

# Aspectos regulatorios de las Investigaciones no Clínicas en el Centro de Isótopos

**Yusniel Castro Alfonso**

Centro de Isótopos, Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.  
yusniel@centis.edu.cu

## Resumen

En el control de calidad de los radiofármacos producidos en Centis y en los estudios de farmacocinética de nuevos fármacos se obtienen imágenes gammagráficas en animales. Esto permite observar la distribución y comportamiento dentro del organismo de estas moléculas radiomarcadas para su posterior empleo en los estudios clínicos en humanos con diferentes patologías. Además de seguir las regulaciones del Centro Nacional de Seguridad Nuclear para el trabajo con fuentes radiactivas abiertas, las áreas correspondientes del Laboratorio de Investigaciones No Clínicas se atienen a las regulaciones de Bioseguridad establecidas en el país, en particular, las del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed). La tendencia mundial de integración de los sistemas de gestión en los procesos de la organización hace necesaria la armonización de las Buenas Prácticas de Laboratorio, el cumplimiento de la Legislación de Seguridad Biológica y las Normas Internacionales con relación a la ética en este tipo de trabajo con animales de laboratorio. El mencionado laboratorio de Centis coordina sus servicios directamente con las instituciones que desarrollan fármacos en el país y con el departamento de calidad para el control de los productos de medicina nuclear que se producen en la entidad. En este trabajo se realiza una valoración de la legislación y las normativas aplicables a las áreas de Investigaciones No Clínicas para establecer acciones de mejora en la gestión integrada de bioseguridad, con vistas a la estructuración de un programa de seguridad.

---

**Palabras clave:** medicamentos; compuestos marcados; medicina nuclear; garantía de calidad; reglamentos.

---

## Regulatory aspects of the non-clinical researches in the Isotope Center

### Abstract

For the quality control of radiopharmaceuticals produced by Centis and in pharmacokinetic studies carried out in this institution, scintigraphic images of animals are obtained. This allows the assessment of the distribution and behavior of these radiolabeled molecules inside the organism in order to use them in clinical trials in people having different pathologies. Besides following the Cnsn regulations involving work with open radioactive sources, non-clinical research laboratory areas are subject to Biosafety Regulations particularly those established by Cecmed. The world trend to integrate the management systems in the organization processes requires the harmonization of Good Laboratory Practices, the compliance with Biosafety Regulations and International Standards concerning the ethics, when working with laboratory animals. This kind of laboratory coordinates its services directly with institutions developing drugs and with the Department of Quality Control for Products used in Nuclear Medicine in Centis. The present work is aimed at assessing the legislation and regulations related with non-clinical research area to take actions intended to improve the integrated management of biosafety for structuring a safety program.

---

**Key words:** drugs; labelled compounds; nuclear medicine; quality assurance; regulations.

---

## Introducción

En el control rutinario de los radiofármacos producidos en Centis se llevan a cabo estudios de biodistribución por conteo de órganos en animales y se obtienen en estos, imágenes gammagráficas de regiones de inte-

rés. Asimismo en el Laboratorio de Investigaciones No Clínicas se realizan estudios de farmacocinética dentro del marco de proyectos de desarrollo de fármacos y radiofármacos [1]. En ambas actividades se siguen, adecuadamente, las medidas de protección radiológica bajo la supervisión del Centro Nacional de Seguridad

Nuclear, aspecto en el que Centis, como instalación radiactiva mayor con 20 años de trabajo, posee experiencia. Menos conocidas, aunque no menos importantes son las medidas asociadas al trabajo con animales, principalmente en la evaluación no clínica de productos farmacéuticos que se emplean para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de origen tumoral en humanos, muchas veces con el empleo de trazadores radiactivos. Para ello se utilizan como modelos experimentales de dichas enfermedades, animales clínicamente sanos como ratas, ratones y conejos.

Un programa de cuidado y uso de animales comprende todas las actividades realizadas en una institución y que tienen un impacto directo en el bienestar de los animales, lo que incluye la atención veterinaria, las políticas y procedimientos, el personal, la gestión del programa de supervisión, salud y seguridad ocupacional, funciones institucionales de cuidado y uso de animales y el diseño y manejo de las instalaciones [2]. La existencia de diferentes enfermedades humanas transmitidas por animales de experimentación aboga por una serie de medidas de control sanitario que deben estar correctamente establecidas y ser de estricto cumplimiento por el personal, tanto en actividades docentes como investigativas que impliquen el uso de Biomodelos [3, 21].

En Cuba el empleo y las prácticas con animales de laboratorios están controlados principalmente por el Instituto de Medicina Veterinaria y en casos específicos se aplican las regulaciones del Centro Nacional de Seguridad Biológica y las Delegaciones Territoriales del Citma. Estas regulaciones tienen el objetivo de alcanzar elevados niveles de seguridad para los trabajadores, la comunidad y el medio ambiente [4]. La seguridad integrada como alternativa de organización concibe la seguridad como intrínseca e inherente a todas las modalidades de trabajo, de forma tal que la responsabilidad está en función de la competencia asumida en el puesto de trabajo [5].

En instalaciones de pequeña y mediana escala el concepto de seguridad integrada ha sido posible por la integración de los aspectos relacionados con la seguridad al sistema ya existente de calidad, lo que hace posible un manejo más simple de la gestión de bioseguridad [6, 7]. Otro asunto importante a tener en cuenta para una concepción práctica de calidad son los aspectos éticos en el empleo de animales de experimentación.

La ética incorpora el bienestar como requisito de calidad, condicionando las exigencias para el mantenimiento, condiciones de vida, hábitat, alojamiento, salud y los procedimientos para evitar el sufrimiento a las especies empleadas en estudios experimentales [8, 23].

La investigación es quizás el campo donde la tradición de experimentar con animales está más arraigada. En la actualidad, gracias a las presiones de los grupos de defensa de los animales, de científicos, políticos, estudiantes, así como de la opinión pública, se han estado realizando algunos avances. Vale destacar el hecho de que existen en todo el mundo centros de investigación y desarrollo de métodos alternativos al uso de animales

como el GTMA (Grupo de Trabajo Especializado en Metodologías Alternativas), ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods), entre otros [9].

### **Buenas Prácticas de Laboratorio: (BPL)**

Existe un grupo de requisitos o criterios de buenas prácticas para el diseño del trabajo con Animales de Laboratorio:

*Número de animales seleccionados:* En todas las investigaciones se deberá justificar el número de animales a utilizar, este se hará por procedimientos estadísticos y no deberá superar el mínimo necesario para asegurar la confiabilidad de los resultados [10, 25].

*Procedimientos experimentales adecuados:* Es una práctica condicionada a los conocimientos y calificación de los recursos humanos [11, 12, 24].

*Pruebas Piloto:* La realización de pruebas piloto es fundamental para madurar y definir la investigación en lo que concierne a la muestra y sus procedimientos [13].

*Especificar el método de eutanasia:* Especificar el método de eutanasia y definir el punto final humanitario del experimento es otra de las buenas prácticas en el uso de animales. La eutanasia se define como la muerte sin dolor y diestres [14].

*Mantenimiento de los animales en buen estado de salud:* Como parte de las buenas prácticas, el mantenimiento de los animales en buen estado de salud depende en mayor medida de que el personal adopte ciertas normas y formas de trabajo para mantener las barreras sanitarias con continuidad, en el tiempo [15].

En Cuba, reguladas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), las Buenas Prácticas de Laboratorio: (BPL) son un sistema de calidad relacionadas con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medio ambiental son planificados, realizados, controlados, archivados y reportados [16].

Para asegurar la calidad del estudio de que se trate, uno de los principios básicos de las BPL es el de la definición precisa de responsabilidades del director de la instalación de ensayo, del director de estudio, del investigador principal, del personal implicado en la conducción del estudio y las del personal de Aseguramiento de la Calidad. El Cecmed regula, además, cómo deberán ser las instalaciones para los sistemas de ensayo, las instalaciones para el manejo de las sustancias de ensayo y referencia, las facilidades de archivo, las instalaciones para la eliminación de desechos, así como aspectos para la confección del Plan de Estudio, su contenido, Resultados del Estudio, confección del Informe Final y almacenamiento y archivo de los datos generados.

Asimismo, de acuerdo a la Regulación para el Trabajo con Animales de Laboratorio:

- Debe disponerse de las condiciones requeridas para el mantenimiento, manejo, uso y cuidado de los animales.
- Los animales recibidos en la instalación de ensayo deben ser aislados hasta que su estado de salud sea evaluado. Al inicio de los estudios los anima-

les deben estar libres de enfermedad o de cualquier condición que afecte la integridad del estudio.

- Los animales que enferman o se afectan durante el curso del ensayo deben ser eliminados del estudio mediante eutanasia.
- Los animales deberán ser adaptados al ambiente de las habitaciones de la instalación de ensayo por un período adecuado, antes de la primera administración de las sustancias de ensayo y referencia. Estas instalaciones de cuarentena deben poseer las mismas condiciones ambientales que el resto de las áreas de la instalación, en correspondencia con las necesidades de la especie.
- Los datos de la fuente de suministro, fecha de llegada a la instalación de ensayo, Certificado de Calidad, así como la descripción de las condiciones en que llegaron los sistemas de ensayo e información sobre la caracterización de la especie animal, deben ser conservados porque forman parte de los registros a archivar con la documentación del estudio.
- Los sistemas de ensayo deben permanecer apropiadamente identificados durante todo el tiempo que permanezcan en la Instalación de Ensayo, de forma que se asegure la trazabilidad.
- Deben existir procedimientos para la higienización a intervalos apropiados y los materiales en contacto con los sistemas de ensayo deben estar libres de niveles de contaminantes que puedan afectar la integridad del sistema de ensayo.

Las regulaciones permiten en la práctica adaptar todos los aspectos indicados a la naturaleza y complejidad del estudio, experiencia avalada en Centis con la realización de numerosos ensayos que han favorecido el registro y puesta en la sociedad de productos como el trabajo con el factor de crecimiento epidérmico recombinante (EGF-r) del cual surgió el Heberprot-P, medicamento biotecnológico para el tratamiento del pie diabético [17].

Para velar por las aplicaciones de las leyes asociadas a investigación animal, en 1979, en EE.UU. se establecieron los Comités Institucionales de Cuidado y Uso Animal (Cicual), presentes en toda entidad que realice investigación en animales, con financiamiento federal. Estos comités deben revisar y certificar las actividades asociadas con investigación en animales, desde su reproducción y mantención en condiciones adecuadas hasta el detalle específico de cada procedimiento que se realiza en los protocolos experimentales [18,19]. Su uso se ha extendido y cada comité debe desarrollar herramientas que permitan la evaluación del cuidado, uso y bienestar de animales. Para ello existen guías y pautas que permiten evaluar protocolos de investigación, funcionamiento de bioterios y estaciones experimentales [20].

**Regulación No. 64 / 2013:** Lineamientos para la Construcción y Funcionamiento de los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (Cicual).

El Cicual debe estar formado por al menos cinco miembros, de ellos, cuatro, especializados en la evalua-

ción de proyectos que utilicen animales de experimentación:

- dos investigadores con experiencia en el cuidado y uso de los animales de experimentación, uno de los cuales funcionará como Presidente del Comité.
- un veterinario con experiencia en la Ciencia de los Animales de Laboratorio.
- una persona no afiliada a la institución o de la institución no relacionada con el laboratorio de ensayo, pero con experiencia en la investigación que utiliza animales.
- una persona no relacionada con el uso de animales [16, 22].

Si bien en Centis no ha sido establecido todavía el Cicual, se examinan y aplican en equipo, medidas encaminadas a minimizar acciones lesivas al bienestar de los animales de experimentación en todas las etapas del proceso de investigación.

El equipo multidisciplinario de Centis puede abordar el marcaje de la molécula, la preparación del modelo en animales y la realización de los experimentos. El diseño implica, en muchos casos, la realización de imágenes gammagráficas seriadas que favorecen diseños más completos, con un número menor de animales y en los que se obtiene una cantidad de información mayor.

Inspecciones: En el contexto de estas regulaciones se refiere al examen in situ y auditoría de los procedimientos y prácticas de los laboratorios no clínicos, a fin de evaluar su grado de cumplimiento de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y el cumplimiento de los Principios Éticos en relación al cuidado y uso de los animales. Las inspecciones incluyen la instalación y su organización, el personal, equipamiento, procedimientos y documentación [16, 26].

### Programa de Seguridad Integrado

En el camino de efectuar mejoras en el diseño y la distribución de locales, incluir facilidades para el trabajo con animales superiores y animales inmunodeprimidos, Centis se propone, además, diseñar un Programa de Seguridad Integrado con el fin de armonizar de manera efectiva las regulaciones de todo tipo, tal como recomiendan los principios actuales de bioseguridad.

## Conclusiones

1. En el Laboratorio de Investigaciones No Clínicas del Centis, se cumplen las Buenas Prácticas de Laboratorio en el uso de animales de experimentación y la legislación de Seguridad Biológica.
2. Aunque no se encuentra establecido el Comité institucional de Cuidado y uso Animal, se aplican las Normas Internacionales relacionadas con la Ética en el trabajo con Animales de Laboratorio.

## Recomendaciones

1. Establecer en Centis el Cicual (Comité institucional de Cuidado y uso Animal).

## Referencias bibliográficas

- [1]. HERNANDEZ GONZALEZ I. Investigaciones no clínicas en el Centro de Isótopos en función de la industria biotecnológica y farmacéutica. *Nucleus*. 2012; (52): 35-40.
- [2]. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Institute of Laboratory Animal Resources. Perspectives on xenotransplantation. *Ilar Journal*. 1995; 37: 27-31.
- [3]. FONTE LMB, PEREZ JCA., FONTANET EÁ., et. al. Manual de zoonosis de animales de laboratorios. REDVET Revista electrónica de Veterinaria REDVET. 2010. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>
- [4]. ARGOTE E, VILLOCH A, RODRIGUEZ O, et. al. Gestión de la calidad y la bioseguridad en los laboratorios con riesgo biológico. *Rev Cubana Ciencias Vet*. 2001; 27(1):33-7.
- [5]. MENENDEZ JC, GARCIA L, ARCE L, et. al. Manual de inspección de seguridad biológica. Una guía para los inspectores de seguridad biológica. Centro Nacional de Seguridad Biológica, 2004. p. 43-53.
- [6]. ATLAS RM & REPPY J. Globalizing biosecurity. *Biosecur Bioterror*. 2005; 3(1): 51-60.
- [7]. CONRATHS FJ, SCHWABENBAUER K, VALLAT B, et. al. Animal health in the 21st century-a global challenge. *Prev Vet Med*. 2011; 102(2): 93-7.
- [8]. MOLINA M, ALONSO V, PEDRAZA A, et. al. Algunas reflexiones sobre la Bioética en las investigaciones y la actitud humana frente a los animales. REDVET - Revista electrónica de Veterinaria. 2017. 18(1). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010117.html>
- [9]. CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE (CCAC). Guide to the care and Use of Experimental Animals. Ottawa. Ontario. 1998. Disponible en: [http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Appropriate\\_endpoint.pdf](http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Appropriate_endpoint.pdf)
- [10] WHITHING E. The 3 Rs a breeder's perspective. *Animal Technology and Welfare*. 2006; 5 (1): 37-40.
- [11]. REHBINDER C & ÖBRINK KJ. Laboratory animal science: a definition. Harmonization of laboratory animal husbandry. In: Proceedings of the Sixth FELASA Symposium. Basel, Switzerland. 19-21 June, 1996. 144-145.
- [12]. STATISTICS OF SCIENTIFICS PROCEDURES ON LIVING ANIMALS. London: The Stationary Office, 2006. Disponible en: [http://news.bbc.co.uk/2/shared/bsp/hi/pdfs/24\\_07\\_06\\_animal-testing.pdf](http://news.bbc.co.uk/2/shared/bsp/hi/pdfs/24_07_06_animal-testing.pdf)
- [13]. SMITH J, JENNNIGS M. Ethics training for laboratory animal users. *Laboratory Animals*. 1998, 32 (2): 128-137
- [14]. REPORT OF THE AVMA PANEL ON EUTANASIA. *J AVMA*. 2001; 212(5): 669-696.
- [15]. FLOR DE MARIA F, ROSA AM, ARTURO L, ROSARIO A. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Disponible en: [http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA\\_ANIMALES\\_RATON.pdf](http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATON.pdf)
- [16]. CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPISITIVOS MEDICOS (CECMED). Regulaciones del CECMED. 2017. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas>
- [17] RIVEROL MJH, BARRIOS JAL., SiLVIA D, & LAPERA A. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul*. 2009; 10(1): 3-11.
- [18] OLAW. Office of Laboratory Animal Welfare. 2002. Institutional animal care and use committee guidebook. National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States of America. Disponible en: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guidebook.pdf>
- [19] NABR. National Association for Biomedical Research. 2014. Animal Law. Research Animal Protection. Disponible en: <http://www.nabranimallaw.org/research-animal-protection/>
- [20] REGULACION DEL USO Y CUIDADO DE ANIMALES EN INVESTIGACIÓN. X Taller de Bioética organizado por el Comité Asesor de Bioética. Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica, CONICYT. Santiago, de Chile, diciembre 2015. ISBN: 978-956-7524-22-8. Disponible en: <http://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2016/02/LIBRO-BIOETICAweb20151.pdf>
- [21] VALLEJO DA, BENAVIDES CJ, ASTAIZAJM, HIGIDIO PS, BENAVIDES MA. Determinación de las medidas de bioseguridad en clínicas y consultorios de pequeños animales en la ciudad de Pasto, Nariño. *Revista Biosalud*. 2016; 15(2): 55-65 doi: 10.17151/biosa.2016.15.2.6
- [22] MARTINI M, PENCO S, BALDELLI I. An ethics for the living world: operation methods of Animal Ethics Committees in Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2015; 51(3): 244-7.
- [23] MOYANO ESTRADA E, CASTRO F, PRIETO GOMEZ J. Bases sociales y políticas del bienestar animal en la Unión Europea. *Ambienta*. 2015; 112: 68-93. Disponible en: [http://www.mapama.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf\\_AM/PDF\\_AM\\_Ambienta\\_2015\\_112\\_68\\_93.pdf](http://www.mapama.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf_AM/PDF_AM_Ambienta_2015_112_68_93.pdf)
- [24] CARRION A.L. Aplicación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) como herramienta del control de gestión [trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de especialista en Alta Gerencia]. Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Estudios a Distancia. Bogotá, Colombia. 25 de septiembre 2016. Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/10654/14576/3/Carri%C3%B3nGuayaraAnaLeonor2016.pdf>
- [25] GULLACE F, CATURINI E. El animal de laboratorio como reactivo biológico. Carrera de técnicos para bioterio. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. 2017. Disponible en: <http://dpd.fvet.uba.ar/cartelera/00013655.pdf>
- [26] HANSEN LA. Institution animal care and use committees need greater ethical diversity. *J Med Ethics*. 2013; 39:188-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2012-100982>

**Recibido:** 31 de mayo de 2017

**Aceptado:** 17 de octubre de 2017