



# ANIMALES

*de laboratorio*

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA LAS CIENCIAS  
DEL ANIMAL DE LABORATORIO

## Índice

### 7 Noticias de la SECAL

- Resumen de la reunión de la Junta de Gobierno de la SECAL 30 de Junio de 2010.
- Resumen de la reunión de la Junta de Gobierno de la SECAL 23 de Septiembre de 2010.
- Conferencia magistral del Dr. James D. Watson en la Fundación Rafael del Pino (Madrid).

### 15 Artículos

- Protocolo de supervisión y criterios de punto final en Oncología aplicados en el Servei Estabulari del Institut D'Investigació Biomèdica de Bellvitge.
- Protocolos de supervisión y criterios de punto final en Farmacología-Toxicología.
- Protocolo de supervisión y criterios en punto final en un modelo experimental para estudios en peste porcina africana utilizando cepas altamente virulentas.

### 31 Ética y Legislación

- Primer Ensayo Clínico con Células Madre.
- ¿Es necesaria la experimentación con animales? El compromiso ético en la investigación biomédica.

### 35 ¿Y tú que opinas?

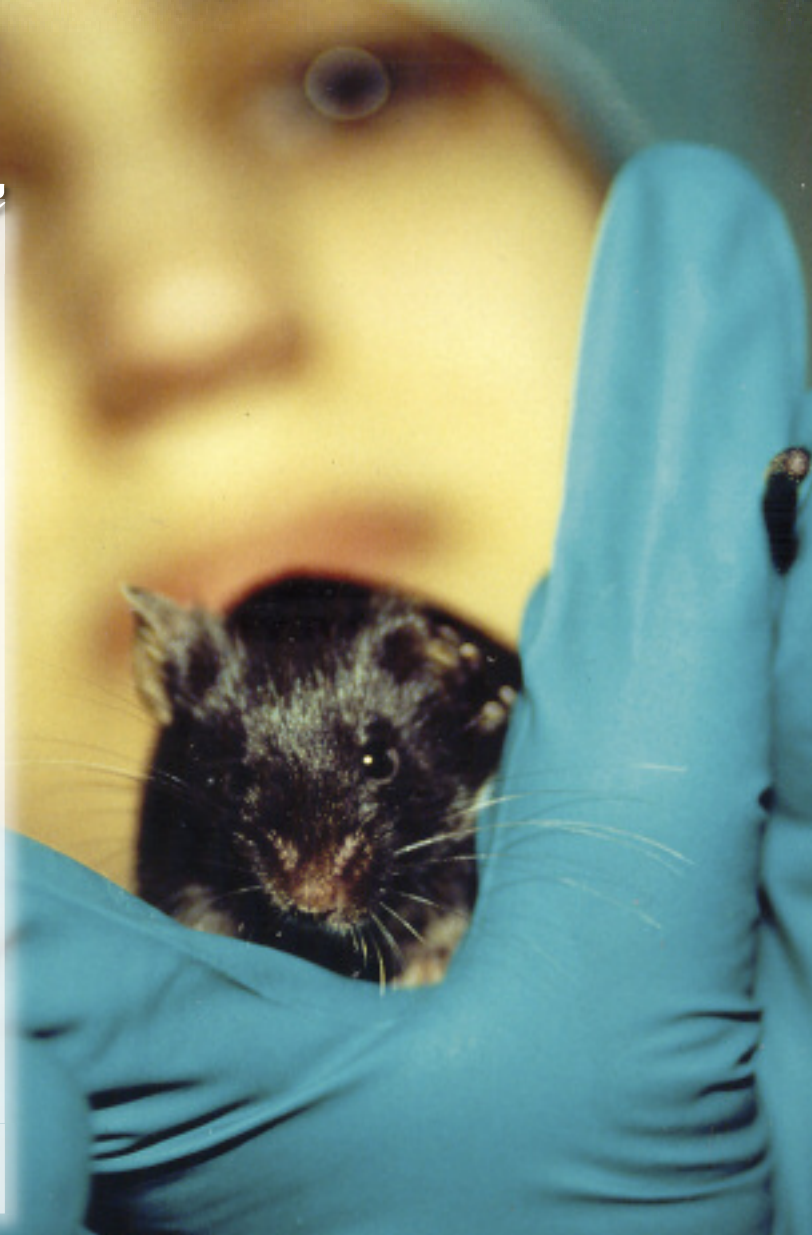
- La comparación de medias aplicadas a días de supervivencia...  
¿Es adecuado el diseño estadístico?
- Ratonas BALB/c ¿Muy prolíficas?

### 39 Páginas web

- Comentarios sobre la web "Journal of visualized experiments".

### 45 Seguridad en 5 minutos

- Las enfermedades que afectan al trabajador moderno.



Harlan Laboratories

RccHan™:WIST Rat



**Live long. Live well.**

Harlan Laboratories Models S.L.  
Telf. 00.34.93.866.1261  
Fax 00.34.93.866.0373  
harlanclientes@harlan.com  
www.harlan.com

**harlan™**  
Helping you do research better





REVISTA DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA PARA LAS  
CIENCIAS DEL ANIMAL  
DE LABORATORIO

<http://www.secal.es>

## GRUPO EDITOR

### DIRECTORA

Teresa Rodrigo Calduch  
[direccion.revista@secal.es](mailto:direccion.revista@secal.es)

### SUBDIRECTORA

Silvia Gómez Fernández  
[direccion.revista@secal.es](mailto:direccion.revista@secal.es)

## RESPONSABLES SECCIONES

Jose Luis Martín Barrasa  
Jesús Martínez Palacio  
M<sup>a</sup> Granada Picazo Martínez  
Isabel Clara Rollán Delgado  
Hernán Serna Duque

### EDITORA DE ESTILO

Olga Fernández Rodríguez

### PUBLICIDAD

Nieves Salvador Cabos  
[publicidad.revista@secal.es](mailto:publicidad.revista@secal.es)

## DISTRIBUCIÓN DE REVISTA

Carmina F. Criado

### DISEÑA - IMPRIME

Henargraf  
[direccion@henargraf.com](mailto:direccion@henargraf.com)

### DEPÓSITO LEGAL

M-1362-1999

Foto Portada: Juan Manuel CASTREGO

# Editorial

## Procedimientos y Protocolos de Supervisión II

La afirmación de que la ciencia del animal de laboratorio avanza rápidamente viene avalada por la cantidad de nuevos conocimientos científicos sobre los factores que influyen en el bienestar de los animales y en su capacidad de sentir y expresar dolor, sufrimiento y angustia.

La elección del método y de la especie en un procedimiento experimental concreto, tiene un impacto directo tanto sobre el número de animales a utilizar, como sobre su bienestar. El método óptimo es el que requiera el menor número de animales para la obtención de resultados fiables y la utilización de la especie que tenga menor capacidad de experimentar dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero, siempre que permita la extrapolación de los resultados a las especies objetivo.

Actualmente, existen evidencias de que los cefalópodos muestran capacidad de experimentar dolor, sufrimiento, angustia y daño duradero. Incluso hay pruebas científicas de que la experimentación en fetos y formas embrionarias puede también llegar a provocarlos.

Todos estos nuevos conocimientos plantean una constante revisión de los criterios de bienestar de los animales que se utilizan en los procedimientos experimentales y de los niveles mínimos de protección de los mismos. Esta necesidad de adaptación a los nuevos avances científicos es uno de los objetivos, entre otros, de la recientemente aprobada Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos.

La adaptación de los conocimientos sobre la ciencia del animal de laboratorio cumple con un doble objetivo: el de aumentar el bienestar de los animales y el de aumentar la calidad de los resultados experimentales. Ambos objetivos deben estar presentes en el diseño de cualquier procedimiento experimental e indudablemente un protocolo de supervisión acorde al procedimiento es fundamental.

Este número de la revista complementa el anterior en el sentido de que se publican el resto de resúmenes de las presentaciones de la "Jornada sobre protocolos de supervisión y criterios de punto final" que organizó el Departament de Medi Ambient i Habitatge de la Generalitat de Catalunya. No nos resolverán todas nuestras dudas, que son muchas, pero seguro que nos ayudarán a refinar los diseños de los procedimientos y el bienestar de los animales de experimentación.



# Control Integral de Animales de Laboratorio

## Servicios de Diagnóstico del Estatus Sanitario de Animales de Experimentación

- Control Sanitario en Animal Vivo según recomendaciones FELASA
- Detección de Patógenos  
Virología, bacteriología, parasitología y micología
- Identificación de las especies del Género *Helicobacter*  
Confirmación de la especie por secuenciación
- Determinaciones Clínicas  
Hematología, bioquímica y hormonas

Confirmación de los resultados mediante biología molecular



## Servicios de Apoyo a Centros de Investigación

- Control de material biológico  
Screening completo de líneas celulares
- Caracterización genética de animales de laboratorio (Speed Congenics)



  
**bionostra**

Bionostra Aplicaciones Biotecnológicas  
Ronda de Poniente, 4  
28760 Tres Cantos (Madrid)  
91 806 00 68  
[www.bionostra.com](http://www.bionostra.com)

Centro de referencia por nuestra calidad,  
tiempo de respuesta y servicios personalizados

## JUNTA DE GOBIERNO DE LA SECAL

### PRESIDENCIA:

Manuel Moreno Calle (2007-2011)\*  
presidencia@secal.es

### VICEPRESIDENCIA:

Belén Pintado Sanjuanbenito  
(2009-2013)\*

### SECRETARÍA:

Dolores García Olmo (2007-2011)\*  
secretaria@secal.es

### VICESECRETARÍA:

Isabel Clara Rollán Delgado (2009-2013)\*

### TESORERÍA:

Jesús Martínez Palacio (2007-2011)\*  
tesoreria@secal.es

### VICETESORERÍA:

Nieves Salvador Cabos (2009-2013)\*

### VOCALÍAS:

María Rosa Arnaú Díaz-Llanos (2009-2013)\*

José Luis Martín Barrasa (2009-2013)\*

Jesús Martín Zúñiga (2009-2013)\*

Inmaculada Noguera (2007-2011)\*

Teresa Rodrigo Calduch (2007-2011)\*

Ignacio Segovia Hijarrubia (2009-2013)\*

Hernán Serna Duque (2007-2011)\*

Joana Visa Esteve (2007-2011)\*

### \*PERÍODO DE PERMANENCIA EN LA JUNTA DE GOBIERNO.

#### SOC. BENEFACTORES:

ANADE

ANTONIO MATACHANA S.A.

BIOSIS S.L.

CENTRE D'ELEVAGE JANVIER

CHARLES RIVER LABORATORIES

DINOX S.L.

EBECO

EHRET GmbH&Co.KG

ETYCA, S.L.

FAGESA BIOLAB

GLAXO SMITHKLINE

GRANJAS S. BERNARDO

HARLAN LABORATORIES MODELS

NIRCO S.L.

NORAY BIOINFORMATICS, S.L.U.

PANLAB S.L.

PROLABOR

RENTOKIL

SOURALIT

SDS DIETEX FRANCE

STERILTECH, S.L.

STERIS

VESTILAB S.A.

# Agenda de Actividades

## NOVIEMBRE 2010

| Lunes | Martes | Miércoles | Jueves   | Viernes                                       | Sabado  | Domingo |
|-------|--------|-----------|--|---|---|---------|
| 1     | 2      | 3         | 4  | 5   | 6   | 7       |
| 8     | 9      | 10        | 11   | 12  | 13  | 14      |
| 15    | 16     | 17        | 18   | 19<br>III Jornadas de Aspectos Éticos, Madrid | 20<br>III Jornadas de Aspectos Éticos, Madrid | 21      |
| 22    | 23     | 24        | 25<br>Jornada técnica Steriltech/BMT (Granada) | 26  | 27  | 28      |
| 29    | 30     |           |  |   |   |         |

## DICIEMBRE 2010

| Lunes | Martes | Miércoles                                  | Jueves | Viernes | Sabado | Domingo |
|-------|--------|--|--------|---------|--------|---------|
|       |        | 1  | 2      | 3       | 4      | 5       |
| 6     | 7      | 8  | 9      | 10      | 11     | 12      |
| 13    | 14     | 15<br>Jornada Técnica Matachana (València) | 16     | 17      | 18     | 19      |
| 20    | 21     | 22   | 23     | 24      | 25     | 26      |
| 27    | 28     | 29   | 30     | 31      |        |         |

Más información: [www.secal.es](http://www.secal.es)



*Elija su arma...  
...en la batalla de la ergonomía*



**MAGIC**



**MIM**  
MULTI-MIXER



**Kronos**  
BOTTLE AUTOMATION



**BIOSIS S.L.**  
BIOLOGIC SYSTEMS

IWT s.r.l. • via Gallina, 68 B

21020 Casale Litta (VA) Italy

Tel. +39 0332 96701 • Fax. +39 0332 945441

www.iwtsrl.com • E-mail: info@iwtsrl.it

**IWT**  
A TECNIPLAST COMPANY





## **RESUMEN DE LA REUNIÓN DE LA JUNTA DE GOBIERNO DE LA SECAL**

**30 DE JUNIO DE 2010**

El pasado 30 de junio, la Junta de Gobierno de la SECAL, celebró una Reunión Ordinaria mediante teleconferencia. Estos son algunos de los temas que se trataron:

- Se discutió un informe sobre la reunión de **FELASA**, mantenida el pasado 12 de junio en Helsinki. En esta reunión se abordaron, entre otros, estos asuntos:
    - La **inminente aprobación de la nueva Directiva** y posterior trasposición a los países de la Unión.
    - Se revisó la labor de los **grupos de trabajo** activos en este momento.
  - Se planteó una nueva **reedición del libro "Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio"**; para ello, se negociará con la editorial y se estudiará la viabilidad de la propuesta. Por otro lado, se planteó la posibilidad de comercializar dicha publicación en Latinoamérica.
  - Las empresas GHK Consulting Ltd. y ADAS UK Ltd., fueron nombradas por la Dirección General de Sanidad y Protección del Consumidor de la Comisión Europea, evaluadoras de la **política de la UE sobre el bienestar animal (EUPAW)**. Para este estudio, España fue seleccionada por la Comisión Europea como parte de una muestra representativa. Por este motivo, la empresa "GHKint Misión España" se puso en contacto con el Presidente de la SECAL (Manuel Moreno), para realizar una serie de entrevistas.
  - El Comité de Evaluación de **Formación Continuada (CEFC)** presentó la versión definitiva del Reglamento de este Comité, en espera de concluir el diseño de otros documentos. En breve, comenzará a evaluar actividades formativas, asignando, en caso de que corresponda, los denominados "**créditos SECAL de formación continuada**".
  - Las **jornadas técnicas** que se programaron para el primer semestre de 2010, se culminaron con éxito. La valoración por parte de las empresas y de los asistentes fue de "excelente". Se contactó con un gran número de empresas (benefactoras de la SECAL o no) para tratar de **ampliar la oferta existente**. Se intentará incrementar el número de ciudades donde se realicen estas actividades.
  - Se perfilaron las ponencias de la **IV Jornada Científica de la SECAL** (18 de noviembre, Barcelona). De entre los temas propuestos, se acordó que el contenido debía abordar las siguientes materias:
    - Signos clínicos.
    - Fenotipaje.
    - Visión etológica de los animales de laboratorio.
    - Animalarios en tiempos de crisis.
  - Continúan los trabajos del Comité Organizador del **Congreso de Valencia (2011)** y ya se empieza a atisbar una estructura en diferentes bloques temáticos. El **congreso FELASA-SECAL 2013**, se publicó en el anterior simposio FELASA-ScandLAS, celebrado en Helsinki. Se distribuyeron puntos de libro promocionales y se presentó un video promocional en el Acto de Clausura del mismo.
- La próxima reunión de la Junta de Gobierno por teleconferencia, tendrá lugar el 23 de septiembre del presente año.



# "CIENCIA Y TECNOLOGÍA DEL ANIMAL DE LABORATORIO"



Nueva posibilidad de adquirir a precio especial el libro titulado "Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio", de Jesús Martín Zúñiga, José María Orellana y Josep Tur Marí.

Se trata de una versión ampliada y actualizada del libro "Ciencia y Tecnología del Animal de Experimentación" (publicado por la SECAL en 2001), que cuenta con más de 900 páginas, reunidas en 2 volúmenes.

Este proyecto, liderado por la SECAL, ha supuesto un gran esfuerzo económico y organizativo, que ha contado con la colaboración de Laboratory Animals Ltd., GlaxoSmithKline y la Universidad de Alcalá de Henares.

Además de constituir un manual actualizado y riguroso es, en la actualidad, el primer y único libro de estas características en lengua hispana.

*"... En resumen, se trata de un excelente y valioso recurso para los investigadores y otras personas relacionadas con la ciencia del animal de laboratorio. Contiene una gran cantidad de información en un formato claro y cómodo de leer. ..."*

*".... Esta obra se convertirá en un activo imprescindible en la formación de muchas generaciones de investigadores y otros profesionales"*

Michael Wilkinson

Book review, Laboratory Animal Science and Technology (Vol. I/II)  
Lab Anim 2009;43:405-406

El precio oficial de esta publicación es de 60 €.

Los socios de la SECAL pueden adquirirlo al precio especial de 30 € (más 7 € de gastos de envío), lo que supone una reducción del 50%.

Esta oferta se mantendrá hasta finalización de existencias

En la página web de la SECAL ([www.secal.es](http://www.secal.es)) encontraréis más información, así como las instrucciones para realizar esta solicitud.



## RESUMEN DE LA REUNIÓN DE LA JUNTA DE GOBIERNO DE LA SECAL

**23 DE SEPTIEMBRE DE 2010**

El pasado 23 de septiembre, la Junta de Gobierno de la SECAL, celebró una Reunión Ordinaria por teleconferencia. Estos son algunos de los temas que se trataron:

- A principios de mes, el Parlamento Europeo aprobó la propuesta de **nueva Directiva** sobre protección de los animales utilizados con fines científicos, por lo que próximamente tendrá lugar su publicación y entrada en vigor. Posteriormente, cada Estado miembro deberá trasponer esta norma en un plazo máximo de dos años.
- Está muy avanzado el **borrador del Real Decreto** que pretende establecer la formación necesaria para el uso de animales de experimentación y los procedimientos de acreditación. Se prevé su publicación para un futuro próximo.
- El Comité de Evaluación de **Formación Continua** (CEFC) comenzará próximamente a evaluar actividades formativas que tendrán lugar en un futuro. Esta iniciativa, que parte de la Vocalía de Formación de la SECAL, se anticipa a las pautas que marcará la inminente Directiva europea. Próximamente se publicará más información en la página web de la SECAL ([www.secal.es](http://www.secal.es)).
- El área de **formación técnica** continúa con su actividad instructiva, proponiendo las siguientes actividades (programadas hasta finales del 2010):

- **Bio-descontaminación por peróxido/ Esterilización por vapor** (organizada en colaboración con las empresas Steriltech y BMT). Primera edición el 7 de octubre, en Valencia. Segunda edición el 25 de noviembre, en Granada.
- **Diseño de un programa de control sanitario** (en colaboración con la empresa Charles River Laboratories). Organizada para el 26 de octubre en Madrid.
- **Vestuario e higiene en animalarios** (organizada junto con las empresas ANADE y DIVERSEY). Tendrá lugar el 5 de noviembre en Madrid.
- **Lavado y esterilización en el animalario** (en colaboración con la empresa ANTONIO MATACHANA, S.A.). Prevista para el 14 de diciembre, en Valencia.

Para más información, consultar la página web de la SECAL ([www.secal.es](http://www.secal.es); Actividades > Jornadas Técnicas).

- La **IV Jornada Científica de la SECAL** (18 de noviembre, Barcelona) ya tiene programa definitivo. Las ponencias que se presentarán son:
  - Una visión silvestre de los animales de laboratorio.
  - Técnicas de fenotipación.
  - Identificación y nomenclatura de signos clínicos en roedores.





- Animalarios en tiempos de crisis.

Tras las charlas y una pausa para la comida, tendrá lugar la **Asamblea General de Socios de la SECAL**.

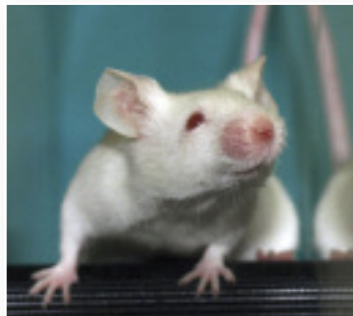
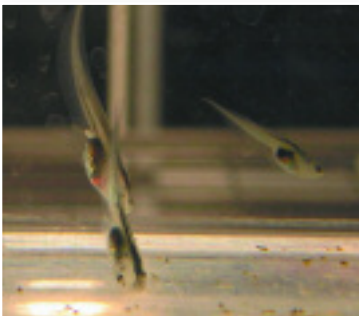
En el apartado de "Últimas Noticias" de la web de la SECAL ([www.secal.es](http://www.secal.es)), hay un enlace con toda la información.

- Recordar a los socios las fechas previstas para los dos **próximos congresos de la SECAL** (más información en la web [www.secal.es](http://www.secal.es)):
  - **XI Congreso SECAL**, que tendrá lugar del 22 al 25 de noviembre del 2011 en **Valencia**.
  - **12<sup>th</sup> FELASA/SECAL Meeting**, que tendrá lugar en **Barcelona** del 10 al 13 de junio de 2013.
- Continúa vigente el plazo de oferta para la adquisición de ejemplares del libro **"Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio"**. Se aplica un descuento del 50% para los socios, hasta agotar existencias. El impreso de solicitud está colgado en la página web de la SECAL ([www.secal.es](http://www.secal.es) > Últimas Noticias). Una vez cumplimentada la solicitud y abonada la cantidad requerida, habría que enviar un mail a [documentacion@secal.es](mailto:documentacion@secal.es). Por otro lado, se está valorando la posibilidad de aumentar la difusión del libro en Latinoamérica, ya que hay mucha expectación por parte de compañeros de profesión del otro lado del océano.

- Próximamente, se reeditará el póster con el **"de-cálogo"** de la experimentación animal. La nueva propuesta parte de la Vocalía de Comunicación.

- Se estima que en un par de meses, podremos disponer de los cuatro artículos traducidos de la revista **Laboratory Animals**. Los artículos que se propusieron en su día, se listan a continuación:
  - Analysis of physiological and behavioural parameters in mice after toe clipping as newborns. Dagmar C. Schaefer y col. (2009- 7 págs.)
  - Experimental animal urine collection: A review. Biji T. Kurien y col. (2004- 29 págs.)
  - The contribution of animal models to the study of obesity. John Speakman (2008- 20 págs.)
  - Refinement of animal use-assessment and alleviation of pain and distress. P.A. Flecknell (1994- 10 págs.)

La próxima reunión de la Junta de Gobierno será presencial, y tendrá lugar el 17 de noviembre en Barcelona (previamente a la Jornada Científica).





Isabel Clara Rollán

### CONFERENCIA MAGISTRAL DEL DR. JAMES D. WATSON EN LA FUNDACIÓN RAFAEL DEL PINO (MADRID)

El pasado jueves 7 de octubre tuvo lugar, en el salón de actos de la Fundación Rafael del Pino, la conferencia magistral del Dr. James D. Watson, bajo el título "El descubrimiento de la doble hélice en 1953".



El Dr. James D. Watson en el salón de actos de la Fundación Rafael del Pino (Madrid)

La Fundación organiza desde hace años, una serie de Ponencias Magistrales de destacadas personalidades del ámbito académico, empresarial o político. La primera conferencia se celebró el 18 de mayo de 2001, y la impartió el 42º Presidente de los Estados Unidos de América, el Sr. W.J. Clinton.

En total, se imparten unas tres o cuatro conferencias anuales, transmitidas por personalidades del más alto nivel. El programa de conferencias está disponible en el siguiente enlace: <http://www.frdelpino.es/inicio.asp>.

El Dr. Watson pronunciaba la conferencia número XX, dando su visión particular sobre el descubrimiento de la

doble hélice. Este hecho le valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, en 1962, junto con Francis Crick y Maurice Wilkins.

James D. Watson, es considerado uno de los padres de la biología molecular. En 1950 se doctoró en zoología, y un año más tarde, se incorporó al Laboratorio Cavendish (Universidad de Cambridge), donde conoció al biofísico británico Francis Crick. Ambos investigaron la formulación química del ADN, y en marzo de 1953, propusieron el modelo de estructura de la doble hélice.



Los Drs. Watson (a la izquierda) y Crick (derecha) frente al modelo propuesto del ADN

Para describir su modelo de doble hélice, Watson y Crick tomaron como base los trabajos previos realizados por los biofísicos británicos Maurice Wilkins y el propio Crick.

Se dice que Wilkins mostró a Watson y a Crick, unas nuevas imágenes de difracción de rayos X de alta calidad sobre la molécula de ADN. Entre ellas, estaba la que se conoce como Fotografía 51. Esta fotografía les orientó y motivó para la descripción del modelo de doble hélice. Las fotos fueron "sustraídas" sin el permiso de su autora, Rosalind Franklin. Por este motivo, hay quien considera





INSTRUMENTACIÓN E INSTALACIONES CIENTÍFICAS

C/. Laguna del Marquesado 14, Nave 1  
28021 MADRID  
Teléfono: 91 710 95 47  
Fax: 91 796 65 52  
E-mail: [steriltech@steriltech.net](mailto:steriltech@steriltech.net)  
[www.steriltech.net](http://www.steriltech.net)

## Proteja su Investigación de la Contaminación con la Tecnología

### Clarus™

## Peróxido de Hidrógeno Vaporizado



**BIOQUELL**  
Bio-decontamination solutions



- Totalmente escalable
- Libre de residuos
- Baja Temperatura
- Excelente compatibilidad de materiales



**CLARUS™ Z**  
Especialmente diseñado para salas  
• Salas hasta 500 m<sup>3</sup>



**CLARUS™ C**  
• SAS Biológicos  
• Salas hasta 350 m<sup>3</sup>  
• Racks Ventilados  
• Aisladores  
• Lava-racks



**CLARUS™ L**  
• Racks Ventilados  
• Aisladores  
• Incubadores de CO<sub>2</sub>  
• Lava-racks



BMT Iberia, s.l.  
C/. Laguna del Marquesado 14, Nave 1  
28021 MADRID  
Teléfono: 91 7230347  
Fax: 91 5054494  
E-mail: [bmtiberia@steriltech.net](mailto:bmtiberia@steriltech.net)  
[www.bmtiberia.es](http://www.bmtiberia.es)

## Esterilizadores a Vapor STERIVAP HP IL, VAKULAB, UNISTERI



The ISO-certified product family



**Bio.A.S.® CAGE**  
(as per appendix A)

**Bio.A.S.® RACK**

**Representante en España**

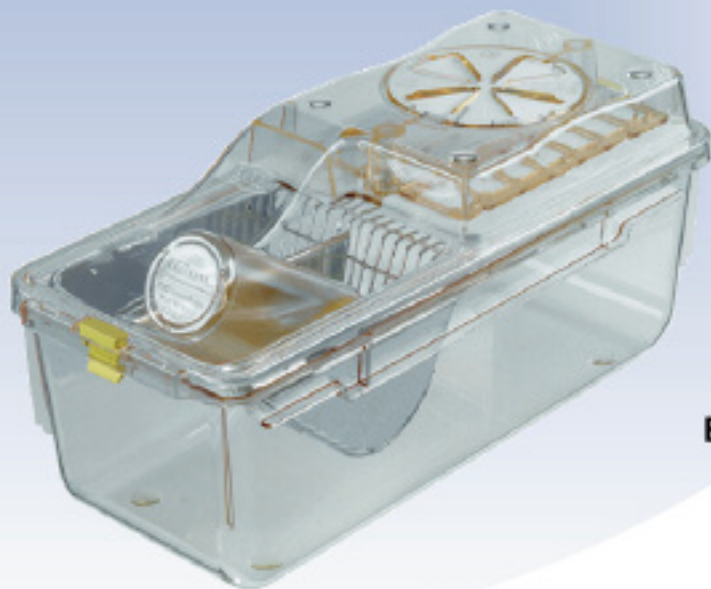
Maria Carmen Viso  
Tel.: (+34) 655763828  
Maria-Carmen.viso@ehretlab.com

**Bio.A.S.® VENT**

**Bio.A.S.® SAFE**

**Bio.A.S.® CHANGE**

**Bio.A.S.® UNI-PROTECT**



**EHRET LIFE SCIENCE SOLUTIONS**

[www.ehretlab.com](http://www.ehretlab.com)

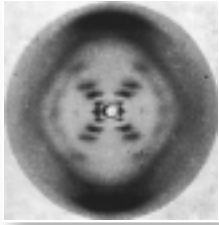
Finkenstraße 2  
26012 Bremerlehen  
Tel. +49 7841 3085-0  
Fax +49 7041 47972  
[info@ehretlab.com](mailto:info@ehretlab.com)

Hauptstraße 61 a  
Schnitzwäld  
18398 Waddel  
Tel. +49 33056 01311  
Fax +49 33056 81012  
[info@ehretlab.com](mailto:info@ehretlab.com)

Zingststraße 8  
A-3420 Tulln  
Tel. +43 2272 60218  
Fax +43 2272 042190  
[office@ehretlab.at](mailto:office@ehretlab.at)  
[www.ehretlab.at](http://www.ehretlab.at)



un agravio hacia la biofísica inglesa, la concesión del Premio Nobel a sus “tres compañeros”, poco después de su muerte. El Nobel nunca se concede a título póstumo. Sea cual sea el trasfondo de la historia, lo cierto es que la crónica está escrita y cada uno de estos investigadores, ha impreso su nombre en los anales de la ciencia.



Fotografía 51

Watson y Crick llegaron a reconocer que para desenmarañar la estructura del ADN, ninguna otra inspiración había sido tan fuerte como la que supuso esta fotografía.

Durante la conferencia, el octogenario Dr. Watson nos habló de su trabajo junto a F. Crick, sobre las rencillas que se generaban entre los investigadores, de la fuerte competencia que por aquel entonces existía, o de la tensa relación que mantenía con R. Franklin. Una historia casi novelesca que mantuvo en vilo a la audiencia, en su mayoría investigadores y estudiantes de doctorado. Todos se reunieron allí para escuchar a esta eminencia.

No sólo nos habló del descubrimiento, sino de la dedicación total que esto implicaba. En su opinión, si en ciencia se quiere conseguir algo importante, se ha de “pensar a lo grande” y trabajar mucho por conseguirlo. Para ello, es fundamental leer y mantenerse informado acerca de lo que se ha publicado en cada campo de trabajo. “Pensar en grande para obtener grandes resultados”; ése es el consejo que brindó a una estudiante de doctorado cuando, modestamente, requirió su opinión.

Watson declaró que descifrar la estructura del ADN se había convertido en una obsesión a lo largo de su vida.

Las investigaciones de Watson y Crick, a partir de ese momento, abrieron nuevas vías. Proporcionaron las pistas necesarias para comprender cómo se copiaba la información hereditaria. Aportaron las claves para descubrir el llamado “mecanismo de traducción”, mediante el cual el ARNm transfiere el código genético del ADN a las es-

tructuras productoras de proteínas en el interior de la célula. Otra de las vías abiertas, y a la que no debemos restar importancia, es la referente al Proyecto Genoma Humano, que el propio Watson dirigió, hasta que en 1992 dimitió como protesta por los intentos de algunos colegas de patentar los genes.

En la conferencia, habló también sobre la importancia de los genes, y sobre los efectos que éstos tienen sobre la definición del organismo. En su opinión, predominando incluso sobre los factores ambientales.

En la ronda de preguntas, la audiencia en más de una ocasión puso a Watson en un aprieto. Consideren esto como una impresión personal, ya que en ningún momento, mostró incomodidad manifiesta con las preguntas. Algunos de los asistentes querían conocer su opinión sobre la homosexualidad, el aborto, la existencia o no de Dios...desviándose con respecto al tema central por el que había sido invitado.

Watson sin duda sorprendió, e incluso pudo parecer algo cínico. Esto último no es de extrañar; sólo tenemos que echar un vistazo a su biografía y a las controversias que han ido generando sus comentarios. Polémico o no, lo cierto es que el Dr. Watson no dejó a nadie indiferente.

Más de una vez se ha visto inmerso en una tormenta de críticas, por culpa de comunicados incómodos que quizás hayan sido mal interpretados. Sea como fuere, lo cierto es que cada uno es libre de pensar lo que quiera; eso sí, lo que se proclame como verdad, sea incómoda o no, siempre ha de tener el sustento de la evidencia.

Incluyo en la noticia varios enlaces, en los que se publica una entrevista que le realizaron después de la conferencia:

<http://www.telecinco.es/informativos/sociedad/noticia/1382491/1382491>

<http://www.deia.com/2010/10/12/sociedad/el-triunfo-frente-al-cancer-para-2020>

[http://www.frdelpino.es/inicio.asp?canal=1&enlace=visorpagina.asp?cod\\_pag=998](http://www.frdelpino.es/inicio.asp?canal=1&enlace=visorpagina.asp?cod_pag=998)

El último enlace, además de un escueto resumen de la conferencia, nos muestra más datos sobre su biografía.





# Artículos

**RosaBonavia**  
**AnnaJiménez**  
**GloriaMartí**  
**FerranRiaño**  
**JoanaVisa** Servei Estabulari, IDIBELL

## Protocolo de supervisión y criterios de punto final en Oncología aplicados en el Servei Estabulari del Institut D'Investigació Biomèdica de Bellvitge

### 1. Introducción

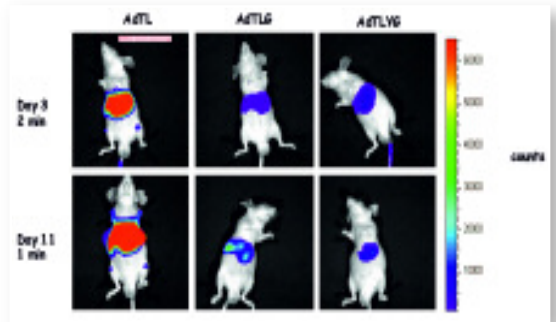
El Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) es un centro de investigación en medicina celular, donde la investigación básica de alto nivel está al servicio de preguntas clínicas relevantes y del desarrollo económico. Uno de los aspectos fundamentales de la investigación del IDIBELL es su proximidad al enfermo. Por su situación y por la actividad asistencial diaria que muchos de ellos desarrollan, los investigadores del IDIBELL conocen cuáles son los problemas prioritarios y qué soluciones resultan efectivas en la práctica clínica diaria.

### 2. Severidad de los procedimientos

La directiva 2010/63/UE establece la clasificación de los procedimientos según su severidad. La mayoría de procedimientos relacionados con cáncer se incluyen en la categoría moderada o severa:

- Moderada: modelos de inducción de tumores o con tumores espontáneos, que se espera que causen dolor o malestar moderado con un comportamiento normal del animal.
- Severa: modelos de inducción de tumores o con tumores espontáneos, que pueden causar una enfermedad letal progresiva, asociada a un dolor moderado, malestar o sufrimiento de larga dura-

ción. Por ejemplo, los tumores que causan caquexia, tumores óseos invasivos, tumores derivados de la diseminación metastásica y tumores ulcerados.



Detección de la presencia del virus oncológico en hígado.

(Foto cedida por el Dr. Ramón Alemany, IDIBELL-ICO)

Los procedimientos relacionados con oncología experimental que se realizan en las dependencias del SE-IDIBELL están relacionados con:

- 1.- Implantación de líneas celulares tumorales humanas y murinas.
- 2.- Implantación ortotópica de tumores humanos en ratones (mama, próstata, colon, testículos).





- 3.- Terapia Génica: virus oncolíticos.
- 4.- Modelos genéticamente modificados (cáncer de piel e insulinomas).
- 5.- Carcinogénesis química en modelos genéticamente modificados.

### 3. Protocolo de supervisión y criterios de punto final

En el año 2000, se empezó a implementar un protocolo de supervisión específico para procedimientos relacionados con oncología experimental. En el año 2004, el protocolo fue modificado siguiendo las propuestas marcadas por el Comité Ético de Experimentación Animal del IDIBELL (CEEA-IDIBELL), que supervisa anualmente la realización de los procedimientos.

El protocolo de supervisión debe:

- 1.- Contener criterios de evaluación definidos (deben ser objetivos, fáciles de medir y entender por el personal cuidador).
- 2.- Ser comprensible para el usuario/investigador.
- 3.- Cumplir las directrices y legislación establecidas (ejemplo: "Guidelines ILAR": *Humane endpoint in cancer research*. ILAR 41 (2) 2000).

El protocolo de supervisión aplicado establece una valoración de la intensidad del dolor o malestar del animal que presenta tres categorías, siendo 0 el estado normal del animal:

- 0 normal
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 severo (*se identifica la jaula con una etiqueta roja*)

Cuando se identifica una jaula con una etiqueta roja, el investigador es informado vía telefónica y por correo electrónico. El investigador debe dar respuesta en las 24 horas siguientes y acordar con el veterinario, el sacrificio del animal antes de 48 horas. Si no hay respuesta o no hay acuerdo el CEEA-IDIBELL autoriza al veterinario al sacrificio del animal.

Los criterios a valorar son (ver también Tabla 1):

- 1.- Paraneoplásicos:
  - Pérdida de peso
  - Dilatación abdominal
  - Conducta alterada
  - Signos clínicos (secreciones, diarrea)
  - Agresiones
  - Lesiones relacionadas con procedimientos quirúrgicos
- 2.- Neoplásicos:
  - Tipo de tumor
  - Medida del tumor
  - Número de tumores por animal
  - Localización del tumor
  - Presencia de alteraciones (ej. ulceración)

| Tabla 1. PARÁMETROS DE SUPERVISIÓN EN BIENESTAR ANIMAL |   |
|--|---|
| <b>1.- Pérdida de peso (en una semana)</b>             | 0) Peso normal<br>1) < 10%<br>2) Entre un 10 y un 19%<br>3) > 20%   |
| <b>2.- Signos clínicos</b>                             | 0) Ninguno<br>1) Pelo "erizado", opaco y/o sucio<br>2) Uno o más de los siguientes signos: secreciones mucosas y/o sanguinolentas por cualquier abertura, diarrea, órganos hipertrofiados detectables (ganglios, bazo, hígado)<br>3) Uno o más de los siguientes signos: distensión abdominal de cualquier origen, presencia de ascitis que suponga un aumento superior al 10% del peso corporal inicial, disnea (particularmente si va acompañada de descarga nasal y/o cianosis), caquexia. |
| <b>3.- Alteraciones en la conducta</b>                 | 0) Ninguna<br>1) Dificultad para moverse con normalidad<br>2) Dificultad para llegar a la comida/bebida. Aislamiento del resto de los animales de la jaula. Disminución del movimiento. Disminución del grooming (auto-limpieza del animal)<br>3) Intención de "esconderse" en la viruta, no responde a estímulos, letargo  |
| <b>4.- Tamaño del tumor</b>                            | 0) Sin tumor<br>1) Tumores hasta 0,5 cm de diámetro. Dos tumores que sumen 0,5 cm<br>2) Tumores de 0,6-1,0 cm de diámetro. Dos tumores que sumen más 0,5 cm<br>3) Tumores de >1,1 cm de diámetro  |
| <b>5.- Heridas</b>                                     | 0) Ninguna<br>1) Arañazos, mordeduras, dermatitis leves o moderadas<br>2) Heridas que no cicatrizan, agresiones severas, dermatitis graves o crónicas<br>3) Tumores ulcerados o necróticos  |

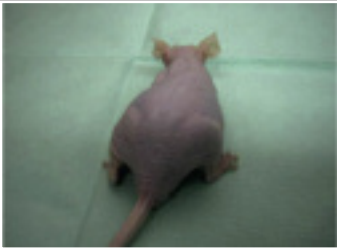




# Artículos

A continuación se presentan imágenes a modo de ejemplo de valoraciones leve (1), moderado (2) y severo (3).

## Dilatación abdominal



Valoración 2

## Agresiones



Valoración 1



Valoración 3

## Post cirugía



Valoración 1



Valoración 2

## Crecimiento tumoral



Valoración 1



Valoración 3

Al redactar la memoria, el Investigador dispone de un PNT (Protocolo Normalizado de Trabajo) que le sirve de guía para la redacción del protocolo de supervisión específico para su modelo.

El investigador es el responsable del cuidado del animal en el postoperatorio y durante el procedimiento. El responsable de bienestar animal y el veterinario realizarán una función de soporte y supervisión.

Se solicita al usuario que identifique con claridad aquellas jaulas en las que sea necesaria una supervisión frecuente y/o detallada.

## 4. Criterios de punto final

El criterio de punto final se establece de la siguiente forma:

- La calificación de un parámetro con un valor de 2 implica la administración de analgesia y supervi-





sión de los animales tres veces a la semana.

- La calificación de un parámetro con un valor de 3 implica la identificación de la jaula con etiqueta roja, el sacrificio del animal en las 48 horas siguientes y el cese del procedimiento. Supervisión diaria antes del sacrificio.
- Si la puntuación obtenida al evaluar los parámetros de la tabla es superior al 50% del máximo de puntuación implica identificarlo con una etiqueta roja, y sacrificar al animal en las 48 horas siguientes y la finalización del procedimiento. Supervisión diaria antes del sacrificio y administración obligatoria de analgésicos.

Ejemplos:

- a) Un animal con pérdida de peso de un 12%, pelo opaco y sucio, dificultad para llegar a la comida/agua y un tumor en la zona dorsal de 1 cm: se informa al investigador, se administra analgesia y se supervisa al animal cada 48 horas.
- b) Un animal con pérdida de peso de un 16%, pelo opaco y sucio, dificultad para llegar a la comida/agua, dilatación abdominal marcada, disnea moderada y un tumor en la zona dorsal de 1 cm con inicio de ulceración: se identifica con una etiqueta roja y se avisa al investigador, que deberá sacrificarlo en las 48 horas siguientes. Durante esas 48 horas se supervisa al animal dos veces al día y se le administra analgesia.

## 5. Revisión veterinaria y de bienestar del animal

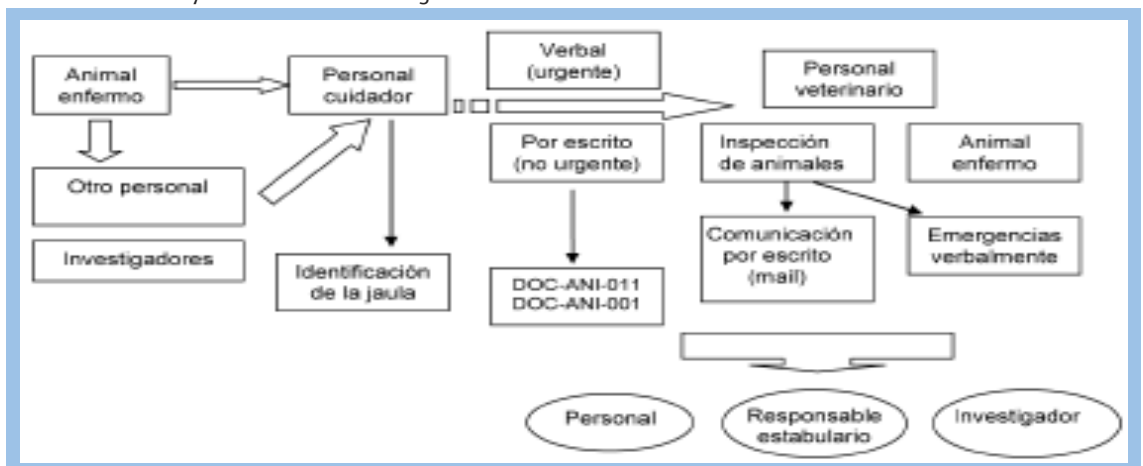
En la supervisión de los animales participa todo el personal del estabulario incluidos los usuarios. De este modo, los animales se revisan:

- 1) en la supervisión veterinaria semanal.
- 2) durante el cambio de jaula semanal por parte del cuidador.
- 3) en la revisión diaria de la sala por parte del cuidador.
- 4) en la revisión del fin de semana.
- 5) por el usuario/investigador.

Es importante destacar que la mayoría de las incidencias son detectadas por el personal cuidador y técnico por lo que éstos deben estar adecuadamente formados y entrenados en temas relacionados con supervisión veterinaria y de bienestar animal.

Existen unos documentos en los que el cuidador o técnico anota las incidencias que pueda observar en los animales en el momento de realizar el cambio de jaula semanal, durante la revisión de salas diarias o durante el fin de semana. Posteriormente, el veterinario revisa estas incidencias, las evalúa y las comunica al investigador.

El protocolo general que se sigue para la notificación de las incidencias y su revisión por el veterinario es:





# Artículos

## 6. Resultados de aplicación del protocolo (2004-2009)

Para hacer una valoración de los resultados obtenidos en relación a la detección de incidencias a partir de la aplicación del protocolo, se analizaron los datos recopilados desde el 2004 hasta el 2009, separando los animales por cepa (atímicos, SCID) y tipo de procedimiento experimental (OGM, Carcinógenos).

A partir de la modificación el año 2007, el número de incidencias observadas en relación al número de jaulas disminuye en las cepas inmunodeprimidas (atímicos y SCID) mientras que en OGM/Carcinógenos la tendencia es inversa (aumenta el porcentaje de jaulas con incidencia y el número de animales moribundos). Para este tipo de procedimientos se definió un nuevo protocolo de supervisión más extenso y adaptado a las posibles incidencias.

## 7. Conclusiones

El protocolo de supervisión aplicado a partir de 2007, una mayor implicación del personal (cuidadores, técnicos y veterinarios) y la supervisión del CEEA-IDIBELL han permitido disminuir el número de incidencias detectadas en procedimientos de oncología.

En el caso del tratamiento con carcinógenos en modelos genéticamente modificados ha sido necesario adaptar este protocolo ya que no se ha observado disminución de incidencias.

## 8. Acciones de futuro

Aunque el protocolo de supervisión aplicado ha disminuido la presencia de incidencias, en la última visita de AAALAC realizada en noviembre del 2009, se detectó la presencia de tumores con un tamaño superior al aprobado por el CEEA-IDIBELL. Para seguir en el proceso de mejora se definen las siguientes acciones de futuro:

- Refinamiento del protocolo general adaptándolo en aquellos casos que se requiera: Adaptación del protocolo de supervisión completo para aquellos procedimientos que aún siendo de oncología se detecta la necesidad de mejora de supervisión. Por ejemplo, en el uso de carcinógenos.
- Simplificación de los protocolos: Se está elaborando un protocolo de supervisión que permita a todo el personal y usuario detectar la presencia de la incidencia severa. Se basará en la presencia o ausencia de la incidencia y no en el grado de intensidad.
- Formación del personal: Incrementar la formación de todo el personal. Para los técnicos se están realizando sesiones formativas de una hora en el lugar del trabajo, y en formato seminario para los usuarios.





Servicios para animalarios  
Formación del personal  
Diseño de instalaciones  
Consultoría y asesoramiento





## Protocolos de supervisión y criterios de punto final en Farmacología-Toxicología

### Ensayos farmacológicos y toxicológicos

La amplia variedad de tipos de estudios englobados bajo este concepto, tanto por sus objetivos como por el tipo de productos a estudiar, no permite establecer un patrón común de ensayo, lo cual nos obliga a presentar una panorámica general que excluye múltiples casos particulares.

En términos generales, los ensayos toxicológicos conllevan la inducción de alteraciones en los animales provocadas por el producto de ensayo y, en una gran parte de ellos, la aparición de tales alteraciones es requerimiento legal inexcusable.

En el caso de los ensayos farmacodinámicos, las alteraciones no son siempre inducidas por el producto de ensayo. En muchos casos, la inducción de alteraciones en los animales es una condición previa para efectuar el estudio (por ej. artritis).

En el caso de los ensayos farmacocinéticos, el hecho de que se administren dosis reducidas del producto de ensayo implica que, en principio, no cabe esperar alteraciones inducidas por el producto ensayado y que los animales no experimenten más malestar que el debido a los propios procedimientos de administración y obtención de las muestras (por ej. iv).

En términos generales, pues, los estudios farmacocinéticos no suelen requerir de la aplicación de los criterios de punto final y por ello nos centraremos en los ensayos de farmacodinamia y toxicología, que son los que conllevan de forma más relevante el riesgo de que los animales sufran dolor y/o estrés prolongado.

### Protocolos de supervisión y criterios de punto final: consideraciones generales

Por lo antedicho, se comprende la imposibilidad de establecer unos protocolos y criterios únicos, incluso generales, aplicables sin excepción.

Un mismo parámetro no tiene la misma significación en cada caso. Una disminución del consumo de dieta y del peso corporal del 10% en los primeros días del tratamiento en perros administrados con un antiinflamatorio no esteroideo, debe suponer un importante grado de alerta del personal involucrado en el ensayo, porque la evolución esperada comporta que ese porcentaje se incremente. Sin embargo, la misma disminución puede carecer de relevancia en primates no humanos administrados con determinados productos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en los que una disminución inicial y transitoria del consumo de dieta y del peso corporal es un efecto farmacológico esperado.





En realidad, cada ensayo suele ser un caso único en función del tipo de ensayo y del efecto inducido por la molécula ensayada, y no hay en esta visión a vuela pluma, espacio para descripciones más detalladas, remitiendo al lector a la bibliografía especializada.

### La clave: un diseño adecuado

Sin embargo, quisiera hacer hincapié en el hecho de que la elaboración de los protocolos de supervisión y el establecimiento de los criterios de punto final están en gran parte predeterminados por un factor que a veces pasa desapercibido: el propio diseño del estudio.

En determinados tipos de estudio, el objetivo es obtener una respuesta que implica dolor/estrés. Por ejemplo, aquellos en los que la legislación requiere determinar dosis letales (ensayo de dosis mínima letal y máxima no letal) o claramente tóxicas (estudios de toxicidad general a tres niveles de dosis).

En otros casos, el riesgo de provocar dolor/estrés en los animales, aunque presente, es limitado porque ello no es condición estrictamente inherente al estudio (ensayos de tolerancia y buena parte de los ensayos de eficacia).

Desde el punto de vista de la elaboración de los protocolos de supervisión y la aplicación de los criterios de punto final, los ensayos más controvertidos son aquellos en los que provocaremos una reacción adversa. Si el grado de ésta es excesivo, puede llegar a constituir un *fracaso* en términos de bienestar animal, de pérdida de información (si no pueden efectuarse todos los procedimientos programados en todos los animales) o de pérdida del estudio (si no llegan a alcanzarse los objetivos previstos).

Es por ello que el diseño de estos ensayos debe efectuarse de forma que cumpla dos objetivos esenciales:

- Procurar evitar que los efectos adversos lleguen a afectar a los animales de forma que nos veamos

obligados a aplicar los criterios de punto final.

- Facilitar la evaluación del estado de los animales, de manera que se facilite su supervisión continuada y precisa para poder tomar a tiempo y con criterios rigurosos, las decisiones oportunas.

Alcanzar estos dos objetivos salvaguardará, en la medida de lo posible, el bienestar animal y evitará tener que aplicar criterios de punto final.

### Selección de las dosis

Es crucial una correcta elección de los niveles de dosis, de forma que, en aquellos estudios que lo requieran, se induzcan los efectos adversos requeridos por los objetivos del ensayo pero sin excederlos.

En el caso de los ensayos farmacológicos que requieren la previa inducción de alteraciones en los animales, éstas deben cumplir las mismas condiciones: ser suficientes pero no sobrepasar el grado estrictamente necesario.

### Procedimientos experimentales para definir el estado de los individuos

Dado que no es posible comentar todos los tipos de ensayo, nos centraremos en los procedimientos de control del estado de los animales empleados en los de toxicología general, porque estos estudios pueden ser considerados un paradigma ya que en ellos se aplican múltiples procesos que son comunes a muchos otros modelos de ensayo.

#### *Viabilidad y signos clínicos*

Su control constituye la primera aproximación a la evaluación del estado de los individuos y la frecuencia de las observaciones debe establecerse inicialmente en función de los datos previos conocidos (perfil toxicocinético y T<sub>max</sub>, signos clínicos registrados en estudios preliminares, etc.) y, a medida que avanza el ensayo, los horarios de registro deben adaptarse a los de aparición/remisión de los signos clínicos observados.





# Artículos

## Consumo de dieta

El registro del consumo de dieta que, dependiendo de la especie, se lleva a cabo diariamente o en períodos específicos, es uno de los parámetros más determinantes a la hora de evaluar el estado de los individuos. En general, la disminución del consumo permite detectar con antelación eventuales efectos adversos y, en muchos casos, permite adelantar medidas para mejorar el estado de los animales e impedir su deterioro, por ejemplo, suplementando o variando la dieta haciéndola más atractiva.

## Peso corporal

Se registra usualmente una o dos veces por semana y su evolución suele asociarse íntimamente al consumo de dieta.

El control de este parámetro es crítico no sólo porque es un reflejo del estado del animal sino también porque en la mayoría de los casos, la dosis está ligada al peso corporal y, por tanto, la cantidad de producto de ensayo administrado a cada sujeto. Por ello, una disminución relevante del peso corporal de un individuo debe llevar asociada un incremento de la frecuencia de registro de su peso, de forma que, por un lado, efectuemos un mejor seguimiento de su estado y, por otro, ajustemos la cantidad de producto administrado con mayor asiduidad, evitando así una sobredosificación que contribuiría a empeorar el estado del animal.

## Exámenes oftalmoscópicos

Se efectúan dilatados en el tiempo a menos que se espere un efecto específico sobre las estructuras y la función ocular, en cuyo caso estos exámenes deben ser más frecuentes.

## Exámenes electrocardiográficos

En términos generales, se efectúan antes y después de la administración y, salvo que se esperen efectos específicos sobre la función cardíaca, también suelen efectuarse con una frecuencia reducida.

Tienen capital importancia en los ensayos preliminares previos a los estudios regulatorios. El registro de arritmias o incremento del QTc puede justificar la limitación de las dosis en los ensayos posteriores, eliminando así riesgos de un deterioro excesivo del estado de los individuos.

## Registro de la presión arterial

Asociados a los registros electrocardiográficos, contribuyen a facilitar la comprensión del estado de los animales.

## Análisis de sangre

En general, comprenden un amplio abanico de parámetros relativos a la hematología, la coagulación y la bioquímica sanguínea.

Los análisis de sangre proporcionan datos muy relevantes sobre el estado de los individuos y por ello, es aconsejable efectuarlos para evaluar adecuadamente el estado de un animal en caso de duda. Sin embargo, en términos generales, la frecuencia de análisis debe ser reducida, ya que la extracción de sangre está limitada por consideraciones de tipo ético y fisiológico (la obtención de volúmenes de sangre que excedan las recomendaciones de organismos como FELASA puede, por un lado, contribuir al deterioro del estado del animal y, por otro, comprometer la fiabilidad de los resultados globales del ensayo).

## Análisis de orina

Igual que los análisis de sangre, su frecuencia es reducida ya que pueden comportar restricciones a la movilidad del animal (cuando éste debe ser alojado en una jaula de metabolismo) o riesgos en el procedimiento (cuando la orina se obtiene por cateterización de la vejiga urinaria).

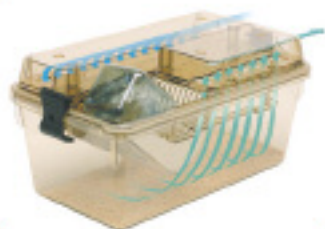
## Determinación de sangre oculta en heces

Determinación de gran utilidad en ensayos que alteran la mucosa del tracto gastrointestinal (antiinflamatorios no esteroideos) porque permite detectar las alteraciones en sus primeros estadios proporcionándonos así un mayor margen de maniobra para la toma de decisiones.





## Sistemas de enjaulado para investigación científica



Su colaborador para  
el óptimo alojamiento  
de sus animales

- EBECO**
- fiable y de confianza
  - orientado al cliente
  - innovador
  - competente



**E. BECKER & CO. GMBH**

Hermannstr. 6 • D-44579 Castrop Rauxel • Tel.: +49 (0) 23 05 / 97 30 40  
Fax: +49 (0) 23 05 / 97 30 444 • email: [info@ebeco.de](mailto:info@ebeco.de) • [www.ebeco-vth.de](http://www.ebeco-vth.de)

Representante en España: JOSÉ A. ALONSO

C/ Templeque 56 • 28024 MADRID • Tel/Fax: 917 112 553 • Móvil: 629 805 959 • email: [ja.alonsov@gmail.com](mailto:ja.alonsov@gmail.com)

# ze:TEC

## Reconoce la innovación real?



**ZebTEC:** el primer y único sistema con  
**sifón a nivel de pecera!**

- Pecerías realmente autolimpiables.
- Autoclavable.
- Condiciones Ambientales Constantes y Máxima Seguridad.
- Máxima Flexibilidad.

Pendiente  
de patentar



**BIOSIS S.L.**  
BIOMEDICAL SYSTEMS

Tecniplast S.p.a.  
Via 1° Maggio, 6 • 21020 Buguggiate - Va - Italy  
Tel. +39 0332 80 97 11 • Fax +39 0332 45 83 15  
[www.tecniplast.it](http://www.tecniplast.it) • E-mail: [tecnicom@tecniplast.it](mailto:tecnicom@tecniplast.it)



**TECNIPLAST**

INNOVATION THROUGH PASSION™



### Inspecciones veterinarias

La actuación y criterio del Veterinario responsable de bienestar animal, ayudado de los datos obtenidos en los procedimientos previamente descritos, es capital a la hora de establecer definitivamente el estado de los animales.

Al margen de la inspección veterinaria previa al inicio del tratamiento, que garantiza el adecuado estado sanitario de los animales, el Director de Estudio suele programar inspecciones veterinarias con antelación en función de los efectos esperados provocados por el producto de ensayo.

En el curso del tratamiento y de aparecer alteraciones de evolución progresiva, el Director de Estudio puede programar inspecciones en principio no contempladas.

En el caso de alteraciones de evolución aguda, que requieren una actuación inmediata, el Director de Estudio ha de solicitar rápidamente la intervención del veterinario.

Aparte de las ya mencionadas, el Veterinario debe efectuar las inspecciones que, por propia iniciativa, considere oportunas.

### **Secuencia de la información**

El personal del estabulario, en contacto diario con los animales, informará al Director de Estudio y al Responsable de Bienestar Animal de las alteraciones que se observen (comúnmente relativas a signos clínicos, consumo de dieta y peso corporal).

El Director de Estudio informará al Responsable de Bienestar Animal de las alteraciones registradas al evaluar los registros electrocardiográficos, los parámetros de analítica clínica, etc.

Es primordial que las comunicaciones al Director del Estudio y al Responsable de Bienestar Animal no se pospongan, de forma que puedan tomarse medidas con antelación suficiente y que el estado de los animales no se vea afectado más de lo estrictamente

necesario para la consecución de los objetivos del ensayo.

### **Procedimientos tras la comunicación**

El Responsable de Bienestar Animal efectuará una revisión de los animales aplicando el protocolo de supervisión (criterios de valoración y criterios de punto final), para efectuar una valoración conjunta con el Director de Estudio.

Esta decisión debería tener en cuenta tres tipos de criterio:

Criterio de gravedad: Un deterioro en exceso del estado físico de los animales conlleva su sacrificio por razones éticas, pero la detección temprana de las alteraciones mediante el control de los parámetros previamente descritos, antes de que revistan excesiva gravedad, permite adelantar decisiones que, en gran parte de los casos, evitan dicho sacrificio (reduciendo por ejemplo la dosis administrada o suspendiendo transitoriamente el tratamiento).

Criterio de temporalidad: La trascendencia de las alteraciones viene condicionada por el período del estudio en que aparecen. Así, un descenso acusado del consumo de dieta y del peso corporal al inicio del tratamiento, cuando cabe esperar que evolucionen a más, pueden obligar a tomar medidas que quizás carecen de sentido si este descenso se registra pocos días antes de concluir el período de administración, ya que en este caso la evolución de esta disminución está limitada por la próxima conclusión del tratamiento.

Criterio de resultados: Ocasionalmente, cuando se evalúa si el tratamiento debe ser interrumpido o si el animal ha de ser sacrificado, etc. y en las horas posteriores, debe ser llevado a cabo algún procedimiento del ensayo del que se derive información relevante (análisis clínicos, ECGs, etc.) cabe valorar la posibilidad de posponer la decisión hasta que dicho procedimiento haya sido efectuado.



**David Solanes Foz**

Grupo de Investigación (Peste Porcina Africana) CRESA

## Protocolo de supervisión y criterios en punto final en un modelo experimental para estudios en peste porcina africana utilizando cepas altamente virulentas

**P**ara poder establecer unos Protocolos de Supervisión correctos y aplicar unos Criterios de Punto Final adecuados al estudio, es imprescindible realizar un planteamiento básico inicial:

- 1.- Con qué especie vamos a trabajar (se utilizan numerosas especies animales en estudios experimentales) y por tanto, sobre qué especie se va a establecer el protocolo de supervisión.
- 2.- Qué sistemas fisiológicos del animal se pueden ver afectados por el agente patógeno que va a ser administrado y por tanto, qué debemos vigilar con especial atención en el protocolo de supervisión.
- 3.- A raíz de los dos primeros aspectos, proponer distintas variables, que serían los indicadores, fáciles de medir y de controlar. Este punto es muy importante.

Si queremos avanzar en este planteamiento debemos fijarnos en una especie concreta, como por ejemplo el cerdo (*Sus scrofa domestica*) para la que propondremos un protocolo de supervisión concreto en el caso de estar realizando un desafío con el Virus de la Peste Porcina Africana.

Atendiendo a nuestro esquema básico inicial, y teniendo en cuenta que ya hemos fijado la especie, de-

beremos establecer claramente los sistemas fisiológicos que probablemente se verán afectados por el procedimiento y por tanto, sobre los que tendremos que asignar unos indicadores concretos, claros y fáciles de determinar, que nos sirvan para poder valorar cada uno de los sistemas, y a su vez, la pérdida del nivel de bienestar para el animal.

**Los sistemas e indicadores serían los siguientes:**

### **APARATO DIGESTIVO**

- Diarrea
- Sangre en heces
- Prolapso rectal
- Constipación

### **APARATO RESPIRATORIO**

- Disnea
- Tos
- Estornudos
- Presencia de sangre en las cavidades nasales
- Ahogo

### **APARATO LOCOMOTOR**

- Postración
- Inflamación articular
- Cojera
- Parálisis

### **COMPORTAMIENTO**

- Pasividad



## DIETAS PARA ANIMALES DE LABORATORIO

Las dietas SDS existen desde hace más de 40 años, se desarrollaron junto a las exigencias de la investigación, y se adaptan plenamente a las necesidades de cada animal y cada usuario: SDS propone dietas estándar, y dietas "SOC", que vienen con un certificado de análisis sobre 40 parámetros diferentes por lote. Se formulan todas estas dietas según una formulación fija, siguiendo las exigencias marcadas por las Buenas Prácticas de Laboratorio.

El embalaje y los tratamientos de esterilización son variados, y responden a las necesidades de los usuarios: doble embalaje, al vacío, irradiación a bajas o altas dosis.

SDS tiene dos líneas distintas de producción: una línea completamente vegetariana, y una línea que puede contener elementos orgánicos. Esto permite evitar todo riesgo de contaminación cruzada.

Además de estas dos líneas de producción, SDS cuenta con una unidad distinta, llamada el "pequeño SDS", donde se fabrican las dietas especiales: incorporación en el alimento de moléculas de investigación, fabricación de dietas a medida, en la cual colaboran nutricionistas profesionales.



**Alimentos**  
expandidos, en pellets,  
en polvo, alimentos  
especiales.



**Golosinas**  
y premios para todo  
tipo de animales.



**Lechos**  
vegetales, de álamo, de  
celulosa, de papel.



**Enriquecimiento**  
ambiental para todo  
tipo de animales.

[www.sdsdiets.com](http://www.sdsdiets.com)

the essential resource for quality research diets

SDS – Dietex France  
75 rue du Général Leclerc  
95210 SAINT GRATIEN – France  
Tel: +33 (0)1 30 10 94 94  
Fax: +33 (0)1 30 10 94 99  
Email: [france@sdsdiets.com](mailto:france@sdsdiets.com)





# Artículos

- Nerviosismo excesivo
- Apatía
- Vocalizaciones no provocadas

Una vez definidas todas las variables que consideramos relevantes, tenemos que definir cómo vamos a cuantificarlas para poder establecer los Criterios de Punto Final.

Una manera sencilla, y a la vez completa, es elaborar una ficha en la que se recoge toda la información del procedimiento. En ella se especifica claramente:

- Información básica del usuario: nombre, grupo de trabajo y proyecto.
- Información básica del procedimiento: fecha y número otorgado por el Organismo Oficial Competente.

A continuación, se identifica a cada animal indicando su ubicación (corral), el grupo de estudio y las siguientes variables:

- Temperatura
- Muestras obtenidas
- Observaciones clínicas (puntuando de 0 a 3):
  - Condición corporal
  - Comportamiento
  - Aparato Digestivo
  - Aparato Respiratorio
- Cianosis (puntuando de 0 a 3):
  - Orejas
  - Extremidades
  - Otros

Para valorar estos parámetros clínicos de una manera sencilla hemos diseñado, para este procedimiento concreto y en base a nuestra experiencia, una escala de severidad y unos criterios de punto final que se encuentran en la misma ficha.

Así, puntuamos la condición corporal, el comportamiento y los síntomas digestivos y respiratorios entre 0 y 3 en base a las siguientes tablas:

| Aparato Locomotor |  |
|-------------------|--|
| Puntos            | Síntomas   |
| 0                 | Nada aparente, actividad motora normal                                   |
| 1                 | Ligera inflamación articular con ligera cojera                           |
| 2                 | Inflamación articular evidente con cojera importante. Postración parcial |
| 3                 | Parálisis, postración total  |

| Comportamiento |                                       |
|----------------|---------------------------------------|
| Puntos         | Síntomas                              |
| 0              | Activo, alerta, juega                 |
| 1              | Triste, poco activo                   |
| 2              | Depresión ligera, se mantiene alerta  |
| 3              | Fuerte depresión, inmóvil, postración |

| Síntomas Digestivos |   |
|---------------------|---|
| Puntos              | Síntomas                                      |
| 0                   | Tercio posterior limpio                       |
| 1                   | Año sucio                                     |
| 2                   | Tercio posterior manchado                     |
| 3                   | Tercio posterior manchado con moco y/o sangre |

| Síntomas Respiratorios |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| Puntos                 | Síntomas                       |
| 0                      | Nada aparente                  |
| 1                      | Disnea ligera                  |
| 2                      | Disnea evidente                |
| 3                      | Jadeo, respiración dificultosa |

| Síntomas en piel |   |
|------------------|---|
| Puntos           | Síntomas                                  |
| 0                | Nada aparente                             |
| 1                | Ligera cianosis                           |
| 2                | Cianosis evidente en puntas de orejas     |
| 3                | Cianosis marcada en orejas y extremidades |

**Cuando en la valoración se puntúa más de un parámetro clínico con un 3, todos los 3 se convierten automáticamente en 4.**





Una vez realizada la valoración, será necesario aplicar los criterios de punto final, tanto cuantitativos como cualitativos. En nuestro caso, los hemos establecido de la siguiente manera:

**Criterios de punto final cuantitativos:**

De 0 a 4 puntos: Normalidad, no actuación

De 5 a 8 puntos: Tratamiento antitérmico, antiinflamatorio y/o antibiótico

De 9 a 20: Eutanasia

**Criterios de punto final cualitativos:**

Se será eutanasiado de inmediato todo animal que presente postración invalidante

Se será eutanasiado de inmediato todo animal que presente un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda

Se será eutanasiado de inmediato todo animal que presente un cuadro de hemorragia rectal profusa

Como conclusión, hacer hincapié en que cuando queremos supervisar el bienestar animal, no debemos limitarnos a utilizar procedimientos “generales”, sin analizar toda la información que nos van a aportar al respecto y cuál es la relevancia de esta información para el protocolo experimental en cuestión.

Si bien los primeros protocolos de supervisión como los de **Morton y Griffiths (Vet. Rec. 116:431- 436, 1985)** han sido una herramienta muy útil para el Bienestar Animal, no podemos sustentarnos sólo con lo establecido, sino que tenemos que ir más lejos, estableciendo nuestro propio protocolo, que, sin duda, será el que mejor se adapte a nuestro procedimiento y el que mejor nos indique cuál es el bienestar de nuestros animales.

Este protocolo de supervisión no hubiese sido posible sin la enorme implicación en la mejora continua del bienestar de los animales tanto por parte del Grupo de Investigación en Peste Porcina Africana como por parte del Equipo Técnico de soporte del Estabulario del CRESA . Para todos ellos mi reconocimiento y por supuesto mi agradecimiento más sincero.



**ISOQUIMEN S L**

Laboratory Animal Breeder and Supplier Centre  
 PO BOX 13246 · 08080 Barcelona · Spain  
 e-mail: customerservices@isoquimen.eu

**Isoquimen provides research models as support for the biomedical research:**

- ✓ Beagle Dogs: clean conventional animals from non-vaccinated breeders
- ✓ European Laboratory Cats: specific patogen free barrier breed animals
- ✓ New Zealand White Rabbits: minimum disease level colony, closed since 1994

**We also supply Bioproducts, tailored Experimental Services & Procedures**

**ISOQUIMEN INDIA PVT. LTD.**





# Ética y Legislación

Jesús Martínez Palacio

## Primer Ensayo Clínico con Células Madre

*No hace mucho tiempo, dos o tres años a lo sumo, me vi implicado, como colaborador de la Asociación Nacional para la Defensa de los Animales ANDA-EURODGROUP for Animal Welfare, en un triste suceso con unos chimpancés en los que se estaba experimentando la reparación de lesiones medulares.*

*Tan triste suceso tiene hoy un pequeño rayo de luz. Quisiera pensar que el sufrimiento de algunos animales va a contribuir a la mejora de la salud de muchas personas.*

*En este sentido recogemos la noticia publicada en El País, por MALEN RUIZ DE ELVIRA el pasado 11/10/2010.*

**Y**a se ha seleccionado un paciente para iniciar el primer ensayo clínico del mundo con células madre embrionarias, ha informado la empresa estadounidense Geron, fabricante de las células. El ensayo, de fase I, se dirige a probar la seguridad y, secundariamente, la eficacia de un tratamiento para recuperar la movilidad en parapléjicos recientes.

El paciente es una persona cuya identidad no se ha revelado, que ha sufrido graves daños en la médula espinal y está en el hospital privado Shepherd Center de Atlanta (Estado de Georgia, EE.UU.). Para poder recibir el tratamiento -una única inyección de células precursoras de un tipo de células nerviosas, derivadas de células madre embrionarias- el accidente medular tiene que haberse producido menos de 14 días antes de recibir la inyección.

En total, van a participar en el ensayo 10 pacientes en siete hospitales, de los cuáles sólo uno, el Northwestern Medicine de Chicago, había anunciado su participación hasta ahora, aunque no ha sido el primero que ha enrolado pacientes.

"Estamos contentos de que nuestros pacientes participen en esta emocionante investigación", ha declarado Donald Peck Leslie, director médico de Shepherd Center. "Nuestro personal médico evaluará el progreso de los pacientes como parte de este estudio. Deseamos participar en ensayos clínicos que puedan ayudar a los que sufren daños en la médula espinal".

"El inicio del ensayo clínico es un hito en el campo de las terapias basadas en células madre embrionarias", dice Thomas B. Okarma, presidente de Geron. "Cuando empezamos a trabajar con estas células en 1999, muchos predijeron que pasarían décadas antes de que se pudiera aprobar una terapia para realizar ensayos clínicos. Este logro resulta de una extensa investigación y desarrollo, y una sucesión de pasos innovadores para poder producir los bancos de células madre, la fabricación a gran escala de los productos celulares diferenciados y los estudios preclínicos *in vitro* y en modelos animales de daños a la médula espinal, lo que ha llevado a que el regulador estadounidense FDA autorice el ensayo clínico".

Mientras hay muchos ensayos ya en marcha de uso terapéutico de células madre obtenidas de tejidos de adultos, no había ninguna aplicación práctica para las de origen embrionario.

La empresa Geron lleva años colaborando con la Universidad de Wisconsin, donde James Thompson aisló por primera vez las células embrionarias humanas en 1998, y ha logrado derivar de éstas hasta siete tipos de células funcionales de órganos como el sistema nervioso, el páncreas, el corazón y los huesos. Todos los procesos están protegidos por patentes y la polémica en Estados Unidos sobre la prohibición de utilizar fondos públicos para investigación en células madre no les afecta, ya que su actividad la realizan con fondos privados.





# Panlab

Technology for Bioresearch

Una empresa

## Más de 10.000 instalaciones. 40 años de experiencia



### Un nombre. Allentown.

Durante cuatro décadas, la completa línea de alojamientos para animales de experimentación y la tecnología en flujo de aire de Allentown han proporcionado soluciones singulares y poco corrientes a los retos comunes compartidos por las comunidades de investigadores europeos y del resto del mundo.

Las precursoras y pioneras soluciones patentadas, así como los productos de Allentown han ayudado a nuestros partners europeos a aumentar significativamente la calidad de sus investigaciones, fijando los estándares de la innovación tecnológica y de la calidad avalada en más de 10.000 instalaciones alrededor del globo.

Somos conscientes de los retos a los que os enfrentáis y a los que seguimos respondiendo con soluciones de alcance mundial y con una inigualable atención al cliente. **Porque, cuando de alojamiento para animal de investigación se trata, un nombre marca un mundo de diferencia. Allentown.**



Allentown Caging Equipment Co., Inc.

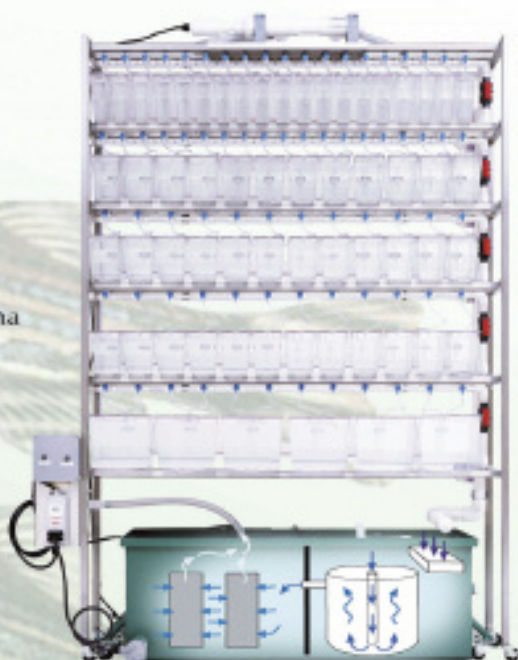


*pionera para productos punteros*

## **ALLENTOWN -AQUANEERING** **Zebrafish & Xenopus**

Allentown Caging Equipment y Aquaneering han formado un equipo para ofrecer el más apurado sistema de almacenamiento acuático para la investigación de sistema acuáticos.

Los sistemas de alojamiento acuático de Aquaneering se caracterizan por su proceso de filtraje de cuatro fases, que incluye el más eficiente bio-filtro de lecho fluidizado, proporcionando aproximadamente 5 veces mayor conversión biológica de los residuos, con una muy alta calidad del agua y con valores de amoníaco no detectables. El sistema no necesita prácticamente mantenimiento.



**datesand** 



**Nuevo Dispensador de lechos**, para reducir alergias y mejorar el trabajo de quien está en el Estabulario. Dispensa a la vez 2 jaulas y se carga el lecho por la parte inferior, optimizando el consumo de viruta.

**SMC**



Nuestros Lavaracks de SMC, de sencilla estructura y manejo, con sus brazos rotatorios permiten un total lavado de todos los materiales de Estabulario. Permiten el ahorro y reciclado del agua.

Diseñamos los lavaracks para que se acoplen al tamaño de la habitación y tenemos Servicio Técnico especializado en Panlab, s.l.

 **Panlab, s.l.**  
Technology for Bioresearch

Tel: + 34 934 190 709  
mg@panlab-sl.com  
www.panlab.com





## Es necesaria la experimentación con animales? El compromiso ético en la investigación biomédica

*Muchas veces nos han realizado esta pregunta a los que nos dedicamos a esta faceta profesional. Sucesos tan espeluznantes como el que se recogía en la noticia publicada este octubre pasado (ABC 01/10/2010) demuestran una increíble falta de ética en algunos investigadores y la positiva evolución que supone el uso de animales de laboratorio en la investigación.*

*Recogemos aquí las declaraciones de Hillary Clinton al respecto. Sin más comentarios.*

La Secretaria de Estado de EE.UU., Hillary Clinton, ha pedido disculpas este viernes a Guatemala por los experimentos en los que se infectaron intencionadamente a personas de ese país con sífilis y gonorrea entre 1946 y 1948. Asimismo, ha anunciado la apertura de una investigación sobre el asunto. En un comunicado conjunto con la Secretaria de Salud, Kathleen Sebelius, Clinton califica de «antiético» el estudio estadounidense de inoculación de enfermedades de transmisión sexual desarrollado en Guatemala durante el Gobierno de Juan José Arévalo Bermejo (1945-1951).

«Lamentamos profundamente que ésto haya sucedido y ofrecemos nuestras disculpas a todas las personas que resultaron afectadas por esas abominables prácticas de investigación», explica el texto.

El presidente guatemalteco, Álvaro Colom, ha calificado los experimentos de «espeluznantes» y de «crímenes de la humanidad». El gobernante asegura que se llevará a cabo una «profunda investigación» de los hechos, que afectaron a más de 1.500 guatemaltecos, y ha adelantado que su país estudia presentar una denuncia para exigir un resarcimiento. Colom ha reconocido, además, la «hidalguía» de la Casa Blanca al pedir perdón. Dijo también que es consciente de que esos experimentos «no forman parte de una política del actual gobierno» de los Estados Unidos.

### Sin tratamiento

Los experimentos, liderados por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos en la administración de Harry S. Truman (1945-1953), estudiaban el desarrollo de las enfermedades en periodos prolongados de tiempo, sin

ofrecer tratamiento alguno a los infectados. Las prácticas han salido a la luz gracias a un estudio de Wellesley Susan Reverby, investigadora de la Universidad, que afirma que infectaron a 696 personas, muchas de ellas pacientes internados en instituciones para enfermos mentales.

Según la investigadora, que no pudo determinar si los pacientes fueron curados o tratados más adelante, estas personas fueron infectadas mediante visitas de prostitutas que tenían la enfermedad y a muchas de ellas, se les alentó a que contagiaran a otras. Clinton y Sebelius se han mostrado «indignadas de que tal investigación reprochable haya ocurrido bajo el pretexto de la salud pública» y aseguran que «no representa los valores» de Estados Unidos ni su «gran respeto hacia el pueblo de Guatemala».

«El estudio es un triste recordatorio de que las garantías adecuadas para la investigación en seres humanos no existían hace medio siglo», afirma el comunicado. En la actualidad, añade, EE.UU. mantiene el «inquebrantable compromiso» de «garantizar que todos los estudios médicos en seres humanos cumplan con las rigurosas normas legales y éticas» del país e internacionales.

«A medida que avanzamos para comprender mejor este atroz suceso, reiteramos la importancia de nuestra relación con Guatemala y nuestro respeto por el pueblo guatemalteco, así como nuestro compromiso con las normas éticas más exigentes en la investigación médica», concluye el comunicado. De acuerdo con el estudio de Reverby, los experimentos trataban de determinar si la penicilina podía prevenir, y no sólo curar, una infección de sífilis.





## ¿Y tú qué Opinas?

**ESTA SECCIÓN TIENE COMO OBJETIVO DESCRIBIR CASOS CLÍNICOS O PRÁCTICOS "INTERACTUANDO" CON EL LECTOR.**

**TODOS LOS SOCIOS ESTÁN INVITADOS A PARTICIPAR APORTANDO SUS CASOS**

**CONTACTO: JOSÉ LUIS MARTÍN BARRASA; [jimbarrasa@gmail.com](mailto:jimbarrasa@gmail.com)**

**Miguel Ángel García Bello** *Unidad de Investigación Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín*

# *La comparación de medias aplicadas a días de supervivencia... ¿Es adecuado el diseño estadístico?*

Un grupo de investigadores, que trabaja en resistencia frente a antimicrobianos en cepas Gram negativas, ha descubierto un nuevo antibiótico de la familia de los aminoglicósidos.

Así que, a 60 ratas de cepa Wistar, machos, con un peso comprendido entre los 200 – 220 grs., estatus microbiológico convencional y estabuladas bajo barrera, se les ha inyectado un inóculo de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a  $\beta$ -lactámicos por vía intraperitoneal. Se conformaron dos grupos de tratamiento: al primero se le aplicó Amoxicilina y al segundo Amoxicilina + un nuevo aminoglicósido, en estudio. Se realizó un seguimiento durante 30 días.

La hipótesis esperada es que al añadir el aminoglicósido se incrementaría la supervivencia de las ratas.

A la hora de realizar el análisis estadístico, el investigador cuantificó los días de supervivencia de cada animal y comparó los grupos por medio de una T de Student con contraste unilateral.

**¿Y tú qué Opinas?**

**¿Estás de acuerdo con la técnica estadística empleada?**

**En caso negativo, ¿qué alternativa propones?**





## SOLUCIÓN:

El investigador acertó al realizar un contraste unilaterial, ya que su hipótesis espera los efectos en una sola dirección: añadir el nuevo aminoglicósido incrementa la supervivencia.

Sin embargo, cuando comparamos días de supervivencia los datos suelen estar censurados por la derecha (muchas ratas siguen vivas al finalizar el experimento), por lo que las distribuciones resultantes suelen ser asimétricas negativas. En estos casos, el valor de significación de la T de Student no resulta fiable. Resulta más correcto emplear el análisis de supervivencia, ya que por un lado esta técnica no

sufre ante la ausencia de normalidad y, por otro, nos aporta información acerca de la probabilidad de supervivencia a lo largo del estudio. La técnica de Kaplan-Meier resultaría suficiente para este estudio, con la prueba de log-rango para comparar entre ambos grupos. El tamaño muestral a emplear debe ajustarse a la intensidad que esperamos que tenga el añadir el nuevo fármaco.

## Bibliografía

- Kleinbaum, D.G & Klein, M. Survival Analysis: A Self-Learning Text (Statistics for Biology and Health). 2005; Springer-Verlag, New York, Inc

**Fernando J Benavides** *University of Texas (Estados Unidos)*

# Ratonas BALB/c ¿Muy prolíficas?

En un animalario convencional mantienen las cepas consanguíneas BALB/c y FVB/N en un mismo cuarto. Unos investigadores que trabajan en la producción de anticuerpos monoclonales están sorprendidos porque los hibridomas no se producen como era habitual en los ratones BALB/c. Los registros de cría muestran que, desde hace unos meses, las hembras BALB/c empezaron a tener un promedio de 9 crías por camada.

¿Y tú qué opinas?

¿Cuál es tu sospecha?

¿Qué medidas tomarías para diagnosticar el problema?

¿Qué medidas tomarías para resolver el problema?

## SOLUCIÓN:

Como es fácil comprobar, en base a los parámetros

reproductivos de ambas cepas, el nº de crías por camada de una cepa y otra es bastante diferente. Para BALB/c se estima una media de 4-5 crías/camada, mientras que FVB/N es considerada como una cepa excepcionalmente fértil, con una media de 8-10 crías /camada.

Sabemos también que ambas cepas son albinas, y que ambas estaban en la misma habitación.

A la vista de los hechos y estos datos, sugiero que podría tratarse de un error en el etiquetado de las cubetas durante las tareas de limpieza y cambio de las mismas, de tal forma que lo que se está considerando como ratones BALB/c, en realidad sean FVB/N, o bien la posibilidad de una cruce accidental (contaminación genética) entre las dos cepas, lo que generaría animales de fondo mezclado FVB con BALB/c.

Otro posible error, aunque más remoto si partimos del presupuesto de que en los animalarios se trabaja sobre las bases de las buenas prácticas, es que algún animal haya caído al suelo y el operario lo haya vuelto a colocar en cubetas equivocadas.





## ¿Y tú qué Opinas?

Para diagnosticar el problema sería necesario un control genético de los padres y crías, para confirmar el genotipo esperado.

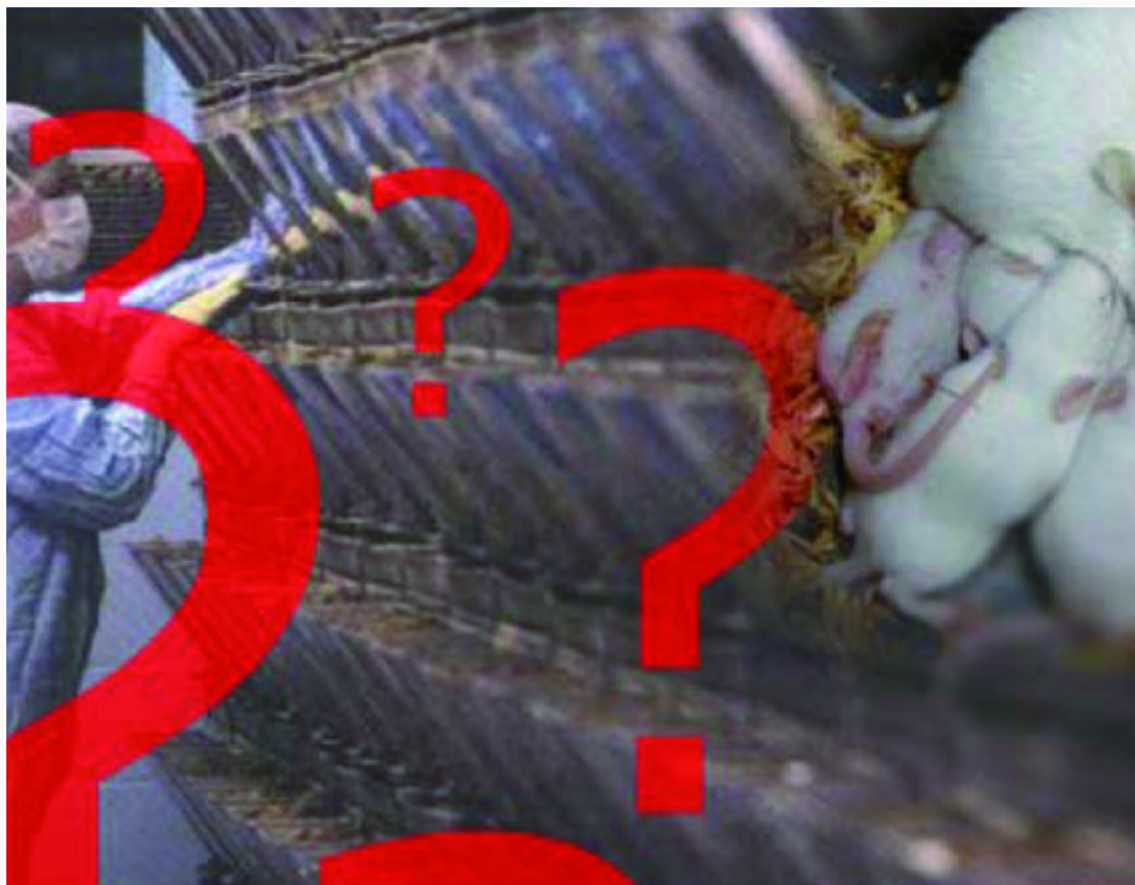
De confirmarse nuestras sospechas, lo que habría que hacer es sacrificar esos animales nacidos (para evitar riesgos) y comenzar a expandir una colonia nueva a partir de progenitores de calidad contrastada.

Lo siguiente sería intentar que dos cepas diferentes, con el mismo color de capa no estuvieran juntas en la misma habitación. Si no puede ser así, al menos evitar que no estén en el mismo rack.

También es imprescindible concienciar al personal que trabaja directamente con los animales (cuidadores, técnicos, personal de limpieza, etc.) de la impor-

tancia vital de su trabajo y de las repercusiones que puede ocasionar a nivel de resultados de investigación, económicos, etc. un despiste de este tipo. Las tareas repetitivas y mecánicas, como por ejemplo los cambios de cubetas, pueden dar lugar a estos problemas si no se tiene especial cuidado y se es consciente de lo que se está realizando en cada momento.

Otra medida, para detectar posibles errores, es hacer controles genéticos al azar, a un nº determinado de animales de nuestra colonia cada cierto tiempo. A ser posible animales pertenecientes a las últimas generaciones nacidas en nuestro animalario. De este modo podemos tener un control periódico de la identidad de nuestras cepas.



Cuando la trazabilidad es una necesidad **SOURALIT** es su garantía

# SOURALIT

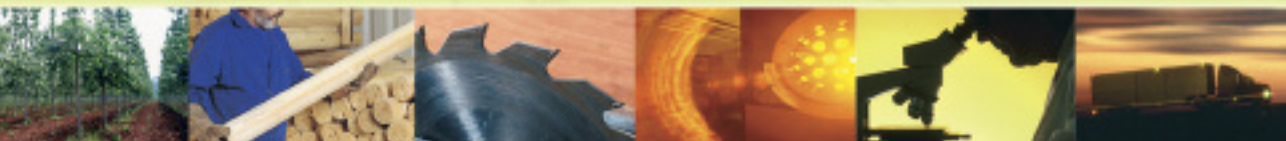
Madera no resinosa

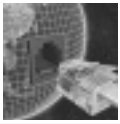
Mínima presencia de polvo

Gran capacidad de absorción

Presentaciones irradiadas envasadas al vacío

Análisis microbiológicos y físico-químicos de los lotes entregados





Isabel Clara Rollán

## Comentarios sobre la web “Journal of visualized experiments”

(<http://www.jove.com/>)

La web “Journal of Visualized Experiments” (<http://www.jove.com/>; **JOVE** en adelante) constituye un portal dedicado a la difusión de vídeos científicos. Cuenta con el reconocimiento de la Biblioteca Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. Los artículos publicados en **JOVE** están indexados tanto en MEDLINE como en PubMed.

Se trata de un servicio creado por y para la comunidad científica. En definitiva, una especie de “YouTube” para la ciencia.



Existen dos formatos distintos de publicaciones:

- 1.-**Video-articles**: que son demostraciones visuales de procedimientos experimentales llevados a cabo en los laboratorios.
- 2.-**Video-reviews**: en los que un científico de reconocido prestigio (invitado por **JOVE**),

aporta una visión de conjunto sobre un tema en concreto.

Cuando hablamos de investigación en cualquiera de las ramas de las Ciencias de la Vida, tenemos que ser conscientes de que los protocolos son a menudo complicados y los puntos más críticos suelen residir en los pequeños detalles. Estos detalles tan importantes, se detectan en los ensayos de prueba y error de los experimentadores. Normalmente se camuflan, aunque no intencionadamente, a la hora de plasmar los resultados en una publicación escrita. En investigación, hay aspectos que quizás se presuponen y que a la hora de la verdad, son claves para obtener el éxito en una experiencia. Cuando un protocolo no funciona, la razón probablemente está en esos pequeños detalles. Hay información que no se transmite, o bien porque parece trivial, o bien, porque se presupone.

El revolucionario concepto de publicación propuesto por **JOVE**, se basa en las demostraciones visuales. Cada artículo desgana el procedimiento experimental, seguido paso a paso. Aporta mucha más información de la que podemos obtener en un protocolo meramente escrito. Cada artículo viene complementado con una descripción del material utilizado y una somera discusión por parte de los expertos, previendo problemas técnicos o aportando posibles modificaciones.





Por tanto, la visualización, claramente facilita la comprensión y la reproducibilidad de una técnica experimental; ambos, aspectos muy valorados. Si muchos investigadores hubieran dispuesto en su día de esta información visual, sin duda habrían ahorrado mucho en recursos, tiempo y esfuerzo.

Las publicaciones en **Jove** son análogas, en cuanto a cuerpo o estructura, a las publicaciones escritas. Contienen:

- Una “Introducción”, donde explican brevemente a qué nos vamos a enfrentar.
- El apartado “Procedimiento Técnico”, que incluye una demostración paso a paso del experimento, incluyendo una muestra de los equipos y reactivos utilizados.
- Otro apartado con los “Resultados Representativos”, que incluye también la interpretación de los resultados que podemos obtener con el método descrito.
- La “Discusión”, que incluye a su vez un resumen con las posibles aplicaciones, dificultades y modificaciones.
- Como es habitual, un apartado “Agradecimientos”, donde se reconoce la aportación técnica de alguien en concreto, o el apoyo de la institución que financia la publicación.

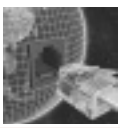
El equipo editorial lo componen un total de 22 científicos; todos ellos profesionales del área de la biomedicina. Algunos son

profesores de universidad, otros directores de un centro de investigación, y otros investigadores en centros públicos o privados. Los centros donde desarrollan su actividad profesional, son instituciones de renombre; entre ellas destacan: Harvard (en Massachusetts, EE.UU.), Princeton (Nueva Jersey, EE.UU.), o el NIH (*National Institutes of Health*, también en EE.UU.). El equipo editorial lo constituyen fundamentalmente, personas que desarrollan su labor profesional en los Estados Unidos, aunque también hay europeos.

Los datos y cifras reflejadas en la *web*, dan cierta idea del tráfico que se genera en el portal:

- Total de números publicados: 43.
- Número de artículos publicados: más de 500.
- Áreas científicas representadas: Neurociencias, Biología Celular, Biología del Desarrollo, Inmunología, Bioingeniería, Microbiología, Biología Vegetal, Medicina y Psicología. Hasta ahora, las aportaciones han sido fundamentalmente, de científicos de universidades americanas (*Harvard, MIT, Stanford, Yale, Berkeley* y





# Páginas Web

Columbia), pero cada vez son más las instituciones de fuera de los Estados Unidos que participan con sus contribuciones.

- Número de visitas en la web: unos 70.000 visitantes diferentes cada mes; en su mayoría, científicos y estudiantes.

Entre las instituciones suscritas, figuran universidades y centros de investigación de todos los rincones del planeta (desde las más conocidas a las más modestas).

La creación de este portal fue una idea de *Moshe Pritsker*, ex investigador de *Harvard*, que se materializó en octubre del 2006. El *Dr. Pritsker* lo define como una "revista de investigación *online* que emplea la visualización para aumentar la reproducibilidad y transparencia en las ciencias biológicas". El portal, ha ido tomando relevancia a lo largo de los años. Esto lo acreditan comentarios de revistas especializadas, como *Nature*, *The Scientist*, o *Journal of Life Sciences*, entre otras.

**JOVE** se creó con la clara idea de que sirviera de ayuda a los experimentadores, entendiéndolo como una vía para el intercambio de información, que debe transferirse de la manera más rápida posible.

Por otro lado, utilizar estos nuevos canales tiene su lógica, ya que si cada vez utilizamos más estas vías para relacionarnos socialmente, ¿por qué no trasladarlo también al ámbito laboral? Quizás, en la investigación moderna, el paso del papel a las redes sea sólo cuestión de tiempo. En este sentido, **JOVE** abre una nueva ventana en la publicación científica, al promover la divulgación de experimentos en formato visual, y superando las limitaciones que impone la tradicional y estática publicación escrita.

En **JOVE** no sólo tienen cabida los científicos o estudiantes, sino también curiosos (háblese del pú-

blico en general) con interés por descubrir aspectos sobre ciencia.

En dicho portal, podemos encontrar publicaciones tan diversas como variopintas (pero que en todo momento han sufrido la criba de un grupo de revisores). Las publicaciones abordan desde el cultivo de larvas de *zebrafish*, hasta procedimientos para el tratamiento de tumores, o desde cómo se predice la efectividad de un modelo matemático, hasta el estudio de la agresión en la mosca *Drosophila*. Incluye trabajos sobre malaria, o sobre las etapas de una operación a corazón abierto. Estos procedimientos están al alcance de cualquier persona; a tan sólo un doble *click*.

Son muchas las especies objeto de las publicaciones: desde invertebrados (como la mosca o el mosquito), hasta vertebrados utilizados tradicionalmente en investigación, como: *Xenopus*, roedores, pollos, cerdos, ovejas, primates, e incluso humanos. Difícilmente, alguien podrá quedar impasible ante tanta información.

**JOVE** pasó de ser en sus orígenes una web de acceso gratuito, a recaudar una cuota a los suscriptores. La razón es bien sencilla y es que de otra forma, no se pueden sufragar los costes. Hay un portal o espacio virtual que mantener (con lo que eso supone), un equipo que dedica todo su tiempo a la gestión y edición de las publicaciones, un grupo de revisores externos (a parte de los internos) que contrastan la profesionalidad de los procedimientos. El acceso gratuito sería lo ideal, pero es imposible mantener el proyecto de esta manera.

Actualmente, hay instituciones que contratan suscripciones que van desde los 1.000 \$ anuales (para las universidades más modestas) hasta los 2.400 \$ anuales (para las instituciones con más recursos). Por otro lado, hay suscripciones anuales in-





dividuales por valor de 299 \$. También existe una suscripción gratuita por un día, que te ayudará a valorar si merece o no la pena para el desarrollo de tu trabajo diario. Sin duda, al menos hay que plantearse. No obstante, algunos de los artículos, son de acceso libre.

Hoy en día cuentan con un total de 140 instituciones suscritas. Tienen suscriptores en Europa, Asia y fundamentalmente, en Norte América. En cuanto a las instituciones españolas, encontramos a la Universidad de Granada, la Universidad Pablo de Olavide (en Sevilla) o el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Otra modalidad de contribución es la de los patrocinadores, cuya aportación hace posible que el acceso a determinados artículos sea libre. Hoy en día cuentan con un total de 415 entidades inscritas, entre compañías del ámbito privado e instituciones del sector público.

Actualmente, en ciencia, muchos aspectos están cambiando, pero tiempo atrás, un investigador no tenía por qué dominar las técnicas concernientes a la producción de videos. Era un valor añadido, pero no esencial. En **JOVE**, existe la posibilidad de que sea el propio investigador el que grabe y maquete el producto visual. Si por el contrario, la experiencia en este sentido es nula, **JOVE** pone a disposición del investigador su propio equipo de videógrafos y periodistas, que se encargarán de plasmar en imágenes el trabajo de los científicos.

**JOVE** dispone de un equipo de corresponsales en diversos países (Canadá, Reino Unido, Alemania, Israel, Suiza, Australia y Japón); por tanto, si trabajamos en un laboratorio en Europa y precisamos contratarlos, por el mismo "módico precio" que nuestros análogos americanos, podemos conseguirlo.

Las tasas que actualmente cobran, por cada artículo, son:

- 2.400 \$, si se requiere la ayuda del personal de



**Dos miembros del equipo del portal *JOVE*, durante la grabación de un video en un centro de investigación en EE.UU. (Foto: Archivo Particular / *JOVE*)**

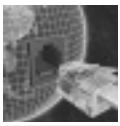
#### ***JOVE*.**

- 850 \$, si es el propio laboratorio el encargado de editarlo.
- 3.500 \$, si además de haber sido elaborado por **JOVE**, se facilita el acceso libre a los visitantes de la web.
- 2.000 \$, si es de elaboración propia y se quiere publicar en abierto.

Actualmente, el portal cuelga un promedio de tres videos a la semana. Todos ellos sufren una concienzuda revisión por parte del equipo de expertos, que velan por la calidad científica de las publicaciones. Cada trabajo puede sufrir un proceso de tres a cuatro revisiones.

Un aspecto muy interesante es que dentro del grupo de expertos, hay tantos asesores en salud y bienestar animal, como expertos en otras áreas de la biomedicina. Este grupo de expertos desarrollan su actividad laboral tanto en el ámbito público como en el privado.

Esto da una idea del claro compromiso de **JOVE**, que considera vital velar por el bienestar del animal de experimentación. Muchas revistas especializadas, se preocupan más de la calidad científica del estudio que de requerir de manera explícita la autorización de un Comité de Ética; como si eso no implicara también la calidad de un estudio.



# Páginas Web

Entre los aspectos más positivos de la web podemos destacar que:

- Es una herramienta única y muy útil para investigadores principales, post-docs, doctorandos y estudiantes del campo de la biomedicina.
- No hay necesidad de suscribirse para recibir notificaciones o novedades por mail. Tal sólo hay que registrarse.
- Algunos artículos son de acceso libre (y esto depende, en gran parte, del apoyo de patrocinadores y de los propios autores).
- Supone, en gran medida, un ahorro de tiempo, dinero y también frustraciones. Tener que poner una técnica a punto en nuestro laboratorio siempre será más fácil si disponemos de recursos visuales de este tipo.
- Sin duda, incrementa la eficiencia en la investigación y en la enseñanza de las ciencias biológicas. Analizando bien la situación, cumpliría a la perfección con el principio de las 3Rs; en la búsqueda de métodos alternativos, tornando innecesario el empleo de un mayor número de animales, etcétera.
- Constituye una forma de publicación totalmente revolucionaria.

Para comprobar los beneficios que **JOVE** reporta, no hay más que echar un vistazo a los testimonios que aparecen publicados en la web (<http://www.jove.com/index/Testimonials.stp>).

En contra, cabe señalar, que hay determinados procedimientos que no se aprecian con mucha claridad (véase un ejemplo de cirugía cardiovascular en ratón, en el que casi es imposible advertir qué vaso se está abordando). Aún así, confesar que siempre sirve de ayuda.

**JOVE** no es el único espacio web que persigue esos objetivos. Un portal similar lo constituye **Sci-vee** (<http://www.scivee.tv/>), que bajo el logotipo "Making Science Visible", está enfocado en dos tipos diferentes de productos. Por un lado, los *pubcast*, que son videos de investigadores hablando sobre sus propios estudios divulgados en publicaciones científicas, y por otro, videos de experimentos. Por ahora tienen cerca de tres mil videos y un promedio de doscientos cincuenta mil usuarios al mes. Está claro que el futuro de las comunicaciones científicas, va en esta dirección; es "la era moderna de la ciencia".

Estas iniciativas no son algo aislado. Hay revistas especializadas que permiten a los científicos enviar videos como suplemento al apartado de materiales y métodos de sus artículos. Es el caso de *Nature Protocols*, que publica en sus artículos, películas a modo de información suplementaria.

Por otro lado, **OpenWetWare** ([http://openwetware.org/wiki/Main\\_Page](http://openwetware.org/wiki/Main_Page)), un portal sobre biología que permite a los participantes añadir y editar contenidos, tiene una sección dedicada a protocolos que alienta a la inclusión de videos (aunque de momento la propuesta no ha tenido mucha participación).

Sólo cabe esperar que la previsible multiplicación de este tipo de iniciativas en el mundo virtual, también se dé en español...

El equipo de **JOVE** invita a los visitantes a participar activamente, alzando sus propuestas y sugerencias al equipo editorial. De este modo, contribuyen a que **JOVE** siga siendo lo que es, un instrumento novedoso para el avance en la comunicación científica.



Una solución global para el equipamiento en Animalarios,  
Centros I+D, Salas Estériles / Blancas

Uestuario Técnico  
Lavandería Clase 100  
Alfombras Control Acceso  
Teléfono Sala Blanca  
Aspiradores filtro ULPA  
Productos Ultralimpieza  
Desinfectantes  
Desinfectador de manos  
Detergentes para Jaulas  
Sillas



Mobiliario: Mesas, Fregaderos,  
Estanterías, Carros, Armarios...  
Autoclaves de Vapor  
Lauadoras material de vidrio





## Seguridad en 5 minutos

# Las enfermedades que afectan al trabajador moderno

Muchos solemos pensar, que las personas que pasan la mayor parte de la jornada laboral frente a un ordenador o trabajando desde la comodidad de una oficina, no estamos expuestos a casi ningún riesgo laboral. Especialmente en contraposición al personal que pasa su jornada dentro del animalario.

Sin embargo, como más adelante veremos en este artículo tomado de Prevención Integral y Muy PYMES, los hábitos y costumbres del trabajador moderno pueden pasarnos factura. Este artículo muestra ocho de las enfermedades que de forma directa o indirecta afectan al trabajador del siglo XXI. ¿Sufres alguna?

Un saludo.  
**Jesús Martínez Palacio**

### 1. Adicción a la cafeína

La adicción a la cafeína es un problema mucho más serio de que lo que podemos pensar. La cafeína no sólo nos mantiene despiertos, sino que incide directamente sobre nuestro nivel de estrés, aumentando nuestra tensión e incluso está relacionada con problemas cardiacos. Si nada más despertarnos por la mañana, lo primero que pensamos es "necesito un café", probablemente ya seamos adictos a la cafeína, un indicio que se confirma si a lo largo de una mañana de trabajo tomamos más de tres tazas de café.

### 2. Trabajar hasta muy tarde

No hay ningún problema por echar unas horas extra cuando nos encontramos enfrascados en un proyecto especialmente complejo. El problema surge cuando el trabajar hasta tarde y no descansar adecuadamente, se transforma en algo rutinario. La alteración de nuestro ciclo de sueño, el no descansar bien, nos vuelve personas irritables y agresivas, y de prolongarse, nos convierte en personas menos productivas e incluso con tendencias depresivas.





### 3. Tabaquismo

Aunque afortunadamente ya no se puede fumar en los centros de trabajo, no hay nada que nos impida hacerlo fuera. Quizás sea el momento de buscar un método para dejar de fumar.

### 4. Síndrome del túnel carpiano

El síndrome del túnel carpiano afecta a un alto porcentaje de las personas que a diario pasan buena parte de su jornada laboral frente a un ordenador. La causa principal hemos de encontrarla en los movimientos antinaturales que realizamos cuando trabajamos con el ratón del ordenador. A menos que trabajemos con un ratón ergonómico, pronto descubriremos como esta posición presiona el nervio mediano, causando calambres, dolor e incluso atrofia de los músculos. Si empezamos a sentir molestias, es vital consultar a un especialista, ya que se trata de un problema que no podemos tomarnos a la ligera.

### 5. Escozor de ojos

Cuando trabajamos frente a una pantalla retroiluminada durante todo el día, es normal que sintamos molestias oculares, escozor e incluso dolor de cabeza. Si además dormimos poco y trabajamos hasta tarde, esta sensación tenderá a agudizarse. Afortunadamente, solucionarlo es tan sencillo como cerrar los ojos durante un par de minutos, intentando desconectar del ambiente que nos rodea.

### 6. Falta de concentración

Internet no ha hecho sino aumentar la dificultad que experimentan muchas personas para

concentrarse y focalizar su atención hacia una tarea concreta. *Facebook, Twitter, feeds RSS, e-mail, etc.* son sólo algunas de las principales fuentes de distracción con los que tiene que lidiar el trabajador moderno. Utilizadas a la ligera, todas estas fuentes de distracción repercuten negativamente en nuestra productividad, llegando al extremo de descubrirnos a nosotros mismos, al finalizar nuestra jornada, con la mitad de las cosas sin hacer.

### 7. Dolor de espalda y cuello

Pasamos la mayor parte del día sentados, en una posición que podríamos definir, siendo generosos, como forzada. Si no cuidamos nuestra postura pronto comenzaremos a sentir molestias en cuello y espalda, como consecuencia del agarrotamiento de músculos y nervios. Evitarlo no sólo pasa por adoptar una buena postura y adquirir hábitos ergonómicos, sino tomarnos también unos minutos diarios para "estirarnos", "despejar nuestros músculos". Además, resulta vital que fuera de nuestro trabajo tengamos hábitos saludables y que practiquemos algún deporte.

### 8. Estrés

No existe una causa única que explique el estrés. Una carga de trabajo exagerada, personas con exigencias poco razonables, fechas de entrega que no se ajustan a la realidad, presiones provenientes de nuestros superiores o de nuestros compañeros de trabajo, son sólo algunos de los ejemplos más representativos. Existe un estrés positivo que nos ayuda a mantenernos en un estado de sana actividad, pero en muchas ocasiones puede derivar en un estrés negativo que nos produce noches insomnes, dolores de cabeza continuos, hipertensión arterial, etc.





**anibio** 

software para la  
gestión de animalarios

Noray Bioinformatics, S.L.U.  
Parque Tecnológico 801A  
48160 - Derio - Bizkaia  
T. 94 403 6998  
F. 94 403 6999

[anibio@noraybio.com](mailto:anibio@noraybio.com)  
[www.noraybio.com](http://www.noraybio.com)



# La Carta de SAFE

**SAFE**, compañía especializada en la preparación y fabricación de dietas para animales de experimentación es, desde hace ya más de 40 años, el principal proveedor mundial en el ámbito de la investigación ofreciendo productos y alimentos perfectamente protegidos y de calidad constante.

**SAFE** forma parte del grupo Eivalis, un líder mundial en nutrición y en salud animal, con una fuerte implicación científica.

Algunas características fundamentales:

- Producto:** Calidad constante **traceable**  
Cereales de Alimentación infantil
- Elaboracion:** Factoria para producción exclusiva  
Ninguna externalización
- ID:** Sustentado por el Centro de Investigación del Grupo Eivalis (St. Nolff-Morbihan)



**SAFE** puede ahora responder a sus necesidades de raciones alimenticias a medida, de acuerdo con las normas de precisión y de higiene en línea con las buenas practicas de laboratorio.

Panlab, S.L.  
C/ Energía, 112  
08940 Cornellà (Barcelona)  
Spain

Phone: + 34 934 190 709  
Fax: + 34 934 750 699  
[www.panlab-sl.com](http://www.panlab-sl.com)  
[mg@panlab-sl.com](mailto:mg@panlab-sl.com)



# GRANJA RIERA

**Nuestra experiencia  
al servicio de la investigación**

**T. 938 432 767**

**F. 938 431 263**

**Apdo. Correos 41**

**08480 L'AMETLLA DEL VALLÈS (Barcelona)**

**[www.granjariera.com](http://www.granjariera.com) (próximamente)**



**Granja San Bernardo**

**M.D.L.**

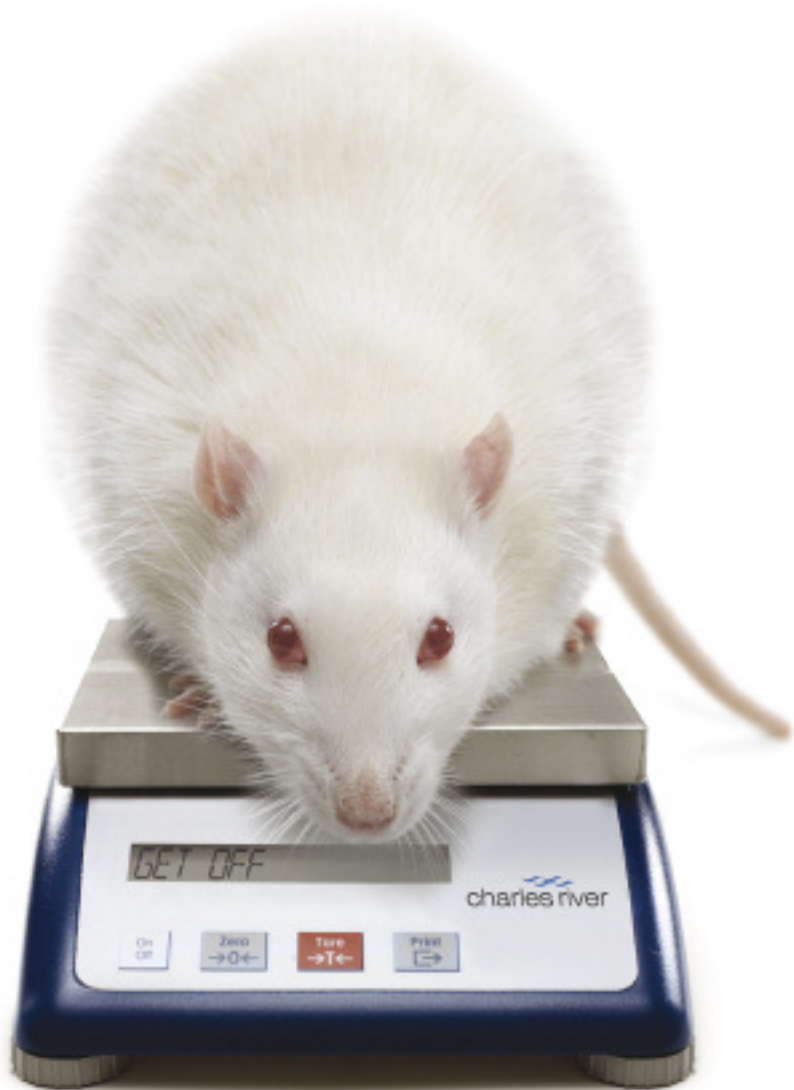
**MINIMAL DISEASE LEVEL**

Granja San Bernardo S.L. Tulebras (Navarra) - ESPAÑA tfo (948) 85 01 25 - FAX (948) 85 01 25

[www.masbytes.es/sanbernardo](http://www.masbytes.es/sanbernardo)

e-mail: [sanbernardo@masbytes.es](mailto:sanbernardo@masbytes.es)





# The Weight is Over.

No longer do you need to spend your time conditioning research models. There is now an immediate solution - Preconditioning Services from Charles River. Whether preparation for your study requires feeding special diets, aging of animals, phenotypic evaluations, or surgical manipulations, Charles River can provide you with animals preconditioned to your parameters and ready for use when they enter your facility.

For more information, please contact us at [services@eu.crl.com](mailto:services@eu.crl.com)

Harlan Laboratories

Oncology

# Meet our Oncology Specialists.

(proven to deliver results)



Harlan Laboratories Models S.L.  
Telf. 00.34.93.866.1261  
Fax 00.34.93.866.0373  
harlanclientes@harlan.com  
www.harlan.com

**harlan**<sup>TM</sup>  
Helping you do research better

