

Reemplazar ideas, reducir equívocos y refinar argumentos: una reinterpretación de las 3R de la experimentación animal

Ángeles Cancino-Rodezno,¹ Miguel Alberto Zapata Clavería²

¹ Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

Propósito/Contexto. En el presente trabajo se llevará a cabo una reinterpretación de las tres erres (3R) propuestas por William Russell y Rex Burch (reemplazo, reducción y refinamiento), con el objetivo de ampliar su alcance y mejorar las prácticas de experimentación con animales no humanos.

Metodología/Enfoque. Se revisará el sentido que le dieron Russell y Burch a las 3R y se evaluará el modo en que cada una de ellas podría redefinirse o complementarse a la luz de las prácticas científicas, las posibilidades técnicas y los conocimientos bioéticos actuales vinculados al uso de animales en investigación.

Resultados/Hallazgos. El artículo mostrará que 1) no solo habrían de reemplazarse animales, sino también las ideas equívocas que tenemos, tanto sobre ellos, como sobre la importancia de la educación bioética en la formación científica, 2) que la reducción, además de referirse al número de sujetos utilizados en cada experimento, debería servir para acabar con investigaciones innecesarias, repetitivas y superfluas, así como con algunos persistentes equívocos sobre el modo de operar de la ciencia y 3) que el refinamiento tendría que salir del espacio experimental para extenderse al modo en que pensamos sobre ética animal en el ámbito de la investigación.

Discusión/Conclusiones/Contribuciones. El trabajo da cuenta de la importancia que tiene la incorporación del conocimiento bioético contemporáneo en las prácticas de experimentación con animales para mejorar el carácter reflexivo y ético de la ciencia.

Palabras clave: bioética, experimentación animal, ética animal, reemplazo, 3R.

Autor de correspondencia

1. Angeles Cancino Rodezno, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, C.P. 04510. Correo-e: angelescancino@ciencias.unam.mx

Historia del artículo

Recibido: 24 de enero de 2022
Evaluado: 02 de febrero de 2023
Aprobado: 12 de febrero de 2023
Publicado: 30 de marzo de 2023

Cómo citar este artículo

Cancino-Rodezno, Ángeles y Miguel Alberto Zapata Clavería. 2023. "Reemplazar ideas, reducir equívocos y refinar argumentos: una reinterpretación de las 3R de la experimentación animal." Revista Colombiana de Bioética 18, no. 1: e3875. <https://doi.org/10.18270/rcb.v18i1.3875>



Replacing ideas, reducing misconceptions and refining arguments: A reinterpretation of the 3Rs of animal experimentation

Abstract

Purpose/Background. In the present work, a reinterpretation of the 3Rs (3Rs) proposed by William Russell and Rex Burch (Replacement, Reduction and Refinement) will be carried out with the aim of broadening its scope and improving nonhuman animal experimentation practices.

Methodology/Approach. The meaning given by Russell and Burch to the 3Rs will be reviewed and the way in which each of them could be redefined or complemented in the light of current scientific practices, technical possibilities and bioethical knowledge related to the use of animals in research will be evaluated.

Results/Findings. The article will show that 1) not only animals should be replaced, but also the misconceptions we have, both about them and about the importance of bioethics education in scientific training, 2) that the reduction, in addition to the number of subjects used in each experiment, should serve to end unnecessary, repetitive and superfluous research, as well as some persistent misconceptions about the way science operates, and 3) that refinement should go beyond the experimental space to extend to the way we think about animal ethics in the research setting.

Discussion/Conclusions/Contributions. The paper reports on the importance of incorporating contemporary bioethical knowledge into animal experimentation practices to enhance the reflexive and ethical character of science.

Keywords: Bioethics, animal experimentation, animal ethics, replacement, 3R.

Substituindo idéias, reduzindo conceitos errados e refinando argumentos: Uma reinterpretação dos 3Rs da experimentação animal

Resumo

Objetivo/Contexto. Neste documento, uma reinterpretação dos 3Rs (3Rs) propostos por William Russell e Rex Burch (Substituição, Redução e Refinamento) será realizada com o objetivo de ampliar seu escopo e melhorar as práticas não-humanas de testes em animais.

Metodologia/ Abordagem. Revisaremos o significado dado por Russell e Burch aos 3Rs e avaliaremos como cada um deles poderia ser redefinido ou complementado à luz das práticas científicas atuais, possibilidades técnicas e conhecimentos bioéticos relacionados ao uso de animais na pesquisa.

Resultados/Descobertas. O artigo mostrará que 1) não somente os animais devem ser substituídos, mas também conceitos errôneos sobre eles e a importância da educação bioética no treinamento científico, 2) que a redução, além do número de sujeitos utilizados em cada experimento, deve servir para eliminar pesquisas desnecessárias, repetitivas e supérfluas, assim como alguns conceitos errôneos persistentes sobre a maneira como a ciência funciona, e 3) que o refinamento deve se estender além do espaço experimental para a maneira como pensamos sobre a ética animal na pesquisa.

Discussão/Conclusões/Contribuições. O artigo explica a importância de incorporar o conhecimento bioético contemporâneo nas práticas de experimentação animal para realçar o caráter reflexivo e ético da ciência.

Palavras chave: bioética, experimentação animal, ética animal, substituição, 3Rs.

Introducción

Aunque cualquier enfoque satisfactorio de las 3R debe comenzar con definiciones claras y con razones claras y convincentes para estas definiciones, apartarse de las definiciones originales de los Principios no sería inapropiado —y de hecho sería aconsejable— si los cambios representan mejoras.

Russell y Burch, *The Principle of Humane Experimental Technique*

¡Eh!, rata sin intestino, ese experimento con el golpe de calor era absolutamente necesario. Gracias a ese experimento pudimos demostrar de nuevo lo que los científicos han mostrado desde los primeros estudios con golpes de calor de Claude Bernard de 1875. Los cuerpos recalentados deben enfriarse. Cientos de gatos, perros, ratas, conejos y polluelos abrasados así lo prueban. Una vez más hemos dado a luz esta verdad eterna, en interés del progreso científico y de la necesaria cooperación estadística internacional.

William Kotzwinkle, Doctor Rat

La publicación en 1959 del trabajo de Russell y Burch, “The Principles of Humane Experimental Technique”, constituye una guía ético-práctica encaminada a mejorar el trato dado a los denominados “animales de laboratorio”, la cual asume la idea de que estos son seres merecedores de respeto a los que no se debería infligir dolor (Tannenbaum y Bennett 2015). La toma de conciencia por parte de la comunidad científica y la aplicación en el laboratorio de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento) no solo ha supuesto un beneficio en términos morales, sino que ha mejorado la calidad de la investigación. La propuesta, en este sentido, ha sido un parteaguas en la experimentación que ha detonado metodologías de vanguardia para liberar a los animales de dolor, estrés y sufrimiento, así como procesos de obtención de información más útiles y relevantes (Téllez y Vanda 2021).

Su transcendencia para la ética y la investigación hace que merezca la pena detenerse, tanto en el sentido que le dieron Russell y Burch a las 3R, como en la recepción y las implicaciones de su aceptación en los ámbitos de la investigación y la enseñanza. Además, hay que recordar que los propios autores desarrollaron sus principios, no con el objetivo de fijarlos de manera definitiva y cerrada, sino como una plataforma susceptible de reinterpretación y enriquecimiento conceptual para el florecimiento de otros modos de hacer ciencia que sean sensibles hacia las formas de vida no humanas utilizadas en la investigación.

Siguiendo este espíritu, proponemos, a la luz de las posibilidades tecnológicas, las prácticas científicas y los conocimientos bioéticos contemporáneos, una reinterpretación de las 3R para ampliar su alcance y aumentar el potencial reflexivo y ético de la ciencia. De esta forma, trataremos de mostrar que el reemplazo de animales, la reducción de su número y el refinamiento de nuestras investigaciones habrá de depender de otros reemplazos, reducciones y refinamientos. En concreto, propondremos que debería reemplazarse la base moral que nos ha llevado a instrumentalizar a los animales¹ por una formación bioética de la comunidad científica que nos permita cuestionar y modificar nuestra relación con ellos; que debería reducirse el número animales en cada experimento, pero también el de las ideas equívocas sobre el modo de proceder de la ciencia y que habría de refinarse nuestro modo de pensar sobre la cuestión animal, para no caer recurrentemente en argumentos que, a nuestro juicio, constituyen falacias.

1 Creemos en la importancia que tiene el cambio de los hábitos lingüísticos en la sensibilización de las diferentes violencias, sin embargo, no es nuestro interés en este momento tomar partido por ninguna posición en torno al uso de los términos “animal” y “animal no humano”, ya que ambas opciones pueden ser consideradas expresiones especistas. Nos decantamos por el primero de ellos por resultar más coloquial y confiando en que el punto de vista defendido en este trabajo reduzca el sentido antropocéntrico que normalmente se le da.

Reemplazando animales e ideas erróneas

Desde la publicación del trabajo de Russel y Burch, se ha usado el concepto “técnica de reemplazo” para cualquier método científico que sustituya a vertebrados vivos y sintientes por seres sin la capacidad de sentir dolor, sin embargo, Russell y Burch (1959, 70) hacen una distinción entre reemplazo relativo y absoluto. El primero consiste en sustituir animales de laboratorio por otros, normalmente invertebrados, en los que no se haya demostrado experiencia de dolor y sufrimiento (de Osorio 2006). El segundo, en cambio, apunta hacia un escenario donde no se utilice ningún tipo de animal en ninguna etapa de la investigación.

A la luz del conocimiento actual y al tener en cuenta esta distinción, la distancia entre reemplazo relativo y absoluto habría de reducirse significativamente, pues cada vez se ha ido recabando más evidencia que da cuenta de la capacidad de sentir dolor en una mayor cantidad de seres vivos, incluyendo los invertebrados (Mather 2001). Al respecto, la Declaración de Cambridge sobre “Consciencia Animal”, publicada por un grupo de expertos en neurociencia cognitiva, neurofisiología, neurociencia computacional y neurofarmacología (2011), evaluó el papel de los sustratos neurobiológicos que permiten las experiencias conscientes y los comportamientos derivados de ellas en los animales humanos y no humanos. Los datos obtenidos con novedosas técnicas de investigación no invasivas revelaron:

En animales no humanos y humanos, la existencia de circuitos cerebrales homólogos correlacionados con la experiencia y la percepción consciente. Adicionalmente las redes neuronales subcorticales que se activan cuando tienen lugar estados afectivos en los humanos son también de crucial importancia en la generación de comportamientos emocionales en los animales. La excitación artificial de las mismas regiones del cerebro, generan una conducta y estados de ánimo correspondientes en humanos y en no humanos. En cualquier área del cerebro de los animales no humanos en la que se induzcan comportamientos emocionales no aprendidos, sucede que muchas de las conductas resultantes son consistentes con estados emocionales en forma de experiencias, incluidos los estados internos de recompensa y castigo [...] Además, los circuitos neurológicos que hacen posibles los estados de comportamiento/electrofisiológicos de la atención, el sueño y la toma de decisiones parecen haber surgido en la evolución muy temprano, en cuanto tuvo lugar la radiación de los invertebrados, siendo evidente en insectos y moluscos cefalópodos (como, por ejemplo, los pulpos) (Low *et al.* 2012).

A la luz de lo anterior, el reconocimiento de experiencias y estados emocionales implica acortar la distancia entre reemplazo relativo y reemplazo absoluto, pues si reducir o evitar dolor constituye una obligación moral, tendríamos que sustituir, si no a todos, al menos a casi todos los animales. Ahora bien, independientemente de cuánto la extendamos, la idea de reemplazo debe responder a una objeción recurrente que plantea que los mamíferos son más parecidos a los humanos y, por tanto, resultan modelos más fiables para la experimentación que un pájaro, un reptil o un invertebrado. Al fin y al cabo, las propiedades fisiológicas y las respuestas farmacológicas generales de los mamíferos son más parecidas a las nuestras, lo que los hace especialmente valiosos en ensayos de toxicidad. En este sentido, desde cierta perspectiva utilitarista, pareciera razonable impugnar el principio de reemplazo apelando a la idea de que merece la pena infligir cierta cantidad de sufrimiento animal si con ello se logran resultados relevantes y objetivos que pueden beneficiar a una gran cantidad de vidas humanas (Rosado 1996). Por tanto, la ampliación del reconocimiento de sintiencia animal, que serviría de base para la protección de formas de vida que han sido tradicionalmente excluidas de nuestra consideración moral, resultaría poco provechosa, pues seguiríamos encontrando razones para utilizar a aquellas especies de las que no cabían dudas sobre su susceptibilidad al dolor.

Aun así, por más similares que los mamíferos sean a los humanos, no puede olvidarse que existe una brecha de especie que normalmente deriva en una sobreestimación de la fiabilidad de los estudios con mamíferos. Al respecto, existe suficiente literatura que muestra cómo la extrapolación de datos de animales a humanos tiene como consecuencia la aparición de daños provocados por un efecto diferente al esperado (Greek, Pippus y Hansen 2012) y el caso de la talidomida es paradigmático de este problema.

La industria farmacéutica introdujo los medicamentos por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras después de haber llevado a cabo diferentes estudios con animales en los que no se apreció toxicidad, pero acabó ocasionando graves malformaciones congénitas al utilizarse en mujeres gestantes (Archer 1979). Este lamentable acontecimiento, más que ser una excepción, expresa un fenómeno recurrente de la transferencia de datos de animales a humanos a humanos (Shrader-Frechette 1985, 24), ya que toda extrapolación lleva aparejada inevitablemente una carga de incertidumbre que impide dar por hecho que los resultados obtenidos y las consecuencias observadas, cuando se aplica un tratamiento en una especie, vayan a ser iguales que al aplicarse a otra. Al tener esto en cuenta, el reemplazo de animales no solo encontraría una justificación moral en la disminución de sufrimiento, sino una razón de carácter epistemológico, ya que deja un margen excesivamente amplio de incertidumbre en la experimentación científica, por tanto, ya sea por razones morales o epistémicas, el reemplazo parece una estrategia adecuada siempre y cuando tengamos algo con qué reemplazar y que nos permita obtener resultados confiables y valiosos.

Sobre este último aspecto, se ha objetado que no se puede reproducir la complejidad de un ser vivo (y, por tanto, tampoco obtener conocimiento adecuado de los fenómenos, las patologías y las respuestas a tratamientos) con las alternativas disponibles actualmente, como el cultivo celular, los modelos computacionales o los procedimientos *in vitro* (Polanche y Esposito 2021); sin embargo, cada vez son más las investigaciones que se llevan a cabo con estas alternativas. Respecto al cultivo celular, su uso ha cobrado una gran importancia en el contexto de la crisis sanitaria provocada por el SARS-CoV-2, esto no significa que no se hayan llevado a cabo otras muchas investigaciones utilizando animales, pero sugiere que el reemplazo, en la medida en la que sea posible, resulta una opción viable que merece ser tenida en cuenta. Algunos ejemplos del uso del cultivo celular en el contexto de la pandemia:

1. En San Diego, California, se están utilizando organoides pulmonares, o sea, estructuras tridimensionales compuestas de células de piel humana convertidas en células del pulmón para examinar cómo funcionan dos medicamentos en pulmones infectados con el virus. Estos pulmones son un sistema eficaz para investigar posibles tratamientos, porque emulan la enfermedad y pueden ayudarnos a evitar las pruebas con animales para aplicarlos más rápidamente a pacientes humanos (Mallapaty 2021).
2. Investigadores de distintas nacionalidades están cultivando células madre humanas pluripotenciales y organoides, para infectarlos con este coronavirus y comprender mejor la forma en que se propaga y causa la enfermedad. Con esta técnica, que evita el uso de animales, se trata de averiguar si este coronavirus muta bajo determinadas condiciones experimentales (Deguchi et al. 2021).
3. En la Universidad de Gauhati, India, se han utilizado métodos avanzados de simulación por computadora para predecir la actividad, el acoplamiento molecular y las posibles estrategias de detección del virus (Bharadwaj *et al.* 2021).

4. En Toronto, Canadá, un equipo de investigación está utilizando “órganos en chips” para comprender cómo el SARS-CoV-2 es tan efectivo para romper las barreras epiteliales que normalmente protegen los órganos de microorganismos. Estos semiconductores contienen células humanas que imitan tanto la estructura como la función de los órganos humanos y permiten estudiar lo que sucede dentro de las 24 horas posteriores a la entrada del virus en el cuerpo (Fraumeni 2020).

Ejemplos como estos deberían ser suficientes para mostrar que diferentes métodos de experimentación alternativos están siendo utilizados para acelerar el conocimiento de la enfermedad y la búsqueda de tratamientos eficaces.

Ahora bien, aunque los métodos alternativos al uso de animales merecen ser tenidos en cuenta por su relevancia moral y su potencial para producir conocimiento valioso, no son suficientes si no van acompañados por un reemplazo de ideas equívocas sobre la capacidad de sintiencia de los animales y sobre el papel de la bioética en la formación del científico. Seguir asumiendo ideas que provienen de presupuestos ontológicos y científicos hace mucho tiempo superados para negar la capacidad sintiente del animal (Zapata 2016); pensar que el científico que expresa un compromiso moral basado en el respeto por la vida es menos capaz que otro insensibilizado ante el dolor y destino de sus sujetos de investigación; desoir los distintos argumentos provenientes de la ética animal que abogan por un ensanchamiento de nuestro círculo de consideración moral (Mosterin y Riechmann 1995) o asumir que la Bioética es un ámbito de conocimiento innecesario para la formación del experimentador, hace que se enquiste una manera de comprender la labor de la investigación que es perjudicial, tanto en términos morales como para el avance mismo de la ciencia. Por eso, sustituir animales requeriría también de una sustitución en paralelo de la formación científica, ya que el modo en que se lleva a cabo la experimentación está determinado por la educación recibida por la comunidad de experimentadores.

En este sentido, la Bioética podría jugar un papel fundamental si se incluyera de forma obligatoria en los planes de estudio, pues otorga herramientas fundamentales para someter a escrutinio algunas ideas arraigadas sobre el trabajo experimental y sobre nuestras relaciones morales con cualquier forma de vida involucrada en la investigación; de manera que si el reemplazo de animales requiere de un reemplazo de ideas, el reemplazo de ideas dependerá, a su vez, de un reemplazo educativo que proporcione al experimentador, desde su etapa formativa, un contacto no dogmático con una pluralidad de perspectivas sobre ética animal y experiencias alternativas de trabajo en el laboratorio que involucren menos sufrimiento.

La educación de quién estará a cargo de los experimentos con animales puede constituir el primer momento para reflexionar sobre la importancia y la relevancia del reemplazo. De hecho, podemos encontrar razones pedagógicas, económicas, legales, sociales, morales y epistémicas para asumir el reemplazo en la educación misma de los experimentadores.

1. Pedagógicas, porque diferentes estudios que han comparado las prácticas de enseñanza tradicionales en las que se utilizan y matan animales con otras en las que estos son sustituidos por métodos alternativos como los vídeos o las simulaciones computacionales han mostrado que un mayor porcentaje de alumnos aprenden más con los segundos que con los primeros (Ortiz Millán 2016)..
2. Económicas, porque el costo se reduce a largo plazo en tanto que es más rentable enseñar con el mismo sistema a varias generaciones que asumir el gasto que supone la compra y el mantenimiento de todos los animales que serán usados por cada una de ellas (Balcombe 2000).
3. Psicológicas, porque se evitan efectos negativos entre aquellos estudiantes que, al expresar una actitud empática hacia los animales, sienten la necesidad de darse de baja en una carrera que les obliga a infligir dolor.

4. Legales, porque ya hay países, como México, donde la ley permite que los alumnos de educación superior se nieguen a aprender con animales a través de un acto de objeción de conciencia contra aquellas prácticas que los utilicen y dañen (Ley de Protección a los animales de la Ciudad de México 2021).

Por todas estas razones, en el ámbito de la educación, el reemplazo habría de entenderse como la sustitución de prácticas docentes anticuadas por procesos educativos bioéticamente informados que atiendan a la sensibilidad moral, los conocimientos sobre cognición y los marcos legales actuales. Esto nos lleva a concluir que el reemplazo de animales no solo es dependiente de alternativas tecnológicas con las que se pueda obtener conocimiento objetivo y relevante, sino también de alternativas pedagógicas que otorguen al aspirante a ser experimentador en espacios reflexivos, con conocimientos bioéticos y experiencias alternativas más justas.

Reducir el número de animales, las investigaciones y los equívocos sobre el modo de operar de la ciencia

Russell y Burch afirman que en la investigación en ciencias biológicas debe tomarse en serio la reducción del dolor y el sufrimiento en los animales, reemplazando progresivamente su uso con técnicas alternativas y tratando de perfeccionar la estadística experimental para disminuir todo lo posible el número de animales utilizados. En este sentido, la reducción de sujetos experimentales en su artículo pretende eliminar la angustia animal disminuyendo el “número de animales utilizados para obtener información de una cantidad y precisión determinadas” (Russell y Burch 1959, 64); mientras menos animales haya sufriendo, habrá menos sufrimiento. Un experimento dará satisfacción al criterio de reducción si utiliza el menor número de animales posible con el que poder obtener un resultado significativo estadísticamente y, allí, el método estadístico tiene una función clave: especificar el número mínimo de animales necesarios para un experimento (n).

Ahora bien, hay que tener en cuenta un hecho central de la Biología: los animales varían. Si todos los individuos de una especie fuera absolutamente idénticos entre sí, se necesitarían muy pocos animales para los propósitos del ensayo, pues responderían de formas muy parecidas a cada uno de los tratamientos. La diversidad nos obliga a unificar la respuesta de los animales de una determinada especie a una determinada dosis de una determinada sustancia, asumiendo que solo lo podemos hacer con una precisión relativa, cuyo grado depende del tamaño de la muestra. Por este motivo, la reducción de la muestra experimental ha presentado históricamente algunos problemas, como no conocer la relación exacta entre el número de animales utilizados en un experimento y los resultados finales. Al tener en cuenta este problema, Russell y Burch no solo aconsejan “la reducción por la reducción”, es decir, la disminución del número de animales, sino la reducción del número de animales “adecuados” en la investigación científica. El objetivo es no usar animales cuya muerte no aporte nada para la obtención de datos fiables ni para contestar las preguntas que cada proyecto plantea, sino que los métodos estadísticos disminuyen la varianza gracias al uso de individuos lo más parecidos genética y fenotípicamente, ya sea clonales o pertenecientes a la misma línea consanguínea. Para ello, se altera la genética de los animales mediante la cría selectiva y se consiguen rasgos concretos que permiten controlar mejor otros factores experimentales, obteniendo así resultados más homogéneos con poblaciones más pequeñas de individuos (Barbosa 2011; Kirk 2018).

No obstante, más allá de los problemas derivados de la varianza, la reducción puede entenderse de una forma distinta a la de la disminución del número de animales utilizados en la experimentación, ya que no solo es posible disminuir en cada investigación la cantidad de individuos sin perder confiabilidad en los resultados, sino también el número

de investigaciones que se llevan a cabo en función de su utilidad, pertinencia y redundancia. Sobre la redundancia, es indudable que en la ciencia existe un problema con la no publicación de resultados negativos (Mlinarić, Horvat y Šupak 2017). Al publicarse predominantemente los resultados positivos, es decir, aquellos que confirman las hipótesis iniciales, es posible que se lleven a cabo nuevas investigaciones en las que se pierda tiempo, se gasten recursos y se utilicen más animales para volver a poner a prueba las mismas conjeturas. La ciencia, así, se ve mermada por dar prioridad a la publicación de artículos con resultados positivos. Afortunadamente, en los últimos años revistas como *Journal of Negative and No Positive Results* o *All Results Journals* han surgido para hacer frente a este problema, que no solo afecta al ritmo y la eficiencia de la investigación, sino que es moralmente inaceptable desde el punto de vista de la cantidad de sufrimiento que podría evitarse si se dejaran de repetir experimentos con resultados negativos que por tal razón no han sido publicados, sin embargo, el problema de la reducción de experimentos con animales no se ciñe a este fenómeno. Muchos experimentos con animales, independientemente de lo positivo o negativo de sus resultados, no son citados por ninguna revista especializada y esto permite suponer que no han contribuido significativamente a algún campo ni aportado beneficio alguno.

El análisis de Andrew Knight (2011, 44) sobre las citaciones de 95 experimentos de virología realizados entre 1995 y 2004 en que se utilizaron chimpancés es ilustrativo, más de la mitad de ellos, 47, nunca fueron citados, mientras que 34 lo fueron pero con una metodología deficiente que impidió obtener conocimiento confiable. El hecho de que no se publiquen los resultados obtenidos en experimentos realizados con animales está motivado por ciertos procesos y características de la producción y la distribución del conocimiento académico, que convendría revisar y tomar en consideración. En primer lugar, muchos de los experimentos que se llevan a cabo en las universidades quedan solo documentados en bitácoras o tesis que, si bien han servido para la obtención de un título académico, casi nunca serán leídas o revisadas por la comunidad de pares. Por otra parte, el modelo de publicación científica al uso en el que ha de pagarse una tasa que puede fluctuar entre los 567 y 2835 dólares por publicar en revista con un alto factor de impacto, supone el riesgo de que los trabajos de universidades con menos recursos no sean publicados debido a las dificultades para realizar el pago (López-Torres 2015). La brecha económica entre universidades, los modelos de publicación y la poca visibilidad de las tesis son, por sí mismos, aspectos problemáticos de nuestros sistemas académicos y científicos que, además, generan una situación de constante instrumentalización animal de la que no se saca provecho alguno. Este tipo de situaciones muestra que hay al menos tres fenómenos: la no publicación, la redundancia y la no citación, donde se utilizan animales a los que se inflige dolor sin que haya constancia clara de beneficio humano. Esto nos lleva a concluir que la reducción del número de animales en cada experimento debería ser acompañada por una significativa reducción de experimentos, de forma que no se lleven a cabo aquellos que sean duplicados o inútiles.

No obstante, los tres fenómenos referidos no son los únicos que generan sufrimiento animal evitable. Hay experimentos que pueden ser citados, no repetidos y, aun así, derivar en conocimiento poco significativo. Sobre este asunto, Peter Singer (2018), en su texto “Liberación Animal”, analiza algunas investigaciones innecesarias y superfluas que derivaron en grandes dosis de sufrimiento y muerte animal. Uno de los ejemplos es el de los experimentos sobre los vínculos maternofiliales llevados a cabo por el psicólogo estadounidense Harry Harlow. En ellos se inducía depresión en monos bebés poniéndolos junto a “madres de trapo” programadas para soltar aire comprimido que les causaban heridas. La respuesta del mono real, necesitado del afecto y protección de su madre, era aferrarse aún más a ella, lo que resultaba en una nueva agresión y el subsiguiente aumento de su dolor y angustia. Este tipo de investigaciones llevan a cuestionarse a Singer por su nece-

sidad y relevancia: ¿realmente es útil y beneficioso para el humano someter a animales a experiencias de este tipo?, ¿se produce algún tipo de conocimiento significativo?, ¿no podrían haberse obtenido las mismas conclusiones sobre la importancia del cuidado maternal en los primeros años de vida con otra clase de observaciones o experimentos?

Parece que no necesitaron hacerse la pregunta básica de por qué habríamos de realizar experimentos sobre privación materna en animales. Ni siquiera trataron de justificar sus experimentos alegando que podrían ser beneficiosos para los seres humanos. El que ya tengamos un alto número de observaciones sobre chimpancés salvajes huérfanos no parece que les importase. Su actitud era obvia: esto se ha hecho con animales de una especie pero no con animales de otra, así que hagámoslo (Singer 2018, 52).

Situaciones como las analizadas por Singer contrarrestan el argumento a favor del uso de animales en la experimentación que se basa en el beneficio para la especie humana. En el caso de estos estudios psicológicos no parece que haya alguna utilidad o avance teórico o práctico y el conocimiento de estos episodios, al interior de la historia de la experimentación, nos obliga a preguntarnos si no seguimos financiando o llevando a cabo investigaciones con un alto coste en sufrimiento animal a cambio de poco beneficio humano. Además, aunque existieran dichos beneficios, esto no nos eximiría de la necesidad de equilibrar los objetivos de la ciencia con la satisfacción de ciertos valores morales. Sobre este asunto, hay que insistir en que las investigaciones científicas no se encuentran totalmente libres de constricciones morales.

Desde los juicios de Nüremberg, se han establecido una serie de protocolos que norman, dirigen y ponen límites a la experimentación. Prácticas como la del consentimiento informado (Evans y Beck 2002), principios como el de no maleficencia (Beauchamp y Childress 1999) o consideraciones sobre los posibles riesgos derivados de ensayos y experimentos llevados a cabo en humanos, son aspectos de la investigación contemporánea que muestran que estamos dispuestos a limitar nuestro conocimiento si este se pudiera producir usando métodos lesivos o sin ajustarse a ciertos límites legales y morales. La adquisición de conocimiento y la búsqueda de beneficio, por tanto, no son las únicas guías de la ciencia. Quizá podríamos obtener conocimiento más certero o de forma más rápida si nos saltáramos ciertas normas morales cristalizadas en los diferentes marcos legales que rigen en el ámbito de la experimentación, sin embargo, ralentizamos el ritmo de la investigación o aumentamos el grado de incertidumbre de nuestras conclusiones si, con ello, conseguimos no transgredir ciertos valores que consideramos importantes.

En el terreno de la experimentación, los valores morales han cambiado con el tiempo y ya no son solo los humanos los únicos seres considerados moralmente, sino que también se ha extendido nuestra preocupación y responsabilidad hacia el resto de animales. La aplicación de las 3R es paradigmática de esta nueva sensibilidad moral. El reconocimiento de que la experimentación ha de estar guiada por ciertos valores respecto a los animales nos compromete con un constante cuestionamiento sobre cualquier método que proporcione beneficios a costa de una gran cantidad de dolor. Para tratar este asunto, el concepto de verdad significativa desarrollado por Philip Kitcher puede resultar útil.

La ciencia, según Kitcher (2001, 225), no está motivada por la búsqueda de verdades a secas, sino por verdades significativas, esto es, verdades que son relevantes en algún sentido. Si trasladamos esta noción de verdad significativa al ámbito de la experimentación animal, ¿en qué sentido y quién debería decidir qué investigación es relevante y beneficiosa? Normalmente se justifica el uso de animales si esto sirve para comprender las causas y la evolución de enfermedades graves o para desarrollar vacunas o tratamientos. Bajo este argumento, la significatividad de esos experimentos reside en la mejora de

las condiciones de vida o en la reducción de sufrimiento de la especie a la que pertenecemos, sin embargo, no es una verdad moral universal ni absoluta que el beneficio para los humanos derivado de la ciencia legitime la instrumentalización de una gran cantidad de vidas animales. Hay argumentos basados en valores diferentes que cuestionarían una noción de significatividad, o sea, de relevancia, que ignore el sufrimiento animal o que rechace un ideal de justicia distributiva que tome en cuenta cómo se reparten los costos y los beneficios de las actividades de investigación con independencia de la especie.

La existencia de estas otras perspectivas debería abrir la ciencia a un debate democrático en el que se escuchen distintos argumentos y que sea sensible a la expresión de diversos valores e intereses (Kitcher 2011). Quizá los argumentos con los que se justifica el uso de animales cuando lleva aparejado un beneficio para la salud de los humanos no sirven para legitimar investigaciones cosméticas o bélicas, las cuales provocan la muerte de millones de vidas de animales para lograr algo que podríamos considerar moralmente superfluo o reprochable; así, no parece haber una respuesta última cuando hay diferencia de valores. En cualquier caso, la reducción del número de investigaciones bien podría aceptarse si se decidiera que hay algunos beneficios, ya sean prácticos o teóricos, que no merecen la pena obtenerse si es a costa del sufrimiento de individuos de otras especies.

Estos argumentos sobre la reducción de experimentos son perfectamente trasladables al ámbito de la docencia y de la formación del investigador. Por un lado, las prácticas que tienen como único fin realizar una y otra vez el mismo experimento con seres vivos capaces de sentir dolor deberían evitarse. Además, la reducción podría aplicarse, no solo al número de animales y las prácticas en las que se utilicen, sino también al de estudiantes que vayan a realizarlas. Aquellos que muestren un genuino interés por adquirir las competencias y las habilidades que habrán de usar en su vida profesional y que asuman la responsabilidad de tomar una vida en sus manos estarían en condiciones de realizar experimentos donde se inflige dolor (Cancino 2016). Esto refuerza nuestra idea de que la reducción del número de animales es insuficiente para avanzar hacia un escenario científico que se tome en serio la reducción de sufrimiento. De poco sirve disminuir la cantidad de vidas de cada experimento si seguimos produciendo conocimiento inútil, superfluo, duplicado e irrelevante, por eso, la ética animal también ha de procurar argumentos y abrir debates sobre la cantidad de experimentos con animales que realizamos. Es más, si se plantea este problema teniendo en cuenta la noción de ciencia significativa que hemos recuperado de Kitcher, aparece otro fenómeno susceptible de reducción, el de las ideas equívocas sobre la ciencia.

Como hemos tratado de mostrar desde el ámbito de la experimentación animal, la ciencia no es un modo de producción de conocimiento ajeno a las consideraciones morales y sociales. Es más, esta solo resultará útil, relevante, significativa y beneficiosa en función del significado que la sociedad decida darle a cada uno de esos cuatro términos. Esta es una cuestión que afecta al sentido y el rumbo de la ciencia que, sin embargo, no puede responderse solo con ciencia. Hasta ahora, el mito de una ciencia ajena a valores e intereses ha servido para apuntalar un modelo de investigación que pretende quedar ajeno a cualquier cuestionamiento y evaluación pública sobre sus objetivos, métodos y consecuencias. Salir de este mito constituye una oportunidad, no solo para reducir el número de animales e investigaciones que los utilicen, sino también algunos de los más importantes equívocos que tenemos sobre el proceder mismo de la ciencia.

Refinar experimentos y argumentos sobre experimentación animal

El tercer principio de las 3R, el refinamiento, se define como “cualquier disminución en la incidencia o severidad de los procedimientos inhumanos aplicados a aquellos animales que todavía deben ser utilizados” (Russell y Burch 1959, 64). Su reconocimiento

en diferentes legislaciones ha conllevado una mejora en los protocolos de laboratorio para suprimir prácticas, métodos o acciones que acarrean dolor, angustia y estrés a los animales (Góngora 2010). Por tanto, al igual que el reemplazo y la reducción, es un principio encaminado a la disminución de sufrimiento de los seres vivos con capacidad de sintiencia del que nos servimos para obtener conocimiento. De hecho, aunque cada una de las 3R tiene un significado y un modo de aplicación específico, todas están relacionadas entre sí, tanto por su objetivo compartido como por su interdependencia. En este sentido, el reemplazo es el primero de los tres principios en función de su prioridad. La sustitución de animales sintientes por otras alternativas es el primer aspecto que debe considerarse si se desea disminuir el dolor en el ámbito de la investigación. En caso de no resultar viable, cada experimento habría de utilizar el menor número de animales y mejorar sus condiciones de vida y muerte. Ahora bien, para satisfacer este último criterio de refinamiento, deben comprenderse los estadios de angustia en los animales, así como saber de qué forma manejar el distrés, el estrés, el sufrimiento y el dolor de cada uno de los individuos según las características propias de su especie.

El distrés es un estado aversivo y negativo en el cual los procesos de adaptación, debido a estrés prolongado, intenso o crónico, fallan alterando la homeostasis fisiológica y psicológica del animal (Baumans *et al.* 1994). En distintos estudios sobre animales usados en laboratorio que presentan alteraciones fisiológicas derivadas del distrés, se han encontrado alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que suele tener como consecuencia inmunosupresión y alteraciones en el metabolismo de glucocorticoides (Munck, Guyre y Holbrook 1984), lo que puede conducir a diferentes enfermedades basales en los animales y, por tanto, afectar el desarrollo de ensayos experimentales. Este hecho implica que el distrés no solo daña a los animales, sino también a los resultados científicos y las publicaciones derivadas de experimentos realizados con ellos (Johnson *et al.* 2006). Por tanto, el personal involucrado en la experimentación con animales debería minimizar la angustia por razones éticas y científicas, pues experimentar con animales en condiciones máximas de bienestar permite comparaciones y resultados más precisos (Balcombe, Barnard y Sandusky 2004).

Al igual que las anteriores 2R, el refinamiento puede interpretarse de tal forma que se traslade a otros aspectos de la labor y la formación del investigador. En este caso, proponemos que una experimentación que se tome en serio la ética animal tendría que hacerse cargo, no solo del refinamiento de los métodos en el laboratorio cuando se utilizan animales, sino también de las formas de considerarlos. De hecho, todo lo que hemos defendido hasta ahora apuntaba a un refinamiento de nuestras ideas y acciones para evitar conductas dolorosas, lesivas, de sufrimiento, estrés o distrés que en la mayoría de los experimentos, tanto de docencia como de investigación, son totalmente innecesarios. El reemplazo y el rechazo de ideas superadas sobre la sintiencia animal, la neutralidad de la ciencia, la pertinencia y la eficacia de los modelos educativos tradicionales, tenían como objetivo una mejora en términos epistémicos y prácticos de la labor de investigación, sin embargo, hay otro ámbito susceptible de refinamiento que debería ser tomado en cuenta, el de los argumentos esgrimidos cuando discutimos sobre experimentación animal. En este sentido, nos parece importante cuestionar algunas de las justificaciones de la comunidad de científicos experimentales para seguir usando animales en la investigación sin un diseño experimental que incluya las 3R.

Basándonos en el trabajo sobre la detección de falacias con las que se intentan justificar prácticas lesivas en la enseñanza (Télez *et al.* 2014), indicaremos cuáles son algunos razonamientos que se utilizan para rechazar la aplicación de las 3R en la investigación y argumentaremos por qué nos parecen inadecuados:

1. **El argumento de la neutralidad científica.** Algunas disciplinas involucran valores e intereses que dirigen, constriñen y determinan evaluaciones para la investigación. Apelar a la idea de que la experimentación tiene la obligación de mantenerse indiferente a los valores de una sociedad cada vez más sensibilizada con el problema del maltrato e instrumentalización animal es desconocer el carácter social e histórico de la ciencia. Quienes impugnan la aplicación de las 3R tendrían que explicitar los valores subyacentes a sus argumentos y dejar de afirmar que su posición es tan solo la defensa de una forma necesaria y correcta de hacer ciencia, la cual está vacía de presupuestos axiológicos. En el ámbito de la educación, a pesar de que los planes de estudio se apeguen teóricamente a criterios de ética profesional y asuman un compromiso con las 3R, existe un currículo oculto que es contradictorio con la consideración moral hacia los animales y que fomenta valores, creencias y actitudes que moldean el comportamiento de los futuros investigadores. Los estudiantes pasan sus años de formación escuchando que las habilidades requeridas para su profesión demandan de prácticas lesivas que les permitan forjar una actitud racional libre de sentimentalismos. De nuevo, el problema radica en encubrir valores especistas o prácticas crueles aludiendo al mito de la neutralidad y la desensibilización del científico respecto al sujeto experimental.
2. **La falacia Ad antiquitatem** o el argumento que afirma que lo que se ha hecho durante años está bien hecho. Parte del escepticismo o la preocupación que suscita la aplicación de las 3R reside en que muchos de los tratamientos y medicinas con las que se han podido salvar y mejorar las condiciones de vida de millones de humanos han surgido de experimentos con animales. Indudablemente, este hecho es cierto. El descubrimiento de la insulina o el diseño de la vacuna de la polio son solo dos ejemplos de la ingente cantidad de conocimiento y soluciones científicas que, gracias a la utilización de animales, han derivado en un gran beneficio humano, sin embargo, de la misma forma que a veces reconocemos la falacia naturalista y negamos que de un “es” se derive necesariamente un “debe”, tendríamos que dejar de pensar que el “así ha sido” y el “así es” nos conduce irremediablemente a un “así será”. En este sentido, si bien nadie puede dudar de los logros obtenidos a lo largo de la historia de la experimentación, tampoco habría de darse por sentado que nuestros futuros éxitos científicos hayan de pasar por el uso de animales, si es que ponemos suficiente empeño en desarrollar métodos alternativos eficaces.
3. **La razón especista.** Del mismo modo que los defensores de la tauromaquia afirman que el toro de lidia existe gracias a su función en la plaza, desde las posiciones más reaccionarias sobre la cuestión animal se esgrime que el sufrimiento infligido a los animales de laboratorio resulta legítimo en tanto que han sido criados para cumplir con un fin zootécnico con beneficios para otros organismos. No obstante, si se utiliza este argumento desde un marco no especista se aprecia el problema moral que le subyace. Imaginemos una sociedad en la que se procrean y crían individuos humanos para ser utilizados en beneficio de otros, quizá para suministrar órganos, fuerza de trabajo esclavo o, como en Mad Max, para proporcionar leche materna en un mundo postapocalíptico.

Este argumento, que no es necesario hacer depender de la ciencia ficción en tanto que la historia nos suministra suficientes episodios reales, ha sido también desarrollado por el filósofo defensor de los derechos de los animales, Garry Francione:

Hay que notar que una de las supuestas justificaciones de la esclavitud humana en Estados Unidos era que, para empezar, muchas de las personas a las que se esclavizaba no habrían existido si no hubiera sido por la institución de la esclavitud. A los primeros esclavos que se trajeron a los Estados Unidos se les forzaba a procrear y a sus hijos se les consideraba propiedad (Francione 2000, 192).

Nos resultaría cuestionable justificar esas prácticas de dominación al apelar al hecho de que la existencia misma del oprimido se debe a las condiciones de la opresión. Es más, aceptamos que la erradicación de la violencia y el sometimiento debería ser buscada independientemente de que se produzcan nuevos individuos puestos al servicio del sistema. En el caso de los animales, en cambio, aceptamos esta situación basándonos en un supuesto especista que nos permite ignorar los intereses de otras formas de vida por su pertenencia a otra especie. Esto supone al menos dos problemas: primero, se legitima la instrumentalización, el sufrimiento y la violencia recurriendo a un supuesto interés por la expresión y la prolongación de la vida; sin embargo, cualquier actitud supuestamente biofílica defensora de la producción de algún sufrimiento que implique beneficio personal debería ser puesta bajo sospecha y sometida a escrutinio moral; y segundo, se ignora el hecho de que los individuos de otras especies pueden ser considerados “centros teleológicos de vida, en el sentido de que cada uno es un sistema unificado de actividades orientadas hacia una meta y dirigidas hacia su preservación y bienestar” (Taylor 1981, 31), o que pueden “florecer” en función del desarrollo de las características biológicas que le son propias (Nussbaum 2007). El fin externo impuesto a los animales no cancela su fin interno ni sus propios intereses; así, en definitiva, el argumento que defiende que es legítimo utilizar a los animales para nuestros propósitos porque existen debido a nuestra voluntad debería ser rechazado por su prejuicio especista.

Consideraciones finales

El reemplazo de organismos sintientes por alternativas viables y eficaces, la reducción de individuos utilizados en los experimentos hasta el mínimo necesario para obtener resultados estadísticamente significativos y la reducción de malestar y dolor en los procesos de obtención de respuestas a nuestras interrogantes biológicas, constituyen estrategias insoslayables para diseñar un modelo de experimentación moralmente robusto en lo que concierne al uso de animales. Acá, sin embargo, hemos ampliado el sentido de las 3R tomando la palabra a Russell y Burch, quienes veían en ellas no instrucciones definitivas, sino los primeros elementos de una plataforma que permitiera pensar otras maneras de hacer ciencia aplicada.

En concreto, hemos defendido que debería “reemplazarse” el modelo de formación del científico por uno que le permita introducirse en cuestiones bioéticas sobre ética animal y experimentar con alternativas que le hagan familiarizarse y valorar la pertinencia y viabilidad de las 3R, entendidas en su sentido clásico. Además, propusimos que han de “reducirse” el número de ideas erróneas que tenemos sobre la capacidad de sintiencia y la existencia de intereses propios de los animales, así como la cantidad de equívocos en torno a la importancia de la Bioética en la investigación o la neutralidad de la ciencia.

Por último, hemos planteado que deberíamos refinar los argumentos con los que debatimos sobre experimentación animal para avanzar hacia la transformación de nuestros diseños experimentales. En definitiva, con este trabajo hemos tratado de mostrar que la Bioética no reduce, sino que aumenta las capacidades del científico al reconocer que la investigación, además de aportar innumerables beneficios al desarrollo humano, acarrea una responsabilidad moral hacia los animales que utiliza. Comprender que la Bioética puede ser una brújula moral para el ejercicio de las ciencias biológicas supone un paso necesario si queremos hacer avanzar la producción del conocimiento científico a la vez que aumentamos su sensibilidad moral respecto a los animales que utiliza.

Contribución de los autores

Angeles Cancino-Rodezno: escritura (borrador original), conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, redacción (revisión y edición); Miguel Alberto Zapata Clavería: escritura (borrador original), conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, redacción (revisión y edición).

Financiación

Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés en la escritura o publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que este artículo no tiene implicaciones éticas en su desarrollo o publicación.

Referencias

- Archer, John. 1979. "Suffer the children: The story of thalidomide." *JAMA* 241, no. 20: 2208-2209. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290460068032>
- Balcombe, Jonathan. 2000. *The Use of Animals in Higher Education. Problems, Alternatives and Recommendations*. Washington D. C.: Humane Society Press.
- Balcombe, Jonathan, Neal Barnard y Chad Sandusky. 2004. "Chad Sandusky Laboratory routines cause animal stress. Contemporary Topic American Association for Laboratory Animal Science." *Contemporary Topic American Association for Laboratory Animal Science* 43, no. 6: 42-51.
- Barbosa, Iván. 2011. *Estadística aplicada a la experimentación animal*. Bahía Blanca: Ediuns.
- Baumans, V, P F Brain, H Brugere, P Clausing, T Jeneskog, y G Perretta. 1994. "Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs: Report of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) Working Group on Pain and Distress accepted by the FELASA Board of Management November 1992." *Laboratory animals* 28, no. 2: 97-112. <https://doi.org/10.1258/002367794780745308>
- Beauchamp, Tom y James Childress. 1999. *Principios de Ética Biomédica*. Barcelona: Masson.
- Bharadwaj, Kaushik, Tanmay Sarkar, Arabinda Ghosh, Debabrat Baishya, Bijuli Rabha, Manasa Panda, Bryan Nelson, *et al.* 2021. "Macrolactin A as a Novel Inhibitory Agent for SARS-CoV-2. Mpro: Bioinformatics Approach." *Applied Biochemistry and Biotechnology* 193, no. 10: 3371-3394. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03608-7>
- Cancino, Ángeles. 2016. "La enseñanza de la Bioética en Ciencia." *Revista digital universitaria* 17, no. 2.

- Deguchi, Sayaka, Ángel Serrano-Aroca, Murtaza Tambuwala, Bruce Uhal, Adam Brufsky y Kazuo Takayama. 2021. "SARS-CoV-2 research using human pluripotent stem cells and organoids." *Stem Cells Translational Medicine* 10, no. 11: 1491-1499. <https://doi.org/10.1002/sctm.21-0183>
- de Osorio, Affe Mrad. 2006. "Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russell: Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos." *Revista Colombiana de Bioética* 1, no. 1: 163-183.
- Evans, John Grimley y Peter Beck. 2002. "Informed consent in medical research." *Clinical Medicine* 2, no. 3: 267-72. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.2-3-267>
- Francione, Gary. 2000. *Introducción a los derechos de los animales: ¿tu hijo o el perro?* Madrid: Antartis.
- Fraumeni, Paul. 2020. "How does covid 19 invade our bodies so easily? U of T Engineering team uses "organ on a chip" model to find out." *University Of Toronto Engineering News*. https://news.engineering.utoronto.ca/how-does-covid-19-invade-our-bodies-so-easily-u-of-t-engineering-team-uses-organ-on-a-chip-model-to-find-out/?fbclid=IwAR0hhEi2mhL6fGvvCOPNg-Fh3KvMN5dSIYz0ZUaqup0HTFA0o4VzgUf_K2W8&eType=EmailBlastContent&eId=26b2063c-e3a0-43e7-8f9e-28dbe1cfabd1
- Góngora Medina, Manuel. 2010. "Reconocimiento y manejo del distress, sufrimiento y dolor en animales de laboratorio: una revisión." *Suma psicológica* 17, no. 2: 195-200.
- Greek, Ray, Annalea Pippus y Lawrence A. Hansen. 2012. "The Nuremberg Code subverts human health and safety by requiring animal modeling." *BMC Medical Ethics* 13, no. 1: 1-17. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-13-16>
- Johnson, Robin, Thomas Prentice, Patrick Bridegam, Colin Young, Andrew Stelman, Thomas Welsh y Mary Meagher. 2006. "Social stress alters the severity and onset of the chronic phase of Theiler's virus infection." *Journal of Neuroimmunology* 175, no. 1-2: 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.02.014>
- Kirk, Robert. 2018. "Recovering The Principles of Humane Experimental Technique: The 3Rs and the Human Essence of Animal Research." *Science, Technology & Human Values* 43, no. 4: 622-648. <https://doi.org/10.1177/0162243917726579>
- Kitcher, Philip. 2011a. *Science in a Democratic Society*. Nueva York: Prometheus Book.
- Kitcher, Philip. 2001b. *El avance de la ciencia*. México: UNAM.
- Knight, Andrew. 2011. *The Costs and Benefits of Animal Experiments*. Oxford: Palgrave MacMillan.
- Kotzwinkle, William. 2016. *Doctor Rat*. Barcelona: Navona.
- Ley de Protección a los Animales de la Ciudad de México. 2021. *Ley de Protección a los Animales de la Ciudad de México*. Ciudad de México. https://paot.org.mx/centro/leyes/df/pdf/2021/LEY_PROTEC_ANIMALES_27_05_2021.pdf

- López-Torres Hidalgo, Jesús. 2015. "Pagar por publicar en revistas científicas." *Revista Clínica de Medicina de Familia* 8, no. 3: 179-181. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2015000300001>
- Low, Philip, Jaak Panksepp, Diana Reiss, David Edelman, Bruno Van Swinderen y Christof Koch. 2012. "The Cambridge Declaration on Consciousness." Francis Crick memorial conference, Cambridge.
- Mallapaty, Smriti. 2021. "The mini lungs and other organoids helping to beat COVID." *Nature* 593, no. 7860: 492-494. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01395-z>
- Mather, Jennifer. 2001. "Animal suffering: An invertebrate perspective." *Journal of Applied Animal Welfare Science* 4, no. 2: 151-156. https://doi.org/10.1207/S15327604JAWS0402_9
- Mlinarić, Ana, Martina Horvat y Vesna Šupak Smolčić. 2017. "Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results." *Biochemia Medica* 27, no. 3: 447-452. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.030201>
- Mosterín, Jesús y Jorge Riechmann. 1995. *Animales y ciudadanos*. Madrid: Talasa.
- Munck, Allan, Paul M. Guyre y Nikki J. Holbrook. 1984. "Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions." *Endocrine Reviews* 5, no. 1: 25-44. <https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-25>
- Nussbaum, Martha. 2007. *Las fronteras de la justicia. Consideraciones sobre la exclusión*. Barcelona, Paidós.
- Ortiz Millán, Gustavo. 2016. "Víctimas de la educación. La ética y el uso de animales en la educación superior." *Revista de Educación Superior* 45, no. 177: 147-170. <https://doi.org/10.1016/j.resu.2016.01.010>
- Polanche, Ana y Claudia Esposito. 2021. "Experimentación animal, una práctica extremadamente regulada e indispensable para el avance científico." *The Conversation*. <https://theconversation.com/experimentacion-animal-una-practica-extremadamente-regulada-e-indispensable-para-el-avance-cientifico-171266>
- Rosado, Johannes. 1996. "La licitud ética de los experimentos en animales y la diferencia animal/hombre." *Cuadernos de Bioética* 4: 443-453.
- Russell, William y Rex Buch. 1959. *The Principles of Humane Experimental Technique*. London: Methuen & Co.
- Shrader-Frechette, Kristine. 1985. *Risk Analysis Method*. Dordrecht: Reidel Publishing Company.
- Singer, Peter. 2018. *Liberación animal*. Barcelona: Taurus.
- Tannenbaum, Jerrold y B. Taylor Bennett. 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, no. 2: 120-132.

- Taylor, Paul. 1981. "The ethics of respect for nature." *Environmental Ethics* 3, no. 3: 197-218. <https://doi.org/10.5840/enviroethics19813321>
- Téllez Ballesteros, Elizabeth Eugenia y Beatriz Vanda Cantón. 2021. "Las tres Ces como ampliación de las tres Erres para una praxis en la investigación biomédica." *Revista de Bioética y Derecho*, no. 51: 123-139. <https://doi.org/10.1344/rbd2021.51.32556>
- Téllez Ballesteros, Elizabeth, Aline Schunemann de Aluja, Beatriz Vanda Cantón y Jorge Linares Salgado. 2014. "Argumentos con los que se intenta legitimar la enseñanza lesiva con animales en medicina veterinaria y zootecnia." *Dilemata* 15 (junio): 289-298.
- Zapata, Miguel. 2016. "Convertir la zoé en bíos: Democracia, representación y animales." *Acta Sociológica*, no. 71: 101-121. <https://doi.org/10.1016/j.acso.2016.07.001>