

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

01/03/2013

AÑO XIII

NÚMERO 00-184
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 11/2013. Regulación No. 64/2013. Lineamientos para la Constitución y Funcionamiento de los Comités Institucionales para el Cuidado y uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL).

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

RESOLUCIÓN No. 11/2013

POR CUANTO: Por Resolución No. 263, de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, subordinada al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153, de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron fusionar se transfieren al nuevo CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155, de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta que la industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica ha generado productos novedosos y la responsabilidad asignada al CECMED de velar y asegurar la calidad de todos los procesos involucrados en la evaluación de seguridad de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos implantables. Se hace necesario establecer los Lineamientos para la Constitución y Funcionamiento de los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales

de Laboratorio (CICUAL) a fin de asegurar la protección del bienestar animal durante la investigación y contribuir a la calidad y aceptación mutua de los resultados.

POR CUANTO: Esta regulación ha considerado las recomendaciones y criterios armonizados del Comité Internacional de la Ciencia del Animal de Laboratorio (ICLAS) y pretende la implementación y armonización de las actividades de los CICUAL en todo el país a la vez que contribuye a la certificación nacional e internacional de los laboratorios de ensayo en relación al cumplimiento de los Principios Éticos durante la experimentación que utiliza animales.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación No. 64-2012, Lineamientos para la Constitución y Funcionamiento de los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL)".

SEGUNDO: Esta Resolución surtirá efectos legales en el término de los 90 días naturales a partir de la fecha de su firma.

TERCERO: El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

COMUNIQUESE a, Todos los laboratorios de ensayo involucrados total o parcialmente en la evaluación de seguridad "in vivo" y los que aplican ensayos "in vitro" que utilizan órganos y tejidos de animales "ex vivo" de medicamentos. Vacunas y dispositivos médicos implantables.

PUBLIQUESE: En el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

La presente Resolución quedará archivada en el Protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

DADA en La Habana a los 29 del mes de enero 2013
"Año 55 de la Revolución"

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

Generalidades.	1
Definiciones.	1
Composición y Funciones del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. (CICUAL).	3
Composición del CICUAL	3
Funciones del Comité de Ética Institucional para el Uso y Cuidado de los animales involucrados en la experimentación	3
Responsabilidades de todos los implicados en el Programa Institucional de Protección Animal.	4
Responsabilidades de la Dirección de la Institución.	4
Responsabilidades del Representante Oficial Institucional	5
Responsabilidades del Presidente del CICUAL.	5
Responsabilidades del Veterinario.	5
Responsabilidades del Director de Estudio e Investigador Principal.	5
Responsabilidad del técnico y personal de apoyo vinculado al cuidado y uso de los animales.	6
Responsabilidades del Equipo de Inspección	6
Actividades y documentos a inspeccionar/auditar por el CICUAL durante la inspección a las instalaciones.	6
Lista Procedimientos Normalizados de Trabajo Recomendados.	7
Conservación de Registros y documentos por CICUAL.	7
Documentación a mantener por el Director de Estudio.	8
Documentos de Consulta.	8
ANEXOS.	10
Anexo I: Documentos de trabajo y de referencia para el desempeño de las responsabilidades del CICUAL.	10
Anexo II. Guía para la selección del punto final humanitario en la experimentación biomédica que utiliza animales de experimentación.	11
Anexo III. Evaluación del Índice de Severidad del Protocolo.	14
Modelo para la Evaluación del Índice de Severidad de los Procedimientos	14
Índices de Severidad de Procedimientos Estandarizados.	15
Anexo IV Contenido y Revisión Del Protocolo. Evaluación del Balance Ético.	16
Preguntas relevantes durante la evaluación de un protocolo que utiliza animales de Experimentación.	16
Modelo para la Evaluación del Balance Ético del Protocolo.	17
Procedimiento para el uso del Modelo de Evaluación del Balance Ético.	18

1. Generalidades

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED); Entidad nacional de regulación y control adscrita al Ministerio de Salud Pública, encargada de planificar, investigar, normar, organizar, dirigir y controlar las actividades encaminadas a garantizar que todo medicamento, vacuna, diagnosticador, dispositivos implantables y equipos médicos, con destino a la investigación, la asistencia médica, el consumo de la población y la exportación cumpla con los requerimientos establecidos.

El CECMED, consciente de que la calidad de los resultados experimentales que forman parte de la caracterización farmacodinámica, farmacocinética y toxicológica de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos implantables, resulta comprometida seriamente cuando la conducción de ensayos en animales no considera la protección del bienestar animal, el control del estrés, el dolor y el punto final humanitario, ha decidido implementar y verificar el cumplimiento de los criterios armonizados en relación a los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorios (CICUAL), en todas las Instituciones que aporten resultados experimentales utilizando animales de laboratorio, como parte de las solicitudes de trámites reguladores.

El Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. (CICUAL) es un sistema de protección institucional definido para la protección de los animales de experimentación y con autoridad asignada por la Dirección de la Institución, con personal independiente de la conducción del estudio y que es responsable de velar por el cumplimiento de las medidas y procedimientos que aseguren la protección de los animales incluidos en los proyectos de investigación. Este sistema también es concebido para asegurar al Director el cumplimiento de los Principios Éticos dentro de la Instalación de Ensayo que dirige.

Los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorios (CICUAL), respaldan con su actividad la demostración del cumplimiento de los criterios éticos que rigen en todas las instituciones del país acorde con los principios de nuestra moral nacional.

Esta Regulación tiene como objetivo establecer las responsabilidades, funciones, actividades y documentación de los CICUAL en cada una de las Instituciones del país pertenecientes o no al Sector Salud e instituciones docentes que utilizan animales de laboratorios que generen resultados con el objetivo de cumplimentar requerimientos reguladores (Autorización de Ensayos Clínicos e Inscripción en el Registro de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos).

2. Definiciones

Acción correctiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseada.

Acción preventiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial o una situación potencialmente indeseable.

Auditoria: Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el

fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios establecidos.

Bienestar: Es el estado en el cual la salud física y mental de un individuo le permite estar en armonía consigo mismo y con el medio ambiente.

Buenas Prácticas de Laboratorio: (BPL) es un sistema de aseguramiento de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medio ambiental son planificados, realizados, controlados, archivados y reportados.

Desviación del Plan de estudio: Cambio no intencional del plan de estudio ocurrido después de la fecha de inicio del mismo.

Director de estudio: Persona responsable de toda la conducción del estudio no clínico de seguridad sanitaria o medioambiental y de asegurar que se cumplan los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Director de la instalación de ensayo: Persona que tiene la autoridad y responsabilidad formal en la organización y funcionamiento de la Instalación de Ensayo de manera que se asegure el cumplimiento de todas las actividades y medidas requeridas para la Protección del Bienestar Animal y las Buenas Prácticas.

Distres: Estado en el cual el animal es incapaz de adaptarse a un medio ambiente o estímulo interno alterado. Ocurre cuando la magnitud y/o duración del estrés es tal que cambia significativamente las funciones biológicas para la supervivencia del animal. Está asociado a cambios en la motilidad y comportamiento estereotipado.

Dolor: Es una sensación y emoción no placentera asociada a daño real o potencial o descrito en términos de tal daño.

Enmiendas al plan de estudio: Cambios intencionados introducidos al estudio después de la fecha de inicio.

Estado Moribundo: Estado en el que no existe la posibilidad de sobrevivir aun cuando se imponga tratamiento.

Estrés: Es la respuesta del animal a una perturbación percibida de la homeostasis fisiología o del bienestar. Es una característica normal de la vida que tiene importante función adaptativa. Genera una combinación de 4 respuestas biológicas generales: comportamiento, respuestas autonómicas, neuroendocrinas e inmunológicas como parte del proceso de retornar al organismo a la homeostasis.

Estudio Piloto: Es un estudio a pequeña escala, respetando todos los criterios de Buenas Prácticas, que puede ser usado para determinar los efectos del protocolo de investigación sobre el bienestar de los animales y definir la Ficha de Supervisión.

Espécimen: Cualquier material obtenido del sistema de ensayo para examen, análisis o archivo.

Esquema Maestro o Lista de estudios programados: Recopilación de la información para asistir en el control del trabajo y el seguimiento de los protocolos en la instalación de ensayo.

Eutanasia: Acto de inducir la muerte humanitaria en un animal.

Ficha de Supervisión: Documento que identifica y pondera los efectos adversos esperados y contribuye a la determinación del punto final.

Instalación de ensayo: Se refiere a las personas, inmuebles y unidades operacionales que son necesarias para la conducción de un estudio no-clínico de seguridad sanitaria y medioambiental. Para aquellos estudios que son conducidos en más de un sitio de ensayo, la Instalación de Ensayo comprende el lugar donde está ubicado el Director de estudio y todos los lugares de ensayo, que individual o colectivamente han contribuido a la conducción de los Planes de Estudios y puedan ser consideradas instalaciones de ensayo. En el caso de los estudios de campo los sitios de ensayo pueden estar ubicados en diferentes regiones geográficas y pueden incluir áreas agrícolas o forestales.

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

Investigador Principal: A los efectos de esta regulación, este término es usado para denotar al individuo que es responsable del diseño, planificación, conducción y reporte de un estudio científico. Esta persona es responsable del valor científico del estudio, la calidad de los datos y la interpretación de los resultados. Es responsable de introducir en todas las fases del protocolo las medidas pertinentes para la protección animal y responsabilizarse por su cumplimiento.

Manejo de Riesgo: Es un proceso por etapas que evalúa la posibilidad de daño e implementa alternativas que reducen la posibilidad de que ocurra y/o reducen su impacto.

Muerte Inevitable: Cuando el estado moribundo o la muerte es esperada antes de la próxima observación planificada.

Muerte Predecible: Presencia de signos clínicos indicativos de la muerte antes del momento planificado en el experimento.

Panel de AVMA: Grupo de expertos "ad hoc" de médicos veterinarios de Estados Unidos de América, que de manera sistemática evalúan las técnicas de eutanasia de acuerdo al estado del arte y emiten recomendaciones sobre los procedimientos de elección según las especies.

Plan de estudio o Protocolo: Documento que define el objetivo y diseño experimental para la conducción del estudio.

Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) o Procedimiento Normalizado de Operación (PNO): Procedimiento documentado que describe cómo se realizan los ensayos o las actividades normalmente no detalladas en el plan de estudio o guías de ensayo.

Programa de Aseguramiento de la Calidad: Sistema definido, que incluye al personal, y que es independiente de la conducción del estudio, concebido para asegurar al Director de la Instalación de Ensayo el cumplimiento de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Programa Institucional de Protección Animal: A los efectos del presente documento se refiere a las medidas establecidas por cada Institución para cumplimentar los requerimientos exigidos por el Centro para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) para la tenencia y conservación de animales de experimentación.

Punto Final Humanitario: Debe ser el momento definido en el protocolo, en el cual el dolor o distres en un experimento con animales se elimina o se reduce mediante la toma de acciones tales como el sacrificio humanitario, el cese de los procedimientos dolorosos o mediante la aplicación de analgesia o anestesia. Requiere la búsqueda activa y reconocimiento temprano de severo dolor, distres, sufrimiento o muerte inevitable en un animal de experimentación

Reducción: Consideración expresa durante el diseño del experimento de no utilizar más del mínimo de animales necesarios para asegurar la validez científica y estadística del experimento. La reducción no puede ser implementada sobre la base de incrementar el sufrimiento de los animales incluidos en el proyecto.

Reemplazo: Es un método viable con la alternativa de sustituir total o parcialmente el uso de animales.

Refinamiento: Diseño de los experimentos introduciendo todas las medidas necesarias para evitar o minimizar tanto el dolor como el distres de los animales sin detrimento de la finalidad del experimento.

Registro: Documento que presenta los resultados obtenidos o proporciona evidencias de las actividades desempeñadas.

Regulación 39/04: “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental”

Representante Oficial Institucional: Persona de influencia en la institución responsable verificar la aplicación de las regulaciones y lineamientos institucionales, nacionales e internacionales aplicables a los animales de laboratorio, que debe estar informado de la marcha del programa de protección del bienestar animal y debe tener la posibilidad de influir en las prioridades institucionales y poder asegurar presupuesto y recursos humanos para el programa de protección del bienestar de los animales.

Sufrimiento: Estado emocional negativo producido por una circunstancia física, fisiológica y psicológica de acuerdo con la capacidad cognitiva de la especie y su experiencia vital.

3. COMPOSICIÓN Y FUNCIONES DEL COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES (CICUAL)

3.1 Composición

El CICUAL debe estar formado por al menos 5 miembros de ellos 4 especializados en la evaluación de proyectos que utilicen animales de experimentación:

- dos investigadores con experiencia en el cuidado y uso de los animales de experimentación, uno de los cuales funcionará como Presidente del Comité.
- un veterinario con experiencia en la Ciencia de los Animales de Laboratorio.

- una persona no afiliada a la Institución o de la Institución no relacionada con el laboratorio de ensayo, pero con experiencia en la investigación que utiliza animales.
- una persona no relacionada con el uso de animales.

Si el número de miembros del CICUAL resulta insuficiente para realizar las inspecciones periódicas a las instalaciones, algunos de los inspectores pueden ser seleccionados entre los miembros de la Institución no afiliados a los CICUAL que no participen en el estudio que inspecciona y/o audita. Estos deben estar familiarizados con la tarea a inspeccionar y tomar en consideración los procedimientos correspondientes. En estos casos las decisiones derivadas de las inspecciones son tomadas por el CICUAL.

El CICUAL puede constituirse entre especialistas de diferentes Instituciones e incluso atender a cada una de estas Instituciones. En este caso el Comité radicará en la Institución donde radique el especialista elegido como Presidente.

3.2 Funciones

3.2.1 Revisar y aprobar en el protocolo las actividades relacionadas con el cuidado y uso de los animales, entre ellas:

- Justificación científica para el uso de animales, basado en la ausencia de alternativas al uso de los animales y la no duplicación de los resultados.
- Justificación de la selección de la especie animal y del número de animales.
- Evaluación de la posibilidad de reducción de los índices de severidad de los procedimientos propuestos.
- Medidas de analgesia y sedación si esto fuera necesario y determinación del punto final humanitario.
- Justificación y descripción del método de eutanasia apropiado a la especie, edad y estado de salud del animal, tomando en consideración las recomendaciones de FELASA (Federación Europea de la Ciencia de los Animales de Laboratorio) o del Panel de AVMA.
- Aprobar desde el punto de vista ético los PNO identificados como parte de la conducción del protocolo. Adicionalmente todos los PNO relacionados con el cuidado y uso de los animales deben ser inspeccionados como mínimo una vez cada 3 años.
- Verificar en relación al protocolo en evaluación, que la Instalación posee el personal entrenado, los medios y materiales y la gestión organizacional que aseguren que las medidas para la Protección Animal tienen condiciones objetivas para ser implementadas. Verificar la preparación del personal para el manejo de los animales y la ejecución de las técnicas experimentales invasivas,
- Emitir criterios por escrito de la evaluación ética de los protocolos a los investigadores. En el caso de los estudios sometidos a la Regulación 39/04 se debe enviar una copia de la aprobación del protocolo a la Unidad de Garantía de Calidad.
- Contribuir con el cumplimiento de las regulaciones y políticas institucionales relacionadas con la ética en la investigación.
- Aprobar los aspectos relacionados con la protección de

bienestar de los animales de laboratorio en los procedimientos normalizados de trabajo.

- Verificar antes del inicio del protocolo, mediante inspección y/o auditoría la disponibilidad de medicamentos, materiales y las medidas organizativas necesarias para hacer efectiva la protección de los animales en experimentación incluidos en el estudio.

- Hacer recomendaciones sobre el manejo e instalaciones para animales y el entrenamiento del personal vinculado al uso y cuidado de los animales.

- Realizar inspecciones y auditorías a las instalaciones de animales al menos cada 6 meses y verificar periódicamente el cumplimiento de los protocolos en curso y particularmente el cumplimiento de las medidas de protección en los procedimientos que puedan infringir dolor y distres en los animales.

- Verificar el cumplimiento del Plan de Medidas para erradicar las deficiencias detectadas durante las inspecciones y auditorías.

- Preparar reportes periódicos para la Dirección sobre las actividades del CICUAL y los resultados de las inspecciones señalando los incumplimientos y deficiencias detectadas durante las inspecciones y el nivel de ejecución de los planes de medidas. Emitir el Reporte Anual de las actividades del CICUAL.

- Disponer de un mecanismo para recibir y revisar alegaciones de no cumplimiento de los requerimientos del CICUAL.

- Mantener informado a la Dirección de la Institución y al Representante Oficial Institucional de los resultados de la actividad del CICUAL.

3.2.2 Proponer la suspensión de los protocolos que se desvíen de lo aprobado, particularmente si las desviaciones afectan el componente ético.

3.2.3 Proponer medidas disciplinarias para los Investigadores que ejecuten protocolos no aprobados por el CICUAL.

3.2.4 Conservar la documentación generada por la actividad del CICUAL.

3.2.5 Los Procedimientos Normalizados de Trabajo que rigen la liberación de lotes de productos mediante el uso de animales serán revisados y aprobados por CICUAL en los aspectos relacionados con la protección y cuidado de los animales, previo a la revisión y aprobación por la Dirección de Calidad. Las actualizaciones y/o modificaciones de dichos procedimientos también deben ser previamente aprobadas por CICUAL. No es necesaria la revisión y aprobación de cada ensayo. Éstos serán objeto de inspecciones y auditorías para verificación de los principios éticos periódicamente como parte de la inspección y auditoría de las instalaciones.

3.2.6 Creación de un ambiente institucional que conduzca a un alto nivel de calidad en la investigación, tratamiento humanitario de los animales y seguridad del personal.

3.2.7 Exigir la disponibilidad de instalaciones apropiadas para el mantenimiento, cuidado y uso de los animales y los recursos necesarios para la analgesia, sedación y eutanasia.

3.2.8 Verificar que todo el personal relacionado con el cuidado y

uso de los animales posea la calificación y medios necesarios para realizar su trabajo de forma responsable.

3.2.9 Establecer mecanismos que le permitan la recepción y análisis de los reportes periódicos, los resultados de la verificación de reportes y quejas y el aseguramiento a la actividad del CICUAL.

3.2.10 Asegurar la disponibilidad de fuentes de información relacionados con esta temática.

1. RESPONSABILIDADES DE TODOS LOS IMPLICADOS EN EL PROGRAMA INSTITUCIONAL DE PROTECCION ANIMAL

4.1 Responsabilidades de la Dirección de la Institución

4.1.1 Designar los miembros y el Presidente del Comité Institucional para el Uso y Cuidado de los Animales (CICUAL) y apoyar sus actividades, dotándolo de la autoridad requerida para el ejercicio de sus funciones.

4.1.2 Es responsable de la designación de las funciones del Representante Oficial Institucional, persona en la institución responsable de la aplicación de las regulaciones y lineamientos institucionales, nacionales e internacionales aplicables a los animales de laboratorio, que debe estar informado de la marcha del programa de protección del bienestar animal y debe tener la posibilidad de influir en las prioridades institucionales y poder asegurar presupuesto y recursos humanos para el programa.

Asegurar que las instalaciones de alojamiento de los animales poseen las condiciones ambientales y organizacionales para asegurar su bienestar desde el arribo a la Institución hasta su destino final y asegurar la disponibilidad en número suficiente de personal entrenado para el correcto cuidado y uso de los animales de experimentación.

4.1.3 Asegurar la planificación anual de entrenamiento y promover la educación continuada y certificación del personal involucrado con el manejo de los animales de experimentación.

4.1.4 Asegurar el entrenamiento y certificación de los Miembros del CICUAL.

4.1.5 Asegurar la eficacia de las medidas organizativas y la disponibilidad de medicamentos y medios para la protección ética de los animales de experimentación.

4.1.6 Velar y supervisar el cumplimiento de la actividad del CICUAL incluida la entrega de los informes periódicos de la actividad del CICUAL.

4.1.7 Asegurarse de que en su Institución se implementa el Punto Final Humanitario en los estudios que utilizan animales de experimentación. Dar la autoridad correspondiente a los responsables de la toma de decisión del Punto Final Humanitario, incluida la realización de eutanasia. Exigir que cada protocolo especifique el Punto Final Humanitario y que esté designada la persona responsable de ejecutar las medidas planificadas al respecto en el Plan de Estudio.

4.1.8 Asegurar que la Institución tiene establecido los métodos de eutanasia aplicables apropiados para las especies utilizadas en su Institución y que el personal está entrenado y dispone de

todos los medios técnicos e instalaciones necesarias para su apropiada ejecución.

4.1.9 Establecer los términos para definición de infracción y las medidas disciplinarias correspondientes. Tomar medidas disciplinarias con los infractores en el manejo y utilización ética de los animales de experimentación y la suspensión en la ejecución de los protocolos aprobados que presentan desviaciones que afectan la protección y bienestar de los animales.

4.2 Responsabilidades del Representante Oficial Institucional.

4.2.1 La persona designada para cumplir estas funciones deberá velar por la aplicación de las regulaciones y lineamientos institucionales, nacionales e internacionales aplicables a los animales de laboratorio.

4.2.2 Mantener estrecha relación con el Jefe del CICUAL y apoyar el desempeño del Comité.

4.2.3 Demostrar su influencia para promover la gestión de presupuesto y recursos para el desarrollo del programa.

4.3 Responsabilidades del Presidente del CICUAL.

4.3.1 Velar por el cumplimiento de las funciones del CICUAL descritas en el acápite 3 y documentar apropiadamente su cumplimiento.

4.3.2 Seleccionar los miembros del equipo de inspección/auditoría entre los miembros del CICUAL, pudiendo incluir personas no miembros del CICUAL. Preparar el programa de inspección, las listas de chequeo. Es responsable de la planificación de las inspecciones, realización de las mismas y confección del informe final y la diseminación al Director de la Instalación y los Investigadores Principales de estudios inspeccionados, y del seguimiento de las no conformidades y las medidas tomadas.

4.3.3 Velar personalmente por el correcto funcionamiento de todas las medidas que aseguren la protección de los animales de laboratorio.

4.3.4 Promover la educación ética en el manejo de los animales de experimentación en su Institución.

4.3.5 Enviar el reporte anual a la autoridad reguladora donde conste el número de proyectos evaluados e inspeccionados y la valoración del cumplimiento de las actividades del CICUAL.

4.4 Responsabilidades del Veterinario.

El veterinario ocupa una posición relevante dentro de las actividades relacionadas con el cuidado y uso de los animales con responsabilidades específicamente definidas, entre ellas:

4.4.1 Es responsable de promover la cultura del cuidado responsable de los animales de experimentación y del entrenamiento del personal relacionado con el cuidado y uso de los animales.

4.4.2 Participar en la selección y evaluación de los proveedores de animales considerando entre otros aspectos el Programa de Aseguramiento de Calidad del proveedor, las

especificaciones de calidad de los animales producidos por dicha institución, las condiciones de transportación y la correspondencia de estas especificaciones con los requisitos de calidad en los animales requeridos para los estudios.

4.4.3 Es responsable de mantener el programa preventivo de salud para los animales de su Institución y del diagnóstico tratamiento cuando esto sea indicado.

4.4.4 Verificar el cumplimiento de los procedimientos de recepción, cuarentena y aceptación de los lotes de nuevos animales y la adecuación de las instalaciones a las necesidades de las especies.

4.4.5 Verificar, previo al inicio del Protocolo, la existencia de los medios técnicos, dispositivos y medicamentos necesarios para implementar el punto final humanitario definido en el Protocolo.

4.4.6 Es responsable de promover la cultura del cuidado responsable de los animales de experimentación y estimular que se generen iniciativas de enriquecimiento ambiental y la ejercitación de los animales.

4.4.7 Recomendar analgésicos y anestésicos en las dosis apropiadas como parte de las medidas para mitigar el dolor y sufrimiento de los animales y métodos de eutanasia, desde la etapa de diseño del protocolo, hasta el último destino del animal.

4.4.8 Asesorar a los investigadores en la selección de las especies, del punto final humanitario y del método de eutanasia desde la etapa de diseño del protocolo.

4.4.9 Es responsable de la toma de decisión para el punto final humanitario y el sacrificio humanitario de los animales y para ello debe contar con la asignación de la autoridad requerida por parte de la Dirección de la Instalación.

4.4.10 Realizar los procedimientos quirúrgicos experimentales y supervisar los cuidados postoperatorios.

4.4.11 Realizar y/o supervisar la realización de los métodos de eutanasia.

4.5 Responsabilidades del Director de Estudio e Investigador Principal.

4.5.1 Implementar los Principios Éticos en la Investigación con Animales de Laboratorio, desde el diseño del protocolo de investigación hasta la etapa de informe final.

4.5.2 Además de los requerimientos establecidos en las Buenas Prácticas aplicables, el Director de Estudio y el Investigador Principal deben asegurarse de incluir en el protocolo la siguiente información:

- Justificación del uso de animales, demostrando que se consideró el uso de otras opciones y la no duplicación del estudio, mediante la presentación de las referencias evaluadas.

- Identificación de la especie, línea, edad, peso y sexo y justificación de la selección de estas características. Información sobre el origen de los animales.

- Justificación del número de animales utilizados basados en estudios pilotos u otras alternativas que demuestren la validez del criterio. Descripción de los grupos experimentales. Si como

parte del diseño se incluyen animales en aislamiento debe justificarse este criterio y evaluar el impacto sobre el bienestar del animal de acuerdo a las características sociales de la especie y las medidas para minimizarlo.

- Descripción de las condiciones de alojamiento (temperatura, humedad, ciclos de luz, etc.) y su valoración en relación a las especificaciones establecidas para la especie, los cuidados veterinarios que se prodigarán a los animales. Si ha incluido estrategias de enriquecimiento ambiental, descríbalas.

- Descripción detallada de los procedimientos realizados en los animales o las referencias de los PNO aplicables si fuera el caso. Incluir la evaluación del índice de severidad de las metodologías aplicadas, medidas implementadas para la reducción del índice de severidad de los procedimientos y si fuera necesario incluir las medidas tomadas para el alivio del dolor (analgesia y sedación).

- Descripción de las medidas de refinamiento introducidas en los procedimientos.

- Descripción y esquema de administración de sustancias, incluidos los destinados al alivio del dolor si fuera el caso.

- Fundamentación de la selección del punto final del experimento y definición explícita en el protocolo de los criterios para la selección del punto final humanitario particularmente en caso de presunción de dolor y distres como consecuencia de los procedimientos o las sustancias administradas e identificación de la persona responsable de ejecutar estas medidas.

- Descripción y justificación de la selección del método de eutanasia.

4.5.3 Conducir la investigación acorde al protocolo aprobado por CICUAL y notificar cualquier modificación (enmienda) antes de aprobarla y ejecutarla, particularmente, si ésta está relacionada con el manejo de los animales y si puede implicar infringir dolor o molestias adicionales al animal.

4.5.4 Verificar previo al inicio del protocolo, que el personal seleccionado posee el entrenamiento y calificación requerida acorde a las exigencias técnicas del mismo.

4.5.5 Contribuir con su actitud a crear un ambiente de sensibilidad y respeto por los animales en su grupo de trabajo.

4.5.6 Respalda las actividades del CICUAL y cumplimentar las normativas establecidas y emitir al terminar un estudio la declaración de cumplimiento de los Principios Éticos en el manejo y uso de los animales de laboratorio.

4.6 Responsabilidad del técnico y personal de apoyo vinculado al cuidado y uso de los animales.

4.6.1 Cumplimentar apropiadamente los procedimientos descritos en el protocolo y Procedimientos aprobados y documentar el cumplimiento de los mismos.

4.6.2 Exigir el entrenamiento requerido para el cumplimiento apropiado de sus tareas.

4.7 Responsabilidades del Equipo de Inspección.

El equipo de inspección, que es designado por el Presidente del CICUAL.

4.7.1 Realizar auditorías internas al CICUAL para verificar la documentación del cumplimiento de las responsabilidades del Comité y de cada uno de los integrantes del Programa Institucional.

4.7.2 Verificar el cumplimiento de los acuerdos de CICUAL en relación a los protocolos de ensayo, la apropiada ejecución de sus procedimientos.

4.7.3 Verificar la apropiada gestión en la protección del bienestar de todos los animales alojados en la Institución. Estén incluidos o no en proyectos de investigación.

4.7.4 Verificar el Programa de Entrenamiento del Personal y la correspondencia entre el entrenamiento recibido y las tareas asignadas en la descripción del puesto de trabajo en relación al cuidado y uso de los animales y en los proyectos asignados.

4.7.5 Realizar como mínimo 2 inspecciones anuales y las necesarias para comprobar el comportamiento de las desviaciones detectadas o comunicadas al Comité.

4.7.6 Emitir informe de las inspecciones y del seguimiento del Plan de Medidas si lo hubiere al Comité de Ética Institucional y la Dirección del Centro.

4.7.7 Comunicar a los infractores y a la Dirección las desviaciones detectadas particularmente aquellas que requieran la suspensión de la ejecución del protocolo o la sanción de un investigador.

5. Actividades a inspeccionar y documentos a auditar por el CICUAL durante la inspección a las instalaciones

- Procedimientos Operacionales de Trabajo asociados con el cuidado y uso de los animales de laboratorio y procedimientos experimentales.

- Condiciones de mantenimiento de los animales acorde a los requerimientos de la especie. Registros de control medioambiental.

- Implementación de los programas de enriquecimiento ambiental y ejercitación en las especies requeridas.

- Disponibilidad de agua y alimentos.

- Evaluación de la invasividad del sistema de identificación de animales.

- Disposición de residuos.

- Registros de salud y observación de los animales.

- Existencia de medicamentos para analgesia y anestesia si están contemplados en el protocolo. Fecha de expiración.

- Salud ocupacional y medidas de seguridad.

Evaluación del entrenamiento del personal en la ejecución de los procedimientos.

- Correspondencia con la asignación de tareas.

- Conocimiento sobre las regulaciones aplicables.

- Sistema de seguridad y programa de emergencia ante desastres.

6. Lista Procedimientos Normalizados de Trabajo recomendados.

La siguiente lista es solo una aproximación a los PNO que deben estar a la disposición de los miembros del CICUAL.

- Procedimiento para la recepción, registro y notificación de los Protocolos de Estudios que involucran el uso de animales.

- Procedimiento para revisión de los protocolos. Este procedimiento debe contener una lista de chequeo, que se convierte en registro de la revisión de cada protocolo y que forma parte de la documentación a conservar, con un acápite para las conclusiones y las fechas de recepción, evaluación y salida de las conclusiones a los interesados.

- Guía para la confección de resúmenes de la reunión de aprobación de protocolos y registro para la emisión de la autorización.

- Disponibilidad de un documento de la Dirección que establezca los criterios para identificar los casos y pasos a seguir ante la decisión de terminar un protocolo por incumplimiento ético.

- Disponibilidad de un documento con los criterios definidos para proponer a la Dirección la sanción de un especialista por incumplimiento de los principios éticos.

- Procedimiento para la selección del equipo inspector.

- Procedimientos para el mantenimiento del Esquema Maestro de la CICUAL (Estudios en curso, en fase de evaluación, programación de inspecciones, etc.).

- Procedimiento para el control de actividades que utilizan animales y Registro de las actividades que conllevan animales.

- Procedimientos de inspección y listas de chequeo para la inspección para la verificación de:

- a. las condiciones de transportación de los animales que llegan a la instalación y los cuidados durante la cuarentena.

- b. la correspondencia entre las condiciones ambientales de las áreas de alojamiento de los animales y los requerimientos de la especie.

- c. las condiciones apropiadas en las instalaciones destinadas a la cirugía e instalaciones anexas (área de esterilización, anestesia y cuidados post-operatorios).

- d. instalaciones destinadas a las tomas de muestras.

- e. las condiciones de las áreas de lavado y desinfección de estantes, cajas, biberones y encamado y parámetros de la eficiencia del proceso.

- f. la documentación del personal y evaluación del desempeño y cumplimiento del proceso de educación continuada.

- g. existencia de medicamentos destinados a la analgesia y anestesia y registros de uso en los últimos 6 meses con respecto a los protocolos que requirieron estos productos.

- h. la existencia de medidas organizativas funcionales para

asegurar el cumplimiento del punto final humanitario y evidencias de su aplicación y correspondencia con protocolos ejecutados en el período.

- i. del cumplimiento de los procedimientos de eutanasia y entrenamiento documentado de las personas que han ejecutado este procedimiento y revisión de los procedimientos.

- j. evidencias de la preparación y confección de Inspección/Auditoria a los estudios en relación a la adherencia a los procedimientos experimentales del protocolo aprobados por CICUAL.

- k. procedimiento para la confección de reporte de inspecciones y distribución de copias.

- l. procedimiento para el seguimiento del Plan de Medidas y evidencias de cumplimiento.

7. Conservación de Registros y documentos por CICUAL

- Registro de personas involucradas con el uso y cuidado de los animales y registro de entrenamiento. Es suficiente el Registro Institucional de la documentación del personal si éste contiene la información que requiere CICUAL.

- Procedimientos Normalizados de Trabajo del CICUAL vigentes.

- Procedimientos Normalizados de Trabajo del CICUAL derogados.

- Registros de revisión de cada protocolo que incluyen protocolo enviado a CICUAL, resumen de evaluación, modelo de evaluación del índice de severidad (Anexo II) firmado y fechado, modelo de evaluación del componente ético (Anexo III) firmada, y fechado, acta de reunión de toma de decisión, informe de inspecciones y seguimiento de las no conformidades y acciones tomadas relacionadas con cada protocolo.

- Resúmenes de las reuniones, deliberaciones y decisiones del CICUAL y de toda la actividad realizada sobre los protocolos.

- Esquema Maestro de investigaciones en curso y Registro de todos los protocolos realizados en la Institución que involucran el uso de animales, con las actividades planificadas relativas al control de cada uno.

- Documentación de las inspecciones realizadas, así como las comunicaciones enviadas al Comité de Ética Institucional y al Director de la Institución y el Director de Estudio/Investigador Principal.

- Descripción del puesto de trabajo y certificación de entrenamiento correspondiente a las tareas asignadas de todos los miembros de la institución relacionados con el cuidado y uso de los animales.

- Estos documentos deben ser conservados durante 10 años, a menos que exista alguna reclamación sobre violación de los derechos de los animales en cuyo caso se conservará por 15 años toda la documentación de la investigación relativa a la violación.

- La documentación debe estar disponible para las inspecciones de las Autoridades Reguladoras y Certificadoras, las que están obligadas a mantener la confidencialidad sobre la información revisada.

- Copia de los informes enviados a la Autoridad Reguladora.

- La organización del archivo debe permitir la rápida recuperación de los documentos.

8. Documentación a mantener por el Director de Estudio y/o Investigador Principal.

Los siguientes documentos deben ser conservados junto con el protocolo de investigación y son archivados junto a este documento al finalizar el estudio.

- Respuesta de CICUAL sobre la evaluación y certificación de aprobación del protocolo.
- Copias de la correspondencia con CICUAL.
- Copias de los reportes de las inspecciones realizadas al estudio y acciones posteriores.

9. Documentos de Consulta recomendados

9.1 Academia de Ciencias de Cuba. "Código de Ética de los Trabajadores de la Ciencia en Cuba. Academia de Ciencias, 1992.

9.2 ARENA/OLAW (2002) "Institutional Animal Care and Use Committee Guide- book." Second edition. Ed. ARENA. Washington DC.

9.3 Australian Government National Health and Medical Research Council. *Australian code of practice for the care and use of animals in scientific procedures*, 2004. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/ea16syn.htm>

9.4 AVMA "Guidelines on Euthanasia" Formerly Report of the AVMA Panel on Euthanasia. (2007) <http://www.avma.org/>

9.5 Canadian Council on Animal Care (CCAC), Normas sobre la selección del punto final apropiado en experimentos que utilizan animales para investigación científica, enseñanza y pruebas de laboratorio. 1998, Ottawa, Canadá.

9.6 Canadian Council on Animal Care (CCAC) Guidelines on: institutional animal user training, with accompanying recommended syllabus for an institutional animal user training program, 1999. http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GDLINES/NAUT/NAUTCOV.HTM

9.7 Canadian Council on Animal Care CCAC policy statement on: terms of reference for animal care committees, 2006. http://www.ccac.ca/en/CCACPrograms/Guidelines_Policies/POLICIES/TERMS_00E.HTM

9.8 Canadian Council of Animal Care (CCAC). Guide to the Care and Use of Experimental Animals. 2nd Edition, 1998. Ottawa, Canada.

9.9 Demers G, Brown Gauthier C, Rozmiarek H, F Griffin G, Bédard M "International harmonization of guidance on the ethical review of proposals for the use of animals, and on the education and training of animal users in science" ICLAS. <http://www.iclas.org/Document/Ethical%20review%20%20training%20article%20for%20Laboratory%20Animals%20-%20Official%20DOC%20Jun%202010.pdf>

9.10 European Parliament. Directive 2010/63/eu of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010

on the Protection of Animals used for Scientific Purposes. Official Journal of the European Union L 276/33 (1) OJ C 277, 17.11.2009, p. 51. 20.10.2010.

9.11 FELASA International Harmonization of the Care and Use Laboratory Animals, Nantes France, 2004 <http://www.lal.org.uk/pdf/FILES/FELASA/section2.pdf>

9.12 ICLAS. Guideline for Breeding and Care of Laboratory Animals. World Health Organization and International Council for Laboratory Animals Science, (ICLAS); 1998.

Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) "Education and Training in the Care and Use of Laboratory Animals: A Guide for Developing Institutional Programs "Committee on Educational Programs in Laboratory Animal Science, Commission on Life Sciences, National Research Council ISBN: 0-309-04382-4.

9.14 Institute for Laboratory Animal Research, Commission on Life Sciences, National Research Council *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* Washington DC: National Academy Press, 1996.

9.15 Institute for Laboratory Animal Research "Humane Endpoints for Animals Used in Biomedical Research and Testing" ILAR Journal V41(2) 2000.

9.16 Jennings M, Miller J Harmonising IACUC practices, pp. 1705-11, in *Progress in reduction, refinement and replacement of animal experimentation* (Balls M, van Zeller AM, Halder ME, eds). Elsevier Science BV: The Netherlands, 2000.

9.17 Kilkenny, Carol, Brown W.J., Cuthill I.C., Emerson, M., Altman, D.G *The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research* PLoS Biol, June de 2010, PLOS Biology, Vol. 8. <http://www.nc3rs.org.uk/downloaddoc.asp?id=1206&page=1357&skin=0.1000412>.

9.18 MINSAP Instrucción VADI No. 4/00, que establece los lineamientos para la creación de los Comités de Ética Institucionales en las unidades del Sector Salud que realizan investigaciones con animales de laboratorio. 25 Enero del 2000.

9.19 MINSAP Resolución 110 del 31 de Julio de 1997 que faculta a las Comisiones de Ética Médica de las Instituciones del Sistema Nacional de Salud para crear los Comités Institucionales de Ética de la Investigación Científica.

9.20 National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals Eighth Edition the National Academies Press, Washington, DC, ISBN: 978-0-309-15401-7 , 2011 <http://www.nap.edu>

9.21 New Zealand National Animal Ethics Advisory Committee Good practice guide for the use of animals in research, testing and teaching, 2002. MAF: Wellington. <http://www.biosecurity.govt.nz/animal-welfare/naeac/papers/guide-for-animals-use.htm>

9.22 OECD "Guidance Document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation" ENV/JM/MONO (2000)7. December 2000 Paris, France.

9.23 Science Council of Japan, Guidelines for Proper Conduct of Animal Experiments, 2006. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-k16-2e.pdf>

9.24 Science Council of Japan, Guidelines for Proper Conduct of Animal Experiments, 2006. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-k16-2e.pdf>.

9.25 UK Animal Procedures Committee “Review of cost-benefit assessment in the use of animals in research”, 2003. http://www.apc.gov.uk/reference/cost_benefit.pdf

9.26 National Institute of Health. *US Government Principles for the Utilization and Care of Vertebrate Animals Used in Testing, Research and Training*, 1985. <http://fmp-8.cit.nih.gov/OACU/GuidePI/references/2Govprinciple.pdf>

9.27 National Institute Of Health US Public Health Service *Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals*, 2002. http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/PHS_Policy_LabAnimals.pdf

ANEXOS

ANEXO I

DOCUMENTOS DE TRABAJO Y DE REFERENCIA PARA EL DESEMPEÑO DE LAS RESPONSABILIDADES DEL CICUAL.

1. Identificación del Representante Oficial del Programa Institucional de animales de laboratorio y definición de sus funciones.
2. Programa Institucional para el cuidado y uso de los animales elaborado en la Institución tomando en consideración los lineamientos de las Guías emitida por CENPALAB y acorde a las características de la Institución y con los procedimientos correspondientes.
3. Organigrama de la Institución donde se reflejen las responsabilidades relacionadas con el Uso y Cuidado de los Animales de Laboratorio.
4. Criterios aprobados por la Institución para la Selección del Punto Final Humanitario acorde a los criterios expresados en este documento.
5. Métodos de eutanasia aprobados por la Institución acorde con los criterios internacionales armonizados.
6. Carpeta de Procedimientos Normalizados de Trabajo del CICUAL que reflejen los procedimientos que aseguran el cumplimiento de los requerimientos establecidas en este documento y adaptados a la Institución con sus Registros correspondientes que documenten su cumplimiento.
7. Registros de formación del personal relacionados con el cuidado y uso de los animales.
8. Actas de Reuniones, memorándum, notificaciones, informes de inspecciones y otros documentos del CICUAL que respalden su actividad.
9. Registro de Aprobación de los Protocolos.
10. Informes de Inspecciones y Medidas de Seguimiento.
11. Informes semestrales y anuales emitidos.

Estos documentos de trabajo y de referencia, deben estar disponibles en la Institución impresos y su existencia es objeto de verificación durante el proceso de inspecciones.

Se recomienda disponer de los “Documentos de Consulta” identificados en la páginas 15 – 16.

ANEXO II

GUIA PARA LA SELECCIÓN DEL PUNTO FINAL HUMANITARIO EN LA EXPERIMENTACION BIOMEDICA QUE UTILIZA ANIMALES DE EXPERIMENTACION**PRINCIPIOS BASICOS A TOMAR EN CONSIDERACION PARA LA SELECCIÓN DEL PUNTO FINAL HUMANITARIO**

1. El dolor, el sufrimiento y la muerte deben ser evitados como puntos finales en la investigación.
2. Los estudios deben ser diseñados para minimizar el dolor, distres o sufrimiento experimentado por el animal.
3. Los signos más tempranos posibles indicadores de distres y dolor severo o muerte inevitable deben ser utilizados como indicadores de la necesidad de realizar la eutanasia, y deben estar establecidos en el protocolo experimental y ser revisados y evaluados durante la revisión de la documentación del CICUAL.
4. Los estudios podrían ser terminados anticipadamente al tiempo previsto en el protocolo, si los objetivos se han alcanzados o si es evidente que no serán alcanzados.
5. En los estudios donde es previsible que se genere dolor, distres o riesgo de muerte, deben realizarse estudios pilotos que permitan determinar la mortalidad, tiempo de aparición de los efectos adversos, manifestaciones tempranas de distres y toda la información que contribuya a determinar la frecuencia de las observaciones necesarias para determinar tempranamente el punto final del experimento.
6. La duración de los estudios que involucran dolor y distres deben la mínima imprescindible para alcanzar los objetivos del estudio y las medidas para su control deben estar consideradas en el protocolo y deben ser verificada la existencia de dichos analgésicos y anestésicos antes del inicio del experimento.
7. Antes de iniciar los experimentos debe estar determinado el punto final humanitario y la persona responsable de tomar la decisión de que ese punto se ha alcanzado
8. Los investigadores y el personal encargado de la atención de los animales debe estar apropiadamente entrenado y tener competencia demostrada en el reconocimiento del comportamiento de las especies y las manifestaciones características de dolor, distres y estado moribundo

SIGNOS CLINICOS Y CONDICIONES DEL ANIMAL QUE REQUIEREN URGENTE ACCION POR LOS DIRECTORES DE ESTUDIO Y LAS PERSONAS RELACIONADOS CON EL CUIDADO DE LOS ANIMALES.

Cuando cualquiera de los signos enunciados a continuación se observan el técnico debe notificar inmediatamente al Director de Estudio o al veterinario y una acción apropiada debe ser tomada. La decisión tomada debe quedar registrada como parte de la documentación del estudio y estos documentos son objeto de las inspecciones del CICUAL.

1. Alguna condición que resulte en inhabilidad prolongada o irreversible para comer o beber.
 - Ejemplos: inmovilidad prolongada, obstrucción de la cavidad oral, pérdida o dientes anormales
2. Enfermedad o condición que indica dolor severo, distres o sufrimiento.
 - Ejemplo: fracturas, traumatismos autoinducidos, vocalización, postura o movimientos anormales, heridas abiertas o úlceras
3. Pérdida de peso rápida o continua.
 - Pérdida del 20% o mayor del peso corporal en unos pocos días o pérdida gradual y continua.
 - Inapetencia prolongada
4. Pérdida del acicalamiento y apariencia anormal por un período prolongado de tiempo.
 - Pérdida de brillo y características normales del pelo, alopecias extensivas, diarreas prolongadas, manchas de orine en el pelo, edema de las patas, parálisis, u otros disturbios del sistema nervioso periférico y central (convulsiones, comportamiento cíclico, postración)
5. Signos severos de afectación de órganos y sistemas
 - Distres respiratorio severo o continuo:
 - Tos, estornudo, descarga nasal, sangramiento nasal
 - Efectos sobre el sistema cardiovascular: Shock, hemorragia, anafilaxis
 - Efectos sobre el sistema gastrointestinal

- Diarreas y vómitos severos
 - Efectos sobre el sistema nervioso periférico
 - Flacidez generalizada, parálisis espástica
 - Efectos sobre el sistema nervioso central: Ceguera, demencia, convulsiones
6. Crecimiento tumoral o sus efectos
- Tumor que excede el 10% del peso corporal normal, necrosis, infección, ulceración, interferencia con la capacidad ambulatoria, de comer o beber.
7. Estado moribundo o premórbido
8. Sangramiento evidente
9. Evidencia de infección microbiana u otras enfermedades

SIGNOS O CONDICIONES QUE INDICAN LA NECESIDAD DE UNA OBSERVACION ESTRECHA O SACRIFICIO HUMANITARIO.

1. Rigidez Abdominal
 2. Abortos, prolapso vaginal
 3. Agalactia (sacrificio de las crías)
 4. Anemia
 5. Anuria
 6. Vocalizaciones
 7. Apatía, resistencia a moverse, comportamiento compulsivo, convulsiones, excitabilidad, hipereflexia,
- Ataxia, incoordinación, pérdida de equilibrio, automutilación, comportamiento compulsivo, movimientos cíclicos, parálisis, paresias, temor, pérdida de los reflejos pineal, corneal y flexofemoral
9. Blefarospasmo, ulceración corneal
 10. Cromodacrioreea
 11. Disminución anormal de la temperatura (hipotermia o disminución del 10% de la temperatura corporal, cianosis
 12. Pérdida de peso, caquexia
 13. Disnea, gruñidos asociado a cada respiración
 14. Coma
 15. Diarrea, constipación, prolapso rectal, tenesmo, prolapso vaginal,
 16. Deshidratación
 17. Descarga anormal por algún orificio, epistaxis, salivación excesiva o anormal, sangre en heces y orina
 18. Icteria. Usualmente se detecta por la presencia de coloración amarilla de las orejas, patas y membranas.
 19. Inflamación de las articulaciones, fracturas óseas
 20. Alteraciones de la postura: cifosis, lordosis, recumbencia, protección abdominal durante la locomoción, postración inhabilidad de corregir la postura normal cuando gentilmente se empuja al animal moviéndose su centro de gravedad.
 21. Crepitación subcutánea
 22. Edemas

DOCUMENTOS RECOMENDADOS PARA CONSULTA SOBRE PUNTO FINAL

1. Berdayes Hilda (1999) "Animales de Laboratorio sin que medie la crueldad" Periódico El Habanero. Edición Martes 4 de Mayo,

1999

2. Canadian Council on Animal Care “ La selección del punto final apropiado en experimentos que utilizan animales para investigación científica, enseñanza y pruebas de laboratorio” CCAC, 1998, Ottawa, Canadá
3. Carstens, E., Moberg, G.P. (2000). Recognizing pain and distress in laboratory animals. ILAR J 41:62-71.
4. Dennis, M. (2000). Humane Endpoints for Genetically Engineered Animal Models. ILAR J 41:94-98.
5. Hendriksen, C.F.M., Steen, B. (2000). Refinement of Vaccine Potency Testing with the Use of Humane Endpoints. ILAR J 41:105-113.
6. Morton, D.B. (2000). A Systematic Approach for Establishing Humane Endpoints. ILAR J 41:80-86.
7. NC ISO 10993-2 “Evaluación Biológica de los Equipos Médicos. Parte 2: Requisitos relativos a la Protección de los Animales”. Oficina Nacional de Normalización. 2010
8. OECD “Guidance Document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation” ENV/JM/MONO (200)7. December 2000
9. OLAW. “Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook. Office of Laboratory Animal Welfare. 2nd Edition 2002 page122-132.
10. Olfert, E.D., Godson, D.L. (2000). Humane Endpoints for Infectious Disease Animal Models. ILAR J 41:99-104.
11. Olfert, Ernest D. "Defining an Acceptable Endpoint in Invasive Experiments," *Animal Welfare Information Centre Newsletter*, 6(1):3-7, Spring 1995
12. Sass, N. (2000). Humane Endpoints and Acute Toxicity Testing. ILAR J 41:114-123.
13. Toth, L.A. (2000). Moribund Condition as an Endpoint for Animals Used in Research and Testing. ILAR J 41, 72-79.
14. Wallace, J. (2000). Humane Endpoints and Cancer Research. ILAR J 41, 87-93.
15. *David B. Morton* A Systematic Approach for Establishing Humane Endpoints ILAR Journal 41 (2)

ANEXO III

EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE SEVERIDAD DEL PROTOCOLO

Para cada procedimiento realizado en el animal durante la conducción del protocolo debe evaluarse el Índice de Severidad.

El Índice de Severidad del Protocolo se calcula sumando los índices de severidad de cada procedimiento a realizar en un mismo animal.

Para los procedimientos cuyo cálculo sea superior a 8 valorar y evaluar medidas de reducción.

Si el índice de severidad del protocolo resulta elevado, deberá reevaluarse el procedimiento que esté influyendo en la elevación de la severidad o tomar medidas para reducir el efecto sobre el mismo animal ya sea desglosando los objetivos en diferentes protocolos o modificando el punto final del proyecto.

El modelo que se adjunta es parte de la documentación de la evaluación del Protocolo

MODELO PARA LA EVALUACIÓN DEL INDICE DE SEVERIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS

Protocolo: _____ Jefe Proyecto: _____

No. De Procedimientos: _____ Índice de Severidad del Protocolo _____

Índice de Severidad			Consecuencias		
Componente	Escala	Resultado	Componente	Escala	Resultado
Conciencia	1		Dolor	5	
Anestesia	4		Angustia	5	
Preparación previa	2		Privación	5	
Inmovilización	4		Clasificación: < 8: Procedimientos de Baja Severidad > 8 - < 20 Severidad Intermedia > 20 Procedimientos de alta Severidad		
Duración	2				
Tejidos involucrados	1				
Riesgo orgánico	1				
Mortalidad	4				
Dolor	5				
Angustia	5				
Privación	5				

Índice de Severidad de cada procedimiento:

Medidas de reducción recomendadas:

Valoración del Impacto sobre la calidad de los resultados.

Calculo del nuevo Índice de Severidad

INDICES DE SEVERIDAD DE PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS

Escarificación de piel	11	Anestesiada	2	Adrenalectomía	8
Instalación				Cesárea	11
Intranasal	9	Sección venosa		Castración	7
Intraauricular	6	Consciente	8	Fistula gástrica	13
Intrarectal	5	Anestesiada	3	Hepatectomía (parcial)	14
Intravaginal	3	Punción cardiaca	6	Hypofisectomía	12
Intra traqueal	8	Seno orbital		Linfoadenectomía	
		Consciente	11	Superficial	4
Sitios de inyección		Anestesiada	4	Visceral	10
Intradérmica	7			Nefrectomía	10
Subcutánea	3	Sección de tejido de la pata (rata y rat)		Ovariectomía	6
Intramuscular	4	Consciente	9	Esplenectomía	5
Intravenosa	4	Anestesiada	4	Timoectomía	10
Perfusión intravenosa		Torrente Peritoneal		Tiroidectomía	8
Consciente	4	Consciente	7	Canulación permanente de componente cardio-vascular	11
Anestesiado	2	Anestesiada	3	Vasos sanguíneos superficiales	7
				Conducto biliar	12
Sitios de inyección		Saliva (aspiración)		Conducto torácico	12
Implantación trocar		Consciente	5	Parabiosis	24
Consciente	10	Anestesiado	2		
Seno orbital		Orina			
Consciente	11	Cateterización	5		
Anestesia	4	Ceritesis percutánea	3		
Intracardiaca	7	Leche			
Intracerebral	6	Aspiración	7		
Intralinfática (percutánea)		Líquido amniótico	4	Inmovilización (*)	
Consciente	7	Medula espinal		TÉCNICA	IS
Anestesiado	2	Punción		Caja de Metabolismo	6
Interdigital	7	Aspiración	5	Parcial*	
Inhalación		C.F. punción		Discontinua	11
En Cámara	6	Aspiración	9	Continua (24 h)	13
Por Tubo	8				
Intubación	5			Todo el cuerpo	
Per os	5			Continua*	18
Sonda oral	7			Discontinua	12

*Linfático: canulación del conducto linfático, ver técnicas quirúrgicas.

* Bilia/jugos pancreáticos, ver técnicas quirúrgicas.

ANEXO IV
CONTENIDO Y REVISIÓN DEL PROTOCOLO.
EVALUACION EL BALANCE ETICO

Preguntas relevantes durante la evaluación de un protocolo que utiliza animales de Experimentación

Las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico y las Buenas Prácticas de Investigación Biomédica establecen el formato general del contenido del protocolo. Comprobar que la información disponible se corresponde como mínimo con lo establecido en 4.4.2

Este Anexo adicionalmente recoge algunas preguntas que recomendamos considerar durante la evaluación del protocolo de investigación que utiliza animales de experimentación.

1. ¿Se demuestra que se ha realizado una revisión bibliográfica que excluye la posibilidad de que no se está realizando una repetición innecesaria y que no existen métodos alternativos que puedan sustituir el uso de animales?
2. ¿Está justificado el uso de la especie animal? ¿Está justificado el número de animales?
3. ¿El objetivo científico del estudio se corresponde con la fundamentación para el uso de animales?
4. ¿Se fundamenta cómo y por qué la especie animal y el modelo seleccionado pueden contribuir a alcanzar los objetivos científicos y la relevancia de los resultados para el humano?
5. ¿Para cada experimento y cada grupo experimental, incluidos los grupos controles se establecen los detalles precisos de cada procedimiento que se realizará? ¿Cómo?, ¿Cuándo?, ¿Dónde?, Las razones de su elección, ¿quién lo hará?
6. ¿Se establecen las evaluaciones de bienestar animal que serán realizadas y los periodos en que serán realizadas?
7. ¿El estudio está planificado para al momento del sacrificio de los animales obtener los datos suficientes para el objetivo previsto en el estudio?
8. ¿Las respuestas relevantes pueden alcanzarse seleccionando puntos finales más tempranos? ¿Están adecuadamente justificada la selección del punto final del ensayo?
9. Si fuera el caso, ¿cuál es la justificación científica para la selección de la muerte o el estado moribundo como punto final del estudio?
10. ¿Cuáles y cuando son esperados los efectos más severos?
11. ¿Se ha tenido en cuenta el tiempo entre los procedimientos experimentales y la aparición del dolor? ¿Este tiempo está basado en experiencias previas similares o en ensayos pilotos? ¿Los tiempos de observación propuestos toman en consideración esta información?
12. ¿Están definidas claramente las medidas para minimizar o aliviar el dolor?
13. ¿Está considerada la posibilidad de la eutanasia humanitaria, si ésta fuera necesaria debido a la intensidad y duración de los síntomas?
14. ¿Están definida en PNO o en el protocolo, la toma de decisión eficiente para el alivio del dolor o la eutanasia humanitaria?
15. ¿Están disponibles todos los medios para realizar el método de eutanasia seleccionado? ¿El personal responsable acredita su entrenamiento?
16. ¿De acuerdo a las características del estudio, está justificada la ausencia de estudios pilotos?
17. ¿El protocolo cuenta con una Ficha de Supervisión para las observaciones de los animales y se corresponde con los objetivos, las características de la sustancia de ensayo y las intervenciones experimentales? ¿Esta Ficha describe los signos esperados acorde a la información previa o los resultados de los estudios pilotos?
18. ¿Se documenta que las personas encargadas de la observación clínica, están entrenadas para reconocer los signos de dolor y distres de acuerdo a las características de la especie y aquellos que identifican la necesidad de aplicación del punto final humanitario?
19. ¿Está claramente identificada la persona responsable de la observación de los animales y de la eutanasia y el entrenamiento demostrado lo capacita para el desempeño adecuado de esta tarea?
20. ¿Cuál es la frecuencia de las observaciones durante el curso del estudio y durante las fases críticas? ¿Resultan suficientes acorde a los riesgos previsibles?
21. ¿Están definidas las medidas a tomar para la atención de los animales que muestren efectos adversos severos inesperados?

MODELO PARA LA EVALUACION DEL BALANCE ETICO DEL PROTOCOLO

Protocolo: _____ Jefe Proyecto: _____

BALANCE ETICO DEL PROTOCOLO					
Paso 1: Evaluación del impacto del objetivo de la investigación					
Paso 2: Ponderación del interés humano					
Ganancia en salud	<input type="text"/>	Ganancia en conocimiento	<input type="text"/>	Interés económico	<input type="text"/>
¿Sufrimiento?	H: 0-10	Hipótesis	K: 0-5	En individuos	E: 0-5
¿Mortalidad?		Originalidad		Economía Nac.	
¿Morbilidad?		Problema que soluciona		Bienestar Humano	
Paso3: Cálculo de la ponderación del Interés humano: IUA			$\frac{H+K+E}{2} = \text{IUA}$ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 0-10 <input style="width: 50px;" type="text"/> </div>		
Paso 4: Ponderación de la Relevancia del Experimento. R					
¿Posible reemplazo?	Si: 0 No:1		¿Necesidad?	Rango 5-10 < 5 = 0 punto	
Calidad Metodológica (General)	Rango 7-10 <7 = 0		¿Probabilidad?	0, 5, 10	
Calidad Metodología (Ciencia Anim. Lab.)	Rango 7-10 <7 = 0 punto		Calidad del Grupo de trabajo	Rango 1-10 <5 = 0 punto	
Uno o más aspectos con calificación cero: Experimento irrelevante					
$\Sigma \text{ ítems} = R$ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 60 0.65-1 <input style="width: 50px;" type="text"/> </div>					
Paso 5: Calcular el interés del Experimento para el Humano HI = IUA x R					
Paso 6: Relevancia del Experimento para el Animal:					
Malestar Real: A		Duración del Malestar: D		No. Animales involucrados: N	
No 0 punto	Corto y Único: 0 punto		< 10: 0	10-100:1	>100: 2
Ligero 1 punto	Medio o frecuente: 2 puntos		Complejidad del Modelo: P (-2 a +2)		
Medio 2 puntos			Escala de -2 a +2 SC+SP =P		
Severo 3 puntos	Valor Intrínseco: 2		Consideraciones por especie (SC)+ consideraciones sociabilidad (SS) =P		
Muy severo 4 puntos					
Evaluación del Discomfort: T					
$A + \frac{D+N}{2} = T$ <input style="width: 50px;" type="text"/>					
Paso7: Compilación del Interés del Animal: AI = T+ 2+ P					
Paso 8: Evaluación de la Aceptabilidad Ética del Protocolo					
$HI \geq AI$ Experimento aceptable $HI \leq AI$ Experimento no aceptable					

PROCEDIMIENTO PARA EL USO DEL MODELO PARA LA EVALUACIÓN DEL BALANCE ETICO

Paso 1: Evaluación del impacto del objetivo de la investigación

Valorar como impactarán los resultados científicos en función de mejorar la salud y calidad de vida de los humanos y animales, y el medioambiente

Paso 2: Ponderación del interés humano

Ganancia en Salud H

Valoración y puntaje del interés humanos en términos de beneficio de beneficio para la salud humana y/o animal y la preservación del medio ambiente en una escala de 0-10.

La selección de la puntuación debe encontrar los hallazgos del estudio que fundamentalmente contribuyan al alivio y protección de los seres vivos o la recuperación del medio ambiente.

Interés en un Nuevo conocimiento: K

Valoración y puntaje en términos de la ganancia potencial de un nuevo conocimiento científico y su valor para la ciencia. Escala de 0-5

0= no hay ganancia de conocimiento científico

3 = Moderada ganancia de conocimiento científico

5 = Ganancia de conocimiento de alto impacto:

Potencial beneficio social y económico: E

Valoración del interés en términos y/o económico. Escala de 0-5

0 = No hay beneficio

3 = Algún tipo de beneficio, pudieran ser para pequeñas comunidades humanas o grupos

5 = Beneficio de impacto significativo y sostenible.

Paso 3: Cálculo de la ponderación del Interés humano: IUA

$$\frac{H+K+E}{2} = IUA$$

0-10

Paso 4: Ponderación de la Relevancia del Experimento. R

Si $R < 0.65$ el Protocolo propuesto puede ser considerado inadmisibles

$$\frac{\sum \text{ítems}}{60} = R$$

0.65-1

- Reemplazo por métodos alternativos Si: 0 No: 10
- Calidad metodológica del Experimento: Escala 0 – 10

Resultado <7 es equivalente a puntaje 0

0: Metodología técnicamente obsoleta, seguimiento inapropiado de los experimentos, mediciones insuficientes y técnicamente cuestionales, etc.

6: Metodología razonable pero con deficiencias que le restan calidad a los resultados y conclusiones (selección inapropiada de los controles, limitaciones en el diseño estadístico, número de animales demasiado pequeño para alcanzar significación, etc.)

7: Metodología actualizada, modelo estadístico y controles apropiados, pero aun algunas mejoras pueden ser posibles. Este puntaje está en el umbral crítico.

10 = Metodología robusta, diseño innovador, buen diseño estadístico, diseño experimental original, puede hacer contribuciones al conocimiento

- Calidad metodológica relativa a la Ciencia de los Animales de Laboratorio (Buenas Prácticas y aplicación de los Principios Éticos)

Puntaje de 0-10 Resultado <7 es equivalente a puntaje 0

Criterios operacionales

0: sujetos experimentales que pudieron ser reemplazados por sistemas no sensibles o excesivo número de animales o procedimientos con un alto índice de severidad.

6: Se requiere optimización del diseño aplicando criterios de las 3 R para alcanzar un mejor cumplimiento de los criterios éticos en la ejecución del ensayo. No se aprecia un apropiado cumplimiento de las Buenas prácticas de acuerdo a la descripción de los procedimientos y entorno del experimento.

7 = se aprecia un balance razonable entre la aplicación de los principios éticos, la aplicación explícita de las 3Rs y las Buenas Prácticas

10 = Atención responsable y muy precisa de los principios éticos, correspondencia convincente respecto a la aplicación de las 3Rs y aplicación de los Principios de Buenas Prácticas (Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas en el manejo de animales y administración de sustancias, etc.)

- Calidad Metodológica General: Relevancia del experimento en relación a la necesidad del estudio para el avance científico.

Puntaje de 0-10 Resultado <5 equivale a puntaje 0

Criterios operacionales.

0: el estudio es redundante, irrelevante o no aportará datos de impacto.

4: la investigación replica estudios previos, poco convincente en cuanto a la posibilidad de producir nuevos conocimientos.

5: la investigación tiene una razonable posibilidad de generar nuevos avances científicos.

10: la investigación tiene un claro potencial de generar resultados de valor para el avance científico.

- Probabilidad de un resultado exitoso de la investigación en su concepción integral del diseño

Puntaje de 0-10 Resultado <5 equivale a puntaje 0

Criterios operacionales

0: no hay indicios de investigación exitosa

4 = hay aspectos en el diseño de la investigación que generan dudas acerca de la posibilidad de éxito

5 = hay una razonable posibilidad de éxito

10 = hay una gran certeza acerca del éxito de la investigación.

- **Calidad del Grupo de Trabajo**

Puntaje de 0-10 Resultado <5 equivale a puntaje 0

Criterios operacionales

0: personal no calificado, no acreditado

4 problemas conocidos en el grupo con los manejos de datos, reputación, capacidad, objetividad y habilidad de conducir una investigación aceptable.

5: no reservas sobre la capacidad del grupo de trabajo de conducir el experimento, grupo de trabajo Nuevo pero con personal calificado

10: experiencia y alto rendimiento en un grupo con excelentes resultados científicos y credibilidad moral.

Paso 5: Calcular el interés del Experimento para el Humano

$$HI = IUA \times R$$

Paso 6: Relevancia del Experimento para el Animal: T

$$A + \frac{D+N}{2} = T$$

- Malestar Real: A Rango de 0-4

Criterios operacionales

0: No

1: Ligero

2: Medio

3: Severo

4: Muy severo

- Duración del Malestar: D Rango de 0-2

Criterios operacionales

0: Corto y único

2: Medio o frecuente

- No. Animales involucrados N Rango de 0-2

Criterios operacionales

0: <10 animales

- 1: 10 – 100 animales
- 2: >100 animales

Calcular el disconfort total del animal T Rango 0 – 6

$$\frac{A + D + N}{2} = T$$

Paso 7: Compilación del Interés del Animal:

$$AI = T + 2 + P$$

P. Complejidad del Modelo animal - 2 a 2

Complejidad de los modelos animales: P

P = Consideración de la Especie (SC) + Sociabilidad de la Especie (SS)

Consideraciones por la especie

Consideraciones por la sociabilidad

1: Primates No Humanos

1: altamente gregarios

0.5: Otros vertebrados

0.5: moderadamente gregarios

-2: Animales de sangre fría

0: Especies solitarias

(SC) ___ + (SS) ___ = _____ (P) (rangos = -2 to +2)

Valor Intrínseco: Una variable introducida con valor 2 para contribuir a la protección del animal.

Paso 8: Evaluación de la Aceptabilidad Ética del Protocolo

$HI \geq AI$ Experimento aceptable

$HI < AI$ Experimento no aceptable

Comité Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

Editor Ejecutivo

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

Miembros

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés

Dra.C. Celeste A. Sánchez González

Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Dra. Loida Oruña Sánchez

Consejo de Redacción

Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

Miembros:

Lic. Herminia Díaz Terry

Lic. Eloína Amada Pérez Estrada

M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmed@cecmed.sld.cu