

2. Principios éticos de la relación entre los seres humanos y los animales, valor intrínseco de la vida y argumentos a favor y en contra de la utilización de animales para fines científicos.

3. Biología fundamental y ajustada a cada una de las especies en relación con la anatomía, los aspectos fisiológicos, la reproducción, la genética y las modificaciones genéticas.

4. Etología, zootecnia y enriquecimiento ambiental.

5. Métodos para el manejo de cada una de las especies y procedimientos, cuando proceda.

6. Gestión de la salud e higiene de los animales.

7. Reconocimiento de la angustia, dolor y sufrimiento característicos de las especies más comunes de animales de laboratorio.

8. Anestesia, métodos para calmar el dolor y eutanasia

9. Uso de puntos finales humanitarios.

10. Requisitos de reemplazo, reducción y refinamiento.

11. Diseño de procedimientos y proyectos, cuando proceda.

ANEXO VIII

Especies y fechas a los que se refiere el artículo 21.5

Especie	Fecha
Tití común (<i>Callithrix jacchus</i>).	1 de enero de 2013
Macaco cangrejero (<i>Macaca fascicularis</i>).	5 años a partir de la publicación del estudio de viabilidad a que se refiere el artículo 10, apartado 1, párrafo cuarto de la Directiva 2010/63, de 22 de septiembre, siempre que el estudio no recomiende un plazo prorrogado.
Macaco Rhesus (<i>Macaca mulatta</i>).	5 años a partir de la publicación del estudio de viabilidad a que se refiere el artículo 10, apartado 1, párrafo cuarto de la Directiva 2010/63, de 22 de septiembre, siempre que el estudio no recomiende un plazo prorrogado.
Otras especies de primates no humanos.	5 años a partir de la publicación del estudio de viabilidad a que se refiere el artículo 10, apartado 1, párrafo cuarto de la Directiva 2010/63, de 22 de septiembre, siempre que el estudio no recomiende un plazo prorrogado.

ANEXO IX

Clasificación de la severidad de los procedimientos

La severidad de un procedimiento se determinará por el grado de dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero que se prevé que pueda experimentar un animal de forma individual durante el procedimiento.

Sección I: Categorías de severidad

Sin recuperación: Los procedimientos que se realizan en su totalidad bajo anestesia general de la cual el animal no recupera la consciencia, deben clasificarse como «sin recuperación».

Leve: Los procedimientos a consecuencia de los cuales los animales es probable que experimenten dolor, sufrimiento o angustia leves de corta duración, así como los procedimientos sin alteración significativa del bienestar o del estado general de los animales, deben clasificarse como «leves».

Moderado: Los procedimientos a consecuencia de los cuales es probable que los animales experimenten dolor, sufrimiento o angustia moderados de corta duración, o leves pero duraderos, así como los procedimientos que pudieran causar una alteración moderada del bienestar o del estado general de los animales, deben clasificarse como «moderados».

Severo: Los procedimientos a consecuencia de los cuales es probable que los animales experimenten dolor, sufrimiento o angustia intensos o moderados pero duraderos, así como los procedimientos que pudieran causar una alteración grave del bienestar o del estado general de los animales, deben clasificarse como «severos».

Sección II: Criterios de clasificación

La clasificación de la categoría de severidad tendrá en cuenta cualquier intervención o manipulación de un animal en un procedimiento determinado. Se basará en el efecto más severo que pueda experimentar un animal después de aplicar todas las técnicas apropiadas de refinamiento.

En la asignación a un procedimiento de una categoría particular se han de tener en cuenta el tipo de procedimiento y otros muchos factores, los cuales habrán de considerarse caso por caso.

Los factores relativos al procedimiento deben incluir:

- Tipos de manipulación y manejo.
- Naturaleza del dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero causados por todos los elementos del procedimiento, así como su intensidad, duración, frecuencia y la multiplicidad de técnicas empleadas.
- Sufrimiento acumulativo en el procedimiento.
- Impedimento de expresar el comportamiento natural, incluidas las restricciones en los estándares de alojamiento, zootécnicos y de cuidado de los animales.

En la sección III se establecen tipos de procedimientos atribuidos a cada categoría de severidad sobre la base de los factores relativos al tipo de procedimiento de que se trate. Facilitarán la primera indicación sobre la clasificación que sería la más adecuada para un determinado tipo de procedimiento.

Sin embargo, a efectos de la clasificación final de severidad de los procedimientos, se han de tener en cuenta los siguientes factores adicionales, valorados caso por caso:

- Tipo de especie y genotipo.
- Madurez, edad y sexo del animal.
- Grado de aprendizaje del animal para el procedimiento.
- Si se reutiliza el animal, la severidad real de los procedimientos anteriores.
- Métodos utilizados para reducir o suprimir el dolor, el sufrimiento y la angustia, incluidos el refinamiento de las condiciones de alojamiento, zootécnicas y de cuidado de los animales.
- Uso de puntos finales humanitarios.

Sección III: Tipos de procedimiento atribuidos a cada categoría de severidad sobre la base de los factores relativos al tipo de procedimiento

1. Leve:

- a) Administración de anestesia, salvo para el único propósito de eutanasia.
- b) Estudio farmacocinético donde se administra una única dosis y se recoge un número limitado de muestras de sangre (totalizando < 10 por cien del volumen circulante) y no se prevé que la sustancia cause ningún efecto nocivo detectable.
- c) Técnicas no invasivas de diagnóstico por imagen en animales (por ejemplo resonancia magnética) con la sedación o la anestesia apropiada.
- d) Procedimientos superficiales, por ejemplo biopsias de oreja y rabo, implantación subcutánea no quirúrgica de minibombas y transpondedores.

e) Aplicación de dispositivos exteriores de telemetría que únicamente causan al animal un debilitamiento menor o una interferencia menor con la actividad y el comportamiento normales.

f) Administración de sustancias por vía subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, por sonda gástrica e intravenosa a través de los vasos sanguíneos superficiales, donde la sustancia sólo tiene un efecto leve en el animal, y los volúmenes se encuentran dentro de límites apropiados para el tamaño y la especie del animal.

g) Inducción de tumores, o tumores espontáneos, que no causan ningún efecto nocivo clínico perceptible (por ejemplo nódulos pequeños, subcutáneos, no invasivos).

h) Cría de animales genéticamente modificados que se prevé que dé lugar a un fenotipo con efectos leves.

i) Alimentación con dietas modificadas, que no cubren las necesidades nutricionales de todos los animales y se prevé que causen una anomalía clínica leve en el periodo de estudio.

j) Confinamiento a corto plazo (< 24h) en jaulas metabólicas.

k) Estudios que implican la privación a corto plazo de compañeros sociales, enjaulado solitario a corto plazo de ratas o ratones adultos de estirpes gregarias.

l) Modelos que exponen al animal a estímulos nocivos que se asocian brevemente con dolor, sufrimiento o angustia leve, y que el animal puede evitar.

m) Una combinación o una acumulación de los siguientes ejemplos puede dar lugar a una clasificación leve:

1.º Evaluación de la composición corporal a través de mediciones no invasivas y restricción mínima.

2.º Supervisión ECG con técnicas no invasivas con una restricción mínima o nula de animales habituados.

3.º Aplicación de dispositivos exteriores de telemetría que no se prevé que causen ningún impedimento a animales socialmente adaptados y que no interfieren con la actividad y el comportamiento normales.

4.º Cría de animales genéticamente modificados que no se espera que tengan ningún fenotipo adverso clínicamente perceptible.

5.º Adición a la dieta de marcadores inertes para seguir el paso de la digesta.

6.º Retirada de la alimentación durante un periodo inferior a 24h en ratas adultas.

7.º Ensayos en campo abierto.

2. Moderado:

a) Aplicación frecuente de sustancias de prueba que producen efectos clínicos moderados, y extracción de muestras de sangre (> 10 por cien de volumen circulante) en un animal consciente en el plazo de algunos días sin sustitución del volumen.

b) Estudios de determinación de la gama de dosis causante de toxicidad aguda, pruebas de toxicidad crónica/carcinogenicidad, con puntos finales no letales.

c) Cirugía bajo anestesia general y analgesia apropiada, asociada con dolor o sufrimiento posquirúrgicos o alteración posquirúrgica de la condición general. Los ejemplos incluyen: toracotomía, craneotomía, laparotomía o orquiectomía, linfodectomía, tiroidectomía, cirugía ortopédica con estabilización efectiva y cuidado de heridas, trasplante de órganos con tratamiento efectivo del rechazo, implantación quirúrgica de catéteres, o dispositivos biomédicos (por ejemplo transmisores de telemetría, minibombas, etc.).

d) Modelos de inducción de tumores, o tumores espontáneos, que se prevé que causen dolor o angustia moderados o interferencia moderada con el comportamiento normal.

e) Irradiación o quimioterapia con una dosis subletal, o con una dosis que de otro modo sería letal, pero con reconstitución del sistema inmunitario. Cabría esperar que los efectos nocivos fueran leves o moderados y que fueran efímeros (< 5 días).

f) Cría de animales genéticamente modificados que se espera den lugar a un fenotipo con efectos moderados.

g) Producción de animales genéticamente modificados mediante procedimientos quirúrgicos.

h) Uso de jaulas metabólicas que impliquen una restricción moderada de movimientos durante un período duradero (hasta 5 días).

i) Estudios con dietas modificadas que no cubren las necesidades nutricionales de todos los animales y que se espera que causen una anomalía clínica moderada en el periodo de estudio.

j) Retirada de la alimentación durante 48 horas en ratas adultas.

k) Provocación de reacciones de escape y evitación cuando el animal no pueda escapar o evitar el estímulo, y que se espera que de lugar a una angustia moderada.

3. Severo:

a) Ensayos de toxicidad en los que la muerte sea el punto final, o en los que se vean muertes y se causen estados fisiopatológicos intensos. Por ejemplo, ensayo de toxicidad aguda de dosis única (véanse las directrices de la OCDE sobre ensayos).

b) Ensayos de dispositivos en las que el fracaso pueda causar dolor o angustia severos o la muerte del animal (por ejemplo dispositivos de reanimación cardiaca).

c) Ensayo de potencia de una vacuna caracterizada por la alteración persistente del estado del animal, enfermedad progresiva que causa la muerte, asociada con dolor, angustia o sufrimiento moderado duradero.

d) Irradiación o quimioterapia con una dosis letal sin reconstitución del sistema inmunitario, o reconstitución con la producción de enfermedad de injerto contra huésped;

e) Modelos con inducción de tumores, o con tumores espontáneos, que se espera causen enfermedad mortal progresiva asociada con dolor, angustia o sufrimiento moderado duradero. Por ejemplo tumores que causan caquexia, tumores óseos invasivos, tumores que dan lugar a diseminación metastásica, y tumores que se permite que se ulceren.

f) Intervenciones quirúrgicas y otras en animales bajo anestesia general que se espera den lugar a dolor, sufrimiento o angustia postoperatorios moderados severos o persistentes, o a una alteración severa y persistente de la condición general del animal. Producción de fracturas inestables, toracotomía sin analgesia adecuada, o traumatismo para producir el fallo multiorgánico.

g) Trasplante de órgano donde es probable que el rechazo del órgano origine angustia o la alteración severa del estado general del animal (por ejemplo xenotrasplante).

h) Reproducción de animales con trastornos genéticos que se espera experimenten una alteración severa y persistente de su estado general, por ejemplo la enfermedad de Huntington, distrofia muscular, modelos de neuritis crónicas recurrentes.

i) Uso de jaulas metabólicas que impliquen una restricción severa de los movimientos durante un período duradero.

j) Descarga eléctrica ineludible (por ejemplo para producir indefensión aprendida);

k) Aislamiento completo durante períodos duraderos de especies gregarias, por ejemplo perros y primates.

l) Tensión de inmovilización para inducir úlceras gástricas o fallo cardiaco en ratas.

m) Natación forzada o pruebas de ejercicio con el agotamiento como punto final.

ANEXO X

Elementos a los que se refiere el artículo 33.1

1. Identificación del usuario y establecimiento en el que se llevarán a cabo los procedimientos del proyecto.

2. Responsable del proyecto indicado en el artículo 32.3 de este real decreto.

3. Visto bueno del responsable administrativo del usuario.

4. Relevancia y justificación de lo siguiente:

a) Utilización de animales, incluyendo su origen, número estimado, especies y etapas de vida.

b) Procedimientos.