
NORMA CUBANA

NC

ISO 10993-2: 2010
(Publicada por la ISO en 2006)

**EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS —
PARTE 2: REQUISITOS RELATIVOS A LA PROTECCIÓN DE
LOS ANIMALES
(ISO 10993-2:2006, IDT)**

Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements

ICS:11.100.20

1. Edición Abril 2010
REPRODUCCIÓN PROHIBIDA

Oficina Nacional de Normalización (NC) Calle E No. 261 Vedado, Ciudad de La Habana. Cuba. Teléfono: 830-0835 Fax: (537) 836-8048; Correo electrónico: nc@ncnorma.cu; Sitio Web: www.nc.cubaindustria.cu



Cuban National Bureau of Standards

Prefacio

La Oficina Nacional de Normalización (NC), es el Organismo Nacional de Normalización de la República de Cuba y representa al país ante las organizaciones internacionales y regionales de normalización.

La elaboración de las Normas Cubanas y otros documentos normativos relacionados se realiza generalmente a través de los Comités Técnicos de Normalización. Su aprobación es competencia de la Oficina Nacional de Normalización y se basa en las evidencias del consenso.

Esta Norma Cubana:

- Ha sido elaborada por el Comité Técnico de Normalización NC/CTN 11 de Equipos Médicos integrado por representantes de las siguientes entidades:
 - Centro de Biomateriales
 - Centro de Control Estatal de Equipos Médicos
 - Centro Nacional de Electromedicina
 - Centro Nacional de Ensayos Clínicos
 - Centro Nacional de Investigaciones Científicas
 - Centro para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos
 - Comisión Asesora de Equipos Médicos
 - Complejo Ortopédico "Frank País"
 - Grupo Nacional de Anestesiología
 - Grupo Nacional de Estomatología
 - Instituto Central de Investigación Digital
 - Instituto de Investigaciones en Metrología
 - Instituto de Investigaciones en Normalización
 - MEDICUBA
 - Ministerio de Informática y Comunicaciones
 - Oficina Nacional de Normalización
 - Red Funcional de Implantología

- Es una adopción idéntica por el método de traducción de la ISO 10993-2: 2006

- Esta norma cubana consta de anexos informativos

© NC, 2010

Todos los derechos reservados. A menos que se especifique, ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida o utilizada en alguna forma o por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo las fotocopias, fotografías y microfilmes, sin el permiso escrito previo de:

Oficina Nacional de Normalización (NC)

Calle E No. 261, Vedado, Ciudad de La Habana, Habana 4, Cuba.

Impreso en Cuba.

ANTECEDENTES

El texto de la Norma Internacional NC/ISO 10993-2:2009 ha sido elaborado por el Comité Técnico ISO/TC 194 Evaluación biológica de Equipos Médicos, cuya Secretaría está desempeñada por el CCEEM.

Esta norma internacional debe recibir el rango de norma nacional mediante la publicación de un texto idéntico a la misma o mediante ratificación, y todas las normas nacionales técnicamente divergentes deben anularse.

La Norma ISO 10993 Evaluación biológica de equipos médicos consta de las siguientes partes:

- Parte 1: Evaluación y ensayos.
- Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.
- Parte 3: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.
- Parte 4: Selección de ensayos relativos a las interacciones con la sangre:
- Parte 5: Ensayos de citotoxicidad in vitro.
- Parte 6: Ensayos relativos a los efectos locales después de la implantación.
- Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno.
- Parte 9: Selección y cualificación de los materiales de referencia utilizados en los ensayos biológicos. Marco para la identificación y cuantificación de productos potenciales de degradación.
- Parte 10: Ensayos de irritación y de hipersensibilidad retardada.
- Parte 11: Ensayos de toxicidad sistémica.
- Parte 12: Preparación de la muestra y materiales de referencia.
- Parte 13: Identificación y cuantificación de productos de degradación de equipos médicos poliméricos.
- Parte 14: Identificación y cuantificación de productos de degradación de productos cerámicos.
- Parte 15: Identificación y cuantificación de productos de degradación de metales y aleaciones.
- Parte 16: Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables de los equipos médicos.
- Parte 17: Establecimiento de los límites permisibles de sustancias lixiviables utilizando la evaluación de riesgos para la salud.
- Parte 18: Caracterización química de los materiales.
- Parte 19: Caracterización fisicoquímica, morfológica y topográfica de los materiales.
- Parte 20: Principios y métodos para ensayos de inmunotoxicología de equipos médicos.

Otros aspectos relevantes de la evaluación biológica serán tratados posteriormente.

Índice

0	Introducción.....	5
1	Objeto y campo de aplicación	6
2	Normas para consulta	6
3	Términos y definiciones.....	7
4	Requisitos	8
4.1	Generalidades	8
4.2	Justificación de los ensayos con animales.....	9
4.3	Competencia del personal	9
4.4	planificación y realización de ensayos con animales	10
4.5	Estrategia de los ensayos. Secuencia de ensayos in vitro e in vivo.....	10
4.6	Cuidado y manejo de los animales	11
4.7	Objetivos humanitarios	12
4.8	Documentación del estudio.....	12
4.9	Validez de los resultados de ensayo y aceptación mutua de datos.....	13
Anexo A (informativo)	14justificación para el desarrollo de esta parte de la norma nc/iso 10993	14
Anexo B (informativo)	18
	Recomendaciones adicionales para sustituir, reducir y mejorar ensayos con animales.....	18
	Bibliografía.....	19

0 Introducción

El objetivo de la serie de Normas Internacionales ISO 10993 es la protección de los seres humanos en el contexto de la utilización de los equipos médicos.

Esta parte de la Norma Cubana NC/ ISO 10993 soporta el objetivo de la serie de Normas Internacionales ISO 10993 promoviendo la buena práctica científica prestando la debida consideración a la maximización del uso de ensayos en los que no se utilizan animales asegurándose que aquellos ensayos con animales, efectuados para evaluar las propiedades biológicas de los materiales, utilizados en equipos médicos se realizan de forma humanitaria de conformidad con principios éticos y científicos reconocidos.

La aplicación humanitaria de tales técnicas experimentales, incluyendo un alto nivel en el cuidado y manejo de los animales, contribuye a asegurar la validez científica de los ensayos de seguridad y mejoran el grado de bienestar de los animales utilizados.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS — PARTE 2: REQUISITOS RELATIVOS A LA PROTECCIÓN DE LOS ANIMALES

1 Objeto y Campo de Aplicación

Esta parte de la Norma NC/ISO 10993 está dirigida a aquellos que se encargan, diseñan y realizan ensayos o evalúan datos de ensayos con animales efectuados para evaluar la biocompatibilidad de los materiales previstos para utilización como equipos médicos, o la biocompatibilidad de los propios equipos médicos. Especifica los requisitos mínimos que se han de cumplir para asegurar y demostrar que se han tenido en cuenta las consideraciones apropiadas para el bienestar de los animales utilizados en los ensayos para evaluar la biocompatibilidad de los materiales utilizados como equipos médicos.

También aporta recomendaciones y ofrece orientaciones previstas para facilitar reducciones adicionales futuras en el número total de animales utilizados, un refinamiento de los métodos de ensayo para reducir o eliminar el dolor o la angustia en los animales, y el reemplazo de los ensayos con animales por otros medios científicamente válidos que no requieran ensayos con los mismos.

Es aplicable a ensayos efectuados con animales vertebrados vivos, que no sean el hombre, para establecer la biocompatibilidad de materiales o equipos médicos.

No es aplicable a ensayos efectuados con animales invertebrados y otras formas inferiores; tampoco (excepto en lo que respecta a consideraciones sobre la especie, fuente, estado de salud y el cuidado y manejo) es aplicable a ensayos efectuados sobre tejidos y órganos aislados extraídos de animales vertebrados que han sido sacrificados de forma humanitaria.

2 Normas para Consulta

Las normas que a continuación se indican son indispensables para la aplicación de esta norma. Para las referencias con fecha, sólo se aplica la edición citada. Para las referencias sin fecha se aplica la última edición de la norma (incluyendo cualquier modificación de ésta).

NC/ISO 10993-1:2005 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 1: Evaluación y ensayos.

3 Términos y Definiciones

Para los propósitos de este documento, se aplican las definiciones dadas en la Norma Nacional NC/ISO 10993-1 y las siguientes:

3.1 Método Alternativo:

Cualquier método de ensayo que reemplaza un ensayo con animales, reduce el número de ellos a utilizar, o refina los procedimientos aplicados.

3.2 Animal:

Cualquier vertebrado no humano vivo, excluyendo formas inmaduras durante la primera mitad de gestación o incubación.

3.3 ensayo con animales:

Cualquier utilización de un animal para fines científicos.

NOTA1 La definición de un ensayo con animales excluye acciones de la práctica veterinaria reconocida para beneficio de un animal o del grupo de animales del que forma parte; prácticas ganaderas reconocidas para gestionar o conservar el animal o el grupo del que forma parte; marcado por métodos que causan no más que un dolor o sufrimiento momentáneo; y la eutanasia.

NOTA 2 La prevención del dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero mediante la utilización efectiva de anestesia o analgesia u otros métodos de dejar al animal insensible al dolor (por ejemplo, descerebración) no pone a los ensayos con

animales fuera del objeto de esta definición. La administración de anestésicos, analgésicos u otros métodos de dejar al animal insensible al dolor se considera que constituyen una parte integrante del ensayo con animales.

3.4 Autoridad Competente:

Organismo designado o reconocido por un gobierno nacional para ser responsable de la observación, supervisión o regulación de ensayos con animales, o la cría y suministro de animales criados para uso en tales ensayos, dentro del objeto de esta parte de la Norma NC/ ISO 10993.

3.5 Eutanasia:

Sacrificio humanitario de un animal por un método que causa un mínimo de sufrimiento físico y mental.

3.6 Objetivos Humanitarios:

Criterios y medidas predeterminadas y específicas a poner en práctica para reducir al mínimo o eliminar con el dolor, sufrimiento o angustia causadas por ensayos con animales tan pronto como los objetivos científicos se han conseguido, o cuando se reconoce que no se pueden cumplir, o cuando los problemas de protección del animal que se encuentran son mayores de lo que se pueden justificar por la importancia, beneficios potenciales, objetivos y naturaleza del estudio.

3.7 Procedimiento de entrenamiento:

Entrenamiento y aclimatación previos de los animales a las intervenciones a realizar durante un ensayo con animales, con el fin de reducir al mínimo la angustia del animal cuando se realizan ensayos con animales.

3.8 Protocolo:

Documentación preparada con antelación de los ensayos con animales que se están efectuando, indicando la justificación, base racional y método de ensayo (incluyendo los objetivos científicos y humanitarios) para los ensayos con animales.

3.9 Animal Criado Para un Fin:

Cualquier animal criado con la intención de ser utilizado en ensayos preclínicos o para otros fines experimentales o científicos.

3.10 Reducción:

Reducción al mínimo esencial del número de animales utilizados en un ensayo experimental para cumplir un objetivo científico definido.

3.11 Refinamiento:

Suma total de las medidas tomadas para salvaguardar la protección de los animales de ensayo reduciendo al mínimo cualquier dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero resultantes en los animales que se utilizan.

3.12 Reemplazo:

Cualquier método de ensayo científicamente válido y razonable y prácticamente disponible que sustituye parcial o completamente la utilización de animales vertebrados vivos por métodos de ensayo que no tienen el potencial de causar dolor o angustia a los animales.

ISO 10993-2:2006

3.13 Animal de Ensayo:

Cualquier animal utilizado en ensayos experimentales *in vivo*, o utilizado para proporcionar tejido para ensayos *ex vivo* o *in vitro*.

3.14 Validación:

Proceso formal por el que se establecen la fiabilidad y relevancia de un método de ensayo para un fin particular.

4 Requisitos

4.1 Generalidades

Esta parte de la Norma NC/ ISO 10993 especifica requisitos esenciales cuando se están considerando, planificando o efectuando ensayos con animales para la evaluación biológica de materiales utilizados en equipos médicos.

Se ha desarrollado para asegurar el bienestar de los animales usados en la evaluación biológica de materiales utilizados en equipos médicos, sin comprometer realmente los resultados de los ensayos y contribuir a asegurar la validez científica y las evaluaciones de los riesgos que se efectuarán subsiguientemente.

Esta parte de la Norma NC/ ISO 10993 se enfoca sobre la necesidad de demostrar que la protección de los animales se considera de forma apropiada cuando se ha de aplicar un juicio de experto en relación a la evaluación biológica de los materiales del equipo médico, y que los principios de la técnica experimental humanitaria se aplican de forma demostrable al diseño y realización de ensayos con animales.

Esta parte de la Norma NC/ISO 10993 requiere que la necesidad de efectuar ensayos con animales esté justificada, y que se reduzca al mínimo cualquier dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero que se causa durante los ensayos esenciales con animales.

Esta parte de la Norma NC/ISO 10993 especifica requisitos esenciales que salvaguardan la protección de los animales reduciendo al mínimo el dolor y la angustia causadas, cuando se consideran o llevan a cabo ensayos con animales de la forma siguiente:

- a) estableciendo un marco de actuación que refleje las consideraciones éticas, y en muchas jurisdicciones, legales pertinentes relacionadas con el uso de animales para fines experimentales u otros fines científicos;
- b) reduciendo al mínimo el número de ensayos con animales mediante el uso apropiado de búsquedas de publicaciones, compartiendo datos, alternativas de reemplazo validadas, estrategias de ensayo y diseños de estudio apropiados;
- c) reduciendo al mínimo cualquier dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero causado a los animales utilizados en los ensayos para evaluar la biocompatibilidad de materiales utilizados en equipos médicos que precise la utilización apropiada de alternativas de reducción y refinamiento pertinentes;
- d) promoviendo niveles altos y coherentes de acomodación y cuidados para salvaguardar tanto la protección de los animales utilizados como la validez científica y la reproducibilidad de los datos generados.

A tales efectos, el diseño y realización de ensayos con animales, para evaluar la biocompatibilidad de materiales utilizados en equipos médicos, deben estar formados por, e incorporar, estrategias pertinentes para el reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales.

Realizar ensayos con animales sin recabar y obtener esta información, ni aplicar debidamente estos juicios, ni poner en práctica estas medidas, no cumple los requisitos esenciales de esta parte de la Norma NC/ ISO 10993.

NOTA Estos principios, y los requisitos esenciales de esta parte de la Norma NC/ ISO 10993, pueden también ser pertinentes para ensayos con animales realizados con materiales de equipos médicos y equipos médicos, en otros contextos.

4.2 Justificación de los ensayos con animales

Cuando sea preciso tomar las medidas apropiadas para asegurar la seguridad de seres humanos, son aceptables los ensayos con animales para permitir la caracterización biológica apropiada de los materiales utilizados en equipos médicos.

A efectos de las Normas NC/ISO de la serie 10993, los ensayos con animales se deben solamente considerar justificados cuando:

- los datos resultantes no están disponibles de otra forma, pero son esenciales para caracterizar adecuadamente el material de ensayo en el contexto en que se ha de utilizar;
- no exista disponible razonable y prácticamente ningún método de ensayo adecuado científicamente validado que no requiera la utilización de animales vivos;
- cuando las estrategias de reducción y refinamiento pertinentes se hayan identificado y puesto en práctica, incluyendo si procede, la obtención de los datos de ensayo de fabricantes y proveedores, y las búsquedas de publicaciones sobre datos de toxicidad y biocompatibilidad.

Para evitar la duplicación innecesaria, antes de emprender ensayos con animales para evaluar la biocompatibilidad de los materiales utilizados en equipos médicos, se debe efectuar y documentar una revisión de la información pertinente, disponible sobre las propiedades del material de ensayo. Esto debe incluir los pasos razonables para hacer posible compartir los datos.

Los ensayos con animales se estima que están justificados cuando:

- a) se ha demostrado que son relevantes y fiables para el fin que se pretende;
- b) los datos resultantes son esenciales para caracterizar y evaluar de forma apropiada el material de ensayo en el contexto en que se va a utilizar el equipo médico;
- c) no existe prácticamente disponible ningún método razonable de ensayo científicamente válido, que no requiera la utilización de animales vivos;
- d) se han identificado y puesto en práctica otras estrategias apropiadas y relevantes para reducir al mínimo el dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero causado a los animales que se utilizan.

4.3 Competencia del personal

Los ensayos con animales se deben diseñar, efectuar e interpretar por personas competentes para cumplir con las responsabilidades que se les asignan.

Los ensayos con animales se deben diseñar y efectuar con la implicación de personal experto en la ciencia veterinaria, de animales de laboratorio y en el manejo y cuidado de los animales.

Se deben documentar los detalles de cómo el personal está equipado por experiencia, calificaciones y entrenamiento (incluyendo el desarrollo profesional continuado) para satisfacer estos requisitos.

NOTA Aunque esta parte de la Norma NC/ISO 10993 no proporciona una especificación objetiva, se considera importante que aquéllos implicados en la realización de ensayos con animales demuestren una actitud de esmero y respeto hacia los animales utilizados, es decir, que posean una "cultura del trato con animales" apropiada.

4.4 Planificación y realización de ensayos con animales

4.4.1 Generalidades

La selección y diseño de ensayos con animales debe ser apropiada para cumplir los objetivos científicos específicos del estudio a la par que se reducen al mínimo el dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero que se podrían producir a los animales de ensayo.

Como se indicó en el apartado 4.2, los ensayos con animales se deben solamente emprender cuando la información requerida es esencial para caracterizar el material de ensayo, no existe disponible de otro modo y cuando no existe prácticamente disponible ningún método razonable de ensayo científicamente validado que no requiera la utilización de animales vivos.

Después de la consideración de las estrategias de reemplazo, reducción y refinamiento potenciales pertinentes y razonablemente disponibles, y antes de que se emprendan ensayos con animales, los investigadores principales y/o promotores deben atestiguar y documentar que no se requiere ninguna otra estrategia de reemplazo, reducción ni refinamiento para reducir al mínimo los costos de la protección animal de los estudios.

NOTA En algunos casos, se pueden requerir ensayos pilotos para optimizar el diseño del estudio antes de que se puedan diseñar y efectuar los estudios definitivos.

Cuando las provisiones de la serie de Normas NC/ISO 10993 requiere o permite hacer una elección informada a partir de una gama de especies, etapas de desarrollo o número de animales para un ensayo con animales, las decisiones tomadas deben a la vez salvaguardar la validez científica del ensayo y reducir al mínimo cualquier dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero a los animales utilizados. La justificación de las decisiones tomadas se debe documentar.

4.4.2 Reutilización

La necesidad de evitar costos de la protección acumulativos indebidos por los animales individuales utilizados se debe sopesar frente a la necesidad de reducir al mínimo el número de animales utilizados.

En general, un animal no se debería utilizar para más de un ensayo.

No se deben reutilizar animales que han experimentado dolor y angustia en el curso de un ensayo con animales, o cuya previa utilización podría influenciar el resultado de ensayos adicionales.

La reutilización debe ser consecuente con el objetivo científico y no debe imponer costos de protección acumulativos no razonables sobre el animal individual.

Cualquier reutilización se debe documentar, dando detalles resumidos de su utilización anterior confirmando que se consideraron y cumplieron los requisitos establecidos en este apartado.

4.5 Estrategia de los ensayos. Secuencia de ensayos in vitro e in vivo

Las estrategias de ensayo deben, según proceda, adoptar un enfoque escalonado o jerárquico para reducir al mínimo tanto la cantidad de ensayos con animales requeridos como cualquier dolor, o angustia que pudieran causar cuando los ensayos con animales se justifican y emprenden. Específicamente, no se deben efectuar ensayos con animales antes de haber efectuado ensayos apropiados preliminares, in vitro, prácticamente disponibles, razonables y científicamente válidos, para evaluar los resultados.

Los ensayos con animales no se deben efectuar si los datos disponibles (por ejemplo, a partir de publicaciones y/o búsquedas de bases de datos, resultados de ensayos de selección previos, ensayos in vitro validados, anteriores ensayos con animales o cualquier otra evidencia pertinente

disponible) proporcionan información suficiente sobre la biocompatibilidad del material de ensayo para emprender una evaluación fundada y relevante de los riesgos.

La justificación para la estrategia de ensayo se debe documentar.

4.6 Cuidado y manejo de los animales

4.6.1 Generalidades

Siempre que sea posible se deben utilizar animales criados para un fin y se precisa justificación específica para la utilización de animales no criados para un fin concreto.

Cuando no se utilizan animales criados para un fin, se debe documentar la justificación y los detalles de la procedencia de los animales que se utilizan.

Altos niveles en el cuidado y manejo mejoran la protección de los animales utilizados y promueven la validez científica de los ensayos con animales. El cuidado y manejo de los animales debe cumplir de forma demostrable, como mínimo, directrices nacionales o internacionales publicadas y relevantes del cuidado, manejo y explotación ganadera de los animales.

Se debe indicar la referencia de las directrices o requisitos pertinentes, y la evidencia de la conformidad (o los detalles de no-conformidad acompañados de una evaluación de su impacto probable sobre la protección de los animales utilizados y la validez de los datos obtenidos) se debe explicar, justificar y documentar.

Se debe documentar cualquier componente del sistema de explotación que no haga la mejor provisión para la protección de los animales de ensayo, o pueda comprometer la validez científica del ensayo o influenciar de forma inapropiada la naturaleza o interpretación del resultado de ensayo.

Las especies sociales se deben alojar por pares o grupos compatibles estables, a menos que se requiera alojamiento individual por razones veterinarias, de explotación, protección de los animales o científicas.

Cuando no es posible alojar por pares o grupos especies sociales, se debe documentar la justificación veterinaria, de explotación, protección de los animales o científica de la necesidad de alojamiento individual y su duración. El impacto de la decisión tomada sobre el resultado científico se debería también evaluar y documentar.

Ni la costumbre ni la práctica, por sí mismas, se deben considerar como justificaciones aceptables.

4.6.2 Restricción

Cuando los ensayos con animales requieren restringir a los mismos, el grado, duración y naturaleza de la restricción debe ser el mínimo, coherente con el logro del objetivo científico, y se debe documentar.

4.6.3 Procedimientos quirúrgicos

Todos los procedimientos quirúrgicos se deben efectuar con animales anestesiados, incorporando principios y buenas prácticas quirúrgicas para reducir al mínimo la incidencia de sepsis intraoperatoria. Se debe documentar la incidencia de sepsis quirúrgica.

Se deben emprender las acciones apropiadas para el cuidado preoperatorio, perioperatorio y postoperatorio de los animales, incluyendo el uso responsable y efectivo de analgésicos de conformidad con la buena práctica veterinaria clínica contemporánea.

Se deben documentar los regímenes seguidos.

4.7 Objetivos humanitarios

4.7.1 Generalidades

Los objetivos humanitarios se requieren para cumplir varias eventualidades y no se deben reservar solamente para animales que están moribundos o presentan otros síntomas indicativos de problemas graves de su bienestar.

El bienestar de todos los animales de ensayo y las condiciones en que se mantienen se deben verificar al menos una vez al día por una persona competente. Se deben documentar las conclusiones y acciones tomadas.

El programa de observaciones se debe intensificar cuando se esperan efectos adversos significativos sobre el bienestar.

Se deben proporcionar tratamientos de apoyo, sintomáticos y específicos apropiados para reducir al mínimo los problemas que afecten al bienestar que surjan en el curso de un ensayo con animales, y deben ser los acordados con un veterinario calificado o dirigidos por el mismo. Se debe documentar la provisión de tales tratamientos y/o la justificación para retirar tales tratamientos.

Los animales que experimenten dolor o angustia severa que no se puedan aliviar deben ser sometidos lo antes posible a eutanasia.

No se requiere la muerte (que no sea como resultado de eutanasia) para que se cumplan los requisitos de la serie de Norma NC/ISO 10993, y no se debe establecer como un objetivo final requerido para ensayos con animales para determinar la biocompatibilidad de materiales de equipos médicos.

La documentación se debe mantener proporcionando detalles de los animales encontrados muertos en el curso de los ensayos con animales, efectuados para satisfacer los requisitos de la serie de Normas NC/ISO 10993. En algunos casos, tales ocurrencias pueden representar un fracaso de no identificar y poner en práctica todas las estrategias de mejora relevantes.

4.7.2 Eutanasia

Los métodos de eutanasia empleados al final de los ensayos con animales deben producir una pérdida irreversible rápida de la conciencia y la muerte subsiguiente sin evidencia de dolor ni angustia.

El método de eutanasia seleccionado y utilizado se debe detallar y justificar en la documentación que reclame conformidad con esta parte de la Norma NC/ISO 10993.

El equipo apropiado se debe proporcionar y mantener de forma adecuada, y el personal implicado debe estar entrenado adecuadamente y ser técnicamente competente.

4.8 Documentación del estudio

La documentación del estudio debe describir como se determinaron los requisitos del ensayo con animales y como se realizaron los ensayos con animales. Se debe presentar al organismo relevante cuando se reclame conformidad con esta parte de la Norma NC/ISO 10993.

El diseño de un ensayo con animales se debe especificar y documentar prospectivamente en un protocolo del estudio detallando los ensayos con animales a efectuar y conteniendo, si procede y es relevante, lo siguiente:

- a) los requisitos específicos de la serie Norma NC/ISO 10993 y los objetivos científicos a alcanzar por el ensayo;
- b) la información relevante disponible sobre la composición y propiedades conocidas del material objeto de la investigación y su uso o uso previsto;
- c) la justificación y motivos para usar animales (véase el apartado 4.2);
- d) la documentación del estudio debe incluir:
 - 1) la estrategia del ensayo (véase el apartado 4.5);

- 2) la justificación científica para la especie, etapa de desarrollo, cepa y números utilizados, incluyendo los tamaños del grupo y la necesidad de controles positivos y negativos (véanse los apartados 4.2 y 4.4.1);
- 3) la procedencia y estado de salud de los animales a utilizar; se debería proporcionar justificación específica para la utilización de animales no criados para un fin (véase el apartado 4.6.1);
- 4) detalles de los sistemas de cuidado y explotación (véase el apartado 4.6.1);
- 5) una descripción detallada de los procedimientos a aplicar y los datos a recoger (véanse los apartados 4.4.1, 4.4.2, 4.6.2 y 4.6.3);
- 6) los programas de observación y los objetivos humanitarios a poner en práctica, y los detalles de contacto para el personal clave (véase el apartado 4.7);
- 7) el método de eutanasia y la justificación de la elección del método a utilizar (véase el apartado 4.7.2);
- 8) detalles de los métodos analíticos y estadísticos a aplicar.

4.9 Validez de los resultados de ensayo y aceptación mutua de datos

La aceptación mutua de los datos de ensayo puede significativamente reducir los requisitos de ensayo con animales, y facilitar decisiones rápidas reglamentarias y éticas. Siempre que sea posible, los métodos de ensayo se deben basar en protocolos reconocidos internacionalmente, y realizarse de conformidad con sistemas de aseguramiento de la calidad reconocidos, por ejemplo, de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio.

ANEXO A (Informativo)

Justificación para el desarrollo de esta parte de la Norma NC/ISO 10993

A.1 Generalidades

Idealmente, los requisitos esenciales de las normas de la serie ISO 10993 se deberían cumplir sin recurrir a ensayos con animales.

Pendientes del desarrollo, validación y aceptación reglamentaria de métodos de ensayo de reemplazo adecuados, el imperativo de esta parte de la Norma NC/ISO 10993 es reducir al mínimo cualquier dolor y angustia causadas por ensayos con animales justificables.

A.2 Principios del cuidado y uso humanitario de animales

Aquéllos que planifiquen y efectúen ensayos con animales deberían tener una cultura apropiada de esmero en el cuidado y abanderar el principio de que la mejor práctica científica y el mejor bienestar de los animales son inseparables.

Específicamente, se deberían hacer esfuerzos de buena fe tanto para reducir al mínimo absoluto el dolor y angustia justificables que se pudieran causar durante los ensayos con animales, y para identificar y eliminar los costos del bienestar asociados con la producción, cuidado y uso de animales para ensayos con animales.

En muchos casos, se requiere un juicio de experto para sopesar consideraciones conflictivas para determinar la estrategia de ensayo más refinada y científicamente válida. Las estrategias de reducción y refinamiento puede que se tengan que considerar conjuntamente y no consecutivamente para reducir al mínimo los costos del bienestar de los animales.

A veces, puede ser preciso considerar la selección del método de ensayo y protocolo apropiados a partir de una variedad de estrategias científicamente aceptables. En algunas circunstancias, la opción más adecuada puede ser aquélla que utiliza un número mayor de animales pero objetivos más humanitarios, o un número menor de animales de una especie más sensible. La necesidad de afrontar conflictos potenciales y sopesarlos basándose en información sólida y en juicio experto se ha de tener en mente cuando se interpreten las provisiones relativas a la reducción y adecuación establecidas en las Normas de la serie ISO 10993. La decisión final puede ser una cuestión de juicio experto, pero el imperativo es asegurar la validez científica a la par que reducir al mínimo los costos de la protección de los animales.

Por esta razón, debería existir transparencia sobre las opciones consideradas, los factores sopesados y los juicios emitidos al demostrar que se tomaron las decisiones apropiadas. Cuando se emite un juicio profesional, los investigadores deberían por tanto estar preparados para justificar lo que se hace, porqué se hace y cómo se hace, en la documentación de apoyo.

A.3 Reemplazo

Una alternativa de reemplazo se acepta generalmente como cualquier método de ensayo que sustituye la utilización de animales vertebrados vivos por alternativas no sensibles. Para muchos aspectos de la evaluación biológica de materiales utilizados en equipos médicos, no existen actualmente disponibles métodos de ensayo de reemplazo validados.

A.4 Reducción

La reducción se define como reducir al mínimo necesario el número de animales a utilizar para cumplir un objetivo científico definido. Incluye estrategias que eliminan la necesidad de ensayos innecesarios (selección de solamente los ensayos con animales apropiados y compartir datos para eliminar la necesidad de ensayos duplicados). Tanto la estrategia de ensayo (el orden en que se efectúan y evalúan los ensayos) como el diseño de ensayos individuales se deberían tener en cuenta si la reducción ha de cumplirse en la práctica.

La estrategia de ensayo debería adoptar un enfoque escalonado o jerárquico. Los ensayos de selección *in vitro* se pueden a veces utilizar para identificar materiales no adecuados para utilización en algunas formas de equipo médico, y tales ensayos de selección *in vitro* pueden obviar la necesidad de ensayos confirmatorios con animales. En otras circunstancias, la evaluación de una propiedad biológica puede ser predictiva de otras (por ejemplo, los irritantes fuertes de la piel son también irritantes oculares), o el resultado de un estudio piloto puede obviar la necesidad del uso de animales adicionales (por ejemplo, la evidencia de irritación ocular marcada en un único conejo puede ser suficiente para caracterizar el material de ensayo).

La necesidad de grupos de control concurrentes en vez de históricos se podría cuestionar.

Cuando los controles concurrentes están justificados, se debería considerar reducir el número de animales utilizados ensayando un número de materiales de ensayo frente a un grupo de control contemporáneo común.

El diseño experimental, incluyendo los flujos de datos capturados y el medio de análisis estadístico utilizado, es una consideración de reducción clave cuando los estudios individuales se planifican y efectúan.

Los números de animales no se deberían reducir a expensas de comprometer el objetivo científico (corriendo así el riesgo de alcanzar conclusiones falsas o precisando que el ensayo se tenga que repetir con números mayores). Tampoco se deberían reducir los números si los cambios consecuentes en el diseño del estudio (por ejemplo, protocolos más agresivos y objetivos menos humanitarios) es probable que causen un aumento desproporcionado del dolor y angustia causada a los animales que se utilizan.

Por el contrario, los números no se deberían asignar para obtener precisión estadística máxima cuando ello no es apropiado.

A.5 Refinamiento

El refinamiento se considera la suma total de las medidas tomadas para reducir al mínimo el dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero causado a los animales que se utilizan para los ensayos. Se puede también entender más positivamente como aquellas acciones que se emprenden para mejorar el bienestar de los animales que se utilizan.

Para algunos fines, se utiliza el juicio experto para seleccionar el método de ensayo más apropiado de entre un grupo de métodos de ensayo científicamente válidos. Ante la posibilidad de elección de métodos de ensayo razonable y prácticamente disponibles capaces de producir resultados científicamente satisfactorios, la selección se debería hacer basándose en el que sea más adecuado. Ni la costumbre ni la práctica, por si mismas, se deben considerar como justificaciones aceptables.

Para algunos fines se utiliza el juicio experto para seleccionar la especie y etapa de desarrollo más apropiadas. Ante la posibilidad de elección de especie o etapas de desarrollo capaces de producir resultados científicamente satisfactorios, se deberían utilizar la especie y etapa de desarrollo de menor sensibilidad neurofisiológica (en este contexto, la capacidad de experimentar dolor y angustia). Ni la costumbre ni la práctica, por si mismas, se deben considerar como justificaciones aceptables.

Se deberían hacer esfuerzos de buena fe para predecir, cuando sea posible eliminar, reconocer y gestionar las consecuencias negativas sobre el bienestar y los efectos adversos (tales como el resultado inmediato de la intervención, las consecuencias tardías o complicaciones predecibles) que se pueden encontrar durante un ensayo con animales.

El procedimiento de entrenamiento puede reducir al mínimo cualquier tensión causada cuando se hayan de efectuar ensayos con animales.

Se han desarrollado y promovido un número de índices de molestia y sistemas de baremización de la severidad del dolor para facilitar el reconocimiento, registro e interpretación de los síntomas y signos que afectan el bienestar, que surgen durante la realización de ensayos con animales. Se debería considerar su utilización en ensayos con animales efectuados para facilitar la evaluación de materiales utilizados en equipos médicos. En el anexo B se enumeran ejemplos.

Son consideraciones clave los programas de observación apropiados, y el personal entrenado y competente para detectar rápidamente el comienzo de los problemas con autorización para emprender acciones rápidas correctoras y apropiadas.

A.6 Objetivos humanitarios

Objetivos humanitarios es una expresión utilizada para recoger el indicador de reducción al mínimo, del sufrimiento de los animales, asegurándose que se aplican los objetivos apropiados más precoces. Los objetivos subclínicos se deben preferir a los objetivos que producen morbilidad significativa.

Los objetivos humanitarios se requieren para cumplir varias eventualidades, por ejemplo cuando:

- a) el objetivo científico se ha cumplido;
- b) está claro que el objetivo científico no se puede alcanzar (por ejemplo, cuando algún problema intercurrente ha invalidado el flujo de datos);
- c) los costos del bienestar que se están encontrando son superiores de lo que se puede justificar por la necesidad de emprender el ensayo.

Por tanto, en muchos contextos los objetivos humanitarios no están reservados solamente para animales que están moribundos o presentan otros síntomas indicativos de problemas graves de su bienestar.

Se deberían predeterminar y desplegar tratamientos de apoyo, sintomáticos y específicos apropiados para gestionar los problemas del bienestar surgidos en el curso de un ensayo con animales.

No se requiere la muerte (que no sea como resultado de eutanasia) como un objetivo para ensayos con animales para determinar la biocompatibilidad de materiales de equipos médicos. Las muertes de animales durante tales ensayos se deben registrar claramente en la documentación que reivindique conformidad con las normas de la serie ISO 10993, y puede en algunos casos representar un fracaso de no poner en práctica todas las oportunidades de refinamiento razonables y apropiadas.

A.7 Manejo de los animales

A.7.1 Manejo y cuidados

Idealmente, el manejo y cuidado de los animales en laboratorios les permitiría cumplir sus necesidades físicas y satisfacer sus impulsos de comportamiento.

Un número de factores relacionados con el manejo y cuidado pueden mermar el bienestar de los animales de ensayo y/o comprometer la validez de los datos obtenidos de los ensayos con animales. En general, la norma del manejo y cuidado debería reducir al mínimo cualquier tensión contingente de animales incapaces de satisfacer sus necesidades físicas ni sus impulsos de comportamiento.

Se requiere justificación de cualquier desviación de la mejor práctica contemporánea, así como una explicación de cómo tales desviaciones (por ejemplo, alojamiento individual de especies sociales, no proporcionar las condiciones ambientales adecuadas) pudieran afectar la validez científica del ensayo con animales.

Se han producido directrices reconocidas nacional e internacionalmente sobre el manejo y cuidado, y algunos ejemplos se citan en la bibliografía.

A.7.2 Condiciones ambientales

Un número de factores ambientales puede mermar el bienestar de los animales de ensayo y/o comprometer la validez de los datos obtenidos de un ensayo que empleó animales de experimentación.

Los factores ambientales (por ejemplo, temperatura, humedad, calidad del aire) que pudieran comprometer la validez de los datos recogidos, o cómo se pudieran interpretar, se deben considerar cuando se planifican ensayos con animales. Estos factores se deben monitorear y registrar mientras los ensayos progresan, y se deberían reconocer y tener en cuenta cuando se evalúan los resultados.

En general, para asegurar la validez y reproducibilidad de los ensayos, los animales se deberían mantener a una temperatura estable y proporcionárseles sustratos adecuados para manipular y controlar su microentorno. Los extremos de humedad se deberían evitar.

La buena calidad del aire se debería mantener sea cual fuere la tasa de cambio del aire. La bibliografía proporciona material de referencia.

A.8 Revisión ética

Los requisitos establecidos en esta parte de la Norma Internacional NC ISO 10993 están previstos para complementar e informar, no sustituir disposiciones locales o nacionales, sobre ensayos con animales y someterse a una revisión ética independiente.

ANEXO B (Informativo)

Recomendaciones adicionales para sustituir, reducir y mejorar ensayos con animales

B.1 Generalidades

Las recomendaciones para reducir el número de animales utilizados, mejorar los métodos de ensayo para reducir o eliminar el dolor o la angustia en los animales, y sustituir los ensayos con animales por otros medios científicamente válidos que no requieran ensayos con animales, se describen en los capítulos B.2 a B.6.

Este anexo está previsto para destacar y contemplar algunas de las limitaciones y obstáculos actuales a la aplicación de los principios de la técnica experimental humanitaria de ensayos con animales.

La bibliografía identifica algunas publicaciones relevantes que proporcionan información adicional sobre los temas cubiertos en esta parte de la serie Norma Internacional ISO 10993.

B.2 Métodos alternativos

Se debería dar prioridad por las autoridades competentes, agencias de financiación y científicos al desarrollo, validación e incorporación a la práctica de ensayo de métodos alternativos apropiados que sustituyan, reduzcan o mejoren los ensayos con animales.

B.3 Compartir datos para prevención de duplicación innecesaria

Se exhorta a los organismos miembros de ISO, organismos notificados y aquéllos que regulan o emprenden ensayos con animales, a que hagan uso exhaustivo de todos los mecanismos y establezcan medios adicionales que requieran compartir datos para impedir la duplicación innecesaria y permitir que los materiales apropiados se utilicen en equipos médicos tan pronta y éticamente como sea posible.

B.4 Bases de datos

Para facilitar reducir al mínimo la repetición innecesaria, se deberían establecer, mantener y publicar bases de datos internacionales de métodos de ensayo, su objeto y limitaciones y las propiedades biológicas conocidas y usos clínicos de los materiales utilizados en equipos médicos.

B.5 Reducción al mínimo de la utilización de animales

Solamente se deberían hacer el número mínimo de ensayos con animales del máximo refinamiento y justificación para producir datos significativos que faciliten evaluaciones de los riesgos sólidas y no para insistir en la precisión estadística máxima cuando ello no es apropiado.

B.6 Publicación

Los investigadores que realizan ensayos con animales para establecer labiocompatibilidad de los materiales de equipos médicos y a los dueños de los datos generados, se les exhorta que publiquen sus métodos y resultados de los ensayos, en revistas referenciadas internacionalmente.

Bibliografía

- [1] RUSSELL, W. M. S. and BURCH, R. L. The Principles of Humane Experimental Technique, Mehtuen, London, 1959 [1992 Special Edition in print, UFAW, South Mims, Potters Bar. ISBN 0 900767 78 2].
- [2] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985, p 7. Available from Internet: http://www.cioms.ch/frame_1985_texts_of_guidelines.
- [3] OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, Number 19. Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Published by Environment Directorate OECD, Paris, June 2000, p 43. ENV/JM/MONO(2000)6. Available from Internet: <http://www.oecd.org/ehs/>.
- [4] Institute of Laboratory Animal Research (ILAR) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Commission on Life Sciences, National Research Council. The National Academies Press, Washington DC. ISBN 0-309-05377-3, 1996, p 140.
- [5] CLOSE, B. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. Laboratory Animals., 30, 1996, pp. 293-316.
- [6] CLOSE, B. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. Laboratory Animals, 31, 1997, pp. 1-32.
- [7] 2000 Report on the AVMA Panel on Euthanasia. Journal of the American Veterinary Medical Association, 218, n°. 5, 2001, pp. 669-696.
- [8] FELASA recommendations on the education and training of persons working with laboratory animals: Categories A and C. Reports of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group on Education, accepted by the FELASA Board of Management, Laboratory Animals, 29, 1995, pp. 121-131.
- [9] FELASA recommendations for education and working training of persons carrying out animal experiments (Category B). Reports of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group on Education of Persons Carrying out Animal Experiments (Category B), accepted by the FELASA Board of Management, Laboratory Animals, 34, 2001, pp. 229-235.
- [10] FELASA recommendations for education of specialists in laboratory animal science (Category D). Reports of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group on Education of Specialists (Category D), accepted by the FELASA Board of Management, Laboratory Animals, 33, 1999, pp. 1-15.
- [11] FLECKNELL, P. Pain Management in Animals, WATERMAN-PEARSONS, A., ed., W. B. Saunders, London, ISBN 0-7020-1767-1, 2000, p. 184.
- [12] HENDRIKSEN, C. Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research. Proceedings of the International Conference, 22-25 November 1998, Zeist, (NL) MORTON, D., ed., The Royal Society of Medicine Press, London. ISBN 85315-429-6, 1999, p 150.
- [13] MORTON, D. and GRIFFITHS, P. H. M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. Veterinary Record, **116**, 1985, pp 431-436.