SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE PROYECTOS Y PROCEDIMIENTOS EN LOS QUE SE UTILIZAN ANIMALES PARA EXPERIMENTACIÓN Y OTROS FINES CIENTÍFICOS (RD 53/2013)

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

Establecimiento usuario autorizado donde se llevarán a cabo los procedimientos	**Animalario del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM)** Si algún procedimiento se va a realizar en otro centro, debe hacerse una solicitud expresa al OEBA de ese centro.	**Nº Registro** **ES280790000180**
Localización geográfica donde se llevarán a cabo los procedimientos	**Centro de Biología Molecular Severo Ochoa C/ Nicolás Cabrera 1, Madrid 28049, Cantoblanco. UAM**	

2. **Título y tipo del proyecto. Información adicional:**

Título del proyecto	**Título que define el Proyecto=Proex, entendido como el conjunto de técnicas o procedimientos para conseguir un objetivo científico.** No tiene por qué coincidir con el título del proyecto para el que se solicite financiación. Debe ir en castellano, se puede poner debajo el título en inglés entre paréntesis. Conviene incluir palabras que hagan referencia a la experimentación con animales (p.ej. “en modelos murinos”)	**Fecha prevista inicio**	Calcular teniendo en cuenta los plazos adminis-trativos
		Fecha prevista fin	Máximo 5 años desde inicio
Resumen del proyecto	Resumen del **proyecto referido a la parte con animales**, no al proyecto del que se pretenda solicitar financiación.		

Finalidad que justifica la utilización de animales		**Finalidad del estudio que se plantea en este proyecto, no la de la línea de investigación general del laboratorio.** En algunos casos es necesario justificar el uso de ciertos animales o especies.	
Justificación científica o educativa	X	**Imposición legal o reglamentaria**	☐
Beneficios que justifiquen el uso de animales		**Valoración de los perjuicios/beneficios** del proyecto para determinar si los daños a los animales (en términos de sufrimiento, dolor y angustia) están justificados por el resultado esperado, teniendo en cuenta consideraciones éticas, y si pueden, en última instancia, beneficiar a los seres humanos, los animales o el medio ambiente.	
Métodos alternativos a la utilización de animales (Justificar la NO utilización)		A modo de guía, se pide **reflexionar sobre las siguientes cuestiones**: ✓ **¿Por qué no es posible alcanzar los objetivos del proyecto sin utilizar animales?** ✓ **¿Qué alternativas ha considerado y por qué no son adecuadas?** ✓ **¿Existe algún método alternativo (en el que no se utilicen animales) que tenga la misma fiabilidad para este procedimiento?** En caso afirmativo, justifique por qué no se utiliza ese método alternativo. En caso negativo, ¿qué fuentes ha consultado para buscar posibles alternativas? ✓ **¿Por qué se elige una especie en concreto y no otra?** Siempre debe elegirse la especie con menor nivel de consciencia que permita tener resultados objetivos. **Ejemplos de fuentes de consulta:** *Red Española de métodos Alternativos:* http://www.remanet.net/	

	Ensayos reglamentarios: http://www.oecd.org http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/ *Investigación in vitro:* http://embryo.ib.amwaw.edu.pl/invittox http://ecvam-sis.jrc.int *Otras:* (http://www.go3r.org/). https://www.nc3rs.org.uk/ *Educación:* http://oslovet.veths.no/norina/ http://www.eurca.org http://www.nca-nl.org http://www.interniche.org/alt_info.html Se puede indicar cualquier fuente de consulta que se haya utilizado, incluida la consulta otros expertos en el tema (indicar quiénes y dónde trabajan).

3. Identificación del responsable del proyecto:
(*Art. 32.3del* RD 53/2013)

Nombre y apellidos	**Un solo responsable de proyecto** Tiene la responsabilidad legal. Puede ser diferente a la persona que hace la solicitud
NIF	
Institución de adscripción. Instituto o Centro	
Departamento	
Teléfono	
Correo electrónico	

4. Relevancia y justificación de lo siguiente:
(Los procedimientos relacionados en los apartados 4.a y 4.b deberán coincidir en título y número)

a. Utilización de animales en los distintos procedimientos (P):

Título de los procedimientos (P)	Origen de los animales	Número estimado	Especies	Etapas de vida

				(Indicar nombre científico)	
P1	**Títulos cortos y representativos.** No confundir fases de un procedimiento con procedimientos diferentes. Un procedimiento NO es una técnica. Se inicia con la toma de datos del animal y concluye cuando ya no se toman más datos de ese animal. Sin embargo, dependiendo del evaluador y de las características de los procedimientos, esto puede cambiar. **NOTA:** Debe solicitarse un **procedimiento de cría y/o mantenimiento** en los siguientes casos: a) Líneas con fenotipo adverso b) Líneas de nueva creación que no estén establecidas y/o no tengan estudio de	CBMSO si son de producción propia o cedidos por el animalario. Si son comerciales o provienen de otro centro habrá que indicarlo y rellenar la tabla sobre Transporte de Animales	No desarrollar aquí la estadística. Debe quedar claro el **número concreto de animales que se van a usar**, pudiendo explicar brevemente los grupos experimentales, de producción, controles, etc. Dejar claro también los animales que van a ser usados en otros procedimientos. **<u>Ejemplo</u>** Grupos experimentales: - CRL 1 - Tg1 KO - CRL 2 - Tg2 KO 14 ratones/grupo experimental, 4 grupos experimentales = **56 animales** Estos 56 animales serán usados también en el P2 y en el P5		Etapa de la vida del animal durante el cual se va a realizar el estudio

	bienestar (ver Protocolo de Bienestar de OMGs en la web del CEEA)				
P2					
P3					
P…					
P…					

Número total estimado de animales a utilizar en los procedimientos (P):	**Nº: _____** **Suma total de los animales utilizados en los procedimientos.** Debe coincidir exactamente con la suma de los animales indicados en la tabla anterior.	**Comentarios:** Debe tenerse en cuenta el **uso seriado de los animales**. En el ejemplo anterior, si los animales usados en el P1 (56 ratones) se va a usar posteriormente en el P2 y P5, sólo se deberán contar una vez en la suma total. Se puede hacer uso de este recuadro para resumir o aclarar cualquier aspecto relacionado con el cálculo de animales que no se haya indicado en la tabla anterior

b. Identificación de los procedimientos (P) :

Título de los procedimientos (P)		**Breve descripción. Protocolo de trabajo***	**Duración**	**Destino final de los animales** (Recuperación, reutilización, sacrificio o liberación)
P1	El título del procedimiento debe coincidir **exactamente** con el indicado en el punto 4a.	**Descripción concreta de cada fase del procedimiento.** Quien lo lea debe entender QUÉ se le está haciendo al	Del procedimiento en conjunto y/o de cada técnica por separado si aporta información relevante	**Recuperación:** el animal sale vivo del procedimiento, pudiéndose usarse en otro (uso continuado). **Sacrificio:** la vida del animal termina al final del procedimiento

		animal y CÓMO se realiza. Las técnicas muy comunes, como la biopsia de cola, inoculación IP, etc. no hace falta explicarlas. Se deben indicar los volúmenes de inoculación de sustancias y cualquier otro hecho relevante para el animal.		**Reutilización:** el animal sale vivo del procedimiento y se utiliza en otro procedimiento/proyecto pero es indiferente usar ese u otro animal. **Liberación:** sólo para animales silvestres
P2				
P3				
P…				
P…				

** Si se utilizase fauna silvestre, determinar en el establecimiento del procedimiento la captura, inmovilización y manejo, el marcaje, la toma de muestras, la aplicación de técnicas invasivas o alteración de estructuras funcionales, exposición a estímulos externos no habituales, aislamiento o privación de estímulos habituales, cualquier otra interferencia con el modo de vida habitual de los animales, transporte, eutanasia y liberación al medio natural.*

ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (1) (2) **(Creación y/o mantenimiento. *Art. 3.f)-RD53/2013*)**				
Nombre de la línea modificada		**Modificación en el fenotipo**	**Repercusión en el animal**	**Autorización administrativa para instalaciones y actividades de utilización confinada**
P1	Indicar nomenclatura oficial	Explicar brevemente en qué consiste la modificación. *Opciones:* a) El fenotipo no se ve modificado b) El fenotipo se modifica. Explicar cómo	*Opciones:* a) Sin fenotipo adverso b) Con fenotipo adverso: leve, moderado o severo	Poner el código que corresponda según dónde se vaya a trabajar con esta línea: **P1:** A/ES/12/I-30 **P2:** A/ES/13/I-05 Y A/ES/16/I-34 **P3:** A/ES/17/I-23
P2				
P3				

P…				
P…				

(1) *Cumplimentar si procede. Deben incluirse **todas y cada una** de las líneas alteradas genéticamente que están sometidas a algún procedimiento, incluyendo aquellas con fenotipo adverso o desconocido y que están bajo un procedimiento de cría o mantenimiento.*

(2) *Si se cumplimenta esta tabla, también se deberá cursar la correspondiente solicitud de evaluación bioética/bioseguridad (Investigación con humanos, OMG, Agentes biológicos de riesgo) al Comité de ética del CSIC. Aunque la solicitud de Proex esté aprobada por la CAM, no se podrá trabajar si no se dispone de dicha evaluación favorable por parte del comité de bioética/bioseguridad del CSIC*

TRANSPORTE DE ANIMALES *		
Datos del establecimiento remitente	**Nombre o razón social, NIF /CIF**	
	Nº Registro	No hace falta si es de una casa comercial
	Domicilio	
	Teléfono	
	Correo electrónico	
Datos del establecimiento destinatario	**Nombre o razón social, NIF /CIF**	Animalario del CBMSO
	Nº Registro	ES280790000180
	Domicilio	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa C/ Nicolás Cabrera 1, Madrid 28049, Cantoblanco. UAM
	Teléfono	91 196 4449
	Correo electrónico	bbarrocal@cbm.csic.es animalario@cbm.csic.es
Número e identificación de los animales	**Especie**	Decir también aquí de qué línea se trata
	Nº animales	
	Identificación	
Instrucciones sobre el suministro de agua, de alimentos y de cuidados	Los animales se transportarán por la agencia de transporte elegida por el remitente siguiendo las directrices previstas en el RD 53/2015	

especiales a los animales durante el transporte	

** Cumplimentar si procede (v.gr. fauna silvestre, animales de granja)*

NOTA: Incluir tantas tablas como remitentes diferentes se vayan a utilizar. También se debe rellenar esta tabla si algún procedimiento requiere enviar animales a otra institución.

5. **Aplicación de métodos para reemplazar, reducir y refinar el uso de animales en procedimientos. Justificación:**

Métodos de reemplazamiento	Indicar si se ha utilizado algún método antes del uso de animales para hacer cualquier tipo de test previo o cribado de sustancias, etc…Si no es el caso, justificarlo. ***Ejemplo**: Uso de células murinas disponibles comercialmente para el estudio in vitro de diferentes parámetros metabólicos.*
Métodos de reducción	Explicar los principios del diseño experimental que se va a utilizar para reducir en lo posible el número de animales utilizados. Se puede hacer referencia a fuentes de asesoramiento o consulta que se hayan utilizado para un correcto cálculo del tamaño muestral. En definitiva, explicar cualquier método o actuación que se haya realizado para justificar que el número de animales a utilizar es el mínimo adecuado para conseguir resultados estadísticos significativos (p.ej. colaboración con otros investigadores para compartir animales u órganos de un mismo animal; inoculación de sustancias en ambos flancos, utilizar un mismo animal para obtener más de una muestra, etc.)
Métodos de refinamiento	Indicar cualquier método o técnicas de refinamiento en los procedimientos que permitan minimizar el dolor y la angustia de los animales sometidos a procedimiento, permitiendo mejorar su bienestar (menores volúmenes, sustancias menos dañinas, abordajes menos lesivos, técnicas de imagen utilizadas, etc..)

6. **Uso de anestésicos, analgésicos y otros medios para aliviar el dolor:**

MEDIOS	Fármaco	Dosis	Pauta

Anestesia			
Analgesia			
Otros medios			

Indicar en esta tabla cualquier fármaco que se utilice para aliviar el dolor, poniendo el principio activo del que se trate (entre paréntesis el nombre comercial), la dosis y la pauta de administración.

7. Medidas para reducir, evitar y aliviar cualquier forma de sufrimiento de los animales a lo largo de toda su vida. Breve descripción

Medidas para reducir, evitar y aliviar cualquier forma de sufrimiento de los animales a lo largo de toda su vida	**Definir los efectos adversos probables ESPECÍFICOS de cada procedimiento y qué medidas vamos a tomar para mejorar el bienestar de los animales mientras estén con vida. Este punto está muy relacionado con el refinamiento.** No es necesario detallar efectos adversos poco probables o que ocasionen un malestar pasajero, como por ejemplo el dolor por la inoculación intraperitoneal de una aguja. De cada efecto adverso hay que indicar: - Incidencia probable - Manifestación en el animal - Medidas que se adoptarán para prevenir que aparezca o como mejorar el bienestar si aparece. Se pueden agrupar los efectos adversos para varios procedimientos si se espera que produzcan lo mismo en los animales. En el caso de que la investigación lo requiera, y no se puedan establecer medidas para reducir el malestar ante un efecto adverso, se deberá justificar convenientemente. De estas pautas y los criterios de punto final que se establezcan dependerá la severidad del procedimiento. ***Ejemplo (caso real):***

	Las afecciones que pueden suceder en los procedimientos P8 y P9, aunque su incidencia debería ser baja, son las siguientes: *-**Infección postquirúrgica** tras la implantación de la minibomba o la inyección intrayugular. Las infecciones post-quirúrgicas pueden ocurrir, pero su incidencia debería ser menor del 1%. El riesgo de infección o cura retrasada se minimizará mediante buenas técnicas de esterilidad y quirúrgicas. Si surgiese una infección se trataría al animal con antibiótico (enrofloxacina a 5mg/kg en el agua de bebida), o se consultará al Servicio Veterinario para determinar un tratamiento paliativo.* *-El **dolor** será controlado durante la cirugía y los días de seguimiento del estudio. Se administrará el protocolo analgésico definido en el punto 6.* *- **Caída de suturas**. Si las suturas se perdieran dentro de las 48 horas post-cirugía, los animales se sedarían con anestesia inhalatoria para afianzar el cierre de la herida y se continuaría con el tratamiento analgésico.*

PROTOCOLO DE LIBERACIÓN *	
Medidas adoptadas para garantizar la salud y bienestar del animal en el momento de su liberación	
Medidas adoptadas para garantizar la adaptación óptima del animal a su hábitat natural	
Riesgos potenciales para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente	
Posibles contingencias a tener en cuenta durante el proceso de liberación	

** Cumplimentar si procede (v.gr. fauna silvestre)*

8. Uso de puntos finales humanitarios*:

Uso de puntos finales humanitarios	**Definir con claridad los criterios de punto final ESPECÍFICOS para cada procedimiento (o conjunto de procedimientos, si procede).** El objetivo es poner fin al sufrimiento animal cuando no sea estrictamente necesario para conseguir los objetivos del proyecto. Por ejemplo, un tumor ulcerado causa un sufrimiento al animal que ya no es necesario para lograr el objetivo proyecto. Hay que definir un punto que ponga fin a este malestar. El criterio de punto final no tiene por qué ser el sacrificio del animal, puede consistir en la finalización del procedimiento, retirar al animal del estudio o, en último caso, el sacrificio humanitario. Para procedimientos más complejos en los que pueden aparecer varios efectos adversos, conviene establecer una tabla con un **sistema de puntuación** que refleje claramente los **indicadores de bienestar** que se van a supervisar (muchos estarán relacionados con los efectos adversos del punto 7) y qué puntuación se le va dar si aparecen. Hay que evitar en todo lo posible la muerte del animal como punto final del procedimiento.

Ejemplo (caso real):

Uso de puntos finales humanitarios

Se monitorizarán los siguientes parámetros:

Apariencia	Valoración Clínica
Signos clínicos derivados de las cirugías	
Sin signos	0
Apertura puntos	1
Infección leve	2
Infección severa	3
Pérdida de peso	
Sin pérdida de peso	0
Sin ganancia de peso corporal	1
Pérdida de peso corporal hasta 20%	2
Pérdida de peso corporal mayor 25%	3
Conducta	
Comportamiento normal	0
Apatía leve	1
Apatía severa	2
Falta de respuesta a estímulos	3
Respiración	
Respiración normal	0
Respiración forzada leve	1
Respiración forzada	2
Respiración muy forzada	3
Condición del pelo	
Buen pelaje	0
Pelo despeinado ligeramente	1
Ligera piloerección	2
Marcada piloerección	3
Aumento de peso	
Sin ganancia significativa de peso corporal	0
Ganancia de peso corporal hasta 50%	1
Ganancia de peso corporal hasta 75%	2
Ganancia de peso corporal mayor 100%	3
Nota: cuando un animal obtiene una puntuación de 3 en más de un parámetro, todos los 3 pasan a ser 4 puntos	

La medida de actuación previstas según las puntuaciones será:
0-5: Normal
6-11: Supervisión cuidadosa y diaria. Aplicación de analgésicos/antibiótico o eliminación tratamiento.
12-16: Sufrimiento intenso. Punto final/Eutanasia

** Los criterios de punto final deben adaptarse a los distintos procedimientos que se realizan*

** Los criterios de punto final deben adaptarse a los distintos procedimientos que se realizan*

9. Estrategia experimental o de observación y modelo estadístico implementado para reducir al mínimo el número de animales utilizados, el dolor, sufrimiento, angustia y el impacto ambiental, cuando proceda:

Estrategia experimental o de observación. Determinar protocolo de supervisión y persona responsable de la misma	**Detallar cuál será el protocolo de supervisión en función de cada procedimiento (o grupo de procedimientos), en función de los indicadores de bienestar señalados en el punto anterior y/o en función de las necesidades del experimento.** Los indicadores hay que DEFINIRLOS, VALORARLOS (PUNTUARLOS), SUPERVISARLOS y REGISTRARLOS. En la práctica, se debe llevar un **registro de la supervisión de cada indicador de bienestar**, que será mostrado al

	Responsable de Bienestar Animal si así lo solicita. ***Ejemplo:*** *En el procedimiento de cirugía (P3) se observará al ratón dos veces al día durante los 3 días posteriores. Se prestará especial atención a la apertura de puntos y/o a la existencia de infección de la herida, en cuyo caso se tratará de la forma propuesta en el punto 7.* *En el procedimiento de dieta hipocalórica (P5) se espera que los animales pierdan peso progresivamente durante un periodo de 3 meses. Los animales se pesarán una vez a la semana durante los dos primeros meses, y dos veces por semana durante el tercer mes, controlando que la pérdida de peso no supere el 20%.* *En todos los casos se revisarán los animales una vez por semana para detectar alteraciones en la conducta, la respiración o el pelaje.* *La persona responsable de la supervisión será Fulanit@ (alguien del laboratorio).*
Modelo estadístico utilizado	**Detallar el modelo estadístico utilizado para justificar el número de animales que se utilizarán, los grupos experimentales, etc.** **NO se refiere a la estadística de los resultados experimentales.**

10. Justificación de la reutilización de animales y efectos acumulativos:

Reutilización	**SI** ☐ **NO**☐
Efectos acumulativos **(sólo en caso de reutilización)**	

11. Propuesta de clasificación de los procedimientos en función de su severidad incluyendo la valoración de los siguientes factores adicionales:

(*Anexo IX del RD 53/2013*)

Factores adicionales	Procedimientos				
	P1	P2	P3	P…	P…
Especie					
Genotipo					
Madurez					
Edad					
Sexo					
Grado de aprendizaje del animal para el procedimiento					
Utilización de los animales en otro procedimiento de este proyecto					
Métodos utilizados para reducir o suprimir el dolor, el sufrimiento					
Uso de puntos finales humanitarios					

Esta tabla es un resumen de los animales utilizados, los indicadores elegidos para evaluar el bienestar, las medidas para controlarlo y los criterios de punto final establecidos. En función de esto, se evaluará la severidad de cada procedimiento en la siguiente tabla.

Clasificación global de la severidad de los procedimientos:
(*Sección III- Anexo IX del RD 53/2013*) – *ver página 48*

Más info en el documento marco para la evaluación de la severidad:
https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganaderos/Severidad_tcm30-104710.pdf

Categoría de severidad de los procedimientos				
Procedimiento	**Leve**	**Moderado**	**Severo**	**Sin recuperación**
P1	☐	☐	☐	☐
P2	☐	☐	☐	☐
P3	☐	☐	☐	☐
P…	☐	☐	☐	☐
P…	☐	☐	☐	☐

Tipo de proyecto (Art.31 – RD 53/2013)		
Tipo I☐	Tipo II☐	Tipo III☐

*Nota: los proyectos **Tipo III** llevan implícita una **evaluación retrospectiva**.*

12. Medidas adoptadas para evitar la repetición injustificada de procedimientos:

Medidas adoptadas para evitar la repetición injustificada de procedimientos	**Indicar todas las medidas sirvan para justificar que los experimentos que se van a realizar son necesarios.** ¿Se ha consultado bibliografía para ver que ese experimento no se ha realizado antes? Indicar algunas fuentes de consulta ¿Se ha considerado realizar algún estudio piloto, utilizando un menor número de animales, para ver si el experimento nos da resultados realmente válidos? ¿Se pueden utilizar animales de algún colaborador que haya realizado algún procedimiento válido para nosotros? Si ya se ha llevado a cabo el mismo experimento con animales, justificar por qué debe repetirse.

13. Condiciones de alojamiento, zootécnicas y de cuidado de los animales:

ESTABULACIÓN / CONFINAMIENTO		
Aislamiento	**SI** X *Marcar en el caso de que los animales se alojen en unas condiciones diferentes a las normales (cepos, jaulas metabólicas, etc).* **NO**☐	
Duración y justificación **(sólo en caso de aislamiento)**		
Método físico de contención **(jaula metabólica, cepo, etc.)**	**Duración**	**Justificación**
Especificar los requerimientos particulares de manejo **(si los hubiera para los animales de este ensayo)**		
Por ejemplo, si los animales tienen que ser acostumbrados previamente a la manipulación		
Problemas conocidos relacionados con la reproducción y cría de cualquier especie, línea o cepa que se vaya a utilizar en el proyecto		
Por ejemplo, si las crías necesitan hembra nodrizas para salir adelante		

Modificación de cualquier parámetro medioambiental del animal (si se requiere)
Por ejemplo, si los animales tienen que ser sometidos a cambios en el ciclo de luz, ruidos continuos, etc
Protocolo de supervisión de los animales (diario, mensual, momento crítico, etc.)
Identificación del responsable

14. Métodos de eutanasia:

(Anexo III, apartados 1, 2 y 3 del RD 53/2013)

Métodos utilizados, producto, concentración, dosis, vía, etc.	Si se utiliza algún método de eutanasia diferente al indicado en el Anexo, hay que justificar por qué.
Responsable de la práctica de la eutanasia	Debe tener la **función b**

☐ No aplicable. Los animales se mantienen vivos.

15. Capacitación formalmente acreditada de las personas que participan en el proyecto, exigible para el desempeño de las tareas asignadas:

Nombre	Centro / Institución	Cargo/Puesto	Categoría (RD 1201/2005)	Función (RD 53/2013- Orden ECC/566/2015)

RD 1201/2005	RD 53/2013- Orden ECC/566/2015
Categoría A	**(a) Cuidado de los animales** **(b) Eutanasia de los animales**
Categoría B	**(b) Eutanasia de los animales** **(c) Realización de los procedimientos**
Categoría C	**(c) Realización de los procedimientos** **(d) Diseño de proyectos y procedimientos**

Categoría D1	**(e) Supervisión *in situ* del bienestar y cuidado de los animales**
Categoría D2	**(b) Eutanasia de los animales** **(f) Veterinario designado**

En ……, …… de…….. de…….

Fdo.: ……Vº Responsable del proyecto*

Bº: …… Responsable de bienestar animal

VºBº: …….. Responsable administrativo de la Institución del usuario-Director del Instituto o Centro

*El responsable del proyecto afirma que toda la información facilitada en esta Solicitud de evaluación es veraz. Asimismo se compromete a comunicar sin dilación a este *órgano habilitado*, cualquier modificación significativa en el programa de trabajo de experimentación animal (v.gr. inclusión de nuevos procedimientos, utilización de nuevas especies, aumento del número estimado de animales, distinta técnica anestésica o analgésica o método de eutanasia, variación de criterios de punto final humanitarios, cualquier cambio que pudiera determinar una nueva clasificación del tipo de PROYECTO o de los procedimientos en función de su grado de severidad).