ser fundamentales para la implementación apropiada de estas actividades. El objetivo de este artículo es hacer un análisis sobre el documento *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*, comentando los criterios expuestos como necesarios para el uso responsable de los animales (que limita a vertebrados) en las actividades científicas y educativas.

## 2. El principio de las Tres Erres de Russell y Burch

El principio de las Tres Erres fue desarrollado por William S.M. Russell y Rex L. Burch en su libro *The Principles of Humane Experimental Technique* (Russell y Burch, 1959a), resultado de sus

---

4 Me refiero al documento "Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos", publicado en 1982; la versión vigente se titula "Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos", se escribió en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, su versión original en inglés fue publicada en 2016 y la traducción al español es de 2017.

5 Me refiero al documento *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals* (1985).

investigaciones para cumplir con la misión de "identificar técnicas de investigación que redujesen la suma total de dolor y miedo que el ser humano inflige a los animales" (Russell y Burch, 1959b).

En su versión original, Russel y Burch expresaron los tres principios de la siguiente manera (Russell y Burch, 1959c):

- ◆ *Reemplazo*: cualquier método científico que emplea material no sintiente que puede, en la experimentación, reemplazar a los métodos que utilizan vertebrados vivos conscientes.
- ◆ *Reducción*: reducción en los números de animales usados para obtener información de una cierta cantidad y precisión.
- ◆ *Refinamiento*: reducir a un mínimo absoluto la cantidad de sufrimiento impuesta a aquellos animales que todavía se utilizan.

Desde entonces, debido a la aceptación y difusión que han tenido en la comunidad científica a partir de la década del 70, sumado a los grandes adelantos en el conocimiento científico y tecnológico, han surgido modificaciones en su redacción que los mejoraron o ampliaron, obteniéndose versiones ligeramente diferentes a las originales, que mantienen, sin embargo, el espíritu propuesto por ellos (Tannenbaum y Bennett, 2015).

El reemplazo reviste en la actualidad una gran importancia, y se complementa con el desarrollo y validación de nuevas metodologías referidas en general como métodos alternativos, que proveen la información que se hubiese obtenido con el uso de animales sintientes. En su versión original, se trataba de utilizar material no sintiente como sustituto para cumplir con el objetivo de disminuir o anular el sufrimiento de los animales; y el reemplazo absoluto, era el ideal, porque abolía el uso de animales vertebrados<sup>6</sup>. La sintiencia constituía la condición a considerar para el reemplazo, y el objetivo era eliminar el sufrimiento, no anular el uso de animales con fines científicos. Recientemente se ha interpretado el reemplazo como el uso de métodos que "directamente reemplacen o eviten el uso de animales en experimentos"<sup>7</sup>. Pese a esta definición, que implicaría como objetivo el no usar animales, se contempla un reemplazo total, que propone líneas celulares, voluntarios humanos y modelos matemáticos *in silico*; y un reemplazo parcial, que incluiría el uso de animales sin capacidad de sufrir, como algunos invertebrados (*Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*), así como el uso de células o tejidos obtenidos de animales muertos o a los cuales se mató exclusivamente para este fin. Un ejemplo de la importancia de los

---

6 En 1959 no se tenía aún el conocimiento sobre la capacidad de sintiencia en animales invertebrados.

7 National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. The 3Rs. <https://www.nc3rs.org.uk/the-3rs> [Consulta: 15 de noviembre de 2021].

métodos alternativos se dio durante la reciente pandemia de COVID-19, ya que se desarrollaron para la investigación de las potenciales vacunas no solo para evitar el uso de animales, sino también por razones de tipo económico, o para disminuir la duración de la investigación (Busquet *et al.*, 2020).

En cuanto al principio de reducción, actualmente puede implicar distintas estrategias. Si bien la definición original no es clara, ya que exige la obtención de información "de una cierta cantidad y precisión", Russell y Burch indican la importancia de la estadística para determinar el número suficiente de animales que sean necesarios para asegurar experimentos que produzcan resultados científicamente válidos, usando un tamaño muestral ni en exceso ni en defecto. Actualmente se amplió este concepto, incluyendo el maximizar la información obtenida por animal (sin dejar de lado la consideración del grado de sufrimiento que se inflige por este diseño) y el compartir la información y los recursos de investigación. Se podría añadir, también, el planeamiento adecuado de los procedimientos previos a su iniciación, como se ha delineado en las guías PREPARE (Smith, 2020), la publicación de resultados negativos, y la publicación completa de las investigaciones, siguiendo las recomendaciones de diversas guías como HARRP (Osborne *et al.*, 2018) o ARRIVE (Percie du Sert *et al.*, 2020), para facilitar la reproducibilidad y disminuir el número de estudios realizados.

En cuanto al principio de refinamiento, desde su definición inicial se han hecho numerosos avances, como el desarrollo e implementación de nuevos modos de anestesia, analgesia y técnicas quirúrgicas; el uso de imágenes y otras técnicas no invasivas; la habituación de los animales al trato y manipulación cuidadosos por parte de los técnicos, y el establecimiento de puntos finales humanitarios y métodos de eutanasia. Actualmente este principio ha sido objeto de una ampliación, al no limitarlo al sufrimiento desarrollado por los procedimientos experimentales, sino aplicarlo a todos los aspectos de la vida del animal, incluyendo su alojamiento y manejo. Los avances científicos ya han demostrado la capacidad de los animales de experimentar emociones positivas (Boissy *et al.*, 2007; Hinchcliffe *et al.*, 2020) además de las negativas, sumado a la necesidad de expresión de los comportamientos naturales especie-específicos para tener un buen bienestar (Mellor *et al.*, 2020). Se ha incluido dentro de las estrategias del refinamiento así reformulado el uso de métodos de enriquecimiento para mejorar el bienestar de los animales, ya que al permitirles cumplir con necesidades básicas de comportamiento se generan estados emocionales positivos (Bayne, 2018).

### 3. Pautas para la investigación biomédica cuando se utilizan animales postuladas en los Principios Rectores

En los Principios Rectores, el uso de animales en la investigación biomédica es considerado un privilegio que conlleva obligaciones morales y responsabilidades para las instituciones e investigadores, que han de ser responsables y actuar según el más alto estándar de integridad científica. El documento desarrolla sus criterios de uso responsable en diez puntos, que denomina principios. En el enunciado de estos principios no define qué entiende por "animal", sin embargo, cuando los presenta indica que están destinados a guiar el uso responsable de animales vertebrados. Dada la fecha de promulgación, llama la atención la ausencia de referencia a invertebrados como los cefalópodos, para los cuales ya se han demostrado características como sintiencia y capacidades cognitivas, que los hacen merecedores de la misma protección que los animales vertebrados<sup>8</sup>.

#### 3.1 Justificación

En cuanto a la pregunta clásica sobre si es o no correcto que el ser humano utilice animales en la investigación biomédica para su propio beneficio, teniendo en cuenta que en este proceso le ocasiona sufrimientos (en mayor o menor grado) y generalmente muerte, la postura de los Principios Rectores es clara: en su Principio 1 (P1) no solo lo considera aceptable, sino que asigna a los animales "un rol vital" en las actividades científicas. Sin embargo, esta aceptación no es ilimitada, sino que se postulan ciertas condiciones que se desarrollan en el documento. En este P1 se definen las tres áreas en las que el avance del conocimiento científico es importante: la salud y el bienestar de los seres humanos y animales; la conservación del ambiente y el beneficio de la sociedad. Estos tres puntos enmarcarán los beneficios a obtener si se quiere justificar una investigación.

Los Principios Rectores establecen en forma bien clara que los animales deberían ser usados solo cuando fuesen necesarios y solo cuando su uso esté justificado científica y éticamente (P3). Sólo si son necesarios, nos remite al reemplazo de Russell y Burch; si los resultados se pueden obtener por otro medio que no implique el uso de animales sintientes, entonces carece de justificación ética. La segunda condición, la necesidad de que tenga justificación científica además de la ética, es importante, ya que vincula estrechamente ambos aspectos científico y ético, y valora a ambos. Los Principios Rectores reiteran la necesidad de validez científica, cuando expresan que

---

<sup>8</sup> La Directiva UE 2010/63/UE aplica a cefalópodos vivos.

“se deben seleccionar animales que sean adecuados para los objetivos de la actividad, a fin de asegurar su validez científica y reproducibilidad” (P4). Resultados científicamente válidos surgen de proyectos que garanticen las “3Vs” del estudio: validez interna, validez externa y, cuando se trate de modelos animales, validez de constructo (Würbel, 2017). La validez científica del experimento será fundamental en el análisis daño/beneficio (Eggel y Würbel, 2021), y ha sido considerada como uno de los factores causales de falta de traslación y reproducibilidad de resultados (van der Worp *et al.*, 2010).

Se podría identificar así un principio de justificación implícito en P1, P3 y P4 que, a mi juicio, sería el primero a observar en una evaluación ética, aún antes de la consideración de la aplicación de las Tres Erres. Este principio es necesario pero no suficiente, se deben cumplir otros criterios, descriptos posteriormente en el documento.

### 3.2 Las Tres Erres

El P3 indica que se deberían incorporar las Tres Erres al diseño y a la conducción de actividades, tanto científicas como educacionales (P3). Se interpreta aquí el reemplazo como la sustitución de animales vivos por métodos alternativos que no usan animales: modelos matemáticos, simulaciones mediante computadoras, sistemas biológicos *in vitro*. La importancia del cumplimiento de este principio ha generado numerosa información fácilmente accesible<sup>9</sup>. Es así ineludible que el investigador cumpla con la obligación de reemplazo, que será aplicable o no, dependiendo de la pregunta de investigación a responder y de la disponibilidad de un método apropiado y validado para obtener la respuesta buscada. Los Principios Rectores consideran que el minimizar el estrés, distrés, dolor o disconfort de los animales es un imperativo moral, que se cumple mediante el *refinamiento* y sus distintas estrategias, como la aplicación cuando corresponda de sedantes, analgésicos o anestésicos, técnicas quirúrgicas depuradas y cuidados post operatorios según las prácticas veterinarias vigentes (P7). En el P8 se enfatiza la necesidad de establecer, antes de iniciar la experimentación, un punto final humanitario, distinto al punto final experimental. El concepto de punto final humanitario pone límite al sufrimiento que se puede producir a un animal con fines científicos, y deja en claro que no todo objetivo justifica todo dolor o sufrimiento emocional. Estos límites están expresados mediante intervenciones como el retiro

---

9 EURL-ECVAM. Finding information on alternative methods. 2020 <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/knowledge-sharing-3rs/finding-information/alternative-methods>; Fund for the replacement of animals in Medical Experimentas (FRAME). <https://frame.org.uk/>; Norecopa. Alternatives to animal research and testing. <https://norecopa.no/alternatives/alternatives-to-animal-research-and-testing> [consultados 19 de noviembre 2021].



del animal del estudio; la administración de anestésicos, analgésicos (cuando corresponda), o la muerte anticipada. Existen guías que determinan estas intervenciones para aquellas investigaciones durante las cuales es posible ocasionar malestar o dolor severo en los animales, algunas específicas de ciertos estudios, como los modelos de cáncer (Workman *et al.*, 2010) o de enfermedades cardiovasculares (Herrmann y Flecknell, 2018), y otras más generales (Morton, 2000; Talbot *et al.*, 2020), e incluso sitios webs sectoriales e institucionales<sup>10</sup> que constituyen referencias valiosas. En cuanto a la eutanasia, el P8 exige que sea realizada mediante un procedimiento adecuado según la especie y la condición del animal, muchos investigadores y comités evaluadores toman como ejemplo los propuestos por la *American Veterinary Medical Association* en su guía<sup>11</sup>. La implementación de los procedimientos de eutanasia puede tener importantes repercusiones emocionales en aquellos encargados de llevar a cabo esta tarea (Bennett y Rohlf, 2005; LaFollette *et al.*, 2020).

El otro aspecto que las pautas incorporan al concepto de refinamiento definido por Russell y Burch es la obligación, a la cual también califican de moral, de tener en cuenta el bienestar de los animales a lo largo de toda su vida, es decir, desde su adquisición o cría, su alojamiento, considerando un ambiente adecuado para las necesidades de la especie, las prácticas de manejo, y la atención de la salud a cargo de un veterinario (P5, P6). Se pone así en evidencia la preocupación por los niveles de bienestar del animal durante toda su vida, no sólo durante el tiempo en el cual está involucrado en una investigación, y no solo para evitar el dolor, sino aumentando su bienestar, por ejemplo, mediante medidas de enriquecimiento. Este compromiso con el bienestar es parte fundamental de la cultura del cuidado exigida a las instituciones.

Los principios (P1, P10) indican la necesidad de realizar una evaluación daño/beneficio aceptable, esto es, que el beneficio esperado supere los daños infligidos (y potenciales) a los animales. Esta es una recomendación compleja, que presenta dificultades para llevarla a la práctica, y que comprende tres fases: el cálculo del beneficio, del daño, y el sopesar ambos. El beneficio que puede proveer una investigación resulta siempre difícil de asegurar y de evaluar por las características propias de las investigaciones: se hacen justamente para probar algo de lo cual no se tiene certeza, por ello, los beneficios, al menos en parte, tienen que considerarse potenciales. Para su determinación se pueden tomar dos instancias: una es la de la consideración de los

---

10 <https://www.nc3rs.org.uk/humane-endpoints>; <https://www.humane-endpoints.info/en>  
<https://norecopa.no/more-resources/humane-endpoints>, [consultados 19 de noviembre de 2021].

11 AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition  
<https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020-Euthanasia-Final-1-17-20.pdf> [consultado 19 de enero de 2022].

beneficios potenciales, y su valor social y científico; y la otra es la probabilidad de obtenerlos. El cálculo de los beneficios potenciales resulta más sencillo para las investigaciones aplicadas o traslacionales, en las cuales surge directamente de los resultados obtenidos, por ejemplo, se descubren nuevas drogas o blancos terapéuticos, o se avanza en cierta información que será de utilidad en la preservación de alguna especie amenazada. Es más difícil para los proyectos de investigación básica que producen avances en el conocimiento que probablemente demorarán en aplicarse como beneficio para los seres humanos, animales o ambiente. La segunda instancia refiere a la probabilidad del cumplimiento de los objetivos, que aumenta cuando se programa una investigación con conocimientos sólidos y actualizados, se tienen asegurados la infraestructura y el financiamiento necesarios, y se posee el grado de competencia y entrenamiento que permite realizar adecuadamente los procedimientos planteados.

En cuanto al daño, los Principios Rectores lo describen como "el potencial dolor y/o distrés experimentado por el animal" (P10). Actualmente se considera necesario incluir el daño causado por dos fuentes distintas: el relacionado al proyecto en sí, dado por los procedimientos de la actividad científica (como puede ser el dolor ocasionado por una cirugía) y el causado por la situación de manejo en la cual se encuentra el animal, que compromete su bienestar durante toda la vida (el estrés sufrido durante el transporte, o el sufrimiento por estar aislado de congéneres en una especie gregaria). Un tercer aspecto para incluir en el concepto de daño es el de efectos acumulativos, que surge del reconocimiento de que ciertas experiencias pueden afectar la percepción de las siguientes, pudiendo producir habituación (se perciben de manera más atenuada) o sensibilización (se perciben de manera potenciada). Si bien se añade complejidad al cálculo de los daños, se lo hace más real, ya que los eventos en la vida del animal no constituyen hechos aislados, sino que se van concatenando. En el análisis daño/beneficio, la exactitud de la predicción del daño dependerá del conocimiento que se tenga de los procedimientos a realizar y su grado de refinamiento, y del conocimiento de la especie utilizada, sus respuestas al estrés o al dolor y sus necesidades específicas. Se han desarrollado escalas de dolor que facilitan esta evaluación, al indicar los síntomas a observar y otorgarles un orden de intensidad. Estas escalas son de notable ayuda en el caso de especies presa, como los roedores utilizados en la gran mayoría de las investigaciones biomédicas (*Mus musculus* y *Rattus norvegicus domestica*)<sup>12</sup>, cuyo

---

12 Según el informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo-Informe de 2019 sobre las estadísticas relativas al uso de animales con fines científicos en los Estados miembros de la Unión Europea en 2015-2017 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0016&from=EN>) el número de animales utilizados con fines de investigación y ensayo durante el año 2017 fue de 9388162, representando los ratones el 61% y las ratas el 12% del total. En forma similar, el Informe Anual realizado por el Canadian Council of Animal Care (<https://ccac.ca/Documents/AUD/2019-Animal-Data-Report.pdf>), Canadá, registró durante 2019 el uso de 4562522 animales en investigación, de los cuales el 30,5 % fueron ratones.

comportamiento natural es ocultar la expresión de dolor o enfermedad (Langford *et al.*, 2010; Sotocina *et al.*, 2011; Whittaker *et al.*, 2016)<sup>13</sup>. La tercera y última fase en el análisis de daños y beneficios consiste en comprobar si se encuentran en una proporción aceptable. Esto exige otorgar valor y peso a situaciones disímiles, sobre todo en el caso particular de los estudios traslacionales, cuando comparamos beneficios en el ser humano *versus* daño en animales; dificultad que es menor cuando investigamos en individuos de la especie que eventualmente se beneficiará. La aplicación del análisis es realmente compleja, ya que no se puede llevar a cabo como un proceso de suma y resta, o de otorgamientos de puntajes o escalas; se han publicado artículos (Brønstad *et al.*, 2016; Graham y Prescott, 2015; Laber *et al.*, 2016) y guías<sup>14</sup> que constituyen excelentes referencias para su realización. Para dar cumplimiento a este requerimiento, es obligación del investigador maximizar el beneficio y minimizar los daños al animal.

En un reciente artículo en el cual postulan un nuevo marco de referencia para los trabajos con animales, DeGrazia y Beauchamp (2019) definen dos pasos en el procedimiento de análisis costo/beneficio de los trabajos de investigación. Un primer paso evalúa el costo y el beneficio para los seres humanos, sin considerar a los animales involucrados, y lo enmarca en un principio que denomina *Principio de beneficio neto esperado*. Según este enfoque, los costos para los seres humanos se calcularían incluyendo el financiero, y los posibles riesgos para los seres humanos por escasa o equivocada traslación de los resultados obtenidos con los modelos animales; y el beneficio estaría determinado en función de la magnitud del beneficio para la sociedad obtenido (si así ocurre), y la probabilidad de lograrlo. El segundo paso incluye a los animales, y lo denominan *Principio de valor suficiente para justificar el daño*; e implica la necesidad de que el beneficio de un estudio debe ser lo suficientemente valioso como para justificar el daño que se espera se produzca en los animales, requerimiento ya expresado en los Principios Rectores (P10). La propuesta de DeGrazia y Beauchamp ha sido cuestionada<sup>15</sup>, y en cuanto al tema específico de

---

13 Un tema desafiante constituye la cada vez más frecuente investigación con peces, muy especialmente el pez cebra (*Danio rerio*).

14 Review of harm-benefit analysis in the use of animals in research (2018) [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/675002/Review\\_of\\_harm\\_benefit\\_analysis\\_in\\_use\\_of\\_animals\\_18Jan18.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/675002/Review_of_harm_benefit_analysis_in_use_of_animals_18Jan18.pdf) [consultado 19 de noviembre 2021]; Autoridades nacionales competentes para la aplicación de la Directiva 2010/63/UE, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. Documento de trabajo sobre la evaluación de los proyectos y la evaluación retrospectiva (2013). [consultado 19 de enero 2022] [https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pdf/guidance/project\\_evaluation/es.pdf](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/project_evaluation/es.pdf).

15 Taking aim at the 3Rs. <https://www.nc3rs.org.uk/news/taking-aim-3rs> [consultado 19 de noviembre 2021].

análisis daño (costo)/beneficio, la metodología no se ajusta a lo propuesto en estos Principios Rectores, agregando a mi juicio más incertidumbre y dificultad a un cálculo de por sí complejo.

### 3.3 Responsabilidad, respeto, integridad científica

De la lectura de los Principios Rectores se desprenden tres características necesarias para el actuar del investigador: respeto, responsabilidad e integridad científica (P2), que en cierto modo comparten campos de aplicación. Las tres características están interconectadas en todas las etapas de una investigación, ya que un investigador que respete a sus animales actuará con responsabilidad y con integridad científica a lo largo de todo el proceso. El trabajar con animales vivos, sintientes, vulnerables, totalmente dependientes de la voluntad del investigador, lo compromete a una conducta respetuosa que incluye la responsabilidad de su bienestar y el accionar en forma íntegra, desde el planteamiento de la pregunta de investigación hasta la difusión de sus resultados. Este sentido de respeto debe formar parte del *ethos* de todo investigador que utilice animales, se expresa de diferentes maneras, y se debe mantener durante el planeamiento, la ejecución y la difusión de la investigación.

Un investigador respetuoso de su animal de experimentación es y se siente responsable de todo lo que lo afecta durante la investigación; y es consciente de que debe dar cuenta de sus decisiones, acciones y correspondientes consecuencias, no solo frente a los comités de ética o CICUALes, sino también frente a su institución, a la comunidad científica y a la sociedad. Debe conocer y tener en cuenta las condiciones específicas de especie que son componentes fundamentales del bienestar de sus animales (Mellor *et al.*, 2020), debe dedicar tiempo y esfuerzo al diseño de su proyecto de investigación, para que satisfaga los requerimientos de excelencia científica, debe elegir objetivos orientados a resolver problemas con valor social que lo justifiquen, así como contar con los recursos necesarios para la ejecución de su proyecto. La adecuada capacitación y experiencia del investigador para realizar los procedimientos y para la aplicación del principio de refinamiento (P9) son componentes esenciales del concepto de integridad científica, ya que no se debe proyectar utilizar animales si no se está capacitado para hacerlo o para interpretar correctamente los resultados obtenidos. Casado *et al.* (2016) definen etimológicamente integridad como "la idea de totalidad incorrupta, que incluye los hechos y valores a los que aplica", e indican que, en el ámbito de la investigación científica, se definen más comúnmente y con detalle las situaciones que implican una transgresión a dicha integridad, que al concepto de integridad mismo. En la actividad científica, la integridad se referiría al cumplimiento de determinadas pautas de buenas prácticas a seguir, que implicaría, entre otras, la honestidad, la imparcialidad, la independencia y la transparencia de los investigadores. La integridad científica tiene un papel relevante en el fundamental proceso de la difusión de los

resultados obtenidos y se cumple mediante la publicación o presentación de los datos en forma completa, honesta, imparcial y exacta, como lo estipulado por las normas ARRIVE y HARRP; para cumplir con sus fines de permitir la reproducibilidad y aportar información de manera tal que los resultados puedan ser interpretados, debatidos, aceptados o rechazados por la comunidad científica, cumpliendo así con el debido proceso para el verdadero avance del conocimiento. Actualmente hay cada vez más casos de compromiso a la integridad en publicaciones científicas, evidente en el creciente número de retracciones<sup>16</sup>, y se rechazan fuertemente las malas conductas como falsificación y fabricación de datos y plagio (Bülow y Helgesson, 2019), entre otras, que han socavado la confianza en las publicaciones. El sesgo de publicación y las publicaciones incompletas han contribuido a la falta de traslación de algunos estudios, constituyendo un uso poco ético de los animales involucrados (Sena *et al.*, 2010, van der Worp *et al.*, 2010).

### 3.4 El rol de las instituciones

Los Principios Rectores no se refieren solamente a las actividades de los investigadores, sino que destacan también responsabilidades y obligaciones morales para las instituciones donde se llevan a cabo procedimientos con animales con fines científicos o educacionales (P2, 5 y 9). El trabajo de investigación no se realiza aislado, sino inmerso en una institución que debe sostener una política de respeto por los animales, y que muestre en todas las instancias posibles el compromiso de asegurar su bienestar. En los Principios Rectores se identifican dos caminos importantes en el accionar de las instituciones. Por un lado, la instauración de un programa de protección y cuidado de los animales, durante toda su vida, supervisado adecuadamente, que controle y registre debidamente indicadores de bienestar, implementando medidas de control y manejo cuando sea necesario (para cuyo cumplimiento efectivo se hacen necesarios los registros), y asegurando la total disponibilidad de asistencia veterinaria. En la actualidad, el concepto de "cultura de cuidado" citado en el P2 se define como "un compromiso con la mejora del bienestar animal, la calidad científica, el cuidado del personal y la transparencia para las partes interesadas"<sup>17</sup>. La cultura de cuidado va más allá de lo que se exige en las normativas, considera tanto a los animales como a las personas con ellos involucrados, y tiene como beneficiarios directos los animales, las personas y la ciencia. Hay una dependencia entre los cuatro aspectos de la cultura del cuidado: la mejora el bienestar animal se refleja en un mejor bienestar en aquellos que con actitud empática demuestran que se preocupan por ellos, lo cual se potencia con la valoración del personal y sus

---

16 <https://retractionwatch.com/retraction-watch-database-user-guide/> [consultado 19 de noviembre de 2021].

17 Norecopa. Culture of Care, <https://norecopa.no/moreresources/culture-of-care> [consultado 19 de noviembre 2021].

condiciones; y esto va a colaborar en producir mejor ciencia. Estas políticas son muy bien recibidas por la sociedad, lo que lleva a las instituciones que utilizan animales en sus actividades de investigación y docencia a sostener una mayor transparencia y apertura de las comunicaciones con los interesados, incluido el público (Hawkins y Bertelsen, 2019; Robinson *et al.*, 2020; 2021). Por otro lado, la institución debe asegurar que el personal responsable de los animales en todas las etapas esté debidamente calificado y entrenado para cumplir con su labor. Para ello debe proveer medios de capacitación continua, así como también realizar las supervisiones necesarias. Las instituciones se constituyen así, en una instancia fundamental para impulsar y sostener una cultura de respeto hacia los animales.

### 3.5 Valores éticos de la sociedad

El interés de la sociedad también figura en los Principios Rectores (P1), ya que menciona la necesidad de reflejar los valores éticos y sociales como parte de las condiciones para realizar las investigaciones; y figura también como determinante de la flexibilización que puedan hacer los países de lo postulado en el documento (P10). La aceptación del uso de animales con fines científicos está estrechamente relacionada al valor moral que la sociedad les otorgue y las consecuencias de esta valoración; tema que está en debate y del cual existen diversas y encontradas opiniones. Por un lado, están aquellos que reconocen que los seres humanos tienen obligación de no maltratar o ser crueles con los animales por respeto y reconocimiento a la sensibilidad de la sociedad frente a su sufrimiento. Esta postura se clasifica como de las obligaciones indirectas, ya que no reconoce que los animales generen obligaciones por sí mismos, y permite su uso en tanto la sociedad lo acepte, con los términos que la sociedad exija. Por el contrario, otras teorías reconocen alguna característica propia de los animales que los hace merecedores de consideración por sí mismos, siendo posturas de obligaciones directas, y se declaran con limitada o ninguna aceptación a la realización de experimentaciones científicas (y a otros usos de los animales). Las características que otorgarían valor moral a los animales pueden variar según el enfoque filosófico de que se trate, y desarrollarlas va más allá de los objetivos de este artículo. Menciono aquí las dos posiciones más relevantes: la utilitarista y la de los derechos, postuladas por Peter Singer y Tom Regan, respectivamente. Singer se declara contrario al uso de animales para experimentación, basándose en el principio utilitarista de igualdad de consideración de intereses, teniendo en cuenta su capacidad de sufrir y gozar (sintiencia), salvo en extraordinarias excepciones en las cuales el beneficio para los seres humanos sea lo suficientemente alto como para justificar el sufrimiento de los animales. Considera la actitud de los investigadores como una muestra de especismo, al cual define como "un prejuicio o actitud cargada de parcialidad favorable a los intereses de los miembros de nuestra propia especie y en

contra de los de las otras" (Singer 1992: 42). Por otro lado, el enfoque de los derechos adopta una postura abolicionista, su referente es Tom Regan (1986), y considera que cualquier tipo de uso de los animales es inaceptable, ya que tienen un valor intrínseco, que les confiere derechos, el principal de los cuales es el respeto a su dignidad, por lo cual no deben ser considerados un recurso, un medio, sino un fin por sí mismos.

## 4. Conclusiones

Las exigencias para realizar actividades científicas y educativas que involucren el uso de animales han ido aumentando sostenidamente en las últimas décadas, y se refieren tanto al aspecto científico como ético. La sociedad acepta los experimentos con animales cuando se realizan con la intención de generar conocimientos nuevos que beneficien a los seres humanos, animales o ambiente, se evite producir daño innecesario, y se disminuya al máximo el daño infligido. La condición de seres sintientes, con capacidad de sufrir y gozar, es especialmente relevante en el campo de la biomedicina, ya que lo que para los seres humanos se traduce en beneficio suele tener un alto costo de sufrimiento en los animales objeto de la experimentación. Numerosos países han reglamentado estas actividades, promulgando guías y directivas, y las han actualizado a medida que el avance científico y la percepción de la sociedad lo exigían; sin embargo, esto no es así en todo el mundo. Para aquellos países que aún carecen de este tipo de reglamentaciones, los conceptos vertidos en los Principios Rectores, si bien promulgados hace ya casi diez años, constituyen un marco de referencia de especial valor. Por un lado, fueron elaborados durante tres años por un grupo de trabajo internacional, en el seno de dos organizaciones no gubernamentales independientes con fuerte inserción en dos campos de la biomedicina: salud humana y ciencia de los animales de laboratorio. Por otro lado, no buscan uniformar posturas, sino una armonización que respete las diferencias culturales, económicas, religiosas y sociales entre distintos países, expresando la necesidad de enmarcar la actividad con animales en sistemas que tengan autorizaciones, controles y registros, revisiones éticas y científicas y que se desarrollen en una cultura de cuidado y responsabilidad tanto institucional como individual. Los Principios Rectores que he analizado en este artículo proveen pautas claras para la aplicación de criterios éticos de uso responsable de animales, y constituyen una instancia ineludible que tanto instituciones como investigadores deben asumir como propias.

## Agradecimientos

A los anónimos revisores de la revista, cuyas oportunas sugerencias han enriquecido notablemente el artículo original.

## Bibliografía

- ◆ Bayne, K. (2018). Environmental enrichment and mouse models: current perspectives. *Animal models and experimental medicine*, 1(2), 82-90.
- ◆ Bennett, P., y Rohlf, V. (2005). Perpetration-induced traumatic stress in persons who euthanize nonhuman animals in surgeries, animal shelters, and laboratories. *Society & Animals*, 13(3), 201-220.
- ◆ Berntsen, C. F., Rootwelt, P., y Dahm, A. E. A. (2021). Bias in animal studies of estrogen effects on cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 5(4).
- ◆ Boissy, A., Manteuffel, G., Jensen, M. B., Moe, R. O., Spruijt, B., Keeling, L. J., ... y Aubert, A. (2007). Assessment of positive emotions in animals to improve their welfare. *Physiology & behavior*, 92(3), 375-397.
- ◆ Brønstad, A., Newcomer, C. E., Decelle, T., Everitt, J. I., Guillen, J., y Laber, K. (2016). Current concepts of harm-benefit analysis of animal experiments-report from the AALAS-FELASA working group on harm-benefit analysis-part 1. *Laboratory animals*, 50(1\_suppl), 1-20.
- ◆ Bülow, W., y Helgesson, G. (2019). Criminalization of scientific misconduct. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 22(2), 245-252.
- ◆ Busquet, F., Hartung, T., Pallocca, G., Rovida, C., y Leist, M. (2020). Harnessing the power of novel animal-free test methods for the development of COVID-19 drugs and vaccines. *Archives of toxicology*, 94(6), 2263-2272.
- ◆ Casado, M., Patrão Neves, M. D., De Lecuona, I., Carvalho, A. S., y Araújo, J. (2016). Declaración sobre integridad científica en investigación e innovación responsable. Edicions i Publicacions de la Universitat de Barcelona, Barcelona. [En línea] Disponible en: [http://www.bioeticayderecho.ub.edu/sites/default/files/documents/doc\\_integridad-cientifica.pdf](http://www.bioeticayderecho.ub.edu/sites/default/files/documents/doc_integridad-cientifica.pdf) [Consultado el 17 de noviembre de 2021]



- ◆ Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas- Consejo Internacional para la Ciencia de Animales de Laboratorio. (2012) International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. [En línea] Disponible en: <https://media-01.imu.nl/storage/iclas.org/5196/cioms-iclas-principles-final.pdf> [Consulta: 17 de noviembre de 2021]
- ◆ DeGrazia, D., y Beauchamp, T. L. (2019). Beyond the 3 Rs to a more comprehensive framework of principles for animal research ethics. *ILAR journal*. doi: 10.1093/ilar/ilz011
- ◆ Eggel, M., y Würbel, H. (2021). Internal consistency and compatibility of the 3Rs and 3Vs principles for project evaluation of animal research. *Laboratory animals*, 55(3), 233-243
- ◆ Francione, G. L. (2010). Animal welfare and the moral value of nonhuman animals. *Law, Culture and the Humanities*, 6(1), 24-36.
- ◆ Graham, M. L., y Prescott, M. J. (2015). The multifactorial role of the 3Rs in shifting the harm-benefit analysis in animal models of disease. *European Journal of Pharmacology*, 759, 19-29.
- ◆ Greek, R., Pippus, A., y Hansen, L. A. (2012). The Nuremberg Code subverts human health and safety by requiring animal modeling. *BMC Medical Ethics*, 13(1), 1-17.
- ◆ Green, S. B. (2015). Can animal data translate to innovations necessary for a new era of patient-centred and individualised healthcare? Bias in preclinical animal research. *BMC medical ethics*, 16(1), 1-14.
- ◆ Hawkins, P., y Bertelsen, T. (2019). 3Rs-related and objective indicators to help assess the culture of care. *Animals*, 9(11), 969.
- ◆ Herrmann, K., y Flecknell, P. (2018). The application of humane endpoints and humane killing methods in animal research proposals: a retrospective review. *Alternatives to Laboratory Animals*, 46(6), 317-333.
- ◆ Hinchcliffe, J. K., Mendl, M., y Robinson, E. (2020). Rat 50 kHz calls reflect graded tickling-induced positive emotion. *Current biology : CB*, 30(18), R1034–R1035.
- ◆ Laber, K., Newcomer, C. E., Decelle, T., Everitt, J. I., Guillen, J., y Brønstad, A. (2016). Recommendations for addressing harm-benefit analysis and implementation in ethical evaluation-report from the AALAS-FELASA working group on harm-benefit analysis-part 2. *Laboratory animals*, 50(1\_suppl), 21-42.
- ◆ LaFollette, M. R., Riley, M. C., Cloutier, S., Brady, C. M., O'Haire, M. E., y Gaskill, B. N. (2020). Laboratory animal welfare meets human welfare: a cross-sectional study of professional

quality of life, including compassion fatigue in laboratory animal personnel. *Frontiers in veterinary science*, 7, 114.

- ◆ Langford, D. J., Bailey, A. L., Chanda, M. L., Clarke, S. E., Drummond, T. E., Echols, S., ... y Mogil, J. S. (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature methods*, 7(6), 447-449.
- ◆ Mellor, D. J., Beausoleil, N. J., Littlewood, K. E., McLean, A. N., McGreevy, P. D., Jones, B., y Wilkins, C. (2020). The 2020 five domains model: including human-animal interactions in assessments of animal welfare. *Animals*, 10(10), 1870.
- ◆ Morton, D. B. (2000). A systematic approach for establishing humane endpoints. *IJAR Journal*, 41(2), 80-86.
- ◆ Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). (2015) La Bioética en la UNESCO. Que la BIOÉTICA sea un asunto de todos. [En línea] Disponible en: [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000234280\\_spa](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000234280_spa) [Consulta: 17 de noviembre 2021]
- ◆ Osborne, N., Avey, M. T., Anestidou, L., Ritskes-Hoitinga, M., y Griffin, G. (2018). Improving animal research reporting standards: HARRP, the first step of a unified approach by ICLAS to improve animal research reporting standards worldwide. *EMBO reports*, 19(5), e46069.
- ◆ Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., ... y Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40(9), 1769-1777.
- ◆ Regan, T. (1986). A case for animal rights. En M.W. Fox y L.D. Mickley (Eds.). *Advances in animal welfare science* (pp.179-189). Washington, DC: The Humane Society of the United States.
- ◆ Robinson, S., White, W., Wilkes, J., y Wilkinson, C. (2021). Improving culture of care through maximising learning from observations and events: Addressing what is at fault. *Laboratory Animals*, 00236772211037177.
- ◆ Robinson, S., Sparrow, S., Williams, B., Decelle, T., Bertelsen, T., Reid, K., y Chlebus, M. (2020). The European Federation of the Pharmaceutical Industry and Associations' Research and Animal Welfare Group: Assessing and benchmarking 'Culture of Care' in the context of using animals for scientific purpose. *Laboratory animals*, 54(5), 421-432.

- ◆ Russell, W. M. S. y Burch, R. L. (1959a). The Principles of Humane Experimental Technique. [En línea]: Disponible en: <https://caat.jhsph.edu/principles/the-principles-of-humane-experimentaltechnique>. [Consulta: 17 de noviembre de 2021].
- ◆ Russell, W. M. S. y Burch, R. L. (1959b). The Principles of Humane Experimental Technique. Chapter 2. The concept of inhumanity. [En línea] Disponible en: <https://caat.jhsph.edu/principles/chap2a> [Consulta: 17 de noviembre de 2021].
- ◆ Russell, W. M. S. y Burch, R. L. (1959c). The Principles of Humane Experimental Technique. Chapter 4. The removal of inhumanity: The Three R's. [En línea] Disponible en: <https://caat.jhsph.edu/principles/chap4d> [Consulta: 17 de noviembre de 2021].
- ◆ Sena, E. S., Van Der Worp, H. B., Bath, P. M., Howells, D. W., & Macleod, M. R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS biology*, 8(3), e1000344.
- ◆ Singer, P. (1999). *Liberación Animal*. Madrid: Editorial Trotta Editorial Trotta, S.A. (Versión original en inglés: *Animal Liberation: A New Ethics for Our Treatment of Animals*. Estados Unidos: Harper Collins, 1975)
- ◆ Smith, A. J. (2020). Guidelines for planning and conducting high-quality research and testing on animals. *Laboratory Animal Research*, 36(1), 1-6.
- ◆ Sotocina, S.G., Sorge, R.E., Zaloum, A., Tuttle, A.H., Martin, L.J., Wieskopf, J.S., .... y Mogil, J.S. (2011). The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular pain*, 7, 55. [En línea] Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1186/1744-8069-7-55> [Consultado el 17 de noviembre de 2021]
- ◆ Talbot, S. R., Biernot, S., Bleich, A., van Dijk, R. M., Ernst, L., Häger, C., ... y Zechner, D. (2020). Defining body-weight reduction as a humane endpoint: a critical appraisal. *Laboratory animals*, 54(1), 99-110.
- ◆ Tannenbaum, J., y Bennett, B. T. (2015). Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 54(2), 120-132.
- ◆ Van der Worp, H. B., Howells, D. W., Sena, E. S., Porritt, M. J., Rewell, S., O'Collins, V., y Macleod, M. R. (2010). Can animal models of disease reliably inform human studies?. *PLoS medicine*, 7(3), e1000245.

- ◆ Whittaker, A. L., Leach, M. C., Preston, F. L., Lymn, K. A., y Howarth, G. S. (2016). Effects of acute chemotherapy-induced mucositis on spontaneous behaviour and the grimace scale in laboratory rats. *Laboratory animals*, 50(2), 108-118.
- ◆ Workman, P., Aboagye, E. O., Balkwill, F., Balmain, A., Bruder, G., Chaplin, D. J., ... y Eccles, S. A. (2010). Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *British Journal of Cancer*, 102(11), 1555-1577.
- ◆ Würbel, H. (2017). More than 3Rs: the importance of scientific validity for harm-benefit analysis of animal research. *Lab animal*, 46(4), 164-166. Pogge, T. (2003). "Probando drogas para países ricos en poblaciones pobres de países en desarrollo", *Perspectivas Bioéticas*, Año 8, N° 15, segundo semestre, 11-43.

**Fecha de recepción: 14 de diciembre de 2021**

**Fecha de aceptación: 4 de junio de 2022**