

Modelos animales para el estudio del comportamiento, la fisiología y patología del sistema nervioso

Franco Rafael Mir ♦ María Angélica Rivarola

¿Qué son los modelos animales?

Lo primero que debemos tener en cuenta a la hora de estudiar los modelos animales es que, como su nombre lo indica, son *modelos*. Y con esto no nos referimos a la profesión que tienen algunas personas que solemos ver en revistas, publicidades y desfiles. Para quienes hacemos investigación, un modelo es una versión simple de algo más complejo. Es decir que es una representación simplificada de algo que existe y que tiene una cierta complejidad; pero, como esa representación incluye algunas de las características más importantes de ese sistema más complejo, es posible estudiarlo en el laboratorio. Un ejemplo claro de esto son los modelos moleculares que seguramente hemos usado en la escuela para estudiar estructuras químicas. Sabemos que en realidad las moléculas no están formadas por pequeñas esferas unidas por palitos, pero esa forma de representarlas –de modelarlas– nos facilita la comprensión de su estructura tridimensional o de las relaciones entre los átomos que las componen. Los modelos entonces nos permiten conocer o predecir propiedades del sistema real, pero como son versiones simplificadas siempre tienen algún grado de inexactitud. El verdadero desafío es lograr un balance adecuado entre la simplificación de algo para poder estudiarlo mejor y la diferencia respecto a lo que realmente ocurre en el sistema complejo.

Un *modelo animal* es una especie no humana cuya biología o conducta normal, así como algunos de sus procesos patológicos espontáneos o inducidos pueden ser estudiados; en esa especie, el fenómeno estudiado imita en uno o más aspectos el mismo fenómeno que ocurre en los seres humanos. Basándonos en la medicina comparativa, los modelos animales tienen una anatomía, fisiología o respuesta a un patógeno que se parece lo suficiente a la de los seres humanos como para extrapolar el resultado de los estudios en esos modelos y así comprender mejor la fisiología y la patología humana. Además, mediante los modelos animales se pueden realizar experimentos que serían de otro modo impracticables o que estarían prohibidos por cuestiones éticas en humanos. Actualmente, se emplean este tipo de modelos en prácticamente todos los campos de la investigación biomédica, incluyendo biología básica, inmunología y enfermedades infecciosas, farmacología y toxicología, oncología, enfermedades metabólicas y genéticas, neurociencias, psicopatologías y comportamiento, implantología y medicina paliativa, endocrinología y muchas otras. Particularmente, la exploración de los mecanismos funcionales y las vías patológicas del sistema nervioso es un proceso complejo y desafiante. En la actualidad, se han establecido con éxito múltiples modelos animales que imitan trastornos neurológicos y psiquiátricos en los seres humanos.

Breve historia del uso de modelos animales en neurociencias

Hace dos mil cuatrocientos años, los antiguos griegos utilizaban animales para estudiar la ontología, anatomía y fisiología humanas. Alcmeón de Crotona –en el siglo VI a. C.– fue un filósofo pitagórico dedicado a la medicina que realizó estudios comparativos entre humanos y perros. Se lo considera el padre de las neurociencias, ya que fue una de las primeras personas en proponer que el cerebro desempeña un papel rector en el cuerpo como lugar de integración de los sentidos y donde reside la inteligencia. Las investigaciones de Alcmeón se refirieron no solo al cerebro adulto, sino también al período fetal y la adolescencia humana. Más popularmente conocido, Galeno de Pérgamo –en el siglo II de nuestra era– fue un médico, cirujano y filósofo griego del imperio romano considerado el padre de la medicina moderna. Hizo grandes aportes al conocimiento del sistema cardiovascular y a la neuroanatomía gracias a sus estudios en animales.

Aunque con algunas interpretaciones erróneas, gracias al impulso otorgado por las escuelas griegas se hicieron grandes avances en el

conocimiento del funcionamiento del cuerpo y cerebro humanos a través del uso de modelos animales. Sin embargo, con el advenimiento del cristianismo, durante la Edad Media –aproximadamente entre el siglo v y el xv– la Iglesia, que controlaba el conocimiento, suprimió ciertos avances científicos. Es así como durante mil años de oscurantismo casi no hay registros de experimentación con animales, ni grandes avances en el conocimiento de la fisiología y anatomía humanas. No fue sino hasta mediados del siglo xvi que comenzaron a aparecer estudios que describían el sistema cardiovascular con gran precisión, todos ellos gracias al uso de distintos modelos animales. Muchos procedimientos quirúrgicos y tratamientos médicos fueron probados en otros animales antes de aplicarlos en seres humanos.

A principios del siglo xx el uso de modelos animales, particularmente roedores, se volvió cada vez más frecuente entre la comunidad científica. Sin embargo, otras especies animales han contribuido enormemente a la investigación biomédica. No podemos dejar de nombrar los aportes realizados por Ivan Pavlov sobre la fisiología de la digestión y el aprendizaje asociativo y por Frederick Banting y Charles Best sobre el descubrimiento de la insulina; todos ellos utilizaron perros como modelo animal para sus investigaciones. Por su parte, David Hubel y Torsten Wiesel utilizaron gatos y monos para describir en detalle el procesamiento cerebral de la información en el sistema visual; mientras que Roger Guillemin y Andrew Schally utilizaron ovejas y cerdos para sus descubrimientos sobre ciertas hormonas producidas por el cerebro. Es más, animales muy simples como los invertebrados han sido fundamentales para la comprensión del funcionamiento del cerebro, como por ejemplo los experimentos realizados por Eric Kandel en moluscos marinos, que revelaron las bases celulares y moleculares de la memoria, y los experimentos de Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley en calamares, que les permitieron dilucidar los fenómenos eléctricos del impulso nervioso; mecanismos que estos animales tienen en común con los mamíferos, incluido los seres humanos. Resulta que el modelo animal elegido para las investigaciones depende de la pregunta que se quiera responder, las hipótesis que se planteen y, por supuesto, la disponibilidad de recursos económicos y técnicos para los experimentos. Es así como moscas, abejas, gusanos, peces, ranas, roedores, gallinas, conejos, ovejas, gatos, perros, canarios, vacas, cerdos, caballos, hasta llegar a modelos más complejos como los primates no humanos –por ejemplo, monos y simios– han sido fundamentales para las investigaciones en distintas áreas de la biomedicina.

Tengamos en cuenta, por ejemplo, que entre 1901 y 2020 se entregaron 222 premios Nobel en fisiología o medicina a investigadores e investigadoras, de los cuales 186 utilizaron modelos animales para sus descubrimientos (86 de ellos necesitaron más de un modelo animal para sus experimentos).

FIGURA 1. Las manos de Eric Kandel.



Nota: Eric Kandel –Premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 2000– sosteniendo una *Aplysia*, molusco marino conocido por su uso en neurociencia para comprender las bases celulares y moleculares del aprendizaje y la memoria. Fuente: CNN, 2013. <https://n9.cl/tbcdz>

Los mamíferos han sido los más utilizados, ya que 144 proyectos reconocidos y ganadores emplearon especies de mamíferos en alguna parte de su trabajo. Dentro de este grupo de animales, los roedores fueron los más elegidos entre los equipos de investigación, totalizando 86 proyectos premiados que han utilizado ratas, ratones o cobayos. Y es que los roedores de laboratorio se han convertido en el modelo animal por excelencia en estudios de biomedicina durante el siglo xx. Muchas características propias de la biología de estas especies las vuelven un excelente modelo animal para las investigaciones. En primer lugar, al ser mamíferos comparten muchas características anatómicas y fisiológicas con los seres humanos. Es más, su enorme repertorio de comportamientos permite modelar algunas conductas humanas. Son especies sociales que viven en grupos estableciendo jerarquías e interesantes relaciones entre pares y miembros de su familia. Sumado a esto, su pequeño tamaño permite alojar un gran número de individuos en espacios relativamente pequeños;

tienen una vida relativamente corta –alrededor de dos años–, por lo que al cabo de un año ratas y ratones son individuos ancianos; una alta tasa reproductiva –llegan a la madurez sexual a los dos meses de edad, se reproducen cada veintiún días y nacen entre ocho y doce individuos por camada–; tienen un bajo costo de mantenimiento, ya que se alojan en recintos con viruta de madera, comen alimento balanceado y beben agua corriente; finalmente, el conocimiento completo de su genoma, su anatomía, su fisiología y la relativa disponibilidad comercial para obtenerlos la convierte en las especies preferidas para investigación en neurociencias.

FIGURA 2. Ratón de laboratorio.



Nota: especie *Mus musculus*. Los roedores (ratas y ratones de laboratorio) son el grupo zoológico más utilizado como modelo animal en los estudios en biomedicina. Su utilización en investigación está estrictamente regulada, siguiendo normas internacionales que aseguran el bienestar animal y un trato humanitario. Fuente: <https://www.istockphoto.com/es>

Desde la década de los ochenta se observa un aumento exponencial del uso de ratones como modelo animal en estudios de biomedicina –lo que contrasta claramente con el decreciente uso de la mayoría de los modelos mamíferos no roedores–, mientras que el uso de ratas se ha mantenido constante y el de cobayos ha ido en franco decrecimiento. La principal razón de estos cambios creemos que responde a los avances en técnicas de biología molecular y genética que, gracias a la maleabilidad de su genoma, hizo posible obtener ratones modificados genéticamente para estudiar muchos aspectos del funcionamiento del cerebro en condiciones normales y patológicas. Algunas de las técnicas que actualmente están

disponibles permiten “apagar” o “prender” de manera transitoria ciertos genes de circuitos neuronales específicos en el cerebro de un ratón. Estas herramientas posibilitan estudiar con precisión la participación de grupos definidos de neuronas en comportamientos particulares o en trastornos neurológicos. Por otro lado, el uso de determinados modelos animales también responde a consideraciones éticas y al perfeccionamiento metodológico de la investigación. Las normativas actuales promueven el uso de organismos que, desde el punto de vista evolutivo y neurobiológico, presentan una menor complejidad, siempre que sean adecuados para responder de manera satisfactoria a la pregunta científica.

Principales criterios de validación de los modelos animales

Hemos hablado del desafío que representa elegir un modelo animal para estudiar alguna patología del sistema nervioso. Al simplificar una enfermedad neurológica o psiquiátrica usando un modelo cedemos algún grado de exactitud respecto de dicha enfermedad humana. En la década de los ochenta se postularon ciertos criterios de validación que los modelos animales debían cumplir para considerarse buenas aproximaciones experimentales para el estudio de psicopatologías:

Validez de apariencia: determina en qué medida los síntomas, signos y características fenotípicas del desorden psiquiátrico están representados en el modelo animal. Es decir, qué grado de similitud aparente tiene el modelo respecto a la manifestación clínica del desorden en humanos. Por ejemplo, si intentamos modelar los trastornos de ansiedad en animales, deberíamos poder detectar estados similares a la ansiedad en nuestro modelo. La ansiedad es una respuesta anticipatoria a posibles amenazas futuras. Es una respuesta adaptativa a estresores psicosociales o psicológicos; sin embargo, cuando esta respuesta tiene una magnitud excesiva o se mantiene por un periodo prolongado, se produce un trastorno de ansiedad. Para evaluar en roedores estados similares a la ansiedad, se utiliza, entre otros, el laberinto en cruz elevado. Como su nombre lo indica, es un laberinto en forma de cruz, elevado a unos cincuenta centímetros del piso, que posee dos brazos abiertos –sin paredes, por lo cual el animal está expuesto– y dos brazos cerrados –con paredes altas, por lo cual está más resguardado–. La lógica detrás de este dispositivo es generar un conflicto entre el deseo innato de los roedores a explorar ambientes nuevos y el peligro que implican los espacios abiertos y elevados. En la prueba se coloca al animal en el centro y se lo deja explorar durante unos

minutos. El tiempo que permanece en los brazos abiertos y la cantidad de entradas a los mismos es indicativo de un comportamiento menos ansioso, ya que, a pesar del peligro que representan los brazos abiertos, el animal prefiere explorar. Por el contrario, si pasa menos tiempo y entra menos veces se interpreta como un comportamiento indicativo de ansiedad. Muchas personas son diagnosticadas con algún trastorno mental en función de la manifestación de ciertos criterios clínicos que profesionales de la salud detectan usando como guía el DSM V (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría) o el CIE-10 (Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud). Al estar basados en criterios clínicos, a veces es difícil –cuando no imposible– modelar a partir de estos diagnósticos todos los aspectos de una patología. Pensemos que algunos síntomas o signos humanos son prácticamente imposibles de reproducir en animales, como por ejemplo las alucinaciones, delirios o anhedonia. Solo podemos acercarnos a ellos observando comportamientos sociales anómalos, funciones ejecutivas deterioradas o falta de motivación.

Validez de constructo: demuestra en qué grado es posible reproducir la condición patológica en el modelo animal a partir de procesos que ya se sabe que están alterados en humanos. En otras palabras, que la causa etiológicamente relacionada con el origen de un desorden humano logre inducir ese desorden en el modelo animal. Por ejemplo, aunque no se comprenden del todo las causas de la enfermedad de Alzheimer, se cree que el mal funcionamiento de ciertas proteínas genera la desconexión y posterior muerte de neuronas. Los pacientes presentan en sus cerebros placas de beta amiloide (depósitos anormales de fragmentos de esta proteína) y ovillos neurofibrilares (pequeñas madejas anormales de proteína tau). Aunque los roedores no desarrollan la enfermedad de forma natural, mediante ingeniería genética se han desarrollado ratones transgénicos que “expresan” genes humanos involucrados, desarrollan placas y ovillos y manifiestan síntomas clínicos, como deterioro de la memoria y menor plasticidad neuronal. Sin embargo, en desórdenes psiquiátricos muchas veces no existe una única causa o se desconoce completamente la patofisiología. Incluso puede no haber un agente etiológico determinado, ya que algunos trastornos surgen en determinados contextos sociales, económicos o cognitivos, dada la complejidad del cerebro humano.

Validez predictiva: evalúa si una intervención farmacológica o no farmacológica es capaz de revertir la condición patológica. Es decir, si un tratamiento demostrado como eficaz en humanos también revierte las

alteraciones observadas en el modelo. Por ejemplo, los síntomas de la depresión son muy difíciles de reproducir o asemejar en los animales debido a su naturaleza subjetiva y compleja. No obstante, algunos comportamientos similares a la depresión pueden evaluarse aprovechando las características innatas del amplio repertorio de comportamientos de los roedores. La pérdida de motivación para obtener experiencias placenteras (anhedonia) se considera un comportamiento similar a la depresión. El test de preferencia de sacarosa utiliza las características recompensantes de las soluciones azucaradas –sacarina, sacarosa, etc.– para evaluar la capacidad de los roedores de obtener sensaciones placenteras. La prueba consiste en presentar dos botellas, una con agua y otra con solución azucarada, y registrar la preferencia por cada una; un animal anhedónico/depresivo consumiría menos solución azucarada. Si nuestro modelo de inducción de la depresión en roedores cumple con el criterio de validez predictiva, al proporcionarle alguno de los antidepresivos clínicamente probados, deberíamos observar que el animal recupera su motivación por obtener experiencias placenteras y preferir entonces la solución azucarada por sobre el agua.

Lo cierto es que, en la práctica, ningún modelo animal cumple completamente con los tres criterios de validez. Esto ha llevado a revisiones y redefiniciones de esos criterios. Además, incluso si se considera una perspectiva de psicología evolutiva, las grandes diferencias en cognición y emoción entre los humanos y otros animales nos obligan a ser muy cautelosos al extrapolar los resultados preclínicos a la salud mental humana. Sin embargo, un análisis riguroso y consciente de los resultados obtenidos en modelos animales puede ayudarnos a comprender mejor las bases biológicas del funcionamiento del cerebro humano en condiciones fisiológicas y patológicas.

Alcances y limitaciones de los modelos animales de psicopatologías

Combatir las enfermedades en general, tanto en humanos como en animales, depende de entender los procesos biológicos subyacentes, que muchas veces son sutiles y complejos al mismo tiempo. Gran parte de la biología de los humanos y los animales funciona de manera similar, tanto a nivel fisiológico como celular. Por esto podemos estudiar cómo funcionan los organismos –y sus patologías– a través de experimentos en animales que serían imposibles de realizar en personas, y es aquí donde se utiliza la mayoría de los modelos animales en investigación.

Particularmente, en el caso de modelos animales de adicción debemos tener en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, el consumo de sustancias psicoactivas con capacidad adictiva tiene en la población humana características particulares relacionadas al estado legal de una droga, al contexto y a la historia de consumo, a la motivación por consumir y el estado emocional de la persona y, un hecho no menor, a los medios de obtención y formas de consumo de las sustancias. En este sentido, el consumo voluntario de sustancias psicoactivas por parte de animales se ha registrado tanto en la naturaleza como en el laboratorio, por lo que a priori podemos utilizarlos como modelos de estudio. En la investigación con animales, la motivación por obtener la sustancia en cuestión se mide con ensayos comportamentales que evalúan el grado de trabajo que un animal está dispuesto a hacer para alcanzar la droga. Es decir, se le enseña que para obtener determinada sustancia debe realizar algún esfuerzo y luego se mide la cantidad de trabajo que el animal realiza para acceder a ella. Por otro lado, la vía de administración de la sustancia puede ser oral, en el caso que el animal la consuma directamente –por ejemplo, los roedores pueden beber soluciones alcohólicas, lo que se asemeja bastante a la forma de consumo humana– o puede ser administrada mediante inyecciones, incluso directamente en el cerebro. La elección de la vía de administración no es trivial, ya que la concentración de la droga y de sus metabolitos derivados será distinta si debe ser absorbida por el sistema digestivo del animal –lo que presupone un paso por el hígado antes de alcanzar el cerebro– o si se inyecta directamente en el torrente sanguíneo o cerebro. Así también, algunas drogas, como la nicotina o la cocaína, son consumidas principalmente a través de la inhalación o vía intranasal, respectivamente, y se han desarrollado distintos protocolos para administrar estas sustancias emulando el consumo humano.

Los modelos animales permiten estudiar de manera muy controlada los distintos tipos de consumos y los efectos del consumo de drogas esporádico, episódico o crónico sobre variables comportamentales, bioquímicas o neurológicas en distintas situaciones o etapas de un proceso adictivo. Se puede obtener valiosa información durante la intoxicación con la sustancia *per se*, en períodos de abstinencia, en recaídas del consumo, en los efectos a largo plazo luego de discontinuado el consumo, o incluso observar los efectos que el consumo de drogas tiene sobre las generaciones futuras, estudiando a las crías de animales que fueron tratados con drogas. Los circuitos nerviosos que controlan las conductas motivadas son utilizados por muchas de las sustancias psicoactivas alterando

su funcionamiento. Estos circuitos están muy conservados en la escala zoológica y están presentes en ratas y ratones, por lo que cumplen con el criterio de validez de constructo o teórica de los modelos animales. El metabolismo, los efectos conductuales y neuroquímicos de distintas drogas en roedores se asemejan sustancialmente a lo que se observa en humanos, por lo que también cumplen con el criterio de validez aparente o fenotípica. Sumado a esto, algunas intervenciones conductuales –como el enriquecimiento ambiental– y farmacológicas han logrado revertir ciertas alteraciones del proceso de adicción en roedores; intervenciones que también han resultado efectivas en humanos. Esto les brinda un gran sustento empírico a los modelos animales de adicción.

Gracias a los ensayos con roedores, también se han logrado importantes avances en el estudio y la comprensión de muchos trastornos o condiciones psiquiátricas. El uso de animales en la investigación de trastornos psiquiátricos ha sido clave para comprender los mecanismos biológicos subyacentes a diversas enfermedades mentales y para desarrollar y probar en etapas preclínicas tratamientos más eficaces. Sin embargo, como dijimos al principio, un modelo es una representación simplificada de algo que existe y que tiene una cierta complejidad, como las enfermedades mentales; por lo tanto, estas herramientas presentan limitaciones importantes que deben considerarse al momento de interpretar sus resultados y su aplicabilidad a la clínica. Entre sus principales contribuciones podemos mencionar:

Exploración de bases biológicas y genéticas: algunos trastornos psiquiátricos tienen una base genética compleja y una interacción con factores ambientales. Los modelos animales permiten manipular genes específicos y observar de qué manera esas modificaciones afectan la conducta y la neurobiología, contribuyendo a identificar posibles biomarcadores, diferencias sexuales y mecanismos subyacentes a enfermedades como la esquizofrenia, la depresión y el trastorno bipolar.

Evaluación de tratamientos y desarrollo de fármacos: la investigación con animales ha sido fundamental para el desarrollo y prueba de fármacos como antidepresivos y antipsicóticos. Estos medicamentos son validados inicialmente en modelos preclínicos antes de pasar a ensayos en humanos, lo cual permite evaluar su eficacia, sus mecanismos de acción y posibles efectos adversos en un sistema biológico complejo como un animal entero. Las pruebas en animales brindan información clave sobre la eficacia y seguridad de un fármaco. No solo ayudan a detectar riesgos potenciales, sino que permiten definir las dosis que se administrarán luego a los voluntarios y pacientes en los ensayos clínicos. Así mismo,

las herramientas de diagnóstico y técnicas quirúrgicas pudieron desarrollarse gracias al uso de animales de laboratorio.

Además, debemos recordar que, a diferencia de los estudios en humanos, los modelos animales permiten el acceso a tejidos cerebrales y la manipulación de variables en condiciones controladas. Esto facilita estudios neurobiológicos detallados, incluyendo análisis de neurotransmisores, receptores, expresión génica y actividad neuronal en diferentes etapas del desarrollo¹.

A pesar de sus ventajas, debemos tener presente que los modelos animales presentan limitaciones significativas que afectan su capacidad de replicar completamente los trastornos psiquiátricos humanos. Si bien los animales pueden presentar conductas análogas a ciertos síntomas, los trastornos psiquiátricos son condiciones complejas definidas en función de experiencias subjetivas, emociones y cognición humana. Ciertos rasgos o síntomas característicos de enfermedades psiquiátricas como las alucinaciones, el delirio o la rumiación obsesiva no pueden modelarse directamente en animales.

Muchos tratamientos que muestran eficacia en modelos animales no logran replicar sus efectos en humanos. Esto refleja diferencias fundamentales en la neurobiología de cada especie, así como en la forma en que procesan la información, responden al estrés y metabolizan los fármacos.

La mayoría de los trastornos mentales presentan una enorme variabilidad entre individuos. Los modelos animales que intentan reproducir esos trastornos pueden replicar solo algunos síntomas o modelar solo una única causa –por ejemplo, una alteración genética o una exposición al estrés–, lo que no refleja la complejidad de los factores involucrados en los trastornos humanos.

Consideraciones bioéticas en el uso de animales para investigación

Cuando hablamos de investigación con modelos animales, no solo nos referimos a descubrir nuevas fronteras del conocimiento, sino también a asumir una responsabilidad ética profunda. El uso de animales en el laboratorio está enmarcado en un conjunto de leyes, normas y guías internacionales, regionales y locales que tienen en común garantizar el bienestar, asegurar que los animales reciban un trato digno y humanitario, evitar procedimientos innecesarios y justificar plenamente su uso. Uno

1 Para profundizar la lectura, ver en este libro el capítulo “Experiencias tempranas...”.

de los pilares fundamentales de la ética en la investigación con animales es el principio de las 3R (tres reglas muy simples e importantes que comienzan con la letra R):

R1: Reducir (utilizar solo lo justo y necesario)

En investigación, esto significa reducir el número de animales utilizados al mínimo necesario para obtener resultados válidos, es decir sin comprometer la calidad de los datos. Debemos calcular con precisión la cantidad correcta de animales para cada experimento. Si usamos demasiados, hay vidas que se desperdician innecesariamente; pero si usamos muy pocos, los resultados pueden no ser válidos y también habremos sacrificado animales inútilmente. Por lo tanto, es crucial encontrar un equilibrio que permita obtener resultados científicos sólidos minimizando el número de individuos utilizados. Existen diversas herramientas estadísticas que permiten calcular la cantidad mínima requerida. Cuando no es posible reducir la cantidad de animales en un estudio, una alternativa es maximizar la cantidad de información que podemos obtener de ellos, lo que también contribuye a disminuir la cantidad de animales utilizados a largo plazo.

R2: Reemplazar (si existe una alternativa sin animales, entonces usemos esa)

En ciencia, siempre que sea posible, debemos reemplazar los modelos animales con métodos alternativos como cultivos celulares –modelos *in vitro*–, tejidos 3D o simulaciones computacionales que puedan proporcionar datos relevantes sin la necesidad de usar animales. Incluso, por ejemplo, la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos ya no exige que todos los fármacos sean probados en animales antes de iniciar ensayos clínicos en humanos, lo que refleja un cambio hacia alternativas más éticas. A medida que se desarrollen más tecnologías de reemplazo, se utilizarán menos animales; sin embargo, aún no es posible prescindir por completo de ellos ya que ninguna tecnología actual puede replicar la complejidad real de un organismo vivo.

R3: Refinar (mejorar nuestras técnicas)

Esto significa hacer que los procedimientos experimentales sean más precisos y menos invasivos, para minimizar el dolor y el estrés de los animales, mejorando así sus condiciones de vida durante la investigación. Esto incluye, por ejemplo, el uso adecuado de anestesia y analgesia, la mejora de las condiciones de alojamiento y manejo –por ejemplo, asegurar que las condiciones de luz, temperatura y humedad del bioterio sean

las adecuadas para cada especie–, así como que los animales cuenten con el espacio necesario en sus habitáculos para realizar todo su repertorio habitual de conducta. También implica la capacitación de investigadores y personal a cargo de los bioterios en técnicas de manipulación menos estresantes, entre otros aspectos.

En los últimos años se han acumulado numerosas evidencias que destacan la importancia del bienestar animal para obtener resultados confiables. Pequeños cambios en las prácticas pueden tener un gran impacto en su bienestar, lo que redundará en una ciencia de mayor calidad y más ética.

El cumplimiento de los principios de las 3R y las pautas que aseguran las mejores prácticas debería ser obligatorio durante el diseño, la realización y la presentación de informes de experimentos con animales. Por lo tanto, antes de comenzar un estudio experimental, los protocolos deben ser evaluados y aprobados por comités de ética institucionales (CICUAL: Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio). Cada CICUAL está formado por un equipo multidisciplinario que incluye investigadores especializados en biomedicina y ciencias naturales, profesionales de veterinaria, especialistas en bioética y representantes de la comunidad. Estos revisan cada protocolo y se aseguran de que los experimentos estén diseñados para causar el menor daño posible; procuran que el bienestar de las especies utilizadas esté asegurado antes, durante y después del experimento; finalmente, evalúan si existen métodos alternativos viables que puedan reemplazar el uso de animales. Los CICUALES, a su vez, siguen guías y normativas internacionales.

Todo esto en conjunto nos permite planificar cuidadosamente los diseños experimentales, los métodos y los análisis estadísticos para asegurar el bienestar animal, la transparencia y la reproducibilidad de los resultados.

En definitiva, no solo existen razones éticas sino también razones científicas, legales y económicas para garantizar que los animales de laboratorio sean cuidados adecuadamente y utilizados en cantidades mínimas. Quienes trabajamos con ellos tenemos la responsabilidad principal cuidarlos y asegurarnos de desarrollar métodos que reduzcan al máximo su uso y, si es posible, los reemplacen por completo.

Nuevas perspectivas y desafíos contemporáneos en el uso de modelos animales

Si bien los modelos animales han sido pilares del conocimiento biomédico, el avance de la ciencia y los cambios sociales han generado nuevas preguntas sobre su validez, aplicabilidad y pertinencia. Un número creciente de estudios señala que muchos tratamientos que mostraron eficacia en modelos preclínicos no lograron replicar sus resultados en

humanos, lo que evidencia un problema de traslación clínica, especialmente en el campo de los trastornos neuropsiquiátricos.

En los últimos años, tecnologías como los organoides² y las simulaciones computacionales basadas en inteligencia artificial han emergido como alternativas parciales al uso de animales. Estas herramientas, aunque aún en desarrollo, permiten estudiar las relaciones y procesos de células y tejidos en contextos controlados, con ventajas éticas y experimentales. Por ejemplo, los cerebroides³ derivados de células madre humanas ofrecen la posibilidad de observar procesos del neurodesarrollo o neurodegeneración sin recurrir a modelos animales. También permiten evaluar efectos farmacológicos con una fidelidad creciente.

Sin embargo, estas tecnologías no reemplazan aún la complejidad sistémica de un organismo vivo, por lo que deben considerarse herramientas complementarias, no sustitutivas.

Además de los desafíos científicos, existen tensiones filosóficas y sociales que interpelan a la investigación con animales. El surgimiento de movimientos por los derechos animales, la crítica al antropocentrismo en la ética científica y la exigencia de una ciencia más alineada con los valores sociales actuales obligan a la comunidad científica a repensar sus prácticas. En este sentido, integrar la reflexión bioética, social y epistemológica en el diseño de modelos animales no es solo una exigencia normativa, sino también una vía para fortalecer la legitimidad y relevancia de la investigación.

Promover una cultura científica que dialogue con estos nuevos marcos implica abrir espacios de formación, debate y regulación más robustos. Esto permitirá seguir aprovechando los aportes de los modelos animales, pero de un modo cada vez más consciente, ético y acorde a los desafíos del siglo XXI.

2 Modelos en miniatura de órganos creados en laboratorio a partir de células madre humanas, simulando funciones fisiológicas complejas para estudiar enfermedades o probar fármacos.

3 Organoide cerebral cultivado en laboratorio a partir de células madre humanas. Reproduce aspectos clave del desarrollo y la organización del cerebro, como la formación de capas neuronales.

Lectura recomendada

- Ericsson, A. C., Crim, M. J., & Franklin, C. L. (2013). A brief history of animal modeling. *Missouri medicine*, 110(3), 201–205. PMID: [23829102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23829102/)
- Un artículo breve que analiza el contexto histórico del uso de modelos animales en investigación biomédica, destacando su papel en la comprensión de la fisiología y patología en humanos. Ideal para introducirse en el tema y comprender cómo ha evolucionado su uso a lo largo del tiempo.
- Domínguez-Oliva A, Hernández-Ávalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals*. 2023; 13(7):1223. <https://doi.org/10.3390/ani13071223>
- Expone las aplicaciones actuales de los modelos animales en el avance de las investigaciones biomédicas, incluyendo aspectos metodológicos y éticos. Ofrece una visión moderna y didáctica, útil para estudiantes y docentes.
- Willner P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1):1-16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>
- Un texto clásico que introduce los principales criterios de validez (aparición, constructo y predictiva) en modelos animales de depresión. Relevante para entender cómo se evalúan científicamente estos modelos.
- Belzung C, Lemoine M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders. *Biol Mood Anxiety Disord*, 1(9). <https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9>
- Actualiza y refina los conceptos sobre la validez de los modelos animales en el estudio de trastornos psiquiátricos, particularmente de la ansiedad y la depresión. Recomendado para profundizar en aspectos teóricos y metodológicos.
- Spanagel, R. (2017). Animal models of addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(3), 247–258. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.3/rspanagel>
- Presenta una revisión completa sobre los modelos animales de adicción, sus ventajas, limitaciones y aplicaciones. Aporta ejemplos concretos y es de lectura accesible para estudiantes avanzados. El trabajo destaca la importancia de estos modelos para comprender los mecanismos neuronales y conductuales subyacentes a la adicción, así como para el desarrollo de nuevas terapias.
- Mir, F. R., Pollano, A., & Rivarola, M. A. (2022). Animal models of postpartum depression revisited. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105590. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105590>
- Presenta una revisión actualizada y crítica sobre modelos animales de depresión posparto, evalúa la validez y aplicabilidad de estos modelos, discutiendo sus fortalezas para identificar mecanismos subyacentes y probar tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

Nestler EJ, Hyman SE. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 13(10):1161-1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>

- Una revisión general sobre el papel crítico de los modelos animales en neuropsiquiatría, con una mirada equilibrada sobre sus limitaciones y aportes. Discute el aporte de los modelos para desentrañar los circuitos neuronales y los mecanismos moleculares subyacentes a enfermedades como la depresión, la esquizofrenia, la adicción y los trastornos de ansiedad.

Jota Baptista CV, et al. (2021). Animal Models in Pharmacology: A Brief History Awarding the Nobel Prizes for Physiology or Medicine. *Pharmacology*, 106(7-8):356-368. <https://doi.org/10.1159/000516240>

- Repasa la historia de los Premios Nobel en fisiología/medicina que utilizaron modelos animales, destacando su papel fundamental en descubrimientos clave de la farmacología y la fisiología.