

Los ensayos con animales conducen a resultados erróneos

BMJ USA: Educación y debate

¿ Cuáles son las drogas que causan cáncer?

A pesar de la Guerra del Presidente Nixon contra el Cáncer, lanzada en 1971, y los billones de dólares gastados desde ese entonces, el cáncer permanece aún como el asesino número dos en los EEUU. Alrededor del 40% de nosotros contraerá el cáncer, y la mitad morirá por su

causa. 1. Esta marea incesante de sufrimiento del ser humano plantea profundas preguntas sobre la eficacia de nuestras estrategias, inclusive sobre la certeza de nuestros métodos para identificar los cancerígenos humanos.

Millones de animales de laboratorio han sido sacrificados para este propósito. Miles de productos químicos, incluyendo un número cada vez más creciente de drogas terapéuticas, han sido descritas a posteriori, como drogas carcinogénicas. A pesar de todo esto, ¿son realmente predictivos los experimentos con animales en torno a la carcinogenicidad en humanos?

La institución con mayor responsabilidad en proteger a los Americanos sobre los contaminantes ambientales es la Organización de Protección del Medio Ambiente (Environmental Protection Agency, EPA), y las sustancias químicas más comprometidas en la preocupación sanitaria son descritos dentro de su Sistema Integrado de Información de Riesgo (Integrated Risk Information System, IRIS) base de datos de sustancias químicas tóxicas. Inspeccionamos recientemente esta base de datos para valorar la utilidad para los humanos de los datos animales sobre carcinogenicidad. La mayoría de las sustancias químicas carecen de datos de su exposición sobre humanos y poseen únicamente datos de carcinogenicidad sobre animales. En la mayoría de casos, sin embargo—58.1 % (93/160)— encontramos que el EPA consideraba los datos animales inadecuados para respaldar una clasificación útil de la carcinogenicidad sobre humanos o la de probables cancerígenos o no-cancerígenos.²

Pero, por lo menos los datos de animales fueron empleados como predictivos para el 42% de las sustancias químicas. ¿O realmente lo fueron? Una comparación de las clasificaciones de carcinogenicidad de la EPA con aquellos asignados por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) de la Organización Mundial de la Salud condujo a resultados perturbadores. Para 128 sustancias químicas valorados con datos humanos o datos animales por ambas agencias, las clasificaciones humanas de carcinogenicidad eran semejantes sólo para 17 sobre los cuales se poseían datos de humanos en cantidad significativa. Para 111, donde se había confiado principalmente en datos animales, el EPA estaba por lejos más cerca que el IARC al asignar clasificaciones de carcinogenicidad indicativas de riesgos humanos mayores.²

El IARC es ampliamente reconocido como la autoridad pionera en el mundo en las evaluaciones de carcinogenicidad. Tales diferencias profundas en las clasificaciones de carcinogenicidad de sustancias químicas idénticas entre el IARC y el EPA parecen indicar que en ausencia de datos humanos el EPA sobrevalora los datos animales de

carcinogenicidad. Consecuentemente, el EPA tiende a realizar sobrepredicciones del riesgo cancerígeno.

La dudosa certeza de las evaluaciones de carcinogenicidad de la EPA fue también el tema de una investigación Congressional en el 2000.³ Concluyeron que a pesar de ser anunciadas como clasificaciones cuantitativas y basados en la ciencia, algunas eran, de hecho, basadas en su mayor parte sobre clasificaciones de mayor riesgo humano vinculadas a favorecimiento político por parte de EPA.

Ninguna agencia responsable de la protección de la salud pública es probable que jamás sea demandado por un cuidado excesivo. Frente a una situación en que cada profesional médico sea severamente advertido, lo opuesto, sin embargo, en el caso de algún contratatiempo médico no será lo mismo. Uno, no puede ayudar si no puede compadecerse con la preocupación de los responsables en la formulación de las políticas de EPA en la mayoría de las naciones litigiosas en el mundo. No obstante, las clasificaciones resultantes de carcinogenicidad de EPA no se pueden considerar como generalmente correctas.

De cara a ello, la pesada dependencia de EPA sobre las pruebas de carcinogenicidad en animales parece entendible. Hay una tradición antigua de experimentación con animales, y virtualmente todos los cancerígenos humanos, cuando son probados en suficientes especies animales, ha engendrado resultados positivos.⁴ Sin embargo, si se realizan suficientes experimentaciones con animales, parece que la carcinogenesis aparecerá finalmente en alguna especie a pesar del riesgo humano. De 20 no-cancerígenos humanos estudiado en animales, 19 produjeron efectos cancerígenos.⁵

El problema con las pruebas de carcinogenicidad en animales no es su falta de sensibilidad para los cancerígenos humanos, sino por su falta de especificidad humana. Un resultado positivo tiene pobre valor predictivo para los humanos. Las razones de esto incluyen una predisposición de ensayos biológicos de alta dosis crónicos que den resultados falso-positivos debido a los múltiples mecanismos naturales de reparaciones de tejidos, y de la elevación poco natural de las tasas de división celular durante los estudios de alimentación ad libitum.⁶ Tales factores conducen a que la extrapolación exacta de animales a humanos sea virtualmente imposible.

Las agendas prolongadas de estudios de carcinogenicidad en animales, y de su desagote substancial sobre los humanos, los recursos financieros y animales, presentan otras desventajas importantes. Los ensayos biológicos uniformes sobre roedores tomaron por lo menos tres años para planificarse, ejecutarse, y para interpretarse.⁷ Ellos han costado centenares de millones de dólares⁸ y han consumido millones de horas hábiles de personal.⁹ Ellos justifican también muchos de los informes animales que están experimentando los niveles más altos de dolor y estrés en los laboratorios.¹⁰

Las alternativas modernas existen, tales como los sistemas expertos en relaciones de estructura-actividad cuantitativas (computarizadas), que predicen la actividad biológica basada en la estructura química; más ensayos in vitro; y microarrays de cADN, que permiten el descubrimiento de cambios de expresión genéticos mayores antes del desarrollo de lesiones macroscópicas. Estos métodos tienen el potencial de conducir a resultados de

especificidad superiores en humanos, en agendas más reducidas, con demandas de recursos financieros, de personal, y de animales también reducidas.11

Inexplicablemente, sin embargo, las agencias regulativas han sido lentas en una forma frustrante en aceptar la modernización de los protocolos de pruebas modernizados. Con unas 400 drogas nuevas introducidas ahora, anualmente, 12 se requiere un reposicionamiento radical de nuestra dependencia sobre la experimentación prolongada con animales. El desarrollo y la implementación de ensayos rápidos y predictivos no-animales enlentecerán las pérdidas en la sociedad a causa del cáncer, y aún podrán restaurar nuestra fe en la certeza de las advertencias neoplásticas que realizan una metástasis a través de nuestros formularios médicos.

Andrew Knight, research scientist(1), Jarrod Bailey, medical scientist(2), Jonathan Balcombe, research scientist(3)

(1) Animal Consultants International 91 Vanbrugh Court Wincott St London SE11 4NR, UK, (2) School of Population and Health Sciences University of Newcastle upon Tyne, UK, (3) Physicians Committee for Responsible Medicine Washington, DC

Referencias

- US Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001F, March 2005.
<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=116283>.
- Versar Inc, 2000. Characterization of data uncertainty and variability in IRIS assessments, pre-pilot vs pilot/post-pilot. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=18101>.
- Huff J. Long-term chemical carcinogenesis bioassays predict human cancer hazards. Issues, controversies, and uncertainties. *Ann NY Acad Sci* 1999;895: 56-79.[Abstract/Free Full Text]
- Maronpot RR, Flake G, Huff J. Relevance of animal carcinogenesis findings to human cancer predictions and prevention. *Toxicol Pathol* 2004;32(Suppl 1): 40-48.[CrossRef]
- Rall DP. Laboratory animal tests and human cancer. *Drug Metab Rev* 2000;32(2): 119-128.[CrossRef][ISI]
- NRC. Guide for the care and use of laboratory animals. Institute for Laboratory Animal Research. National Academies Press. 1996.
- NIH. NIH Office of Animal Care and Use. <http://oacu.od.nih.gov>.
- Stephens ML, Mendoza P, Weaver A, Hamilton T. Unrelieved pain and distress in animals: an analysis of USDA data on experimental procedures. *J App Animal Welfare Science* 1998;1(1): 15-26.
- ICCVAM/NICEATM. The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods/The National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods. National Institute of Environmental Health Sciences. <http://iccvam.niehs.nih.gov>.
- National Center for Computational Toxicology. <http://www.epa.gov/ncct>.