Modelos animales

Introducción

Para cualquier tipo de medicamento y ensayo clínico en el proceso de desarrollo de fármacos, el uso de modelos no clínicos relevantes y especies animales es fundamental a la hora de obtener datos predictivos para humanos. Para la mayoría de fármacos nuevos, esto se logra aplicando estrategias de fundamento científico. Así sucede sobre todo cuando se estudian fármacos derivados biológicamente. Por lo tanto, se invierten muchos esfuerzos en la selección de los sistemas de verificación / las especies animales de mayor poder predictivo.

Selección de un modelo animal

La selección de una especie animal se basa en las similitudes entre dicha especie animal y los humanos en aspectos como:

- la farmacodinámica (seguridad, farmacología);
- farmacocinética y
- la fisiología y la patofisiología.

La farmacodinámica (la acción de los fármacos en el organismo) en la especie animal debería ser comparable a la de los humanos. Deberá tenerse en cuenta el objetivo, la homología estructural (ascendencia común), la distribución, las rutas de comunicación celular y los efectos del fármaco.

Para calcular las primeras dosis en ensayos clínicos tempranos y predecir las dosis terapéuticas en ensayos posteriores, los ensayos no clínicos recogen información sobre la farmacocinética (la acción del organismo en el fármaco) del compuesto candidato; los cálculos deben realizarse basándose en los resultados de los estudios de toxicología. En el caso

de los fármacos biológicos, los cálculos suelen basarse en la respuesta del organismo al fármaco.

Al seleccionar un modelo animal, es importante evaluar la fisiología y la patofisiología de la especie animal en cuestión respecto a las de los humanos. Históricamente, se han usado animales sanos para predecir la eficacia y seguridad en pacientes que, debido a que están enfermos, ven alterada su fisiología. Por lo tanto, con frecuencia, los modelos animales con la enfermedad en cuestión se usan ahora en pruebas no clínicas. Debe tenerse un especial cuidado al extrapolar datos a grupos especiales como las poblaciones pediátricas o geriátricas, o las embarazadas.

La elección de la especie animal depende también de consideraciones prácticas como la disponibilidad de dicha especie y si resulta fácil usarla en entornos y procedimientos de laboratorio estandarizados. Suelen aplicarse pruebas de diagnóstico antes de seleccionar la especie animal.

Entre los ejemplos de modelos animales se incluyen:

- ratas (osteoporosis, enfermedades inflamatorias, diabetes, obesidad, disfunción cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, cánceres);
- monos (osteoporosis, enfermedades inflamatorias);
- cerdos (disfunciones cardiovasculares como la hipertensión) y
- ratones (cánceres y algunas enfermedades genéticas).

Ejemplos de modelos animales específicos

En los estudios de toxicidad generales (estudios de toxicidad con repetición de dosis), las ratas y los perros son una elección común en cuanto a modelo animal, a menos que no sean adecuados debido a diferencias farmacodinámicas,

farmacocinéticas, patofisiológicas.

Para los estudios de toxicología reproductiva, por lo común se eligen ratas para la evaluación de los efectos en la fertilidad, desarrollo embriofetal y toxicidad prenatal y posnatal. Suelen elegirse los conejos como segunda opción, en estudios sin roedores que evalúen el potencial de toxicidad embriofetal. Si no son apropiados o, a menudo, en el caso de productos de biotecnología, podrán tenerse en cuenta primates no humanos para estos estudios de toxicología reproductiva.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo suelen utilizar ratas, ratones o hámsters. Las evaluaciones adicionales de potencial carcinogénico suelen recurrir a ratones transgénicos en diseños de estudio a corto plazo.

Otros tipos de estudio no clínicos se ocupan de aspectos específicos de seguridad como el potencial de adicción (roedores, primates), las vacunas (hurones), la inmunotoxicidad (ratones), la hipersensibilidad (cobayas) y la toxicidad dérmica/tópica (cerdos).

Para algunos estudios, los modelos más comunes no son aplicables. En esos casos, lo más habitual es sustituir las ratas por hámsteres, gerbos o cobayas; los perros pueden sustituirse por minicerdos, microcerdos o monos.

En algunos casos, sobre todo cuando se trata de fármacos derivados de organismos vivos, no es posible establecer una especie animal “relevante” y predictiva, y, en esos casos se recomiendan otros enfoques. Los enfoques alternativos incluyen el uso de animales transgénicos relevantes que expresan el objetivo humano, o el uso de proteínas que tienen las mismas características estructurales y patrones génicos (proteínas homólogas).

Anexos

A2-2.02.2-V1.1