



Las 3Rs de Russell y Burch:

Reemplazo, Reducción y Refinamiento

Adrian Smith

adrian.smith@norecpa.no

[@adrian_3r](https://twitter.com/adrian_3r)

Con algunos materiales de:

Smith AJ & Richmond J (Forthcoming). The Three-Rs.
In: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*. 9th edition.
Richardson CA and Golledge HDR (eds).
Oxford: Wiley-Blackwell.

Las láminas están disponibles en: norecpa.no/3Rs

version 18.11.22 09.00 CET

Versión en español 16.01.23 Rafael Hernández, UNAM



norecpa



Las 3Rs de Russell y Burch:

Reemplazo, Reducción y Refinamiento

Adrian Smith

adrian.smith@norecpa.no

[@adrian_3r](https://twitter.com/adrian_3r)

Con algunos materiales de:

Smith AJ & Richmond J (Forthcoming). The Three-Rs.
In: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*. 9th edition.
Richardson CA and Golledge HDR (eds).
Oxford: Wiley-Blackwell.

Las láminas están disponibles en: norecpa.no/3Rs

version 18.11.22 09.00 CET

Versión en español 16.01.23 Rafael Hernández, UNAM



norecpa

¿Cómo empezó todo?

En julio de 1954, la Federación de Universidades por el Bienestar Animal del Reino Unido (*Universities Federation for Animal Welfare - UFAW*) designa a William (Bill) Russell:

“realizar investigación sobre la historia y los avances de los métodos humanitarios en las ciencias biológicas con la visión de promover su desarrollo”



W.M.S. Russell (1925 - 2006)

en.wikipedia.org/wiki/W._M._S._Russell

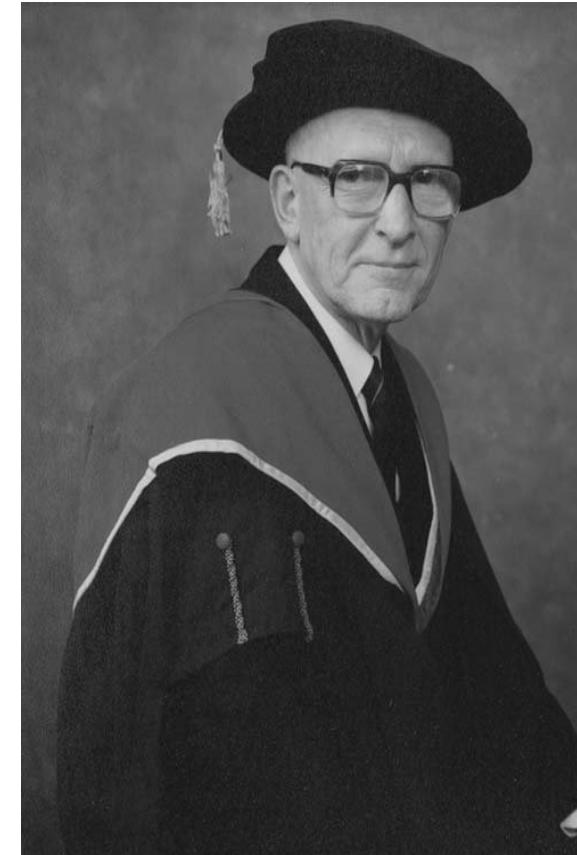


¿Cómo empezó todo?

La UFAW designa al microbiólogo Rex Burch para apoyar el trabajo de Russell realizando entrevistas y trabajo de investigación sobre:

- *Las actitudes de los investigadores*
- *Las técnicas que han adoptado para mejorar las condiciones humanitarias en sus investigaciones*
- *La viabilidad de reemplazar el uso de animales*

Su primera tarea fue encontrar la forma de reducir el trato inhumano en los experimentos con animales, tanto físico como mental

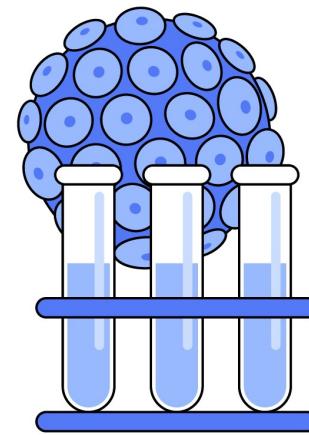


R.L. Burch (1926 - 1996)
from Stephens (2009)

¿“Alternativas”?

La palabra “alternativas” deliberadamente no se utilizó en las invitaciones a los entrevistados para evitar la posibilidad de que los investigadores declinaran participar.

En cambio se escribió:
“ una revisión sobre los progresos en el desarrollo de las técnicas humanitarias”



colourbox.com



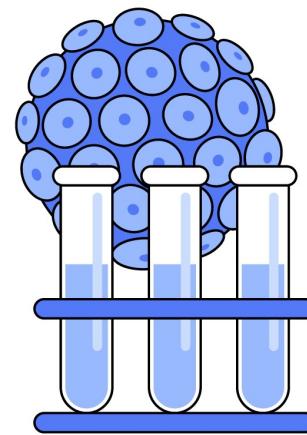
¿“Alternativas”?

La palabra fue usada por Burch, pero Russell consideró que sonaba a Reemplazo y no fue utilizada en su libro.

El término fue utilizado en una publicación de Terence Hegarty (miembro del Consejo de FRAME*) en 1971 y como parte de las 3Rs por DH Smith en su libro: Alternativas a la los experimentos animales (1978).

Se habla de:

- Reemplazo de alternativas
- Reducción de alternativas
- Refinamiento de alternativas



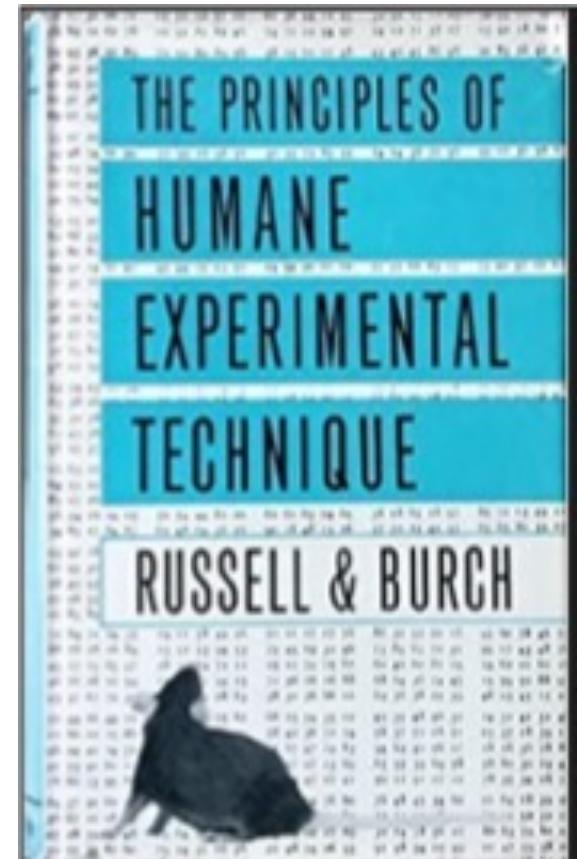
colourbox.com

*FRAME. Siglas en inglés de la Fundación para la Investigación de Métodos Alternos a la Experimentación

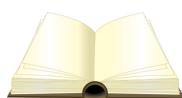


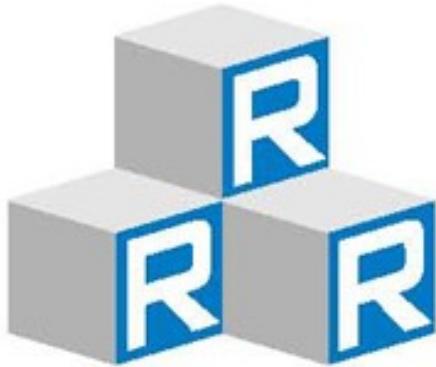
La línea del tiempo de las 3Rs

- En 1955, Russell presentó en una publicación, la esencia del concepto de las 3Rs
- El término explícito de las 3Rs evolucionó en algún momento entre 1955 y 1957 (Russell, 2005)
- Las 3Rs se presentaron formalmente por UFAW en su symposia de mayo de 1957 sobre: *Técnicas Humanitarias en el Laboratorio*.
- En 1959 Russell and Burch publicaron: ***The Principles of Humane Experimental Technique***



Russell WMS & Burch RL (1959)





CCAC.ca



Definición original de las 3Rs de Russell y Burch:

- **Reemplazo:** *cualquier método que utilice material no sintiente, que pueda en la historia de la experimentación reemplazar los métodos que utilizan vertebrados vivos consientes.*
- **Reducción:** *significa la disminución del número de animales utilizados a una muestra determinada y precisa para obtener información.*
- **Refinamiento:** *medidas encaminadas a disminuir la presencia o severidad de procedimientos inhumanos en animales.*



norecopa

Las descripciones más recientes enfatizan los **beneficios del bienestar y la obtención de conocimiento confiable**, así como la disminución del trato inhumano.

	Original	Actualización
Reemplazo	Evitar o reemplazar el uso de animales en áreas donde se hayan utilizado.	Acelerar el desarrollo y el uso de modelos predictivos robustos y herramientas basadas en los últimos avances científicos y tecnológicos, así como desarrollar proyectos científicos sin utilizar animales.
Reducción	Disminuir el número de animales utilizados con fines de investigación Científica.	Diseño y análisis apropiado de los experimentos con animales que los hagan robustos, reproducibles y confiables para la comunidad científica.
Refinamiento	Disminuir el dolor, sufrimiento, estrés, alteración o daño a largo plazo que los animales pudieran experimentar.	Avanzar en la investigación sobre el bienestar animal considerando la aplicación de las más recientes tecnologías <i>in vivo</i> y mejorando la comprensión del impacto del bienestar en los resultados de las investigaciones.

nc3rs.org.uk/who-we-are/3rs

Norecopa: *PREPARE for better Science*

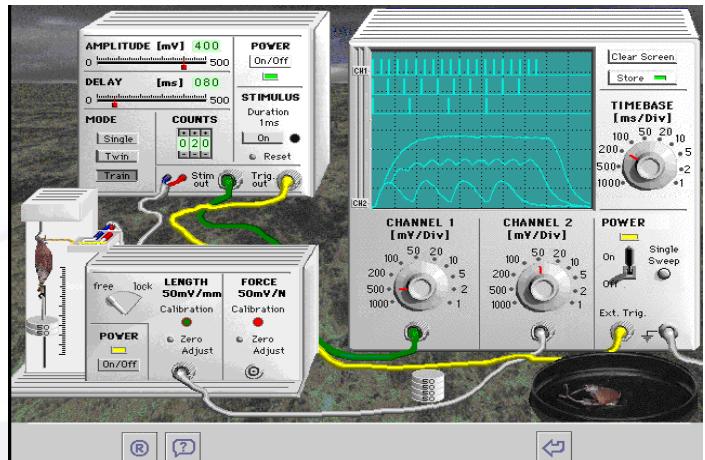


Tannenbaum & Bennett (2015)

Reemplazo

Métodos que reemplazan o evitan completamente el uso de animales **sintientes**

Total / reemplazo absoluto



Simulación de un experimento en
músculo de rana.

Norecopa: *PREPARE for better Science*

Parcial /reemplazo relativo



agnthos.se/569-stereotaxic-frames

Experimentos en animales bajo
anestesia completa que no despertarán
de la anestesia (estudios terminales)

Reemplazo



Ejemplos de métodos de reemplazo:

Relativo

- Animales no considerados como sintientes*
ej. Mosca de la fruta, lombrices y etapas muy tempranas de desarrollo de especies sintientes
- Procedimientos en animales completamente anestesiados antes de que se efectué el experimento y que se les da muerte por sobredosis de anestésico antes de que despierten (sin recuperación de conciencia, terminal, experimentación aguda)
- Células y tejidos de animales
- Animales modificados por ingeniería genética que disminuyen o sustituyen a otras especies sintientes
- Animales modificados que disminuyen o sustituyen a otras especies sintientes
- Animales de laboratorio excedentes, casos clínicos veterinarios, material de rastro
- Observación de animales cautivos por un periodo corto o en su estado natural

Absoluto

- Simulación por computadora
- Películas, videos, realidad virtual
- Modelos inanimados, maniquíes, simuladores
- QSAR (*de las siglas en inglés: Análisis Cuantitativo de estructuras /en relación con su actividad*)
- Órganos en un chip y organoides de origen humano
- Detección de alto rendimiento (High Throughput Screening -HTS)
- Métodos bioquímicos & inmunológicos (RIA, ELISA)
- Técnica de hibridación del DNA
- Obtención de DNA ambiental de animales (ej. pelo, heces, orina)
- Microorganismos genéticamente modificados
- Plantas
- Voluntarios humanos
- Síntesis de información y evidencias de estudios previamente publicados, a través de revisión sistemática de la literatura
- Reemplazo de clases prácticas con sesiones teóricas

* No todos los animales considerados sintientes se incluyen en las legislaciones, ej.: los cefalópodos y los decápodos



Reemplazo: ganar-ganar (win-win)

Las alternativas de reemplazo no son solo sustitutos de un modelo animal.

Frecuentemente son:

mejor ciencia

más poderosas

más versátiles

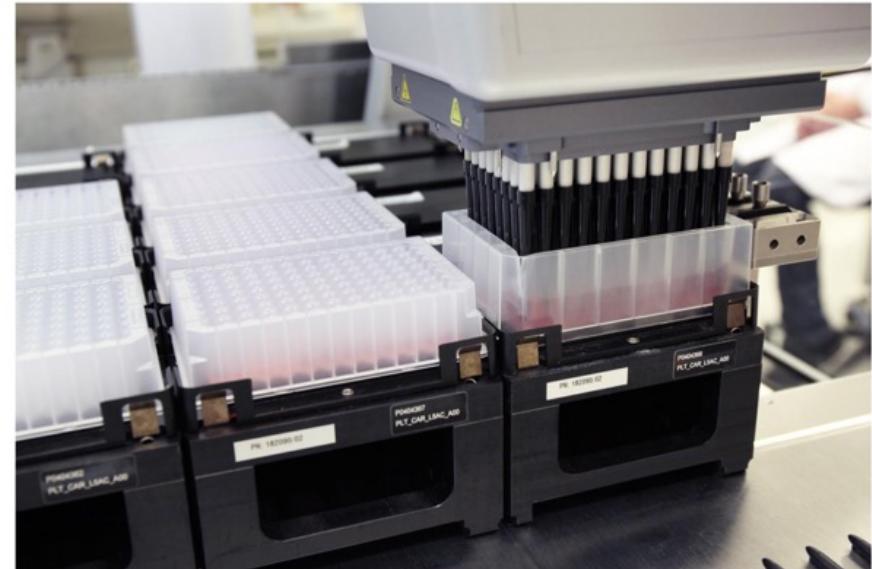
rápidas

económicas

Fáciles de estandarizar y aplicar

ej.: detección de alto rendimiento para productos farmaceúticos.

High Throughput Screening (HTS) laboratory



The High Throughput Screening (HTS) laboratory is set up to produce large amounts of data on large chemical libraries with high precision and speed.

joint-research-centre.ec.europa.eu/laboratories-and-facilities/eurl-ecvams-vitro-laboratory-facility_en#high-throughput-screening-hts-laboratory

Reducción

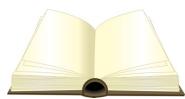
- Métodos que disminuyen el número de animales sin comprometer:
 - el diseño experimental
 - el análisis estadístico
 - el bienestar animal

Se refiere a la optimización en todo lo relacionado con el número de animales

- pocos animales (si es posible)
- más información a partir del mismo número de los animales
- *mayor número de animales (si la cantidad original hubiese sido demasiado reducida para alcanzar resultados concluyentes)*

Un número reducido de *animales* puede conducir a conclusiones falsas y es un desperdicio de vidas animales y recursos humanos.

Reducción y refinamiento son términos inseparables



Refinamiento

Métodos que

- Disminuyen el dolor, sufrimiento, alteraciones fisiológicas y daño a largo plazo
- Maximizar el bienestar animal

Todos los procedimientos para procurar la muerte humanitaria de los animales u otras estrategias (ej. Reutilizar , adopción)

→ Un amplio horizonte para el refinamiento

ej. Mejor alojamiento, enriquecimiento ambiental, sujeción, administración de sustancias, toma de muestras, anestesia y analgesia.

Refinamiento: ganar-ganar (win-win)

- Mejorar el bienestar animal
- Mayor validez de datos a partir de la armonización de los animales con su entorno
- Facilidad para identificar los efectos de los tratamientos en animales estresados y sin estrés
- Menor variación entre animales
- Posibilidad de utilizar grupos pequeños de animales



colourbox.com

Refinamiento y Reducción van de la mano

“Animales felices hacen buena ciencia”

(Happy animals make good science)

Poole, 1997

La aplicación del refinamiento requiere de conocimiento sobre:

- ¿Cómo observar el discomfort? (ej. Uso de las escalas de grimace y otras escalas e indicadores de dolor)
- ¿Cómo establecer los puntos terminales humanitarios?



Reemplazo → Reducción → Refinamiento

“Supongamos, que para un protocolo en particular, no podemos aplicar técnicas de reemplazo. Supongamos que estamos de acuerdo en utilizar todos los posibles elementos teóricos y prácticos disponibles para reducir al mínimo el número de animales a utilizar. Es, en este punto que el refinamiento empieza, y su objetivo es simplemente reducir a un mínimo absoluto la cantidad de estrés aplicado a los animales que serán utilizados”

Russell & Burch (1959), Capítulo 7

Maltrato directo / incidental

Russell y Burch distinguen entre:

- Maltrato directo: el dolor o molestia provocado por un procedimiento (incluso cuando el procedimiento se realiza perfectamente) ej. El dolor por una inyección, inmovilización, estrés.
- Maltrato incidental: el efecto secundario de un procedimiento que no necesariamente ocurre. ej. Deficiencias en el alojamiento, cuidados, sujeción y analgesia.



colourbox.com

El dolor y el sufrimiento son experimentados a nivel individual

¿Es Reemplazo o Refinamiento?



Quienes trabajan bajo la Directiva de la Unión Europea 2010/63/EU deben estudiar las definiciones de Reemplazo, Reducción y Refinamiento en sitio web de la Comisión de la UE

Home > Chemicals > Animals used for scientific purposes



Animals used for scientific purposes

Replacement, Reduction and Refinement – the "Three Rs"

What are the "Three Rs"?

The publication of "*The Principles of Humane Experimental Technique*" by W.M.S. Russell and R.L. Burch in 1959 marks the birth of the principle of the "Three Rs".

The authors proposed the principles of **Replacement, Reduction and Refinement** (the "Three Rs") as the key strategies of a systematic framework aimed at achieving the goal of humane experimental techniques. Russell and Burch saw *replacement* as the ultimate goal for laboratory animal based research, education and testing, with the other two, *reduction* and *refinement*, being more readily achievable in the short term.

Replacement

Replacement can be defined as methods, strategies or approaches which do not involve the use of live animals.

Replacement may be achieved through a number of tools or their combinations including

- *in vitro* systems using tissues, whole cells or parts of cells
- systems based on biochemical approaches, i.e. using synthetic (macro)molecules as proxies of (reactive) toxicity targets. Such methods are referred to as "*in chemico*"
- computer-based models and approaches – often termed *in silico*
- use of 'omics' technologies (e.g. transcriptomics, proteomics and metabolomics)
- non-testing approaches such as 'read-across' technique



ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/3r/alternative_en.htm

Discriminación y fidelidad

Russell & Burch advierten de la falacia «**alta fidelidad**»:

La falsa asunción de que la **alta fidelidad** dicta cual es el mejor modelo.

La alta fidelidad “ignora todas las ventajas de la **correlación**”, donde “la respuesta de dos sistemas diferentes pueden correlacionar con perfecta regularidad”

Russell & Burch (1959)

!Las alternativas de reemplazo no tienen que parecerse a un animal!

Ej. Cultivos de células y tejidos, sistemas bacterianos y ensayos químicos

Discriminación y fidelidad

En apoyos educativos con fines de capacitación:



Rikke Langebæk

Alta discriminación

Norecopa: *PREPARE for better Science*



syndaver.com

Alta fidelidad

norecopa.no/media/8099/langebaek.pdf

Interés en las 3RS

- *Un concepto que estuvo ignorado los primeros 20 años*
- *En 1969: se estableció en el RU la organización FRAME (Fundación para el Reemplazo de la Experimentación Médica) y trabajo también sobre alternativas (independientemente de UFAW / Russell & Burch)*
- *En 1991: La HSUS (por sus siglas en inglés: Humane Society of the United States) establece el premio Russell and Burch*
- *En 1995: ECVAM, CAAT and FRAME organised a workshop al cual asistieron Russell and Burch*
- *En el 2000: La Fundación Europea de las Ciencias apoya firmemente el “principio de las 3Rs”*



FRAME

*Rex Burch & William Russell in
Sheringham, UK, in 1995*

Interés en las 3Rs

La UFAW continúa actualizando su libro *Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research animals* (primera publicación en 1947, 9ena edición 2023)

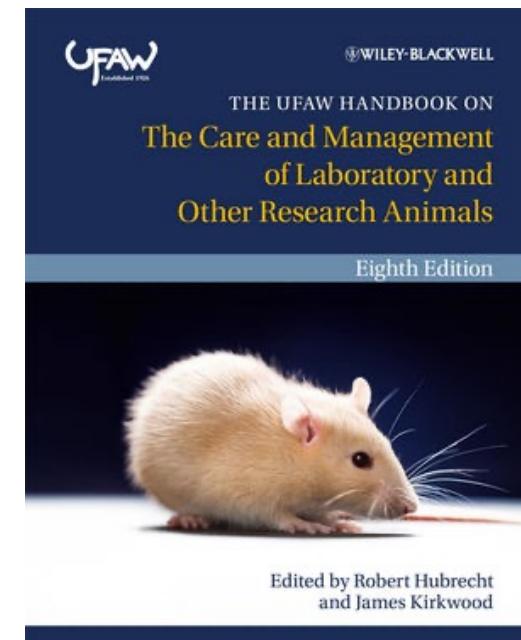


En 1986: La Directiva Europea/The European Directive 86/609/EEC no mencionó explicitamente las 3Rs pero estableció que los estados miembros implementarán legislación nacional, la cual efectivamente implementarón

En 1991: se estableció ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods / Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos)

En 1993: se inició en Baltimore la serie de Congresos Mundiales sobre Alternativas al Uso de Animales en las Ciencias de la Vida

En 2010: La legislación de la UE menciona por primera vez específicamente las 3Rs en la Directiva 2010/63/EU. ECVAM se convierte en EUR-L-ECVAM (Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para pruebas Alternativas al Uso de Animales)



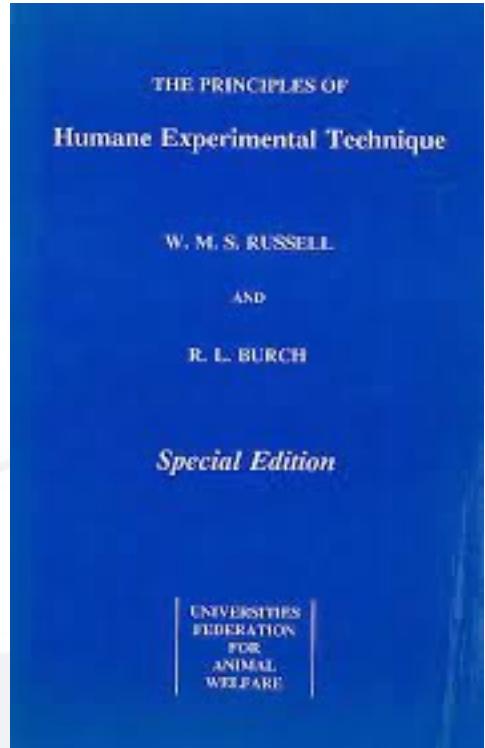
Norecopa: *PREPARE for better Science*



joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/eurl-ecvam-faqs/frequently-asked-questions-general_en



Reimpreso por UFAW en 1992



norecopa.no/textbase/the-principles-of-humane-experimental-technique

El contenido del libro está disponible en línea

A screenshot of a website page from the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. The header includes the school's logo and the text "JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL of PUBLIC HEALTH". To the right is the "AAT" logo. The main content area is titled "The Principles of Humane Experimental Technique" and is attributed to "W.M.S. Russell and R.L. Burch". It features a "Table of Contents" sidebar on the left and a detailed list of chapters and sub-chapters on the right, such as "PART ONE: THE SCOPE OF HUMANE TECHNIQUE" and "CHAPTER 2: THE CONCEPT OF INHUMANITY".

The Principles of Humane Experimental Technique

W.M.S. Russell and R.L. Burch

Table of Contents

PART ONE: THE SCOPE OF HUMANE TECHNIQUE

FOREWORD TO SPECIAL EDITION

PREFACE

CHAPTER 1: INTRODUCTION

- Scope of the Study
- Integration in the Vertebrate Organism

CHAPTER 2: THE CONCEPT OF INHUMANITY

- Pain and Distress
- The Criteria for and Measurement of Distress

CHAPTER 3: THE ECOLOGY OF EXPERIMENTAL ANIMALS

- Man and the Animal World
- Monitoring Animal Experimentation
- The L.A.B. Surveys of 1952
- The L.A.B. Data: A Further Analysis
- Results of the Analysis
- The Latest Developments

CHAPTER 4: THE SOURCES, INCIDENCE, AND REMOVAL OF INHUMANITY

- Direct and Contingent Inhumanity
- The Analysis of Direct Inhumanity
- The Diagnosis of Disease
- The Removal of Inhumanity: The Three R's
- Contingent Inhumanity and the Problem of Scale

PART TWO: THE PROGRESS OF HUMANE TECHNIQUE

caat.jhsph.edu/principles/the-principles-of-humane-experimental-technique

Norecopa: *PREPARE for better Science*

¿Por qué son importantes las 3Rs?

- en muchos países son parte de la legislación que protege a los animales y promueve ciencia de calidad
- favorecen la discusión durante la planeación en los protocolos de investigación que consideran se usan animales
- Promueven la implementación de técnicas de remplazo
- Incrementan la comprensión del público sobre la necesidad de hacer pruebas e investigación en animales



norecopia.no/norina/blood-collection-in-mice-using-the-saphenous-vein-an-alternative-to-retro-orbital-collection

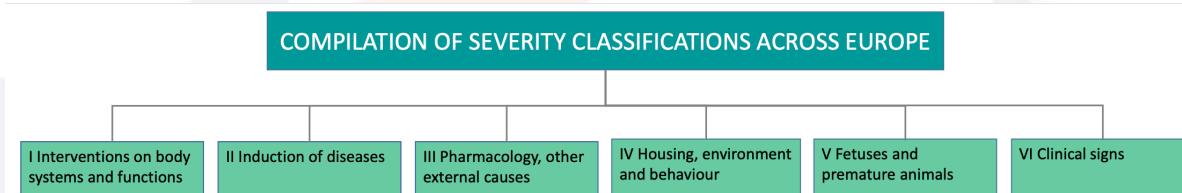
NMBU

Otros aspectos a considerar

- El Re-usar animales en experimentos nuevos podría permitirse, pero su bienestar depende tanto de su experiencia-memoria del primer estudio, y de las molestias del segundo. El sufrimiento acumulado pudiera ser excesivo:

ej. Ligero+ Ligero+Ligero+Ligero puede ser Moderado o Severo

- Lineamientos para la clasificación de severidad de procedimientos varía, y los individuos pueden diferir en sus opiniones



norecopa.no/severity



focusonseveresuffering.co.uk

Resumen

Los experimentos en animales solo podrán realizarse si:

- ✓ los objetivos científicos son vigentes, de importantes, alcanzables, incrementan el conocimiento científico y son de beneficio para la sociedad;
- ✓ no existe alternativa no sintiente;
- ✓ se han implementado estrategias de Reducción y Refinamiento;
- ✓ el diseño y conducción del experimento disminuye los costos del bienestar animal en términos de dolor, sufrimiento y alteración de la normalidad, más que reducir simplemente el número de animales



¿Cómo promover 3Rs?:

Reemplazo

- Preferir métodos alternativos, incluso si involucran estudios in vivo (ej. Producción de anticuerpos)

Reducción

- Compartir información, protocolos y animales /tejidos (si es éticamente aceptable y práctico)
- Publicar resultados negativos o hallazgos no concluyentes

Refinamiento

- Publicar mejores técnicas, preferentemente como metodologías separadas para una mayor visibilidad



Frases memorables

“El mejor bienestar es de verdad la mejor ciencia”

“Buscar el bienestar del individuo más que meramente la ausencia de alteración de la normalidad”

“Los más grandes experimentos han sido siempre los más humanos y más estéticamente atractivos, conducen a la sensación de belleza y elegancia, las cuales son la esencia de la ciencia más exitosa”



FRAME

Russell & Burch, 1959

Conceptos predecesores de Russell & Burch



Marshal Hall: Siete principios de la fisiología (1831 & 1847)

1. *No temenos que recurrir a los experimentos si la observación puede proveernos de la información que requerimos.*
2. *No se deben desarrollar experimentos sin un objetivo claro y definido, y sin la persuación, posterior a la consideración madurada de que el objetivo será logrado con el experimento de manera real y sin resultados complicados.*
3. *No debemos repetir experimentos que ya hayan sido hechos por fisiólogos de reputación.*
4. *Después de considerer que un experimento dado es esencial y adecuado para descubrir la verdad, este debe desarrollarse con la menor posibilidad de inflingir sufrimiento.*
5. *Cada experimento fisiológico debe desarrollarse bajo circunstancias que aseguren la observación y la testificación de los resultados y obviar tanto como sea posible la necesidad de la repetición.*
6. *Los hechos deben hacerse públicos de la forma más simple posible, en términos llanos. Si existe una diferencia de opinión: "... agregar los puntos de vista que puedan estar cerca de la verdad. Estos pueden no estar completamente de acuerdo con una u otra opinión, no exceder la variación con ambas, ... Algo que se observa en la mayoría de las controversias, cuando los hombres buscan la imparcialidad por la verdad" (Celsus, traducido del Latín)*
7. *Si citamos la opinión de otros autores, esta siempre debe hacerse en sus palabras originales.*



[en.wikipedia.org/wiki/Marshall_Hall_\(physiologist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Marshall_Hall_(physiologist))





Conceptos predecesores de Russell & Burch

Editorial en el London Medical Gazette (1839):

No se deben de utilizar animals vivos

“...hasta que es suficientemente claro que los hechos que se quieren alcanzar, no se pueden probar con algún otro tipo de evidencia o una forma de búsqueda más gentil”

... till it is sufficiently clear that the fact pursued neither is, nor can be, proved by any other evidence which is within reach, nor by any other more gentle mode of enquiry.'

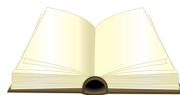
212 EXPERIMENTS ON LIVING ANIMALS.	
were interrupted and hurried by circumstances over which he had no control.	rectly into the lungs and stomach. A
Copper..... 17.64	real observance of cleanliness would
Tin 2.35	also prevent the workmen from suffering
Silver..... 1.23	so severely from the most distressing
Zinc..... 3.50	local symptoms caused by the direct
Water and Oil 0.82	application of the powder.
Loss..... 1.73	
	Let me, however, repeat my hope,
27.26	that this very brief and incomplete no-
	tice of the effects of this powder, may
	arouse the attention of those of my
	medical brethren, from whom larger
	opportunities of observing disease in
	our great hospitals and manufacturing
	towns, will be able to favour the pro-
	fession with the results of their experi-
	ence as to the cause and treatment of
	this new complaint. If it should have
	the effect of calling their attention, and
	that of our manufacturing chemists, to
	this disease—its origin, its nature, the
	mode of observation, the mode of
	cure—it will be a source of the
	greatest satisfaction to me; and in this
	hope, allow me to sign myself, sir,
	Your obedient servant,
	GURNEY TURNER.
	General Dispensary, Aldergate Street, April 23, 1839.
MEDICAL GAZETTE.	
<i>Saturday, May 4, 1839.</i>	
<small>"Licit omnibus, illicit est illi, dignitatem Arte Medicis tueri; potestas modo venienti in publicum sit, dicendi periculum non recusat. Cicero."</small>	
EXPERIMENTS ON LIVING ANIMALS.	
<small>In our last article on this subject, we endeavoured (and we hope successfully) to shew, that if the result of such ex- periments be only the acquisition of truth, they are at least as justifiable as the commonly sanctioned and encou- raged pursuits of hunting, fishing, shooting, &c. (when not followed for the sake of subsistence), or as the stu- dies of those branches of natural his- tory in which pain and death are inflicted upon living and sensitive creatures. In all these, and in a thousand other cases of the same kind, pain is inflicted upon animals solely for the gratification of mankind; and the concurrent opi-</small>	

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MICHIGAN

babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=mdp.39015031214433&view=1up&seq=268

Norecopa: PREPARE for better Science



Smith & Richmond (forthcoming)



Eventos posteriores al año 2000

- Organización sombrilla para el Consenso de las Plataformas Nacionales sobre Alternativas, **ecopa**
- Varios centros nacionales para una o más de las 3Rs
- Red Europea de centros para las 3R: **EU3Rnet**
- Website de la UE con recursos acerca del uso de los animales con propósitos científicos



→ norecopa.no/global3r

→ norecopa.no/3r-guide/eu3rnet

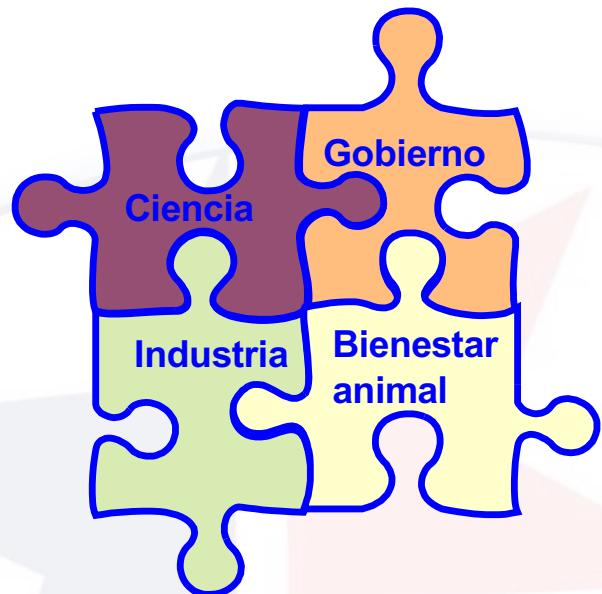
→  European Commission
ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/index_en.htm





ecopa.eu

ecopa reconoce 1 Plataforma Nacional Consensuada por país que tiene representantes de 4 sectores en su junta de gobierno:



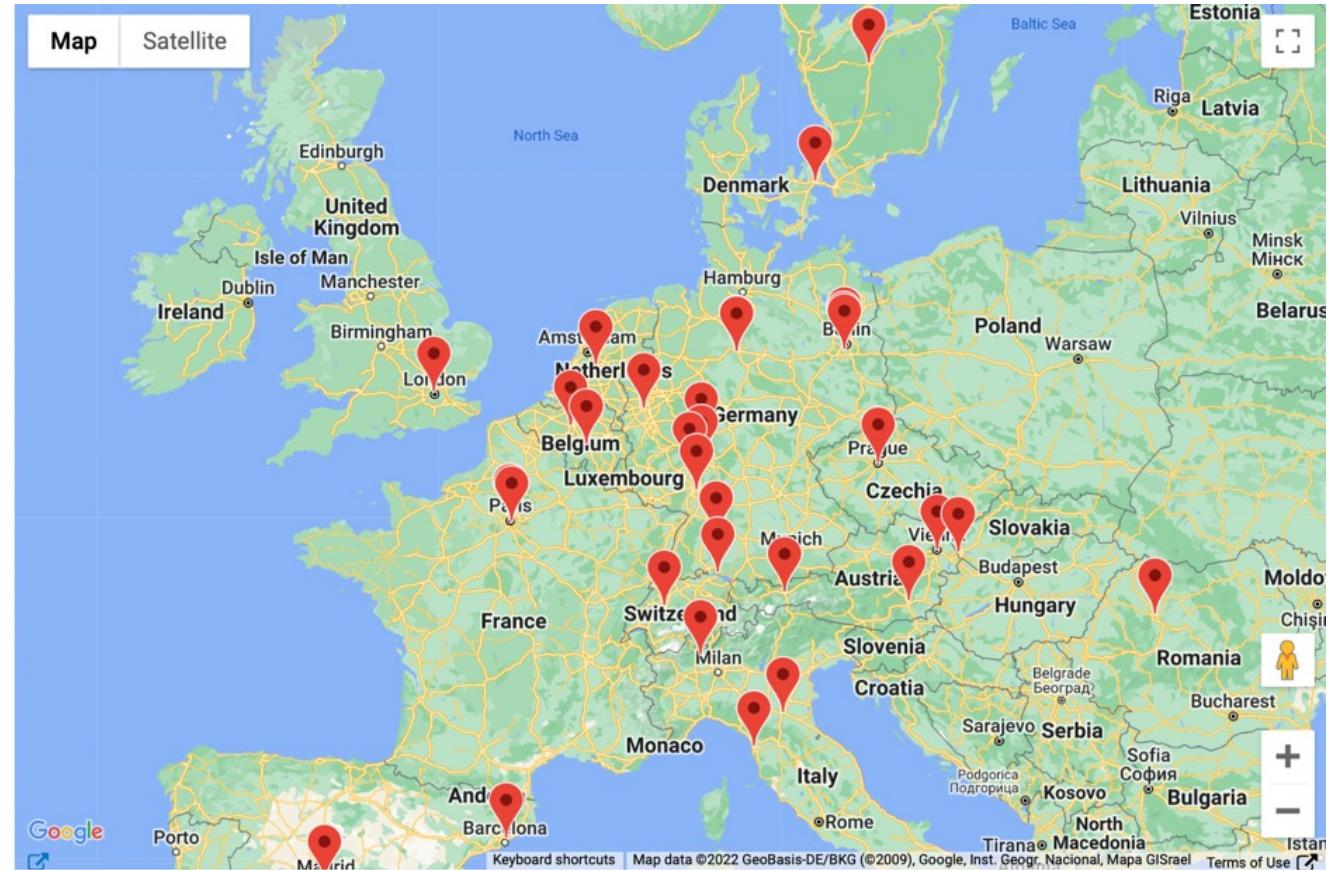
Norecopa: *PREPARE for better Science*



norecopa.no/global3r

norecopa.no/3r-guide/ecopa

Actualmente existen en Europa
más de 30 centros de las 3Rs ...



norecopa.no/global3r

Se han propuesto Rs adicionales ...

... Sin embargo, muchos de estos conceptos fueron discutidos con anterioridad por Russell y Burch tanto de manera explícita como implícita:

- Reproducibilidad y Replicabilidad de los experimentos
- Responsabilidad en la planeación y ejecución de los procedimientos en animales sintientes
 - hacia los animales
 - Hacia nuestros colegas (Cultura del cuidado*)

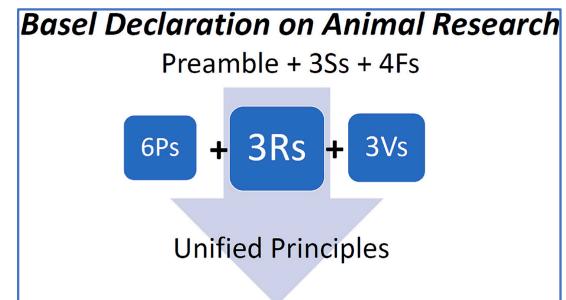
* Red Internacional de la Cultura del Cuidado (*The International Culture of Care Network*):
norecopa.no/coc

- El concepto de las 6R: 3Rs + Robustes, Registro & Reportar ([Streh & Dirnagl, 2019](#))
- Responsabilidad al realizar investigación con animales: a riff of Rs. Rowan A & Goldberg A (1995), *Altern Lab Anim.* 23(3):306-11. doi.org/10.1177/026119299502300307

... y también Ss y Vs

- Las 3Vs: validez de constructo, validez interna y validez externa (Hanno Würbel) con el propósito de mejorar la validez científica de los modelos animales norecopa.no/3V
- Las 3Ss: Buena Ciencia, Buen Sentido, Buena Sencibilidad (Carol Newton) Asegurando que el sentido común y el antomorfismo crítico se aplique a la investigación científica norecopa.no/3S

Revisar también Petkov *et al.* (2022) quién propone una “Declaración de Helsinki” para investigación con animales
[sciedirect.com/science/article/pii/S2665945X2200033X](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665945X2200033X)





El NC3Rs produjo el siguiente video de 18 minutos acerca de las 3Rs

The thumbnail features a dark blue background with white text and graphics. In the top left corner is the NC3Rs logo, which includes the letters 'NC' and '3Rs' in a bold, sans-serif font, with '3Rs' in a slightly smaller size below 'NC'. To the right of the logo is the full name of the organization: 'National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research'. The main title 'The 3Rs' is centered in large, white, bold, sans-serif letters. Below it, a subtitle reads 'Their definition, application and importance to your work' in a smaller, white, sans-serif font. At the bottom left, the tagline 'Pioneering Better Science' is written in a small, white, sans-serif font.

Norecopa: *PREPARE for better Science*

vimeo.com/289645718

Referencias

1. Hubrecht RC & Carter E (2019): The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change. *Animals* 30;9(10):754. doi: 10.3390/ani9100754.
2. Neuhaus W *et al.* (2022): The Rise of Three Rs Centres and Platforms in Europe. *ATLA - Alternatives to Laboratory Animals*. 50(2):90-120. doi:10.1177/02611929221099165.
3. Poole T (1997): Happy animals make good science. *Laboratory Animals*. 1997;31(2):116-124.
4. Russell WMS & Burch RL (1959): The Principles of Humane Experimental Technique. London: Methuen & Co. Ltd.
5. Russell WMS (2005): The Three Rs: past, present and future. *Animal Welfare* 14: 279-286
6. Smith AJ & Richmond J (Forthcoming): The Three-Rs. In: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*. 9th edition. Richardson CA and Golledge HDR (eds). Oxford: Wiley-Blackwell.
7. Smyth DH (1978): *Alternatives to animal experiments*. 218 pp. London: Scolar Press for the Research Defence Society.
8. Stephens M (2009): Personal reflections on Russell and Burch, FRAME, and the HSUS. *ATLA - Alternatives to laboratory animals* 37 Suppl 2. 29-33.
9. Tannenbaum J & Bennett, BT (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**, 120–132.

Lecturas complementarias

1. Balls M (2010) The principles of humane experimental technique: timeless insights and unheeded warnings. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*, **27**, pp. 144–148.
2. Karp NA & Fry D (2021): What is the optimum design for my animal experiment? *BMJ Open Sci.* 15;5(1):e100126. doi: 10.1136/bmjos-2020-100126.
3. Sánchez Morgado JM & Brønstad A (Eds.) (2020): *Experimental Design and Reproducibility in Preclinical Animal Studies*. 277pp. Springer.
4. Mogil JS, Pang DSJ, Silva Dutra GG & Chambers CT (2020): The development and use of facial grimace scales for pain measurement in animals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 116:480-493. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.013.
5. Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KEA & Brattelid T (2018): PREPARE: guidelines for planning animal research and testing. *Lab Anim.* 52(2):135-141. doi: 10.1177/0023677217724823.
6. Smith D, Anderson D, Degryse AD, Bol C, Criado A, Ferrara A, Franco NH, Gyertyan I, Orellana JM, Ostergaard G, Varga O & Voipio HM (2018): Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group report. *Lab Anim.* 52(1_suppl):5-57. doi: 10.1177/0023677217744587.



Acerca de Norecopa

Norecopa es la Plataforma Noruega Consensuada para el Reemplazo, Reducción y Refinamiento de los experimentos con los animales

Norecopa es una organización independiente con representación en su órgano de gobierno de los principales sectores interesados :



Norecopa mantiene un sitio web abierto con información de las 3rs de todo el mundo: norecpa.no

PREPARE para la investigación con animales

El sitio web de Norecopa incluye la guía PREPARE para el diseño de experimentos que involucren el uso de animales.

PREPARE consiste en una lista de cotejo (en más de 30 idiomas) y un sitio web con información sobre cada uno de los tópicos mencionados en la lista.

PREPARE

The PREPARE Guideline Checklist
Planning Research and Experimental Procedures on Animals: The recommendations for excellence

Adrian J. Smidt, R. Eddie Culford, Blaž Ljubić, Kristin E. As, Norecopa & Food Retailer
Norwegian Animal Welfare Institute, P.O. Box 750, Borås, 431 01 Örebro, Norway - Norwegian School of Veterinary Studies, Sørumsand, Bærum, Norway - Norwegian University of Life Sciences, Department of Animal Health and Animal Welfare, Faculty of Veterinary Medicine, Norwegian University of Life Sciences, P.O. Box 3010, 1432 Oslo, Norway - Division of Research Management and External Funding, Norwegian University of Applied Sciences, P.O. Box 3010, 1432 Oslo, Norway

PREPARE consists of planning guidelines which are complementary to reporting guidelines such as ARRIVE.
PREPARE covers the three broad areas which determine the quality of the preparation for animal studies:

1. Preparation of the animal facility
2. Dialogue between scientists and the animal facility
3. The study

The topics will not always be addressed in the order in which they are presented here, and some topics overlap. The PREPARE checklist can be adapted to meet special needs, such as field studies. PREPARE includes guidance on the management of animal facilities, the dialogue between researchers and the animal facility, and the study design. The full version of the guidelines is available on the Norecopa website, with links to global resources, at <https://norecopa.no/prepare>.
The PREPARE guidelines are a dynamic site which will evolve as more species- and situation-specific guidelines are produced, and as new information and advice becomes available.

Topic	Recommendation
(A) Formation of the study	
1. Literature searches	<input type="checkbox"/> Form a clear hypothesis, with primary and secondary outcomes. <input type="checkbox"/> Consider the use of systematic reviews. <input type="checkbox"/> Decide upon databases and information specialists to be consulted, and construct search terms. <input type="checkbox"/> Assess the needs of the species to be used. Is its biology and behaviour to answer the experimental question known? If not, then the author must work with an animal facility to do so. <input type="checkbox"/> Assess the reproducibility and translatability of the project.
2. Legal issues	<input type="checkbox"/> Consider how the research is affected by relevant legislation on animal research and other areas, e.g. animal transport, occupational health and safety, food safety, and environmental protection (e.g. EU guidance on project evaluation).
3. Ethical issues, harm-benefit assessment and humane endpoints	<input type="checkbox"/> Construct a lay summary. <input type="checkbox"/> In dialogue with ethics committees, consider whether statements about this type of research have already been produced. <input type="checkbox"/> Consider pre-registration, reduction, refinement, and the 3Rs (good science, good sense, good sensitivity). <input type="checkbox"/> Consider the needs of the animals that are essential for the study and for reporting. <input type="checkbox"/> Define primary and secondary objectives. These must be realistic, feasible, and suitable for educational or training purposes. <input type="checkbox"/> Adopt a severity classification to the project. <input type="checkbox"/> Define objective, easily measurable and unequivocal humane endpoints. <input type="checkbox"/> Discuss the justification, if any, for death as an end-point.
4. Experimental design and statistical analysis	<input type="checkbox"/> Consider pilot studies, statistical power and significance levels. <input type="checkbox"/> Define the experimental unit and decide upon animal numbers. <input type="checkbox"/> Choose methods of randomization, prevent observer bias, and decide upon inclusion and exclusion criteria.
(B) Formation of the study	
5. Objectives and timeline, funding and division of labour	<input type="checkbox"/> Arrange meetings with all relevant staff when only necessary for the project cost. <input type="checkbox"/> Consider an ethics committee for the project, indicating the need for assistance with preparation, and define documents and responsibilities for the project. <input type="checkbox"/> Construct a detailed plan for division of labour and economy at all stages of the study.
6. Facility evaluation	<input type="checkbox"/> Conduct a physical inspection of the facility. Is evaluate building and equipment standards and needs. <input type="checkbox"/> Discuss staffing levels at times of extra risk.
7. Education and training	<input type="checkbox"/> Assess the current competence of staff members and the need for further education or training prior to the study.
8. Health risks, waste disposal and decontamination	<input type="checkbox"/> Perform a site assessment in collaboration with the animal facility, for all persons and animals affected directly or indirectly by the study. <input type="checkbox"/> Assess, and if necessary produce, specific guidance for all stages of the project. <input type="checkbox"/> Discuss means for containment, decontamination, and disposal of all items in the study.
(C) Quality control of the components in the study	
9. Test substances and reagents	<input type="checkbox"/> Provide as much information as possible about test substances. <input type="checkbox"/> Consider the health and safety of test substances and the aids needed to perform them.
10. Experimental animals	<input type="checkbox"/> Decide upon the characteristics of the animals that are essential for the study and for reporting. <input type="checkbox"/> Avoid generation of surplus animals.
11. Quarantine and health monitoring	<input type="checkbox"/> Discuss the animal's likely health status, any needs for transport, quarantine and isolation, health monitoring and consequences for the personnel.
12. Housing and husbandry	<input type="checkbox"/> Attend to the animal's specific needs and needs, in collaboration with expert staff. <input type="checkbox"/> Develop optimization of housing conditions and procedures, environmental factors and any experimental limitations on these (e.g. food deprivation, solitary housing).
13. Experimental procedures	<input type="checkbox"/> Develop refined procedures for capture, immobilization, marking, and release or rehousing. <input type="checkbox"/> Develop refined procedures for substance administration, sampling, sedation and anaesthesia, surgery and other techniques.
14. Humaneness killing, release, reuse or reusing	<input type="checkbox"/> Consult relevant legislation and guidelines well in advance of the study. <input type="checkbox"/> Define primary and emergency methods for humane killing. <input type="checkbox"/> Assess the competence of those who may have to perform these tasks.
15. Necropsy	<input type="checkbox"/> Construct a systematic plan for all stages of necropsy, including location, and identification of all animals and samples.
References	
1. Smidt AJ, Hald T, Laike E, Berntsen MJA, Berntsen E. PREPARE: Guidelines for Planning Animal Research and Testing. <i>Lab Anim</i> . 2017;51(2):171-179. doi:10.1177/0023655517722092 2. Klemola C, Brown MJ, Culford R, et al. Improving Science Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. <i>PLoS Biology</i> . 2010;8(10):e1000708. doi:10.1371/journal.pbio.1000708	
Further information: https://norecopa.no/prepare post@norecopa.no 	

norecopa.no/PREPARE/prepare-checklist

Norecopa: *PREPARE for better Science*

3-Ethical issues, harm-benefit assessment and humane endpoints

3a Construct a lay summary.

General principles For fish researchers

5. Have the experiments been carried out before, and is any repetition justifiable?
 6. What approaches to reduce distress have been considered?

3b In dialogue with ethics committees, consider whether statements about this type of research have already been produced.

3c Address the 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) and the 3Ss (Good Science, Good Sense, Good Sensibilities).

3d Consider pre-registration and the publication of negative results.

3e Perform a Harm-Benefit Assessment and justify any likely animal harm.

3f Discuss the learning objectives; if the animal use is for educational or training purposes.

3g Allocate a severity classification to the project.

3h Define objective, easily measurable and unequivocal humane endpoints.

3i Discuss the justification, if any, for death as an end-point.

4-Experimental design and statistical analysis

Harm-Benefit Assessment

Many more links to resources on ethics are available here.
 Details about pre-registration of animal studies and reporting of critical incidents are to be found in the section on Experimental Design and Statistical Analysis.

5. Have the experiments been carried out before, and is any repetition justifiable?
 6. What approaches to reduce distress have been considered?
 7. Will the project undergo pre-registration and will negative results be published, to avoid publication bias?

norecopa.no/PREPARE



PREPARE



The PREPARE Guidelines Checklist

Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence

Adrian J. Smith¹, R. Eddie Clutton², Elliot Lilley³, Kristine E. Aa. Hansen⁴ & Trond Brattelid⁵

¹Norecopa, c/o Norwegian Veterinary Institute, P.O.Box 730 Sentrum, 0106 Oslo, Norway; ²Royal Dick School of Veterinary Studies, Easter Bush, EH25 9RG, U.K.; ³Research Animals Department, Science Group, RSPCA, Wilberforce Way, Southgate, EN5 3TG, U.K.; ⁴Section of Experimental Biomedicine, Department of Production Animal Clinical Sciences, P.O. Box 8146 Dep., 0033 Oslo, Norway; ⁵Division for Animal Sciences, 3020 Bergen, Norway.

PREPARE

PREPARE

1. Introduction

2. Legal issues

3. Ethical issues, harm-benefit assessment and humane endpoints

4. Experimental design and statistical analysis

Topic	Recommendation
(A) Formulation of the study	
1. Literature searches	
	<input type="checkbox"/> Form a clear hypothesis, with primary and secondary outcomes. <input type="checkbox"/> Consider the use of systematic reviews. <input type="checkbox"/> Decide upon databases and information specialists to be consulted, and construct search terms. <input checked="" type="checkbox"/> Assess the relevance of the species to be used, its biology and suitability to answer the experimental question with the least suffering and no welfare needs. <input type="checkbox"/> Assess the reproducibility and translatability of the project.
	<input type="checkbox"/> Consider how the research is affected by relevant legislation for animal research and other areas, e.g. animal transport, occupational health and safety. <input type="checkbox"/> Locate relevant guidance documents (e.g. EU guidance on project evaluation).
	<input type="checkbox"/> Construct a lay summary. <input type="checkbox"/> In dialogue with ethics committees, consider whether statements about this type of research have already been produced. <input checked="" type="checkbox"/> Address the 3Rs (replacement, reduction, refinement) and the 3Ss (good science, good sense, good sensibilities). <input checked="" type="checkbox"/> Consider pre-registration and the publication of negative results. <input checked="" type="checkbox"/> Perform a harm-benefit assessment and justify any likely animal harm. <input type="checkbox"/> Discuss the learning objectives, if the animal use is for educational or training purposes. <input checked="" type="checkbox"/> Allocate a severity classification to the project. <input type="checkbox"/> Define objective, easily measurable and unequivocal humane endpoints. <input checked="" type="checkbox"/> Discuss the justification, if any, for death as an end-point.
	<input type="checkbox"/> Consider pilot studies, statistical power and significance levels. <input checked="" type="checkbox"/> Define the experimental unit and decide upon animal numbers. <input type="checkbox"/> Choose methods of randomisation, prevent observer bias, and decide upon inclusion and exclusion criteria.

Bienestar animal y las 3Rs



Topic	Recommendation
(B) Dialogue between scientists and the animal facility	
5. Objectives and timescale, funding and division of labour	<input type="checkbox"/> Arrange meetings with all relevant staff when early plans for the project exist. <input type="checkbox"/> Construct an approximate timescale for the project, indicating the need for assistance with preparation, animal care, procedures and waste disposal/decontamination. <input type="checkbox"/> Discuss and disclose all expected and potential costs. <input type="checkbox"/> Construct a detailed plan for division of labour and expenses at all stages of the study.
Conduct a physical inspection of the facilities, to evaluate building and equipment standards and needs. Discuss staffing levels at times of extra risk.	
7. Education and training	<input checked="" type="checkbox"/> Assess the current competence of staff members and the need for further education or training prior to the study.
8. Health risks, waste disposal and decontamination	<input checked="" type="checkbox"/> Perform a risk assessment, in collaboration with the animal facility, for all persons and animals affected directly or indirectly by the study. <input type="checkbox"/> Assess, and if necessary produce, specific guidance for all stages of the project. <input type="checkbox"/> Discuss means for containment, decontamination, and disposal of all items in the study.
(C) Quality control of the components in the study	
9. Test substances and procedures	<input type="checkbox"/> Provide as much information as possible about test substances. <input type="checkbox"/> Consider the feasibility and validity of test procedures and the skills needed to perform them.
10. Experimental animals	<input checked="" type="checkbox"/> Decide upon the characteristics of the animals that are essential for the study and for reporting. <input checked="" type="checkbox"/> Avoid generation of surplus animals.
11. Quarantine and health monitoring	<input type="checkbox"/> Discuss the animals' likely health status, any needs for transport, quarantine and isolation, health monitoring and consequences for the personnel.
12. Housing and husbandry	<input type="checkbox"/> Attend to the animals' specific instincts and needs, in collaboration with expert staff. <input type="checkbox"/> Discuss acclimatization, optimal housing conditions and procedures, environmental factors and any experimental limitations on these (e.g. food deprivation, solitary housing).
13. Experimental procedures	<input type="checkbox"/> Develop refined procedures for capture, immobilisation, marking, and release or rehoming. <input type="checkbox"/> Develop refined procedures for substance administration, sampling, sedation and anaesthesia, surgery and other techniques.
14. Humane killing, release, reuse or rehoming	<input type="checkbox"/> Consult relevant legislation and guidelines well in advance of the study. <input type="checkbox"/> Define primary and emergency methods for humane killing. <input type="checkbox"/> Assess the competence of those who may have to perform these tasks.
15. Necropsy	<input type="checkbox"/> Construct a systematic plan for all stages of necropsy, including location, and identification of all animals and samples.

References

- Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KEA & Brattelid T. PREPARE: Guidelines for Planning Animal Research and Testing. *Laboratory Animals*, 2017, DOI: 10.1177/0023677217724823.
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC et al. Improving Biostatistics Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biology*, 2010, DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412.

Further information

<https://norecopa.no/PREPARE> | post@norecopa.no | [@norecopa](https://www.twitter.com/norecopa)



norecopa

norecopa.no/PREPARE

3-Ethical issues, harm-benefit assessment and humane endpoints

3a Construct a lay summary.

3b In dialogue with ethics committees, consider whether statements about this type of research have already been produced.

3c Address the 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) and the 3Ss (Good Science, Good Sense, Good Sensibilities).

3a Construct a lay summary.

General principles

For fish researchers

5. Have the experiments been carried out before, and is any repetition justifiable?
6. What [approaches to reduce distress](#) have been considered?

Ligas para guías y artículos científicos de calidad de todo el mundo, ej. toma de muestras sanguíneas, volúmenes de inyección, alojamiento y crianza, analgesia, puntos terminales humanitarios, diseño

3f Discuss the learning objectives, if the animal use is for educational or training purposes.

3g Allocate a severity classification to the project.

3h Define objective, easily measurable and unequivocal humane endpoints.

3i Discuss the justification, if any, for death as an end-point.

4-Experimental design and statistical analysis

- Should be allocated to this point, since two of the three 3Ss are highly subjective, but equally important. The use of commonsense and critical anthropomorphism are justifiably part of the work to assess the impact of research on animals, not least when a scientific evidence base does not exist.
4. Does the proposed study have a clear rationale and scientific relevance, and what will be the next step if the hypothesis is supported or rejected?
 5. Have the experiments been carried out before and is any repetition justifiable?
 6. What [approaches to reduce distress](#) have been considered?
 7. Will the project undergo [pre-registration](#) and will negative results be published, to avoid publication bias?

Many more [links to resources on ethics are available here](#).

Details about pre-registration of animal studies and reporting of critical incidents are to be found in the section on [Experimental Design and Statistical Analysis](#).

Harm-Benefit Assessment



El camino para la mejora de la ciencia...



Norecopa: PREPARE for better Science

norecopa.no/PREPARE y
ivd-utrecht.nl/en/news/better-animal-research-through-open-science-1



Un panorama de los centros 3R y asociaciones

Search the Centres

A global map of the world's continents, color-coded by country status. Red pins indicate the locations of 3R centers. Major clusters are visible in North America, Europe, and Asia. A yellow banner at the bottom center contains the URL norecopa.no/global3r. On the right side of the map, there is a sidebar with two sections: 'Centres' and 'Associations'. The 'Centres' section lists four categories with checkboxes: 'Replacement' (checked), 'Reduction' (checked), 'Refinement' (checked), and 'ecopa' (checked). The 'Associations' section lists nine organizations with checkboxes: 'ACURET' (checked), 'AFLAS (includes South Korea)' (checked), 'Culture of Care Network' (checked), 'ecopa' (checked), 'EU-NETVAL' (checked), 'EU3Rnet' (checked), 'FELASA' (checked), 'FESSACAL' (checked), 'Scand-LAS' (checked), 'Concordat on Openness' (checked), and 'ICLAS (includes South Korea)' (checked).

Map Satellite

Greenland

Canada

United States

Mexico

North Atlantic Ocean

South Pacific Ocean

Venezuela

Colombia

Brazil

Peru

Bolivia

Chile

Argentina

United Kingdom

Norway

Iceland

Finland

Ukraine

Italy

Spain

Turkey

Kazakhstan

Russia

Mongolia

China

South Korea

Algeria

Libya

Mali

Niger

Nigeria

Egypt

Saudi Arabia

Iraq

Afghanistan

Pakistan

Iran

India

Thailand

Indonesia

Papua New Guinea

Angola

Namibia

Botswana

Madagascar

South Africa

Kenya

Tanzania

DRC

Ethiopia

Chad

Namibia

Botswana

Madagascar

South Africa

Australia

Southern Ocean

Google

norecopa.no/global3r

Keyboard shortcuts Map data ©2022 Terms of Use

Centres

- Replacement [i](#)
- Reduction [i](#)
- Refinement [i](#)
- ecopa [i](#)

Associations

- ACURET [i](#)
- AFLAS (includes South Korea) [i](#)
- Culture of Care Network [i](#)
- ecopa [i](#)
- EU-NETVAL [i](#)
- EU3Rnet [i](#)
- FELASA [i](#)
- FESSACAL [i](#)
- Scand-LAS [i](#)
- Concordat on Openness [i](#)
- ICLAS (includes South Korea) [i](#)

Norecopa: PREPARE for better Science



Agradecimiento a los patrocinadores Norecopa

Standing Committee on Business Affairs, Norwegian Parliament
Norwegian Ministries of Agriculture and Fisheries
Research Council of Norway
Laboratory Animals Ltd.
Architect Finn Rahn's Legacy
Nordic Society Against Painful Experiments (NSMSD)
Norwegian Society for Animal Protection (Dyrebeskyttelsen Norge)
Norwegian Animal Protection Alliance (Dyrevernalliansen)



Novo Nordisk
Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA)
Sanofi
Scottish Accreditation Board (SAB)
Stiansen Foundation
Universities Federation for Animal Welfare (UFAW)
US Department of Agriculture (USDA)

