

II.3 Guía para la clasificación de procedimientos en función de su finalidad.

GUÍA PARA LA CLASIFICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS EN FUNCIÓN DE SU FINALIDAD

Contenido

1. Introducción	74
2. Objetivo	74
3. Responsabilidad	74
4. Finalidad.....	74
5. Investigación Básica.....	75
5.1.[PB1] Investigación básica. Oncología	75
5.2.[PB2] Investigación básica. Sistema cardiovascular, sanguíneo y linfático	76
5.3.[PB3] Investigación básica. Sistema nervioso	76
5.4.[PB4] Investigación básica. Sistema respiratorio.....	76
5.5.[PB5] Investigación básica. Sistema gastrointestinal, hígado incluido.	77
5.6.[PB6] Investigación básica. Sistema músculo-esquelético	77
5.7.[PB7] Investigación básica. Sistema inmunitario	77
5.8.[PB8] Investigación básica. Sistema urogenital/reproductor	77
5.9.[PB9] Investigación básica. Órganos sensoriales (piel, ojos y oídos)	78
5.10.[PB10] Investigación básica. Sistema endocrino/metabolismo	78
5.11.[PB11] Investigación básica. Multisistémico.....	78
5.12.[PB12] Investigación básica. Etología / Comportamiento animal /Biología animal	79
5.13.[PB13] Investigación básica. Otros	79
6. Investigación traslacional y aplicada:	79
6.1.[PT21] Investigación traslacional y aplicada. Cáncer humano.....	80
6.2.[PT22] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades infecciosas humanas	81
6.3. [PT23] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades cardiovasculares humanas	81
6.4.[PT24] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades nerviosas y mentales humanas.....	81

6.5.[PT25] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades respiratorias humanas	81
6.6.[PT26] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades gastrointestinales humanas, incluidas las hepáticas	82
6.7. [PT27] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades musculares y esqueléticas humanas.....	82
6.8. [PT28] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades inmunológicas humanas...	82
6.9. [PT29] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades humanas urogenitales y del aparato reproductor.....	83
6.10. [PT30]) Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades humanas de los órganos de los sentidos (piel, ojos y oídos).	83
6.11. [PT31] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades endocrinas y metabólicas humanas.....	84
6.12.[PT32] Investigación traslacional y aplicada. Otras enfermedades humanas	84
6.13.[PT33] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades de los animales	85
6.14.[PT34] Investigación traslacional y aplicada. Bienestar de los animales	85
6.15.[PT35] Investigación traslacional y aplicada. Diagnóstico de enfermedades	85
6.16.[PT36] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades de las plantas.....	86
6.17. [PT37] Investigación traslacional y aplicada. Toxicología y ecotoxicología no reglamentarias	86
7. Utilización reglamentaria	86
7.1.Producción rutinaria	87
7.1.1.[PR51] Utilización reglamentaria y producción rutinaria. Productos sanguíneos	87
7.1.2.[PR52] Utilización reglamentaria y producción rutinaria. Anticuerpos Monoclonales ..	87
7.1.3.[PR53] Utilización reglamentaria y producción rutinaria. Otros	88
7.2.Control de calidad (incluidos los ensayos de seguridad y de actividad de los lotes).....	88
7.2.1.[PR61]Utilización reglamentaria/control de calidad. Ensayos de seguridad de los lotes	88
7.2.2.[PR62] Utilización reglamentaria / control de calidad Ensayos de pirogenicidad	88
7.2.3.[PR63] Utilización reglamentaria/control de calidad. Ensayos de potencia de los lotes.	89
7.2.4.[PR64] Utilización reglamentaria / control de calidad. Otros controles de calidad.....	89
7.3.[PR71] Utilización reglamentaria. Otros controles de eficacia y tolerancia.....	89

7.4.Ensayos de toxicidad y otros ensayos de seguridad, incluida la farmacología (requeridos por la legislación)	89
7.4.1.Métodos de ensayo de toxicidad aguda y subaguda (dosis única). Incluidos los ensayos límite.....	89
7.4.1.1.[PR81] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/aguda y subaguda. LD50, LC50.....	90
7.4.1.2. [PR82] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/aguda y subaguda. Otros métodos letales	90
7.4.1.3.[PR83] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/aguda y subaguda. Métodos no letales	91
7.4.2.[PR84] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Irritación/corrosión cutánea	91
7.4.3.[PR85] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Sensibilización cutánea.....	92
7.4.4. [PR86] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Irritación/corrosión ocular ..	92
7.4.5.Toxicidad por dosis repetidas	92
7.4.5.1.[PR87] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Toxicidad por dosis repetidas hasta 28 días	92
7.4.5.2.[PR88] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Toxicidad por dosis repetidas entre 29 y 90 días	93
7.4.5.3.[PR89] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Toxicidad por dosis repetidas más de 90 días.....	93
7.4.6.[PR90] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Carcinogenicidad	94
7.4.7.[PR91] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Genotoxicidad.....	94
7.4.8.[PR92] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Toxicidad reproductiva	94
7.4.9.[PR93] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Toxicidad del desarrollo.....	95
7.4.10.[PR94] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Neurotoxicidad.....	95
7.4.11.[PR95] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Cinética	96
7.4.12. . [PR96] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Farmacodinámica (incluida la farmacología de seguridad).....	97
7.4.13.[PR97] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Fototoxicidad	97
7.4.14.Ecotoxicidad.....	98
7.4.14.1.[PR98] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/ Ecotoxicidad. Toxicidad aguda	98

7.4.14.2. [PR99] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Toxicidad crónica	98
7.4.14.3. [PR100] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Toxicidad reproductiva	99
7.4.14.4.[PR101] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Actividad endocrina.....	99
7.4.14.5.[PR102] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Bioacumulación	100
7.4.14.6.[PR103] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Otros.....	100
7.4.15. ... [PR104] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Ensayos de seguridad en el ámbito de la alimentación humana y animal	100
7.4.16.[PR105] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Seguridad de los animales destinatarios	101
7.4.17.[PR106] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Otros	101
8. Fines no encuadrados dentro de Investigación Básica, Traslacional y uso reglamentario	102
8.1. [PE40] Protección del medio ambiente natural en interés de la salud o el bienestar de los seres humanos o de los animales.....	102
8.2.[PS41] Preservación de especies.....	102
8.3. [PE42] Enseñanza superior o formación para la adquisición, mantenimiento o mejora de las competencias profesionales	102
8.4.[PF43] Investigaciones forenses	103
8.5.[PG43] Mantenimiento de colonias de animales genéticamente alterados, no utilizados en otros procedimientos	103
8.6.[PN107] Fines ajenos a la UE.....	104

1. Introducción

La Directiva 2010/63/EU de 1 de febrero, sobre protección de los animales empleados en experimentación y otros fines científicos incluyendo la docencia, establece que los Estados miembros recaben y publiquen cada año información estadística sobre el uso de animales en procedimientos. Para garantizar la coherencia en la recogida y exposición de los datos, es preciso establecer un formato común para la presentación de la información. Éste viene definido en la Decisión de Ejecución de la Comisión de 14 de noviembre de 2012, y uno de los aspectos sobre los que hay que proporcionar información, es el fin científico para el que el animal ha sido usado.

2. Objetivo

El objetivo de este documento es elaborar una guía para la clasificación de los procedimientos incluidos en los proyectos, en función de su finalidad. El propósito es facilitar al usuario el proceso de clasificación de los fines, y que ésta sea homogénea entre los diferentes centros usuarios.

3. Responsabilidad

El responsable de la clasificación del proyecto es el investigador responsable del diseño. No obstante, el Órgano Encargado del Bienestar de los Animales (OEBA) de cada centro usuario puede asesorar y aconsejar al investigador en este proceso, verificando en caso necesario que la clasificación haya sido correcta.

4. Finalidad

El fin de un proyecto es el propósito último que queremos alcanzar tras su realización teniendo en cuenta todos los factores. Para seleccionar la finalidad de un proyecto, debemos fijarnos en el título y los objetivos principales del proyecto eligiendo la finalidad del procedimiento más relevante y principal del proyecto. Tenemos que tener en cuenta que los animales utilizados en un procedimiento no siempre van a tener la misma finalidad del proyecto en el que están incluidos. Un ejemplo claro son los animales destinados al mantenimiento de colonias de animales genéticamente alterados establecidas, no utilizados en otros procedimientos, como veremos más adelante.

El artículo 5 del RD 53/2013 establece que la utilización de animales en los procedimientos solo podrá tener lugar cuando se persiga alguno de los siguientes fines:

- a. Investigación fundamental.

- b. Investigación traslacional o aplicada.
- c. El desarrollo y la fabricación de productos farmacéuticos, alimentos, piensos y otras sustancias o productos, así como la realización de pruebas para comprobar su calidad, eficacia y seguridad, con cualquiera de las finalidades indicadas en la letra b).
- d. La protección del medio natural en interés de la salud o el bienestar de los seres humanos o los animales.
- e. La investigación dirigida a la conservación de las especies.
- f. La enseñanza superior o la formación para la adquisición o mejora de las aptitudes profesionales.
- g. La medicina legal y forense.

5. Investigación Básica

Según el documento 2012/707/UE de 14 de noviembre de 2012 por el que se establece un formato común para la presentación de la información prevista en la Directiva 2010/63/UE, se define Investigación Básica como aquella que abarca los estudios de carácter básico, incluida la fisiología; los estudios que tienen por objeto añadir conocimientos sobre la estructura, el funcionamiento y el comportamiento normales y anormales de organismos vivos y del medio ambiente, incluidos los estudios básicos en materia de toxicología; las investigaciones y los análisis propuestos para una comprensión mejor o más completa de un tema, de un fenómeno o de una ley fundamental de la naturaleza, y no una aplicación práctica específica de los resultados.

Se incluye también en esta clasificación los animales utilizados para la creación de una nueva línea de animales genéticamente alterados cuya utilización se destine a Investigación Básica, incluyendo los animales portadores de la alteración y los animales utilizados con fines de su creación, como, por ejemplo, la superovulación, vasectomía e implantación de embriones.

5.1. [PB1] Investigación básica. Oncología

Estudios sobre los mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos implicados en el origen y desarrollo de procesos oncológicos sin implicación clínica y diagnóstica directa.

Ejemplos:

- Oncoproteínas de la familia Vav: regulación y funciones patofisiológicas.
- Estudio del efecto de la ausencia de genes de la vía PI3K/AKT/mTOR en tumores de pulmón mediados por el oncogen KrasG12V .
- Función de factores secretados por melanoma en la inducción del linfangiogenesis, inmunotolerancia y metástasis en melanoma.

5.2. [PB2] Investigación básica. Sistema cardiovascular, sanguíneo y linfático

Estudios sobre los mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos que afectan al sistema cardiovascular, sanguíneo y linfático sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Análisis de megacariocitos y plaquetas en ratones deficientes en quinasas-fosfatasas del ciclo celular.
- Efecto del micro-RNA 203 en la regeneración cardíaca.
- Dieta grasa y aterosclerosis.
- Cambios inducidos por la hipertensión en respuestas serotoninérgicas vasculares y de mediadores de la actividad simpática.

5.3. [PB3] Investigación básica. Sistema nervioso

Estudios sobre mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos del sistema nervioso central y/o autónomo sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Codificación predictiva en el cerebro auditivo. Correlación conductual y morfofuncional.
- Papel de los canales de Potasio rectificadores de entrada acoplados a proteína G (GIRK) en la enfermedad de Alzheimer.
- Caracterización del hámster GASH:Sal como modelo de epilepsia refleja.

5.4. [PB4] Investigación básica. Sistema respiratorio

Estudios sobre mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos del sistema respiratorio sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Modelización de Fibrosis Pulmonar Idiopática media.
- Papel de los corticosteroides en la maduración pulmonar.

5.5. [PB5] Investigación básica. Sistema gastrointestinal, hígado incluido.

Estudios sobre mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos del sistema gastrointestinal, hígado incluido sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Autofagia en las enfermedades hepáticas: regulación por el genoma mitocondrial.
- Estudio de la microbiota intestinal en función de distintos tipos de dieta.

5.6. [PB6] Investigación básica. Sistema músculo-esquelético

Estudios sobre mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos del sistema músculo-esquelético sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Genes implicados en la inervación músculo-esquelética durante el desarrollo embrionario.
- Generación de un modelo murino mediante CRISPR, de acromegalia hereditaria.

5.7. [PB7] Investigación básica. Sistema inmunitario

Estudios sobre mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos del sistema inmunitario sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Caracterización antigénica de neuroblastomas.
- Respuesta antigénica en un modelo murino de alergia autoinmune.

5.8. [PB8] Investigación básica. Sistema urogenital/reproductor

Estudios sobre mecanismos bioquímicos, fisiológicos y anatomo-patológicos del sistema urogenital y/o reproductor sin implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Identificación de genes cruciales en la gametogénesis de mamíferos.

- Excreción urinaria de contaminantes ambientales. Estudio epidemiológico en ganadería extensiva.
- Ciclo hormonal en el *Mus spretus*.

5.9. [PB9] Investigación básica. Órganos sensoriales (piel, ojos y oídos)

Estudios diseñados para aumentar los conocimientos sobre las estructuras normales y anormales, funcionamiento y comportamiento de la piel, los ojos y los oídos sin implicación clínica directa (los estudios con la nariz deben haberse registrado en el sistema respiratorio y los estudios con la lengua deben haberse registrado en el sistema gastrointestinal, incluido el hígado).

Ejemplos:

- Efectos retinoprotectores de un producto químico en diabetes tipo I.
- Evaluación in vivo de distintas formulaciones de un glucocorticoide.
- Relación entre nutrientes esenciales y sordera.

5.10. [PB10] Investigación básica. Sistema endocrino/metabolismo

Estudios diseñados para aumentar los conocimientos sobre las estructuras normales y anormales, funcionamiento y comportamiento de glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, glándulas suprarrenales, etc.) sin implicación clínica directa. Se incluye asimismo el metabolismo de las proteínas, de las grasas, de los azúcares, etc.

Ejemplos:

- Efecto de la obesidad en la biodistribución de nanopartículas.

5.11. [PB11] Investigación básica. Multisistémico

Investigación que afecta a varios órganos y/o producen un desarrollo anormal de múltiples partes del cuerpo. Es un grupo de trastornos que pueden afectar a la piel, el cerebro, el sistema nervioso, los riñones, el corazón, etc., como por ejemplo algunas enfermedades infecciosas, pero excluyendo la oncología y la implicación clínica directa.

Ejemplos:

- Disfunción del eje somatotrópico en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Efectos beneficiosos hepáticos y sistémicos de la suplementación hormonal.

5.12. [PB12] Investigación básica. Etología / Comportamiento animal /Biología animal

La evaluación, detección, regulación o modificación de la conducta o condiciones fisiológicas de animales, tanto en estado salvaje como en cautividad.

Ejemplos:

- Avanzando en el conocimiento de la base genética del comportamiento animal.
- Regulación transcripcional y epigenética de la formación de memorias y otros cambios duraderos del comportamiento.
- Fenotipaje neuromotor y comportamental de ratones de laboratorio.
- Evaluación del efecto de la suplementación con diferentes compuestos sobre el apetito e ingesta en ratas.

5.13. [PB13] Investigación básica. Otros

Investigación básica que no está incluida en ninguna de las anteriores definiciones.

6. Investigación traslacional y aplicada:

La investigación traslacional y aplicada comprende los animales que se utilizan para las siguientes finalidades:

- La prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, mala salud u otras anomalías o sus efectos en los seres humanos, los animales o las plantas.
- La evaluación, detección, regulación o modificación de las condiciones fisiológicas en los seres humanos, los animales o las plantas.
- El bienestar de los animales, en particular la mejora de las condiciones de producción de los animales criados con fines agropecuarios.
- El desarrollo y la fabricación de productos farmacéuticos, alimentos, piensos y otras sustancias o productos, así como la realización de pruebas para comprobar su calidad, eficacia y seguridad, con cualquiera de las finalidades anteriores.
- Dicha investigación incluye también los estudios toxicológicos y las investigaciones que tienen por objeto la preparación de solicitudes reglamentarias y el desarrollo de métodos. No se incluyen en cambio los estudios requeridos para las solicitudes reglamentarias.

- Los animales utilizados para la creación de una nueva línea de animales genéticamente alterados (incluido el cruce de dos líneas) que se destinen a su utilización para los fines de la investigación traslacional o aplicada (por ejemplo, investigación del cáncer, desarrollo de vacunas, etc.) deberán registrarse en función del fin para el que se creen. Además, se registrarán también en la categoría «Creación de una nueva línea genéticamente alterada – Animales utilizados para la creación de una nueva línea/cepa genéticamente alterada».

Todos los animales que sean portadores de la alteración genética deberán registrarse durante la creación de la nueva línea. También se registrarán aquí los animales que se utilicen con fines de creación, como por ejemplo la superovulación, la vasectomía o la implantación de embriones. La comunicación excluirá la descendencia no genéticamente alterada (de tipo salvaje).

Se considerará que una nueva cepa o línea de animales genéticamente alterados se encuentra «establecida» cuando la transmisión de la alteración genética sea estable, es decir, tras un mínimo de dos generaciones, y si se ha completado una evaluación del bienestar.

6.1. [PT21] Investigación traslacional y aplicada. Cáncer humano

En este apartado deben incluirse los animales destinados a la prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento del cáncer humano independientemente del sistema o aparato diana. Es decir, el estudio de cáncer de páncreas o pulmón, por ejemplo, debe ser registrado en esta categoría y no en enfermedades gastrointestinales o respiratorias respectivamente.

Se deben excluir las utilizaciones reglamentarias de animales, como por ejemplo los estudios de carcinogenicidad.

Ejemplos:

- Comprender el fallo de la médula ósea en la leucemia con el fin de desarrollar nuevos tratamientos.
- Evaluación de nuevas terapias en modelos de xenoinjertos derivados de tumores de origen humano.
- Descubrimiento de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer.
- Búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la leucemia mieloide resistente.

6.2. [PT22] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades infecciosas humanas

Abarca los estudios diseñados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades infecciosas humanas, incluido el desarrollo de fármacos y tratamientos, pero excluye los estudios realizados con fines reguladores.

Ejemplos:

- Potencial terapéutico de Sclareol en modelos experimentales de artritis reumatoide.

6.3. [PT23] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades cardiovasculares humanas

Estudios diseñados para el estudio de enfermedades cardiovasculares humanas, incluyendo la prevención, profilaxis, diagnóstico o el desarrollo de fármacos y tratamientos, pero excluye los estudios realizados con fines reguladores.

Ejemplos:

- Respuestas cardiovasculares al NaCl hipertónico inyectado en la región anteroventral del tercer ventrículo de ratas con hipertensión e insulinoresistencia inducidas por fructosa.

6.4. [PT24] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades nerviosas y mentales humanas

Estudios diseñados para el estudio de enfermedades nerviosas y mentales humanas, incluida la prevención, profilaxis, diagnóstico o el desarrollo de fármacos y tratamientos, pero excluye los estudios realizados con fines reguladores.

Ejemplos:

- Inhibidores de fosfodiesterasa como tratamiento para la ataxia de Friedreich.

6.5. [PT25] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades respiratorias humanas

Estudios diseñados para el estudio de enfermedades respiratorias humanas, incluida la prevención, profilaxis, diagnóstico o el desarrollo de fármacos y tratamientos, pero excluye los estudios realizados con fines reguladores.

Ejemplos:

- Corticorresistencia en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- Inducción del modelo de EPOC en ratón por exposición pasiva al humo del tabaco.

6.6. [PT26] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades gastrointestinales humanas, incluidas las hepáticas

En este apartado deben registrarse aquellos animales utilizados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades gastrointestinales y hepáticas tales como fibrosis hepática, pancreatitis, colon irritable, enfermedad de Crohn, esofagitis, etc.

Se deben incluir también enfermedades de la lengua tales como el síndrome de Kawasaki, trastorno que afecta a los vasos sanguíneos y que puede provocar lo que se conoce por lengua de fresa.

Ejemplos:

- Evaluación de fármaco antidepresivo para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.
- Uso de radiomarcador para el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria.
- Evaluación de anclajes tisulares derivados biológicamente en reconstrucción esofágica.

6.7. [PT27] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades musculares y esqueléticas humanas.

Las enfermedades musculares y esqueléticas comprenden las lesiones de músculos, tendones y articulaciones que afectan a los seres humanos, así como las enfermedades óseas. En este apartado deben incluirse aquellos animales utilizados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de este tipo de enfermedades incluyendo artritis, artrosis, roturas óseas y/o musculares.

Ejemplos:

- Evaluación del uso de stem cell en la regeneración del músculo.
- Aplicación experimental del anclaje en ortodoncia en base a bifosfonatos.
- Estudios de la prevención de trastornos musculoesqueléticos en estudios de fuerza.
- Evaluación de nuevos fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

6.8. [PT28] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades inmunológicas humanas

En esta finalidad deben incluirse aquellos animales utilizados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades del sistema inmune humano. En

este apartado deben incluirse enfermedades tales como la alergia y el asma, enfermedades por deficiencia inmunitaria no infecciosa y enfermedades autoinmunes como la psoriasis.

Ejemplos:

- Determinación de inmunogenicidad de vacunas alergénicas.
- Influencia de la dieta en la modulación de la respuesta vacunal de linfocitos.
- Efecto de compuestos bioactivos de la dieta sobre un modelo de alergia en ratas.

6.9. [PT29] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades humanas urogenitales y del aparato reproductor.

En este apartado se incluyen los animales utilizados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades humanas que afectan al aparato genitourinario y reproductor.

Ejemplos:

- Detección precoz del daño renal y de la fibrosis intersticial en modelos experimentales de hipertensión y diabetes.
- Estudio de detección y seguimiento precoz de la hipertrofia prostática por métodos no invasivos.
- Recuperación de la función ovárica mediante la inyección de plasma.
- Efectos de los probióticos sobre la función renal, la microbiota y el desarrollo de complicaciones vasculares asociadas a la enfermedad renal.

6.10. [PT30]) Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades humanas de los órganos de los sentidos (piel, ojos y oídos).

En este apartado se deben incluir los animales utilizados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades que afectan a los órganos de los sentidos y en concreto a la piel, ojos y oídos, tales como cataratas, quemaduras en piel, hipoacusia, etc.

Ejemplos:

- Terapia celular del epitelio pigmentario de la retina en distrofias retinianas hereditarias.

- Utilización de células madre en daño ocular.
- Terapia con células madre para la regeneración de la piel por quemaduras.
- Elaboración de un producto farmacéutico de piel artificial humana nanoestructurada con un material de fibrina-agarosa.

6.11. [PT31] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades endocrinas y metabólicas humanas

En este apartado se deben incluir los animales usados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades endocrinas y metabólicas humanas. El sistema endocrino es un conjunto de órganos y tejidos del organismo encargado de segregar hormonas. Ejemplos de las enfermedades endocrinas más comunes son: diabetes, hipotiroidismo o hipertiroidismo, enfermedad de Addison, etc.

Ejemplos:

- Papel de los simbióticos en la prevención y desarrollo de diabetes.
- Uso de nuevos fármacos para el tratamiento del hipotiroidismo.

6.12. [PT32] Investigación traslacional y aplicada. Otras enfermedades humanas

En este apartado se deben incluir los animales usados con fines de prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades humanas que no entren en los supuestos anteriores.

Ejemplos:

- Estudio de la efectividad de inhibidores del inflamoma para el tratamiento de síndromes asociados a la criopirina.
- Terapia génica de enfermedades raras con inestabilidad cromosómica elevada (tgerice).
- Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma x: estudio clínico-experimental sobre factores de riesgo cardiovascular relacionados con el factor de crecimiento fibroblástico 23.
- Ratones con el síndrome de Ogden.

6.13. [PT33] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades de los animales

Animales usados en la prevención, profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades animales.

Ejemplos:

- Identificación y validación de nuevos biomarcadores para monitorizar la respuesta al tratamiento de la leishmaniosis canina.
- Desarrollo y evaluación de nuevos productos vacunales frente a la paratuberculosis bovina.
- Estudio del efecto de la administración a perras de pequeñas dosis de feromonas sintéticas.
- Estado oxidativo, envejecimiento y salud animal. Alimentos funcionales.

6.14. [PT34] Investigación traslacional y aplicada. Bienestar de los animales

En este apartado se deben incluir los animales usados en los estudios destinados a la investigación en bienestar animal.

Ejemplos:

- Bienestar y salud en las primeras fases de vida del pulpo común.
- Proteínas de Fase Aguda como marcadores de bienestar animal en perros acogidos en centros de protección animal.
- Estrategias nutricionales para optimizar el crecimiento y desarrollo fisiológico del lechón ibérico durante la lactancia y post-destete. Estudios de los mecanismos moleculares implantados.
- Biomarcadores en saliva en perro y caballos bajo diferentes situaciones de estrés.

6.15. [PT35] Investigación traslacional y aplicada. Diagnóstico de enfermedades

En este apartado se deben incluir los animales utilizados en el diagnóstico directo de enfermedades tales como la rabia o el botulismo, pero excluye los cubiertos por una utilización reglamentaria.

Ejemplos:

- Bioensayo para confirmar la viabilidad de *Toxoplasma gondi* en carne fresca y productos cárnicos curados.

- Optimización de protocolos en imagen nuclear.
- Investigación clínica y preclínica de enfermedades neuromusculares mediante análisis de imagen computerizado.
- Imagen molecular mediante tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT).

6.16. [PT36] Investigación traslacional y aplicada. Enfermedades de las plantas

En este apartado se deben incluir los animales usados durante el estudio de las enfermedades de plantas.

Ejemplos:

- Estudio del papel de aves en el control biológico de artrópodos transmisores de *Xylella fastidiosa*.

6.17. [PT37] Investigación traslacional y aplicada. Toxicología y ecotoxicología no reglamentarias

En este apartado se deben incluir los animales usados en estudios de toxicidad y ecotoxicidad que no se encuentran en estudios enmarcados dentro de los usos reglamentarios.

Ejemplos:

- Evaluación de la eficacia de insecticidas comerciales administrados a perros para el control de *Phlebotomus* spp.
- Evaluación de biodegradación in vivo de membranas de colágeno en ratas.
- Estudio de las propiedades toxicológicas de nuevas sustancias químicas dentro del proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.
- Estrategias para frenar la matorralización y fomentar la producción animal en pastoreo en la montaña cantábrica y gallega.

7. Utilización reglamentaria

Aplica a procesos de producción requeridos para la aprobación regulatoria; es decir, el uso de animales en los procedimientos que se llevan a cabo para cumplir exigencias legales en materia de producción, comercialización y mantenimiento en el mercado de productos o sustancias, incluidos los procedimientos de evaluación de la seguridad y los riesgos de los productos alimenticios y de los alimentos para animales. Se deben incluir

también los ensayos que se efectúan con productos o sustancias que no llegan a alcanzar el final de su proceso de desarrollo, pero que en un principio se han diseñado con esta finalidad. También se deben incluir los animales que se utilizan en el proceso de fabricación de productos, si el proceso exige una aprobación reglamentaria. Sin embargo, están excluidos los ensayos de eficacia realizados durante el desarrollo de nuevos productos medicinales, que deberán comunicarse dentro de la categoría “Investigación traslacional y aplicada”.

Dentro de este apartado, se distinguen cuatro subapartados: producción rutinaria, control de calidad, ensayos de eficacia y tolerancia, y toxicidad y seguridad.

7.1. Producción rutinaria

Este subapartado incluye la producción de anticuerpos monoclonales (por método de ascitis) y de productos sanguíneos, incluidos los antisueros monoclonales, por métodos establecidos, y que van a ser comercializados para su uso.

7.1.1. [PR51] Utilización reglamentaria y producción rutinaria. Productos sanguíneos

Aplica a procesos de producción requeridos para la aprobación regulatoria. Productos habituales obtenidos de sangre: productos sanguíneos incluyendo sueros y antisueros policlonales por métodos establecidos.

Ejemplos:

- Disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos WHA63.12 (WHA63/2010/REC/1).
- Guía de normas de correcta fabricación de la Unión Europea. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Anexo 14: Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.

7.1.2. [PR52] Utilización reglamentaria y producción rutinaria. Anticuerpos Monoclonales

Aplica a procesos de producción requeridos para la aprobación regulatoria. Producción rutinaria de anticuerpos monoclonales: cubre la producción de anticuerpos monoclonales mediante ascitis. Excluye la inmunización de animales para la producción de hibridomas, que se debe registrar como “investigación básica” o como “investigación traslacional y aplicada” según corresponda.

Ejemplos:

- Inmunización para la producción de anticuerpos monoclonales

7.1.3. [PR53] Utilización reglamentaria y producción rutinaria. Otros

Para otras formas de producción de material biológico con objeto de cumplir requisitos regulatorios o los requerimientos de su uso en animales.

7.2. Control de calidad (incluidos los ensayos de seguridad y de actividad de los lotes)

Abarca los animales utilizados en los ensayos de pureza, estabilidad, eficacia, potencia y demás parámetros del control de calidad al que se sometan los productos finales y sus componentes, a fin de cumplir requisitos reglamentarios nacionales e internacionales o para responder a la política interna del fabricante. Se deben incluir aquí los ensayos de pirogenicidad.

Esto está todo en Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario Anexo 13 Fabricación de medicamentos en investigación

7.2.1. [PR61] Utilización reglamentaria / control de calidad. Ensayos de seguridad de los lotes.

Batería de test usados en animales para testar la seguridad de lotes de productos farmacológicos y sus componentes. El uso de animales debe quedar restringido a los casos en los que los métodos alternativos no sean concluyentes.

Ejemplos:

- Toxicidad dosis única.
- Toxicidad dosis repetidas.

7.2.2. [PR62] Utilización reglamentaria / control de calidad Ensayos de pirogenicidad

En la actualidad existen diversos métodos alternativos validados al uso de animales para determinar la pirogenicidad en sustancias y dispositivos farmacológicos.

El uso de los test de pirogenicidad en animales debe quedar restringido a los casos en los que los métodos alternativos no sean concluyentes, o a aquellas sustancias que por sus características o bien por normativa sea necesario usar animales.

Ejemplos:

- Optimización de las pruebas de pirógenos en parenterales según diferentes farmacopeas mediante modelación probabilística.
- Test pirogénico en conejo.

7.2.3. [PR63] Utilización reglamentaria / control de calidad. Ensayos de potencia de los lotes

Ensayos realizados en animales para evaluar la calidad de las vacunas, y asegurar que cada serie sea igual o más potente que una serie de referencia.

Ejemplos:

- Establecimiento de un ensayo de potencia en ratón para el antígeno de superficie recombinante del virus de la Hepatitis B, en vacunas monovalentes y combinadas.

7.2.4. [PR64] Utilización reglamentaria / control de calidad. Otros controles de calidad

Estudios realizados en animales para evaluar la calidad de diferentes productos farmacológicos no incluidos en los ejemplos anteriores.

7.3. [PR71] Utilización reglamentaria. Otros controles de eficacia y tolerancia

Cubre los ensayos de eficacia de biocidas y plaguicidas, así como los ensayos de tolerancia de aditivos destinados a la alimentación animal.

7.4. Ensayos de toxicidad y otros ensayos de seguridad, incluida la farmacología (requeridos por la legislación)

Abarca los estudios realizados con productos o sustancias para determinar sus posibles efectos peligrosos o indeseables en los humanos o en los animales como resultado de su uso previsto o anómalo, de su fabricación o de su capacidad potencial o real de contaminación del medio ambiente.

7.4.1. Métodos de ensayo de toxicidad aguda y subaguda (dosis única). Incluidos los ensayos límite.

Estos estudios se utilizan para satisfacer los requisitos de clasificación y etiquetado de sustancias peligrosas, y para la evaluación de riesgos para la salud humana y el medio ambiente. Son exigidos por las autoridades reguladoras para la aprobación de productos químicos industriales, productos de consumo, plaguicidas, etc. En estos ensayos se

administra una única dosis de producto de prueba y se realizan observaciones hasta 14 días después de la administración.

7.4.1.1. [PR81] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/aguda y subaguda. LD50, LC50

La LD50 (dosis letal 50%) es la dosis de una sustancia en mg/kg de peso vivo que produce la muerte del 50% de los animales administrados. Para la toxicidad por inhalación en el aire o en el agua en estudios medioambientales, se utilizan concentraciones (generalmente mg/l) para los valores de exposición en un plazo definido, usándose en su lugar la LC50 (concentración letal 50%). Estos ensayos proporcionan una estimación puntual del valor LD50/LC50 con intervalos de confianza, y permiten la observación de signos de toxicidad. Los resultados permiten la clasificación y etiquetado de sustancias peligrosas y evaluación de riesgos para la salud humana y el medio ambiente. En estos estudios se administra una única dosis de producto de prueba para LD50 o bien se exponen durante un periodo variable para LC50 y se realizan observaciones hasta 14 días después de la administración. Con la dosis inicial seleccionada se puede producir mortalidad.

Ejemplos:

- Evaluación de la toxicidad oral aguda LD50 de un compuesto químico en roedor (OECD TG 425: procedimiento Up-and-Down, 2008).
- Estudio de la toxicidad aguda LC50 de un compuesto tras su administración por vía inhalatoria en rata (OECD TG 403, 2009).

7.4.1.2. [PR82] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/aguda y subaguda. Otros métodos letales

El objetivo de estos estudios es proporcionar una estimación de rango de la LD50/LC50, que permita la clasificación de la sustancia de ensayo en función de las dosis/concentraciones que causan mortalidad en algunos animales. Estos estudios se utilizan para satisfacer los requisitos de clasificación y etiquetado de sustancias peligrosas, y para la evaluación de riesgos para la salud humana y el medio ambiente. Se administra una única dosis de producto de prueba y se realizan observaciones hasta 14 días después de la administración. Con dosis inicial seleccionada se espera producir mortalidad en algunos animales.

Ejemplos:

- Valoración de la toxicidad oral aguda de un compuesto químico en rata (OECD TG 423: Método clásico toxicidad aguda, 2002).
- Estudio de toxicidad inhalatoria aguda de una sustancia de prueba en roedor (OECD TG 436: Método clásico de toxicidad aguda, 2009).

7.4.1.3. [PR83] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/aguda y subaguda. Métodos no letales

Estos estudios proporcionan una estimación de rango de la LD50/LC50, a partir de la dosis/concentración fija que produce una toxicidad evidente. El objetivo de estos ensayos es la clasificación de la sustancia de prueba basada en la identificación de la dosis/concentración que causa signos claros de toxicidad. Estos estudios se utilizan para satisfacer los requisitos de clasificación y etiquetado de sustancias peligrosas, y para la evaluación de riesgos para la salud humana y el medio ambiente. Se administra una única dosis de producto de prueba y se realizan observaciones hasta 14 días después de la administración. Con la dosis inicial seleccionada se espera producir algunos signos de toxicidad en los animales en lugar de mortalidad.

Ejemplos:

- Estudio de la toxicidad oral aguda de un compuesto químico en roedor (OECD TG 420: procedimiento dosis fija, 2002).
- Evaluación de la toxicidad inhalatoria aguda de un compuesto de prueba en rata (OECD TG 433: procedimiento concentración fija, 2018).
- Valoración de la toxicidad dérmica aguda de un producto de ensayo en roedor (OECD TG 402: procedimiento dosis fija, 2017).

7.4.2. [PR84] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Irritación/corrosión cutánea

Estudios que evalúan el daño reversible o irreversible de la piel tras la aplicación de una única dosis de un producto. El grado de irritación/corrosión se observa y se puntúa a intervalos específicos, y se describe con detalle para proporcionar una evaluación completa de los efectos. La duración del estudio debe ser suficiente para evaluar la reversibilidad o irreversibilidad de los efectos observados.

Ejemplos:

- Evaluación de la irritación/corrosión cutánea aguda tras la aplicación de un producto químico en conejo (OECD TG 404, 2015).

7.4.3. [PR85] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Sensibilización cutánea

La sensibilización cutánea es la respuesta alérgica de un animal, tras la aplicación de una sustancia sensibilizadora en contacto con la piel. Estos estudios tienen como objetivo evaluar el potencial de sensibilización cutánea a una sustancia, tras su aplicación en contacto con la piel.

Ejemplos:

- Evaluación de la sensibilización cutánea tras la aplicación de una sustancia química en contacto con la piel en roedor (sensibilización de la piel: ensayo de ganglio linfático local, OECD TG 429, 2010).
- Sensibilización cutánea: ensayo de ganglio linfático local: BrdU-ELISA (OECD TG 442B, 2018).
- Sensibilización cutánea (OECD TG 406, 1992).

7.4.4. [PR86] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Irritación/corrosión ocular

Ensayos que evalúan el daño reversible o irreversible ocular tras la administración de una única dosis de un producto. El grado de irritación/corrosión ocular se evalúa puntuando a intervalos específicos, las lesiones de la conjuntiva, la córnea, el iris y los efectos en el párpado y/o membrana nictitante. Se describen también otros efectos en el ojo y los efectos sistémicos adversos. La duración del estudio debe ser suficiente para evaluar la reversibilidad o irreversibilidad de los efectos.

Ejemplos:

- Evaluación de la irritación/corrosión ocular aguda tras la administración de un producto químico (OECD TG 405, 2017).

7.4.5. Toxicidad por dosis repetidas

En este apartado deben incluirse los estudios de inmunotoxicidad.

7.4.5.1. [PR87] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Toxicidad por dosis repetidas hasta 28 días

El objetivo principal de estos estudios es caracterizar el perfil toxicológico de un compuesto de prueba, tras su administración diaria durante un periodo de tiempo limitado hasta 28 días. Esto incluye la identificación de posibles órganos diana de

toxicidad y la relación exposición/respuesta, y puede incluir la reversibilidad potencial de los efectos tóxicos.

Ejemplos:

- Estudio de toxicidad oral de dosis repetidas durante 28 días en roedor (OECD TG 407, 2008).
- Evaluación de la toxicidad dérmica tras la aplicación repetida de una sustancia durante 21-28 días (OECD TG 410, 1981).

7.4.5.2. [PR88] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Toxicidad por dosis repetidas entre 29 y 90 días

Estudios que determinan los efectos adversos producidos por la administración diaria de un producto, durante un periodo de tiempo prolongado desde 29 hasta 90 días. Proporciona información sobre los principales efectos tóxicos, indica los órganos diana y posibilidad de acumulación, y puede proporcionar una estimación del nivel de exposición en el que no se observan efectos adversos, que puede utilizarse para seleccionar los niveles de dosis en estudios crónicos.

Ejemplos:

- Estudio de toxicidad dérmica subcrónica: 90 días (OECD TG 411, 1981).
- Evaluación de la toxicidad subcrónica inhalatoria de una sustancia de prueba tras 90 días de estudio (OECD TG 413, 2018).
- Estudio de la toxicidad oral en roedores tras la administración de una sustancia durante 90 días (OECD TG 408, 2018).

7.4.5.3. [PR89] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Toxicidad por dosis repetidas más de 90 días

Proporcionan información sobre los posibles riesgos para la salud que pueden surgir por la exposición repetida de un producto durante una parte considerable de la vida útil de la especie utilizada. Aportan información sobre los efectos tóxicos de la sustancia, los órganos diana y la posibilidad de acumulación. Proporcionan también una estimación del nivel de exposición en el que no se observan efectos adversos, que puede ser utilizado para establecer los criterios de seguridad para la exposición humana.

Ejemplos:

- Estudio de toxicidad crónica tras la administración oral de un compuesto químico en roedor (OECD TG 452, 2018).

- Estudio combinado de toxicidad crónica y carcinogenicidad (OECD TG 453, 2018).

7.4.6. [PR90] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Carcinogenicidad

Estudios que evalúan los posibles efectos carcinógenos de un compuesto, tras la exposición repetida por un periodo de tiempo que puede durar hasta toda la vida de la especie utilizada.

Ejemplos:

- Estudio de carcinogenicidad en roedores tras la administración oral de un compuesto químico (OECD TG 451, 2018).
- Evaluación del efecto carcinógeno de un producto farmacéutico tras su administración tópica en roedor.

7.4.7. [PR91] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Genotoxicidad

Los ensayos de genotoxicidad están diseñados para detectar sustancias que de manera directa o indirecta inducen daño en el material genético por diferentes mecanismos, siendo su evaluación un requisito fundamental para la caracterización toxicológica regulatoria de un nuevo producto. En la actualidad no existe un único test capaz de detectar por sí solo todo tipo de efectos genotóxicos y las agencias reguladoras exigen una batería de estudios in vitro e in vivo.

Ejemplos:

- Ensayo de Genotoxicidad ICH S2(R1).
- Ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamífero (OECD TG 474, 2016).
- Ensayo de aberraciones cromosómicas en medula ósea de mamífero (OECD TG 475, 2016).
- Ensayo de aberraciones cromosómicas en espermatogonias de mamífero (OECD TG 483, 2016).
- Ensayo de Cometa alcalina en mamífero In vivo (OECD TG 489, 2016).

7.4.8. [PR92] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Toxicidad reproductiva

El objetivo de estos estudios es detectar las sustancias que pueden provocar efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad en los machos y las hembras adultas, y sobre el desarrollo de la descendencia. Los trastornos tóxicos de la fertilidad abarcan los

efectos sobre el comportamiento sexual, la espermatogénesis, la ovogénesis, la actividad hormonal, el proceso de fertilización y el desarrollo del huevo fecundado hasta la fase de implantación. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales de laboratorio generalmente implican la exposición continua a la sustancia de prueba durante una o más generaciones. Estos estudios no incluyen los efectos adversos en el desarrollo de los organismos, incluidos en el epígrafe PR93 (Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Toxicidad del desarrollo), aunque en algunos ensayos se evalúan juntos.

Ejemplos:

- Estudio de la toxicidad reproductiva en una generación (OECD TG 415, 1983).
- Estudio de la toxicidad reproductiva en dos generaciones (OECD TG 416, 2001).
- Estudio de la toxicidad de un compuesto tras su administración repetida y evaluación de su toxicidad reproductiva y en el desarrollo (OECD TG 422, 2016).

7.4.9. [PR93] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Toxicidad del desarrollo

Los ensayos de Toxicidad del desarrollo tienen como objetivo detectar las sustancias que pueden provocar efectos adversos en el desarrollo de los organismos (incluidas anomalías estructurales, alteración del crecimiento, deficiencias funcionales o muerte) como consecuencia de la exposición antes de la concepción (en cualquiera de los padres) o durante los periodos prenatal y posnatal hasta la maduración sexual. No abarca los efectos adversos en la función sexual y la fecundidad de machos y hembras no gestantes adultos incluidos en el epígrafe PR92 (Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad) Toxicidad reproductiva, aunque en algunos ensayos se evalúan juntos.

Ejemplos:

- Ensayo de toxicidad del desarrollo prenatal (OECD TG 414, 2018).
- Estudio de toxicidad reproductiva de una generación (EOGRTS; OECD TG 443, 2018).
- Ensayo de Neurotoxicidad del desarrollo (OECD TG 426, 2007).

7.4.10. [PR94] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Neurotoxicidad

Los ensayos de neurotoxicidad están enfocados al estudio e identificación de los efectos adversos de las sustancias sobre el sistema nervioso y el comportamiento. Aunque las directrices de evaluación para la toxicidad sistémica a dosis repetida incluyen observaciones para identificar la aparición potencial de neurotoxicidad, los ensayos específicos recogidos en este epígrafe se usan para obtener más información y para

confirmar los efectos neurotóxicos observados en otros estudios de toxicidad, o bien cuando existe una relación estructural o de otro tipo del compuesto con neurotóxicos conocidos. Las agencias reguladoras exigen una batería de estudios in vitro e in vivo.

Ejemplos:

Existen distintos ensayos in vivo regulatorios de Neurotoxicidad; la OECD dispone de tres directrices (sin incluir una cuarta sobre Neurotoxicidad del Desarrollo OECD TG 426 (2007), Epígrafe PR93) que son las siguientes:

- Ensayo de Neurotoxicidad retardada de organofosforados tras exposición aguda en gallinas (OECD TG 418, 1995).
- Ensayo de Neurotoxicidad retardada de organofosforados tras exposición repetida de 28 días en gallinas (OECD TG 419, 1995).
- Ensayo de Neurotoxicidad en roedores (OECD TG 424, 1997).

7.4.11. [PR95] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Cinética

La Farmacocinética (PK)/Toxicocinética (TK) se define como el estudio de las tasas de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de sustancias objeto de estudio farmacológico o toxicológico. Los Estudios de PK/TK consisten en describir la biodisponibilidad de una sustancia, su cinética y su destino metabólico dentro del organismo y permiten calcular la exposición sistémica de la sustancia ensayada. Los datos obtenidos en estudios PK/TK pueden utilizarse para:

- Ayudar en la interpretación de otros datos toxicológicos/farmacológicos generados para la misma sustancia.
- Seleccionar la dosis y ayudar en el diseño de nuevos estudios (toxicológicos o no).
- Uso en las evaluaciones de eficacia y seguridad de nuevos compuestos.
- Evaluar las implicaciones de una propuesta de cambio en la vía clínica de administración.
- Extrapolación de datos animales a humanos.

Ejemplos:

- Toxicocinética: la evaluación de la exposición sistémica en estudios de toxicidad (ICH S3A).
- Farmacocinética: estudios de distribución tisular en dosis repetidas (ICH S3B).

- Guía de la OCDE para la prueba de químicos (OECD TG 417, 2010).

7.4.12. [PR96] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Farmacodinámica (incluida la farmacología de seguridad)

La farmacodinámica o farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción, y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Los objetivos de los estudios de farmacología de seguridad son:

- Identificar propiedades farmacodinámicas indeseables de una sustancia que puede tener relevancia para la seguridad humana.
- Evaluar efectos adversos farmacodinámicos o fisiopatológicos de una sustancia observados en estudios de toxicología o clínicos.
- Investigar el mecanismo de los efectos adversos farmacodinámicos observados o bajo sospecha.
- La evaluación de los efectos de un fármaco sobre la función cardiovascular, la respiratoria y sobre el sistema nervioso central se denomina batería de exámenes esenciales o “Core Battery” de la farmacología de seguridad.

Ejemplos:

- Estudios de farmacología de seguridad para productos farmacéuticos humanos (ICH S7A/S7B).
- Batería observacional funcional (FOB).
- Test de Irwin.

Nota aclaratoria: Las guías regulatorias exigen llevar a cabo una batería definida de estudios antes de la primera administración en humanos, que permiten analizar al menos el “Core Battery”. Estos ensayos se pueden realizar en roedores y no roedores e incluyen estudios sobre el sistema cardiovascular en animales despiertos o anestesiados, sobre el sistema respiratorio como la pletismografía de cuerpo entero y ensayos sobre el sistema nervioso central como la Batería Observacional Funcional (FOB) y el Test de Irwin en roedor, que por su importancia tomaremos como ejemplo.

7.4.13. [PR97] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Fototoxicidad

La Fototoxicidad es un proceso en el que la luz provoca reacciones anormales a nivel de la piel por la conjugación con una sustancia exógena y está caracterizado por la aparición

de quemaduras solares agudas, edemas, pápulas, hiper o hipopigmentación y otros signos cutáneos.

Ejemplos:

- Evaluación Fotográfica De Productos Farmacéuticos (ICH S10).
- Segundo Workshop ECVAM sobre Ensayos de fototoxicidad; Spielmann et al. 2000 (PMID: 11105201).

7.4.14. Ecotoxicidad

En este contexto, la ecotoxicidad se refiere al estudio de los efectos tóxicos producidos por químicos en el medio ambiente.

7.4.14.1. [PR98] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/ Ecotoxicidad. Toxicidad aguda

El estudio de la Ecotoxicidad aguda implica la identificación de riesgos químicos sobre el medio ambiente tras exposiciones cortas, incluyendo el medio terrestre y fundamentalmente el acuático. Los fabricantes de productos farmacéuticos, químicos, plaguicidas, etc deben presentar datos de estudios de Ecotoxicidad aguda a las autoridades reguladoras para apoyar el registro previamente a la aprobación de sus productos. Las autoridades reguladoras requieren generalmente pruebas de toxicidad acuática aguda utilizando un conjunto básico de organismos: 1) peces, 2) un invertebrado acuático y 3) una especie de algas.

Ejemplos:

- Marco de pruebas de toxicidad para peces de la OECD (2014).
- Evaluación de los métodos de análisis de químicos que puedan alterar las hormonas sexuales y afectando el proceso reproductivo (OECD, 1998).

7.4.14.2. [PR99] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/ Ecotoxicidad. Toxicidad crónica

El estudio de la Ecotoxicidad crónica implica la identificación de riesgos químicos sobre el medio ambiente tras exposiciones prolongadas y su relación con el ciclo de vida de los organismos, incluyendo el medio terrestre y fundamentalmente el acuático. Las autoridades reguladoras requieren generalmente pruebas de toxicidad acuática crónica utilizando un conjunto básico similar de organismos: 1) peces, 2) un invertebrado acuático y 3) una especie de algas.

Ejemplos:

- Marco de pruebas de toxicidad para peces de la OECD (2014).
- Ensayo de toxicidad a corto plazo en embriones y alevines (OECD TG 212, 1998).
- Ensayo de crecimiento juvenil en peces (OECD TG 215, 2000).
- Ensayo de toxicidad de primeras etapas de vida en peces (OECD TG 210, 2013).

7.4.14.3. [PR100] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/ Ecotoxicidad. Toxicidad reproductiva

La toxicidad reproductiva es el riesgo asociado a algunas sustancias químicas, que interferirán de algún modo con la reproducción normal. Incluye los efectos adversos en la función sexual y fertilidad de machos y hembras adultos, y también la toxicidad en el desarrollo de la prole. Normalmente se incluyen bastantes efectos diferentes sin relación entre si, excepto en que reducen la fertilidad.

Ejemplos:

- Publicaciones de la OCDE sobre salud y seguridad ambiental. Serie de Pruebas y Evaluación. Nº.93 Informe sobre la mejora en el test de reproducción en Daphnia Magna (OECD TG 221, 2012).

7.4.14.4. [PR101] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/ Ecotoxicidad. Actividad endocrina.

En estos trabajos se estudian los alteradores o disruptores endocrinos, que son sustancias exógenas o combinaciones de ellas que alteran las funciones del sistema endocrino y, por lo tanto, tienen efectos perjudiciales para la salud de organismos intactos, su progenie o partes de su población.

Ejemplos:

- Directrices de la OECD para la prueba de productos químicos, Sección 3. Ambiente y Conducta (TG305 y 318, 2012 y 2017).
- Directrices de la OECD sobre test en peces e in vitro (OECD TG229 y 231, 2018).
- Bioensayo Hershberger en ratas (OECD TG 441, 2018).
-

7.4.14.5. [PR102] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Bioacumulación

De acuerdo con las directrices internacionales, se define bioacumulación como el proceso en el que la concentración de un compuesto químico en un organismo acuático alcanza un nivel que excede al que hay en el agua, como resultado de la absorción del compuesto químico a través de todas las rutas de exposición (ej.: absorción con el alimento, a través de la superficie respiratoria y absorción dérmica).

El grado de bioacumulación química se expresa normalmente como Factor de Bioacumulación (BAF), que es la proporción entre la concentración química en el organismo (CB) y el agua (CW), incluyendo la absorción en la dieta.

Ejemplos:

- Bioacumulación en peces: exposición acuosa y dietética (OECD Test 305, 2012).
- Niveles basales en el tejido de metales traza y metaloides para aproximarse a las concentraciones de umbral ecológico en macroinvertebrados acuáticos.
- Evaluación de la toxicidad y de la bioacumulación del Cu en un cultivo acumulador (*Lactuca sativa* L.) y otro no-acumulador (*Solanum lycopersicum* L.) en suelos agrícolas mediterráneos representativos, como base para la propuesta de estrategias de gestión.
- Estudios de bioacumulación de un metal de interés en contaminación ambiental (plomo) en larvas de lubina de gran valor comercial.

7.4.14.6. [PR103] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad/Ecotoxicidad. Otros

Para estudios no registrables en los apartados anteriores.

Ejemplos:

- Bioacumulación, degradación y efectos ecotoxicológicos de clorpirifos en la planta acuática nativa: *Lemna valdiviana* Phil.

7.4.15. [PR104] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Ensayos de seguridad en el ámbito de la alimentación humana y animal

Se incluyen todos los estudios que se realizan en el ámbito de la seguridad alimentaria que abarca desde la alimentación de los animales y la producción hasta la venta al

consumidor, pasando por la transformación, el almacenamiento, el transporte, la importación y la exportación.

Se incluyen todos los ensayos de seguridad de aditivos: conservantes, colorantes, edulcorantes, saborizantes, aromatizantes, etc.

También se incluyen en este apartado los ensayos dedicados al agua potable (incluidos los ensayos de seguridad relativos a los animales destinatarios).

Ejemplos:

- Estudio de toxicidad de la inclusión del grillo bicolor en la alimentación humana.
- Estudio de toxicidad de la inclusión del gusano de la harina como fuente de proteína en los piensos animales.
- Determinación de toxinas en moluscos bivalvos (solo se podrá usar este método, cuando el método alternativo validado, método de Lawrence, no sea concluyente).

7.4.16. [PR105] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Seguridad de los animales destinatarios

La "Seguridad de los animales destinatarios" abarca aquellos ensayos que se efectúan para garantizar que un producto destinado a un animal concreto pueda utilizarse en esa especie de forma segura (se excluyen los ensayos de seguridad de los lotes, que están cubiertos por el "Control de calidad").

Ejemplos:

- Ensayos de seguridad de la perfusión regional intravenosa con lidocaína y mepivacaína en caballos sedados.
- Evaluación de los fenómenos de hiperalgesia y tolerancia a opiáceos en perro.
- Alternativas alimentarias innovadoras para las ovejas durante el último tercio de la gestación para mejorar en los corderos, en etapas tempranas, la capacidad de respuesta inmunitaria y la respuesta a fuentes de estrés: hacia la mejora de la resiliencia animal.

7.4.17. [PR106] Utilización reglamentaria/Toxicidad y seguridad. Otros

Se incluyen aquellos ensayos que no se han podido encuadrar en el resto de los usos reglamentarios.

Es necesario completar el siguiente cuadro: Especifique "otros".

8. Fines no encuadrados dentro de Investigación Básica, Traslacional y uso reglamentario

8.1. [PE40] Protección del medio ambiente natural en interés de la salud o el bienestar de los seres humanos o de los animales

En este apartado se incluyen aquellos estudios enmarcados en la protección del medio natural.

Ejemplos:

- La gestión del monte cantábrico mediante sistemas silvopastorales.
- Diversificación de la producción ganadera extensiva para la mejora de la eficacia en la gestión del monte cantábrico mediante sistemas silvopastorales.
- El papel de la plasticidad fenotípica en la resiliencia de anfibios frente a las invasiones biológicas: Nuevas herramientas para la gestión.
- Adaptaciones de la dorada al aumento de temperatura ambiental.

8.2. [PS41] Preservación de especies

En esta categoría se incluyen los estudios cuyo objetivo final sea prevenir la extinción de las especies o mantener sus poblaciones en niveles ecológicamente saludables. Son estudios que compilan la biología de las especies, su estado de conservación, las amenazas a las que se enfrentan, etc. para revertir la declinación de las distintas poblaciones.

Ejemplos:

- Biología, ecología y aptitud ecológica de la anguila en el mar menor: implicaciones en el declive de las poblaciones.
- Estudio de la distribución del conejo en la península.
- Técnicas de reproducción asistida en anfibios.

8.3. [PE42] Enseñanza superior o formación para la adquisición, mantenimiento o mejora de las competencias profesionales

En esta categoría se registrarán todos los animales usados en la mejora de las competencias profesionales, normalmente de los profesionales sanitarios.

Se incluirán en esta categoría todos los animales utilizados en las sesiones prácticas de los cursos para obtener la capacitación en las distintas funciones descritas en el artículo 15 del RD 53/2013.

Ejemplos:

- Curso de manejo endoscópico de la vía aérea.
- Técnicas básicas en cirugía de mínima invasión.
- Prácticas de técnicas de microcirugía.

8.4. [PF43] Investigaciones forenses

En este apartado se incluyen los estudios destinados a la medicina legal y forense, estudios destinados a esclarecer el origen de las lesiones sufridas por un herido o, especialmente, la causa de la muerte mediante el examen de un cadáver.

8.5. [PG43] Mantenimiento de colonias de animales genéticamente alterados, no utilizados en otros procedimientos

Esta categoría se aplica a líneas de animales modificados ya establecidas con fenotipo patológico. Se registrarán los animales modificados que se usen como parentales y que se mantengan en cruce el tiempo suficiente para que el fenotipo patológico se manifieste. También se incluirán en esta categoría los parentales a los que se les ha realizado un método invasivo de genotipado. En este caso se añadirá en Comentario 1/alertas: “método de genotipado invasivo”.

No se incluirán en esta categoría los animales necesarios para la creación de una nueva línea genéticamente alterada, entendiéndose como creación a la generación de un nuevo animal alterado a partir de manipulación genética o al cruce de dos líneas cuyo resultado fenotípico se desconoce. Estos animales se incluirán en investigación básica o aplicada según la categoría para la que se esté creando la línea.

Los animales utilizados para el mantenimiento de colonias de animales alterados sin fenotipo patológico y sometidos a un procedimiento de genotipado no invasivo, no deben registrarse en las estadísticas.

Ejemplos:

- Producción de ratones modificados genéticamente.
- Mantenimiento de la línea de ratones KO XXX.

- Técnicas de reproducción asistida y criopreservación de embriones

8.6. [PN107] Fines ajenos a la UE

En este apartado se incluyen aquellos estudios que no se han podido incluir en ninguno de los usos establecidos.

