

Entendiendo la investigación preclínica: el rol de los modelos animales en favor de la salud

Understanding the importance of preclinical research: how animal models contribute to advancements in Health

Alejandra Guillermina Miranda Díaz¹ y Elodia Nataly Díaz de la Cruz²

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México. 2. Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán, México.

Contacto: nataly-diaz@live.com

Introducción

Al pensar en los medicamentos que empleamos cuando enfermamos, lo primero que nos viene a la mente es la imagen de una farmacia o un botiquín; sin embargo, antes de que podamos utilizarlos, los fármacos deben pasar por numerosas pruebas para demostrar que son seguros para las personas. Una de las etapas clave en la investigación de los medicamentos es la fase preclínica. En este proceso se evalúan la seguridad, la eficacia y la toxicidad de los medicamentos en modelos animales (Figura 1).

Aunque esta fase del desarrollo es poco conocida por las personas; animales como ratones, ratas, conejos, cerdos e incluso caballos desempeñan un papel crucial en la medicina moderna, pues nos permiten comprender cómo actúa el medicamento, cómo se distribuye en el organismo y en qué dosis podría provocar efectos no deseados o daño (McGonigle & Ruggeri, 2014).

Debido a que los animales no pueden otorgar consentimiento informado, los estudios que los involucran deben contar con una justificación científica clara, minimizar el daño y garantizar su bienestar bajo supervisión ética. Por ello, debemos reconocer el papel esencial que tienen en el avance de los tratamientos médicos, ya que las grandes curas suelen comenzar en pequeños cuerpos.

¿Por qué es necesario estudiar los medicamentos en animales?

A lo largo de la historia, múltiples tratamientos se han desarrollado gracias

Resumen. Antes de que los medicamentos puedan llegar a las personas, deben pasar una etapa muy importante: la fase preclínica. Durante este periodo de la investigación de los fármacos, se evalúa en modelos animales la seguridad, la eficacia y si pudieran causar algún efecto no deseado. Aunque cada especie tiene diferencias respecto al humano, muchos de nuestros procesos biológicos son similares a los de los animales. Esto ha permitido que los modelos de investigación, como son ratas, ratones, cerdos, conejos e incluso caballos, puedan ser un apoyo vital en el desarrollo de nuevas medicinas. En estos modelos se simulan enfermedades humanas y se observan los efectos de los tratamientos, cómo se mueve el fármaco en el cuerpo y en qué dosis puede causar algo perjudicial; lo cual permite que, cuando el medicamento llegue a estudiarse en humanos, estos sean más seguros. En el presente artículo platicaremos acerca de la importancia de la investigación con animales y reconocer que merecen respeto y un profundo reconocimiento como aliados silenciosos del conocimiento científico y la salud humana.

Palabras clave: investigación preclínica, animales, medicamentos

Abstract. Before drugs can be given to people, they must go through a very important stage: the preclinical phase. During this period of medical research, scientists evaluate safety, effectiveness, and any possible adverse effects in animal models. Although each species differs from humans, many of our biological processes are similar to those of other animals. This has made it possible for research models such as rats, mice, pigs, rabbits, and even horses to be vital allies in the development of new medicines. In these models, human diseases are simulated to observe how treatments work, how the drugs move through the body, and at what dose they might be toxic. All these assays ensure that, when the drugs are tested in clinical trials, the risk is lower and the process is safer. This article aims to explore the importance of animal research in medicine and to recognize that, thanks to these animals, many lives have been saved and that we now have access to more effective and targeted treatments.

Key words: preclinical research, animals, drugs

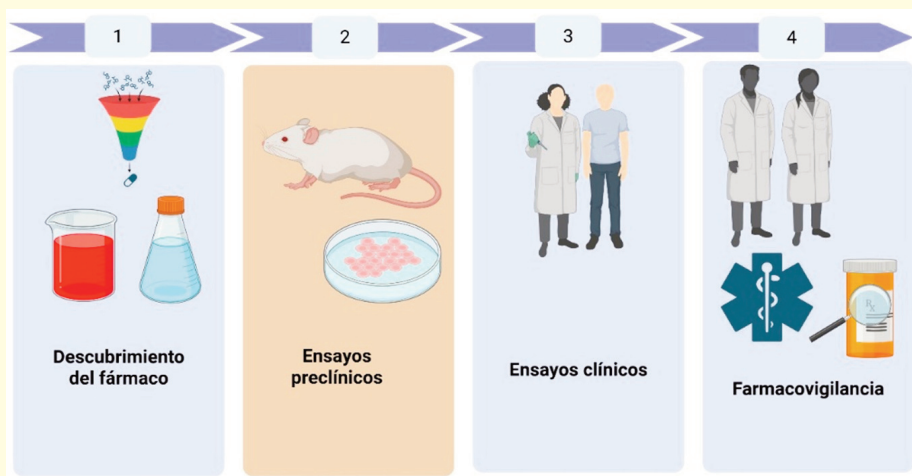


Figura 1. Etapas del desarrollo farmacéutico, desde la fase preclínica hasta la evaluación clínica en humanos para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Creado en www.biorender.com

a los animales. Entre los ejemplos destacan la insulina, cuyo descubrimiento y desarrollo involucro a perros; o el suero antialacrán, el cual se

obtiene gracias a los anticuerpos producidos en caballos ((Carmo et al., 2015; Vecchio et al., 2018). Aunque la ciencia y la tecnología han avanzado

significativamente, los modelos *in silico* y los cultivos celulares aún presentan limitaciones para reproducir por completo la complejidad de un organismo vivo. Por ello, los modelos animales continúan siendo una herramienta importante para estudiar cómo actúa un fármaco en un cuerpo completo y evaluar aspectos relacionados con la seguridad y eficacia (Genzel *et al.*, 2024). Debido a esto, las nuevas metodologías como organoides, organo-en-chip, modelos computacionales y de inteligencia artificial buscan complementar y reducir progresivamente el uso de animales en investigación (Marx *et al.*, 2020).

El uso de animales no obedece a un capricho de los investigadores, sino que, debido a la complejidad que ellos también poseen, permite que se puedan estudiar diversos escenarios como:

- Observar la interacción del medicamento con órganos o sistemas
- Detectar efectos secundarios y adversos
- Determinar las mejores dosis
- Comprender mejor los procesos que se presentan en las enfermedades
- Analizar si el medicamento puede ser tóxico

A pesar de nuestras diferencias, muchas actividades del organismo en los animales son bastante similares a los de los humanos. Tanto es así que el sistema cardiovascular de los cerdos presenta grandes similitudes con el de los seres humanos; además, los ratones y las ratas comparten una alta similitud genética y fisiológica con nosotros, lo que ha permitido utilizarlos ampliamente en investigación biomédica. Asimismo, muchos mamíferos poseen sistemas similares para metabolizar medicamentos (Uhl & Warner, 2015; Jagadesan *et al.*, 2023).

La elección del modelo animal depende de lo que se debe estudiar, es decir, de los objetivos de la investigación. No se escoge a cualquier animal al azar; si no que se seleccionan a los animales de acuerdo con la enfermedad que se quiere analizar, así como sus características genéticas y anatómicas. Esto permite que los resultados obtenidos puedan ser válidos y aplicables en humanos, y al mismo tiempo el utilizar el menor número de animales posibles (Figura 2) (National Research Council (US) Committee on Dogs, 1994; Sprott, 1999).

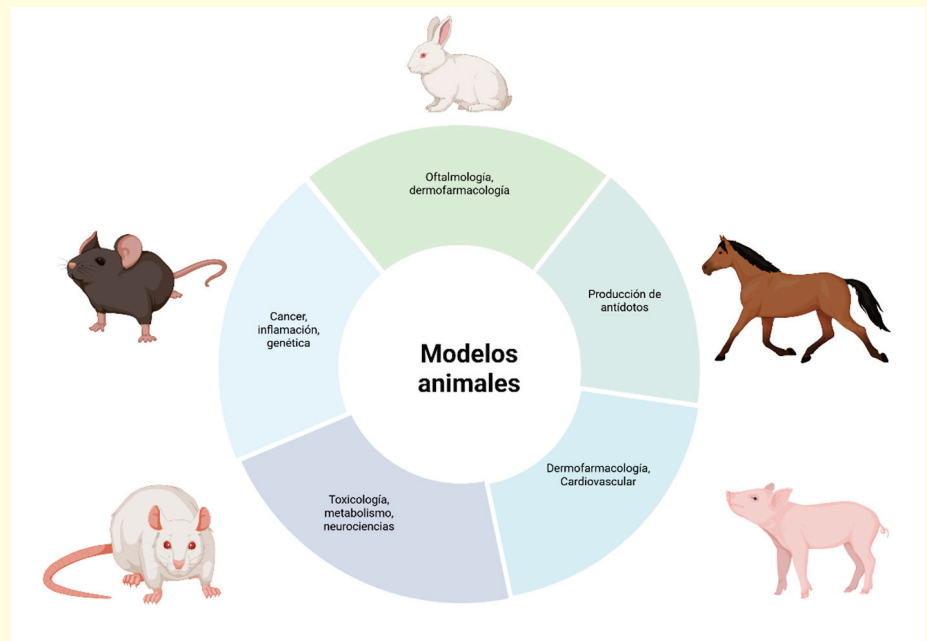


Figura 2. Modelos animales utilizados durante la fase preclínica para evaluar la seguridad y eficacia de nuevos medicamentos antes de su aplicación en humanos. Creado en www.biorender.com

Ética y regulación de la fase preclínica

Si bien se ha demostrado la similitud que se tiene con los animales respecto a los humanos, algo que nos diferencia es la capacidad de razonar, lo que da lugar a poder tomar decisiones. Los animales no poseen una voz o conciencia para poder decidir si quieren ser sujetos de estudio; por lo cual, cualquier estudio que se realice con ellos debe ir respaldado con un trato ético hacia estos, procurando asegurar su bienestar, minimizar las intervenciones y tratarlos con el mayor respeto posible (Rodríguez Yunta, 2007).

La investigación con animales no está exenta de regulaciones tanto nacionales como internacionales. En México, la NOM-062-ZOO-1999 indica cómo los modelos animales deben ser reproducidos, cómo cuidarlos y el tipo de establecimiento en el cual deben mantenerse.

Además de esto, los investigadores deben de contar con la autorización de un Comité de Ética y Bioética en investigación para evaluar aspectos como:

- Justificación del uso de animales
- Número de animales a intervenir
- Cómo se garantizará su bienestar

Para asegurarse de que el número de animales a utilizar en los ensayos

preclínicos sea adecuado y que no existan alternativas capaces de responder la pregunta científica con el mismo nivel de complejidad biológica, se ha implementado el principio de las 3R, que se explican a continuación:

Reemplazo: Se enfoca en el uso de métodos alternativos como son cultivos celulares, modelos *in silico* o uso de organoides

Reducción: Usar el número de animales estrictamente necesario para obtener resultados de buena calidad

Refinamiento: Proveer condiciones de vida y manejo de los animales de forma adecuada, así como tratar de no dañar o estresar en la medida de lo posible. Esto incluye medidas como el uso de analgesia para disminuir el dolor, el enriquecimiento ambiental para reducir el estrés y la implementación de criterios de punto final humanitario para evitar sufrimiento innecesario

En la actualidad, los organoides renales permiten estudiar enfermedades renales, así como estudiar la toxicidad de medicamentos, contribuyendo a la reducción de uso de animales (Chen *et al.*, 2021). Esto demuestra que, en la fase preclínica, los investigadores cuentan con las capacidades necesarias para tratar a los animales en experimentación con responsabilidad, respeto y compasión (eBioMedicine, 2022).

En conclusión, la fase preclínica y el uso de animales en investigación no son únicamente procedimientos técnicos, sino una etapa donde la ciencia, la responsabilidad, la empatía y la bioética convergen para reconocer que cada animal representa una vida que merece cuidado, respeto y bienestar. Aunque actualmente existen alternativas innovadoras que buscan reducir progresivamente el uso de animales en investigación, los modelos animales continúan desempeñando un papel importante en el desarrollo de tratamientos y en la evaluación de la seguridad y eficacia de numerosos medicamentos. Gracias a ello, se han logrado importantes avances médicos que han contribuido a mejorar y salvar incontables vidas, acercándonos cada vez más a una medicina más ética, segura y humana.

Referencias

Carmo, A. O., Chatzaki, M., Horta, C. C. R., Magalhães, B. F., Oliveira-Mendes, B. B. R., Chávez-Olórtegui, C., & Kalapothakis, E. (2015).

Evolution of alternative methodologies of scorpion antivenoms production. *Toxicon*, 97, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.02.007>
Chen, W.-Y., Evangelista, E. A., Yang, J., Kelly, E. J., & Yeung, C. K. (2021). Kidney Organoid and Microphysiological Kidney Chip Models to Accelerate Drug Development and Reduce Animal Testing. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 695920. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.695920>
eBioMedicine. (2022). The 3Rs of Animal Research. *eBioMedicine*, 76. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103900>

Genzel, L., Froudarakis, E., & Rapti, G. (2024). Openness and transparency in animal research: Why and how. *European Journal of Neuroscience*, 60(11), 6866–6873. <https://doi.org/10.1111/ejn.16597>
Jagadesan, S., Mondal, P., Carlson, M. A., & Guda, C. (2023). Evaluation of Five Mammalian Models for Human Disease Research Using Genomic and Bioinformatic Approaches. *Biomedicine*, 11(8), 2197. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11082197>
Marx, U., Akabane, T., Andersson, T. B., Baker, E., Beilmann, M., Beken, S., Brendler-Schwaab, S., Cirit, M., David, R., Dehne, E.-M., Durieux, I., Ewart, L., Fitzpatrick, S. C., Frey, O., Fuchs, F., Griffith, L. G., Hamilton, G. A., Hartung, T., Hoeng, J., ... Roth, A. (2020). Biology-inspired microphysiological systems to advance patient benefit and animal welfare in drug development.

ALTEX, 37(3), 365–394. <https://doi.org/10.14573/altex.2001241>
McGonigle, P., & Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochemical Pharmacology, Special Issue: Pharmacology in 21st Century Biomedical Research*, 87(1), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.006>
National Research Council (US) Committee on Dogs. (1994). Criteria for Selecting Experimental Animals. En *Laboratory Animal Management: Dogs*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236591/>

Rodríguez Yunta, E. (2007). ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES HUMANAS. *Acta bioethica*, 13(1), 25–40. <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2007000100004>
Sprott, R. L. (1999). How to Choose an Animal Model. En H. Sternberg & P. S. Timiras (Eds.), *Studies of Aging* (pp. 105–110). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59916-3_8
Uhl, E. W., & Warner, N. J. (2015). Mouse Models as Predictors of Human Responses: Evolutionary Medicine. *Current Pathobiology Reports*, 3(3), 219–223. <https://doi.org/10.1007/s40139-015-0086-y>
Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2018). The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 613. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00613>