

CAPÍTULO 1

Antecedentes históricos

Silvana Nora Milocco

El uso de animales como modelos experimentales de análisis de fenómenos biológicos se desarrolló junto con la humanidad.

Prehistoria

Al final del Paleolítico o paleolítico superior, 12 mil años a.C., los *Homo sapiens* evolucionaron física y mentalmente. Nuestra especie compitió con éxito sobre otras especies de humanos debido al crecimiento de su masa cerebral. La adopción de la postura erecta hizo que tuvieran las manos libres, lo que combinado al desarrollo de los pulgares oponibles hicieron posible la construcción y manipulación de herramientas y armas. El desarrollo cerebral también les permitió la creación de distintos sonidos dando lugar a la comunicación a través del lenguaje, ayudando a la cooperación entre los distintos grupos y a la organización social de los mismos (Valdebenito, 2007). Hacia finales del Paleolítico, comenzaron a expresarse artísticamente creando pequeñas esculturas y joyas. Pero lo más impresionante son las pinturas que se encuentran en las cuevas del sur de Francia y España, y en Australia, en las cuales se pueden observar los métodos de caza y una gran variedad de animales. Al abrirlos pudieron observar la disposición de sus órganos y así plasmar estos conocimientos en los dibujos, donde se puede apreciar su posición correcta. Éstos son los primeros indicios del interés del hombre sobre anatomía. Asimismo, procuraban calmar sus dolencias imitando la práctica de otras especies animales, desde despiojarse, hasta lamerse las zonas corporales afectadas; y más adelante comenzaron a utilizar plantas medicinales (Giráldez Dávila y col., 2001).

Edad Antigua

En el año 1700 a.C. en Babilonia, el Código de Hammurabi es uno de los conjuntos de leyes más antiguos y mejor conservados que existen. Sus normas, basadas en la aplicación de la ley del Talión, están talladas en piedra y, en su conjunto, son consideradas como la antesala de

algunos conceptos jurídicos modernos. Es el primer documento escrito donde se describen prácticas médicas y veterinarias.

En Egipto, se encontraron dos papiros que datan del 1600 a.C. aproximadamente, donde se distinguen el corazón, el hígado, el bazo, los riñones, el útero, la vejiga urinaria y los vasos sanguíneos. Debido a las prácticas de momificación los egipcios estaban muy familiarizados con la anatomía humana (Giráldez Dávila y col., 2001).

En Grecia, origen de la cultura occidental, surge el primer investigador en biología del que se tenga registro. Se trata de Acmaeon de Crotona, el cual demostró la función del nervio óptico seccionándolo y produciendo la ceguera de un animal, en el año 450 a.C. En los escritos de la escuela de Hipócrates, alrededor del año 300 a.C., se describe una experiencia en la que se comprueba el proceso de la deglución, seccionando la garganta de un cerdo al que se le había dado de beber agua teñida con un colorante. En esa época, se destaca la gran figura de Aristóteles (384-322 a.C.), filósofo, erudito y científico, considerado como el padre de la biología. Escribió cerca de 200 obras, y en uno de sus libros sienta las bases sobre la validez de la experimentación animal, y señala similitudes entre distintas especies, como el caballo, el perro y el hombre (Bean, 1959).

Alejandro fue el más importante centro médico, cultural y científico de la antigüedad, donde se realizaban disecciones en cadáveres humanos y animales. Herófilo (335-280 a.C.) fue el primero en hacer disecciones de cuerpos humanos junto a Erasístrato (304-250 a.C.). Posteriormente, Mitrídates VI, rey del Ponto (131-163 a.C.), temiendo ser víctima de envenenamiento ordenó a su médico Cratevas (124-164 a.C.) efectuar una serie de ensayos en animales, sobre la acción tóxica de los venenos y su protección mediante antídotos, con lo que viene a ser el iniciador de la toxicología experimental (Romero Reverón, 2008).

En el Imperio Romano, Galeno (129-216 d.C.) fue uno de los investigadores médicos más completos de la Edad Antigua. Mejoró sustancialmente las técnicas de disección, ya que las realizó en muchas especies diferentes. Debido a que esta práctica estaba prohibida en humanos, Galeno realizó experimentos en cerdos y monos removiendo varios órganos para el estudio de sus funciones. También utilizó animales para estudiar los efectos que producían las secciones de la médula espinal, las perforaciones torácicas y las ligaduras arteriales. Con este último estudio Galeno demostró que las arterias contenían sangre y no aire, hecho imposible de demostrar en animales muertos. Basándose en estudios realizados sobre el simio de Berbería, un primate similar al hombre, Galeno escribió un libro de anatomía, el cual se convirtió en un texto de referencia durante 1300 años, que, si bien fue muy útil, tenía muchas equivocaciones. Plinio el Viejo (23-79 d.C.), también se destacó y escribió libros sobre zoología, botánica, medicina y otras ciencias. Pero también formuló muchos conceptos erróneos (Moreno Rodríguez, 2013).

Edad Media

La Edad Media es un período histórico que se sitúa entre la caída del Imperio Romano en el año 476 y la caída del Imperio Bizantino en Constantinopla en 1453. Este período también es conocido como los “años oscuros” o la “edad oscura”, ya que coincide con un periodo de oscuridad, violencia e irracionalidad. A partir de la caída del Imperio Romano y a lo largo de toda la Edad Media, la actividad científica sufrió un gran estancamiento con el consecuente retraso en el conocimiento médico. En una Europa cada vez más cristianizada, las personas se preocupaban más por la vida eterna y volvieron a las creencias pre-hipocráticas sobre las causas sobrenaturales de las enfermedades y en el poder curativo de la fe. Como consecuencia, quedaron como verdades establecidas lo que habían escrito las autoridades clásicas, fundamentalmente: Hipócrates, Aristóteles, Galeno y Plinio, que se consideraron indiscutibles y definitivas. No obstante, entre los siglos XI y XIII se desarrolló al sur de Nápoles la Escuela Médica Salernitana, cuya orientación fue principalmente experimental y descriptiva. Su obra más importante fue el *Regimen Sanitatis Salernitanum* (1480), un compendio de normas higiénicas, de nutrición, de hierbas y de otras indicaciones terapéuticas. En el siglo XII se desarrollaron estudios de anatomía y la práctica de vivisecciones de animales (Franco, 2013).

La Edad Moderna

Renacimiento

Durante el Renacimiento, bajo el prisma de la filosofía humanista sustentada en el antropocentrismo y el racionalismo, los estudios científicos progresaron notablemente. El saber médico avanzó a partir de mediados del siglo XV, retomando el conocimiento del cuerpo humano como realidad básica de la medicina. El anatomista flamenco Vesalio (1514-1564), a lo largo de su trabajo como médico y cirujano, observó que muchas estructuras anatómicas que estaban presentes en animales y que se pensaba que también existían en los seres humanos, estaban ausentes. Esto lo llevó a romper las reglas civiles y religiosas establecidas y diseccionar cadáveres humanos obtenidos ilegalmente, y publicar descripciones muy precisas de la anatomía humana. Así describió las similitudes y diferencias entre la estructura interna de los humanos y otros animales, sentando las bases de la anatomía comparada moderna. Ello condujo a la investigación de las funciones de los distintos órganos y miembros, para lo cual se comenzó a practicar de nuevo la experimentación animal. Por ese entonces, se realizaron láminas sobre la anatomía del hombre y otros animales, dejando en claro la importancia de la experimentación animal para el desarrollo del conocimiento de la anatomía y la fisiología. La evidencia experimental condujo a los científicos de la época a la corrección de muchas observaciones realizadas por Galeno (García Guerrero, 2012).

Otros autores sobresalientes de la época fueron Gabriello Falopio (1523-1562) y su discípulo Fabricius de Acquapendente (1537-1619). En Inglaterra, William Harvey (1537-1657), hizo descubrimientos sobre el corazón y la circulación sanguínea, esto llevó a Richard Lower (1631-1691) a realizar la primera transfusión de sangre de perro a perro en el año 1665. Otra de las aplicaciones fue la administración de fármacos por vía intravenosa mediante un canuto de pluma de ave cortado en bisel y sujeto a una pequeña vejiga. Robert Boyle (1627-1691) construyó una campana de vacío que, al introducir en ella animales, demostró lo indispensable del aire para la vida. A partir de esto Robert Hooke (1635-1703) construyó una bomba de respiración artificial para un perro, utilizando dos balones elásticos.

René Descartes (1596-1650) sentó la teoría de que los animales y el hombre eran máquinas automáticas que obedecían a leyes mecánicas (acuñando el concepto de “reflejo”). Diferencia al humano de los animales por tener inteligencia, la cual se la atribuye al alma. Sostiene que los animales al carecer de alma son simples máquinas, y de ahí deduce que no pueden padecer verdadero dolor. La descripción de Descartes de los animales como máquinas fue duramente criticada por muchos de sus contemporáneos, sin embargo, proporcionó a los científicos una manera de justificar lo que ahora se considerarían experimentos extremadamente crueles en una época en la que no se disponía de anestesia, ni para humanos ni para animales. Sin embargo, se ha argumentado que las opiniones de Descartes sobre los animales fueron mal interpretadas, ya que no afirmó explícitamente que los animales eran incapaces de sentir dolor, e incluso había admitido que demostraban sentimientos, como el miedo, la ira, la esperanza o la alegría. No obstante, independientemente de que se haya malinterpretado o no, el maquinismo cartesiano sería evocado recurrentemente en defensa de la vivisección en los siglos XVII y XVIII. El siglo XVII también sería testigo del advenimiento del escepticismo hacia los experimentos con animales por motivos científicos. Médicos como Jean Riolan, Jr. (1580-1657) y Edmund O'Meara (1614-1681) comenzaron a cuestionar la validez de los experimentos fisiológicos llevados a cabo en animales en un estado tan alterado a causa de su sufrimiento durante la vivisección. Esta disputa entre críticos y defensores del valor científico de los modelos animales todavía resuena hoy (Greene y col., 2004).

Ilustración

En el siglo XVIII aumentaron los experimentos con animales en Europa, y comenzó un profundo debate sobre el sufrimiento infligido hacia ellos. Esta discusión se inició en Inglaterra y se extendió por toda Europa hacia finales del siglo. La oposición a la vivisección se vio impulsada por la popularización de las exhibiciones públicas de experimentos con animales vivos. A pesar de esto, en este siglo las actividades científicas de todo orden progresaron de forma excepcional y los investigadores mejoraron e intercambiaron sus informaciones dando un sentido cada vez más fundado a la interpretación de los fenómenos naturales (Álvarez Díaz, 2007).

Entre los muchos fisiólogos notables del siglo XVIII, se destacaron Stephen Hales (1677-1761), quien fue responsable de la primera medición de la presión en los vasos sanguíneos y de otros conocimientos importantes sobre la fisiología cardiovascular y respiratoria. Albrecht von Haller (1708-1777) fue posiblemente el fisiólogo más prolífico de su tiempo, conocido por sus trabajos sobre inflamación, neurofisiología, función cardíaca y hemodinamia. Si bien ambos investigadores eran conscientes del daño provocado a los animales, continuaron realizando estudios convencidos de la necesidad del uso de animales vivos para la comprensión de muchos procesos fisiológicos básicos, que aún estaban lejos de ser entendidos. Otros acontecimientos relevantes de la ciencia biomédica del siglo XVIII basados en estudios con animales incluyeron la base de la farmacología experimental, la electrofisiología y la embriología moderna. A pesar de estos avances en el conocimiento biológico, la relevancia clínica de los estudios con animales continuó siendo cuestionada (Giráldez Dávila y col., 2001).

Edad contemporánea

La Edad Contemporánea comienza con la Revolución Francesa y se extiende hasta nuestros días. Entre los siglos XVIII y XIX, se produjeron dos acontecimientos de gran importancia. Por un lado, la prevención de enfermedades mediante la inmunización de los individuos por medio de las vacunas. En 1798 el médico inglés Edward Jenner (1748-1822) logró inmunizar a las personas contra la viruela. Por otra parte, la fundación en 1790 de la Escuela de Veterinaria de Alfort (Francia) dio origen a la creación de escuelas de investigación biológica en ese país, liderando estudios en fisiología y farmacología. A principios del siglo XIX, la medicina experimentó un gran cambio, debido a que la práctica médica se enfocó en las patologías y en los procesos de las enfermedades, buscando diagnósticos y pronósticos más precisos. Este cambio de paradigma hizo que los médicos y científicos tuvieran un mayor reconocimiento ante la sociedad. Al mismo tiempo, el gran desarrollo de los ensayos en los laboratorios, proporcionó las bases para el desarrollo de la medicina del siglo XX. La *Académie Royale de Médecine*, fundada en 1820 creó un entorno próspero para las ciencias biológicas, dando mayor importancia a los ensayos con animales para responder a preguntas científicas. En la *Académie*, el objetivo de la experimentación animal se centraba en el desarrollo de nuevas terapias para distintas patologías. Hay que señalar la valiosa incorporación de los veterinarios para dichas prácticas (Franco, 2013).

Entre los científicos destacados de esta época, dos médicos sobresalieron por sus contribuciones a la fisiología experimental, François Magendie (1783-1855) y, su discípulo Claude Bernard (1813-1878). La epistemología experimental de Bernard, a diferencia del enfoque más exploratorio de su tutor, defendía que sólo los experimentos con animales controlados en forma adecuada y realizados rigurosamente, podrían proporcionar información confiable sobre fisiología y patología de relevancia médica, estableciendo el hito de la medicina experimental. Al conciliar el racionalismo de Descartes con el empirismo de Harvey, Bernard re-

conoció la importancia de las ideas y teorías para la formulación de hipótesis, salvaguardando, sin embargo, que estas sólo eran útiles si eran comprobables, y sólo creíbles si se confirmaban mediante la experimentación. Claude Bernard perfeccionó las técnicas de la vivisección, marcó conceptos tan básicos en fisiología como la homeostasis. También demostró que la digestión no se producía enteramente en el estómago, como se creía, sino también en el intestino, ello lo observó en perros, mediante fístulas a través de las cuales administraba alimentos directamente al intestino, comprobando que eran digeridos y absorbidos. Demostró que los eritrocitos transportan oxígeno a los tejidos, así como la función de los nervios vasomotores y la del glucógeno en el hígado. Describió la doble acción del páncreas, como glándula digestiva y como productor de la insulina y su relación con la diabetes. Mediante el simple experimento de ligar la arteria femoral de una rana a la que luego inyectó curare, observó que todos los músculos motores del animal quedaban paralizados, excepto los de la pata cuya irrigación había suprimido, deduciendo que el veneno transportado por la sangre debía actuar específicamente en la unión neuromuscular. En Rusia se destacó Ivan Pavlov (1849-1936) quien desarrolló las famosas experiencias de secreción salivar en perros adiestrados a reconocer señales acústicas, estableciendo la teoría de los reflejos condicionados. Asimismo, son notables sus aportes sobre el sistema digestivo, las funciones del hígado, del páncreas y del aparato cardiovascular. Desde la década de 1830 y durante la segunda mitad del siglo, el concepto de medicina científica también floreció entre un grupo distinto de fisiólogos germano prusianos, quienes estipularon que la biología podría entenderse por medio de la química y de la física, y a través de experimentos con animales. Con el uso de la microscopía, estos científicos contribuyeron enormemente al desarrollo de la anatomía, histología, patología, embriología, neurofisiología, fisiología y física (Álvarez Díaz, 2007).

Si bien la segunda mitad del siglo XIX marcó el inicio de la importancia de la investigación animal, este período también marcó la oposición a la vivisección, especialmente en Gran Bretaña. Magendie se convertiría en el gran villano del movimiento antiviviseccionista. A pesar del amplio reconocimiento de sus contribuciones a la ciencia por parte de la mayoría de sus compañeros, también fue uno de los más infames de su época por someter a los animales a torturas innecesarias. Los antiviviseccionistas y los grupos de protección animal se organizaron y en 1824 se creó la Real Sociedad para la Prevención de la Crueldad hacia los Animales (Royal Society for Prevention of Cruelty to Animals), más conocido como la RSPCA, con el propósito de dar a conocer la compasión hacia los animales, haciendo cumplir las leyes de anti crueldad existentes y aprobando otras nuevas. A medida que su membresía aumentó, la RSPCA ganó mucha influencia en Gran Bretaña. En 1857 la sociedad dirigió su atención hacia temas de experimentación animal, participando en múltiples actividades, con el fin de abolir las investigaciones en donde se provocaría dolor. Para 1870, el movimiento antiviviseccionista en Inglaterra se había convertido en un fervoroso opositor a la investigación animal. Ese mismo año, la Asociación Británica para el Avance de la Ciencia formó un comité, donde se desarrollaron lineamientos para realizar estudios fisiológicos, teniendo en consideración el sufrimiento, y para desalentar los experimentos con animales. En 1876 se promulgó la primera ley que reguló los

ensayos con animales “Ley de crueldad hacia los animales”, siendo el primer caso en el mundo. Este proyecto de ley duró 110 años, hasta la promulgación de la Ley de Animales (Procedimientos Científicos) de 1986 (Álvarez Díaz, 2007).

A medida que la idea original de los antiviviseccionistas comenzó a perder fuerza, la discusión se desplazó hacia la prevención del daño innecesario, en lugar de cuestionar el valor científico de los experimentos con animales. Por otro lado, el uso de anestésicos les permitió a los científicos británicos demostrar que la mayoría de los experimentos no producían dolor. Si bien esto hizo que algunos antiviviseccionistas reflexionaran sobre su propia posición sobre el uso de animales en la investigación, muchos otros sintieron que el valor más relevante era la preservación de la vida de cada animal en sí mismo, cuestionando si el beneficio humano era razón suficiente para sacrificar animales. El recrudecimiento y la propagación del movimiento antiviviseccionista a finales del siglo XIX, coincidió con el comienzo de los beneficios que la investigación con animales brindó a la salud (Franco, 2013).

Gracias a los trabajos de Louis Pasteur. (1822-1895) y del alemán, Robert Koch (1843-1910), quienes se basaron en gran medida en la experimentación con animales, se dilucidó que las enfermedades infecciosas eran causadas por agentes patógenos o microbios. Este conocimiento tendría un efecto inmediato, profundo y duradero en la salud pública, la cirugía y la medicina. Paul Erlich (1854-1919) estudió la meningitis y la sífilis, promoviendo valiosos adelantos en histología. También formuló su famosa teoría de la “llave y la cerradura” relacionada a la inmunidad, que lo acredita como indiscutible promotor de la inmunología (Giraldez Dávila y col., 2001).

A finales del siglo XIX y principios del XX, la farmacopea contaba con preparados eficaces y probados científicamente, hecho que permitió que un número cada vez mayor de personas comprendiera la importancia y validez del conocimiento médico científicamente sólido y, con ello, la relevancia de la investigación basada en animales. La medicina en sí y la salud humana se modificaron de manera irreversible, y seguirían avanzando a lo largo del siglo XX hasta la actualidad (Franco, 2013).

El siglo XX fue testigo de asombrosos avances en el conocimiento médico y el tratamiento de enfermedades. El descubrimiento de las vitaminas, hormonas, antibióticos, la transfusión de sangre en forma segura, las nuevas vacunas, la hemodiálisis, la quimioterapia y la radioterapia para el cáncer, la erradicación de la viruela (y la casi erradicación de la poliomielitis), los avances en el diagnóstico y las nuevas técnicas quirúrgicas son unos pocos ejemplos de los logros médicos del siglo XX, que no solo han salvado millones de vidas humanas y animales, sino que también aliviaron el sufrimiento inducido por diferentes enfermedades. Los avances de la investigación biomédica para la salud humana desde los albores del siglo pasado son innumerables, y la investigación animal desempeña un papel en una serie de descubrimientos importantes. De los 110 premios Nobel de fisiología o medicina otorgados desde 1901, aproximadamente el 80% de los trabajos fueron realizados con vertebrados. Otra medida indirecta del impacto que tuvo el progreso biomédico en

el siglo XX fue el aumento de la esperanza de vida, que en algunos países desarrollados se duplicó entre 1900 y 2000, y sigue aumentando en la actualidad (Franco, 2013).

En la década de 1910-1920, los grupos antiviviseccionistas continuaron ejerciendo presión para que se regulen las investigaciones con animales y así evitar el sufrimiento de los mismos. Pero debido a la grave recesión económica del año 30, y a las dos guerras mundiales, este movimiento perdió el apoyo del público en general y de los grupos de protección animal más moderados, lo que llevaría a un declive, aunque no a un final, del movimiento antiviviseccionista, hasta su resurgimiento en la década de 1970. La línea de acción durante la mayor parte del siglo XX se centró sobre la prohibición del uso de perros y otros animales de compañía. Otro factor que atenuó la oposición al uso de animales, está relacionado con el surgimiento de las cepas de ratones y ratas como modelos animales. A diferencia de los perros o los caballos, estos roedores eran vistos como criaturas despreciables por la mayoría del público y, por lo tanto, menos dignos de contemplación moral, lo que a su vez consideraba más aceptable su uso en la investigación (Franco, 2013).

Las ratas domésticas (*Rattus norvegicus*) fueron las primeras especies de roedores que se utilizaron con fines científicos. Su uso en la investigación fisiológica se remonta a 1828, pero solo en las primeras décadas del siglo XX se convirtieron en una herramienta preferida en la investigación, después del desarrollo en 1909 de la primera cepa estándar, la Wistar, de la cual descienden la mitad de las ratas utilizadas en los laboratorios en la actualidad. El ratón (*Mus musculus*) también había sido utilizado en el siglo XIX, por Gregor Mendel en sus estudios de la década de 1850 sobre la herencia del color del pelaje, hasta que el obispo local censuró la cría de ratones como inapropiada para un sacerdote, lo que le hizo recurrir al uso de guisantes. Lucien Cuénot (1866-1951) volvería a utilizar al ratón para demostrar que los mamíferos también poseían genes y que seguían las leyes de la herencia mendeliana. Desde entonces se convirtió en el modelo ideal para estudios de genética, campo que creció exponencialmente tras el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953 por James Watson (nacido en 1928) y Francis Crick (1916-2004). En 1980, John Gordon y Franck Ruddle desarrollaron el primer ratón transgénico. En el 2002, se secuenció todo su genoma. Estas, junto con otras tecnologías, han abierto posibilidades ilimitadas para la comprensión de la función de los genes y su influencia en varias enfermedades genéticas y no genéticas, y han convertido al ratón en el modelo animal más utilizado en nuestros días, con la perspectiva de que seguirá teniendo un papel central en biomedicina (Franco, 2013).

Referencias

- Álvarez-Díaz JA. (2007) La controversia sobre la vivisección. *Acta bioethica*. 13 (1) 53-60.
- Bean W. (1959) A short history of anatomy from the Greeks to Harvey. *AMA Arch Intern Med*. 104 (4):677-678.

- Franco N. (2013) Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective. *Animals (Basel)*. 3 (1): 238–273.
- García Guerrero M. (2012) Medicina y arte. La revolución de la anatomía en el Renacimiento. *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica*. Junio (0) 25-27.
- Giráldez Dávila A. y Zúñiga J. (2001) La ciencia del animal de laboratorio. Jesús Zúñiga, Ramón Piñeiro González, Silvana Milocco y Josep Tur Marí (Eds.) *Libro Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal* (3-22). Madrid McGraw-Hill Interamericana.
- Grene M.G., Depew D.J. (2004) Descartes, Harvey, and the emergence of modern mechanism. *Libro: The Philosophy of Biology: An Episodic History*. Cambridge University Press; Cambridge, UK: 35-63.
- Moreno Rodríguez R. (2013) Ética y medicina en la obra de Galeno. *Dynamis* 33 (2): 441-460.
- Romero Reverón RM. (2008) Erasistratus de Ceos (310-250 A.C.). Pionero de los Estudios Anatómicos. *Int. J. Morphol.* 26 (4):823-824.
- Valdebenito C. (2007) Definiendo homo sapiens-sapiens: aproximación antropológica. *Acta Bioethica* 2007; 13 (1) 71-78.