

Una guía estratégica para establecer nuevos enfoques para evaluar la seguridad de productos químicos y médicos en los Estados Unidos



Enero de 2018

Prefacio

Esta guía estratégica es un recurso para guiar a las agencias federales de Estados Unidos y partes interesadas que desean adoptar nuevos métodos para la evaluación de la seguridad y los riesgos de productos químicos y médicos que mejoran la relevancia humana y reemplazan o reducen el uso de animales. Este documento fue elaborado con aportaciones de integrantes de 16 agencias federales, múltiples mesas de trabajo interinstitucionales así como con la colaboración del público en general. Como tal, este documento representa una perspectiva consensuada que no necesariamente refleja las opiniones o políticas de ninguna agencia o equipo de trabajo en particular, y no debe interpretarse como un compromiso de ninguna de las agencias federales.

Introducción

Las agencias reguladoras de los Estados Unidos están encargadas de proteger la salud de las personas y el medio ambiente. En este sentido, las agencias deben determinar los riesgos a la salud que implican sustancias como pesticidas, productos de consumo, cosméticos, productos farmacéuticos, dispositivos médicos, químicos usados en el lugar de trabajo y químicos usados en el transporte. Las pruebas realizadas a estas sustancias proporcionan información sobre los posibles riesgos y permiten tomar decisiones informadas respecto a la fabricación, uso, almacenamiento y desecho responsable de las mismas.

Muchos de los métodos actualmente aceptados para evaluar los riesgos potenciales utilizan animales de laboratorio. No obstante, las pruebas basadas en animales tienen varias limitantes reconocidas: pueden ser costosas y consumen mucho tiempo, generan temas de moral y ética, y no siempre identifican los efectos tóxicos que son relevantes para los humanos.

Un sistema más eficaz, predictivo y económico para evaluar los efectos de las sustancias químicas en la salud humana se ha visualizado en el informe fundamental del Consejo Nacional de Investigación, *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy* (Pruebas de toxicidad en el siglo XXI: Una visión y una estrategia, NRC 2007). En la década posterior a la publicación de este informe,

las inversiones en el desarrollo de tecnología e investigación biomédica han producido adelantos científicos transformadores. Sin embargo, estos avances aún no han resultado en mejoras similares a nuestra capacidad para predecir efectos negativos en la salud humana causados por la exposición a productos químicos y médicos. Este impacto traslacional limitado puede atribuirse en parte a la incapacidad de las prácticas institucionales para mantenerse a la par de los rápidos avances científicos. Sin ser atendidas, la creciente disparidad entre las capacidades ofrecidas por la ciencia del siglo XXI y la continua dependencia de los datos animales para las evaluaciones de la seguridad podrían impedir nuestra capacidad para capitalizar los notables avances que han tenido, por ejemplo, los programas ToxCast y Tox21, el programa Tissue Chip del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) y la Iniciativa de Medicina de Precisión.



Los métodos de prueba alternativos sustituyen el uso de animales con sistemas de prueba no animales o con el uso de especies filogenéticamente menores, reducen el número de animales requeridos para una prueba específica o refinan el uso de animales para disminuir o evitar el dolor y la aflicción. El reemplazo, la reducción y la refinación del uso animal, conocidos como las 3 R, han sido principios fundamentales en la investigación biomédica durante más de 50 años. Muy recientemente, el término “metodologías de nuevo enfoque” (NAM, por sus siglas en inglés) ha sido adoptado como una referencia ampliamente descriptiva de cualquier tecnología, metodología, enfoque no animal o una combinación de los mismos que se puede usar para proporcionar información sobre la evaluación de riesgos y amenazas químicas. Estos nuevos enfoques incluyen los Métodos integrados a pruebas y evaluaciones (IATA, por sus siglas en inglés), los métodos definidos para la interpretación de datos y la evaluación basada en el desempeño de los métodos de prueba.

El Comité de Coordinación Interinstitucional para la Validación de Métodos Alternativos (ICCVAM, por sus siglas en inglés) se estableció formalmente en el año 2000 a través de la Ley de Autorización del ICCVAM del 2000 como un comité permanente del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud y del Medio Ambiente (NIEHS, por sus siglas en inglés). La misión del ICCVAM es facilitar el desarrollo, la validación y la aceptación regulatoria de los métodos de prueba que reemplacen, reduzcan o refinan el uso de animales. El comité está integrado por representantes de 16 agencias federales de Estados Unidos que utilizan, generan o difunden información toxicológica y de pruebas de seguridad. El Centro Interinstitucional del Programa Nacional de Toxicología para la Evaluación de Métodos Toxicológicos Alternativos (NICEATM¹, por sus siglas en inglés), ofrece apoyo científico y administrativo al ICCVAM. La Ley de Autorización del ICCVAM también especificó el establecimiento del Comité de Asesoría Científica para los Métodos Toxicológicos Alternativos (SACATM², por sus siglas en inglés), representantes provenientes de grupos interesados específicos para asesorar al ICCVAM y al NICEATM en las actividades relevantes a dicha ley.



Durante sus primeros 15 años, las evaluaciones del ICCVAM de nuevos métodos siguieron un modelo de validación lineal paso por paso, el cual resultó ser extenso, ineficaz y muy demandante de recursos. Ya no es posible basarse únicamente en este paradigma de validación para satisfacer las necesidades de las agencias federales. Además, no es compatible con muchos de los enfoques modernos para las pruebas de toxicidad, los cuales ponen menos énfasis en el reemplazo de pruebas *in vivo* con un solo método alternativo y más énfasis en las NAM que incorporan series de ensayos, métodos *in silico* y modelos computacionales. Es importante entender y atender las deficiencias del enfoque histórico a medida que avanzamos con un nuevo paradigma para tener confianza en las NAM.

- Anteriormente, el desarrollo de métodos alternativos normalmente se realizaba por iniciativa de investigadores y desarrolladores de métodos de prueba con poca aportación de los usuarios finales: agencias federales e industrias reguladas. Esta falta de conocimiento de las necesidades regulatorias, y particularmente de los distintos contextos de uso, tendía a producir métodos que no cumplían adecuadamente con los requerimientos de prueba de los usuarios finales. Como consecuencia, estos métodos no eran aceptados por las agencias federales o sí eran aceptados, pero no eran utilizados por la comunidad regulada.

¹ <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm>

² <https://ntp.niehs.nih.gov/about/org/sacatm>

La probabilidad de la aceptación regulatoria y la adopción por parte del sector aumentarían considerablemente si las NAM se desarrollaran “con el objetivo en mente” para asegurar la idoneidad para el propósito determinado. Para alcanzar este objetivo, es necesario que los usuarios finales se involucren activamente en el proceso de investigación y desarrollo. Asimismo, es fundamental que las agencias federales proporcionen una guía clara sobre las necesidades de información, contexto del uso y la voluntad para aceptar las NAM en lugar de las tradicionales pruebas basadas en animales.

- Los esfuerzos de validación anteriores coordinados por el ICCVAM normalmente se apegaban a los principios establecidos en el Documento Guía (GD) 34, Guide Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment (Documento guía sobre la validación y aceptación internacional de métodos de prueba nuevos o actualizados para la evaluación de riesgos), emitido por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OECD, por sus siglas en inglés) (OECD 2005). El GD34 proporciona una guía para diseñar y llevar a cabo estudios de validación, incluida la evaluación de la confiabilidad, reproducibilidad y relevancia. El propósito de apegarse al GD34 era mejorar la emisión y eficiencia de la aceptación regulatoria así como la incorporación de nuevos métodos a los lineamientos de prueba de la OECD. Aunque el GD34 es bastante flexible gracias a su “enfoque modular” para la validación, dicha flexibilidad normalmente no se aplicaba en los estudios de validación coordinados por el ICCVAM, una práctica que contribuía sustancialmente a los gastos y a la duración de estos estudios. Sumado a esto, el GD34, publicado en 2005, no atiende la totalidad de las consideraciones requeridas para la evaluación eficaz de muchas tecnologías y metodologías modernas. Aun cuando el GD34 continuará sirviendo como la norma de validación predeterminada en el futuro inmediato, la incorporación oportuna de la ciencia del siglo XXI a la evaluación e identificación de riesgos modernos requerirá de nuevos enfoques para establecer confianza en las NAM que incorporen los principios predominantes descritos en el GD34 de una manera más flexible y eficiente.
- Históricamente, la mayoría de los estudios de validación eran coordinados por una organización centralizada (es decir, NICEATM). En muchos casos, puede ser más adecuado para otras organizaciones o agencias coordinar la evaluación de las NAM. De cara al futuro, Estados Unidos necesita desarrollar un enfoque que dé confianza a las NAM y que sea más adecuado para capitalizar sus vastos, pero altamente descentralizados, recursos.

En 2013, el ICCVAM pasó por un cambio estratégico destinado a ajustar el paradigma de validación a fin de que los nuevos métodos de prueba sean más productivos, más receptivos con las partes interesadas y con mayor participación internacional. Este cambio llevó al ICCVAM a considerar cómo una estrategia nacional integral en los Estados Unidos podría facilitar la realización de la visión expresada en el informe del Consejo Nacional de Investigación de 2007. El concepto de desarrollar una guía estratégica para establecer nuevos enfoques para las pruebas de toxicidad en los Estados Unidos



fue propuesto y aceptado en la [reunión³](#) de 2015 y desarrollado posteriormente en la [reunión⁴](#) de 2016 de SACATM. A partir de esta aceptación, los científicos federales de 16 agencias y múltiples mesas de trabajo interinstitucionales se reunieron en febrero de 2017 en NIH en Bethesda, Maryland, para discutir y desarrollar una nueva estrategia para las pruebas de toxicidad que mejoren la relevancia humana y reduzcan el uso de animales.

El objetivo primordial de esta estrategia, cuyos detalles se proporcionan en las secciones siguientes, es expedir el desarrollo y uso de NAM que proporcionen información más relevante para la salud humana que los métodos existentes basados en animales. Mientras que el enfoque actual está en la salud humana, el marco generalizado podría aplicarse a otras disciplinas dentro de la toxicología, como la toxicología ecológica. El enfoque en la relevancia humana, con el tiempo, obviará la necesidad de pruebas en animales y a la vez reducirá el costo de desarrollo y registro de producto. Una guía estratégica ayudará a establecer el uso de las NAM al proporcionar un marco conceptual para dar soporte al desarrollo, evaluación y uso de las NAM, facilitando así la comunicación y colaboración dentro y entre las agencias gubernamentales, partes interesadas y aliados internacionales.

Guía estratégica

Para expedir el uso de la ciencia del siglo XXI a fin de proteger y mejorar la salud pública, las agencias federales y las partes interesadas trabajarán en conjunto para construir un nuevo marco que permita el desarrollo, establezca la confianza y asegure que se utilicen nuevos enfoques para las pruebas de toxicidad de manera que mejoren la relevancia de la salud humana y reduzcan o eliminen la necesidad de las pruebas en animales. El desarrollo y la implementación exitosos de estos nuevos métodos requerirán de esfuerzos coordinados que aborden las tres metas estratégicas descritas a continuación.

1) Conectar a los usuarios finales con los desarrolladores de las NAM. La implementación exitosa de las NAM dependerá de los esfuerzos de investigación y desarrollo llevados a cabo en colaboración por los aliados del sector y las agencias federales. Actualmente, muchas veces las tecnologías surgen de la investigación realizada para resolver un problema. Para incrementar la probabilidad de que las NAM se desarrollen e implementen satisfactoriamente, las agencias reguladoras y los sectores regulados que finalmente utilizarán las nuevas tecnologías deben colaborar desde las etapas tempranas con los desarrolladores de los métodos de prueba y mantenerse involucrados a lo largo del desarrollo de dichas tecnologías.



- **Identificar requerimientos de prueba anticipados.** Las agencias y las partes interesadas deben trabajar en equipo para identificar y comunicar sus investigaciones científicas y necesidades de tecnología anticipadas para el desarrollo y registro de productos seguros.
- **Promover el establecimiento de criterios de revisión de subvenciones de acuerdo con el desarrollo de métodos alternativos.** El financiamiento de las NAM debe iniciar lo más temprano posible en el proceso de investigación y desarrollo. No obstante, la mayoría de los procesos de

³ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2015/september/minutes20150902_508.pdf.

⁴ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2016/september/minutes20160927_508.pdf.

revisión de subvenciones se elaboran para recompensar a la investigación que involucra modelos animales. Para apoyar mejor el desarrollo de las NAM, es necesario explorar los procesos para influenciar la distribución del financiamiento de las NAM por el gobierno federal.

- **Desarrollar mecanismos que mejoren la comunicación entre los usuarios finales y los investigadores.** Una de las medidas más impactantes y rentables que se puede tomar inmediatamente es fomentar esfuerzos que mejoren el diálogo entre los usuarios finales y los desarrolladores de los métodos de prueba. Las agencias federales y las partes interesadas del sector deben colaborar para desarrollar programas y procesos que promuevan un diálogo abierto entre los desarrolladores de los métodos de prueba y los usuarios finales. Por ejemplo, los usuarios finales podrían organizar talleres de trabajo o una serie de seminarios por Internet con el propósito de identificar las prioridades de las agencias y del sector con ejemplos incluidos de casos de uso dentro o fuera del campo de prueba regulado.

2) Fomentar el uso de prácticas eficientes, flexibles y robustas para establecer confianza en los nuevos métodos. Las partes interesadas y las agencias federales deben trabajar en equipo para establecer confianza en las NAM utilizando enfoques flexibles, robustos e integrales que abarquen desde el principio del desarrollo del producto hasta el último uso previsto.



- **Delinear claramente los requerimientos de prueba y el contexto de uso.** Validación, por definición, significa establecer la idoneidad para un propósito previsto específico. Sin embargo, los datos de una prueba animal de un solo lineamiento se pueden utilizar para distintos fines, todos los cuales deben ser considerados en el momento de desarrollar un sustituto. No considerar el contexto de uso último es una de las razones más frecuentemente citadas debido a la falta de adopción de las NAM por parte de las agencias y el sector. Por lo tanto, es fundamental que las agencias comuniquen con claridad sus necesidades junto con todos los posibles contextos para los cuales se utilizarían los datos de ambos estudios animales existentes y de las NAM.
- **Promover el uso de nuevos enfoques para establecer confianza.** Las agencias y las partes interesadas deben aprovechar la experiencia previa como una guía para desarrollar procesos más eficientes y flexibles a fin de evaluar la idoneidad para un propósito de una NAM en particular. El desarrollo de estos nuevos enfoques debe realizarse de manera colaborativa, transparente e inclusiva. Las actividades necesarias para lograr esto incluyen:
 - Investigar metodologías para establecer confianza en las NAM de manera que se realicen en función de la biología, la exposición y la relevancia mecanística humana (p. ej., modo de acción, rutas de resultados adversos) y no depender de datos animales como referencia para evaluar el desempeño
 - Implementar foros para discutir mejores enfoques a fin de expeditar la aceptación regulatoria de los métodos utilizados actualmente para la evaluación interna por parte del sector
 - Proporcionar a las agencias y partes interesadas estudio de casos que ilustren la manera en que los enfoques alternativos se han evaluado o implementado satisfactoriamente

- **Utilizar alianzas público-privadas para promover la comunicación y la cooperación en todo el sector.** El éxito en el desarrollo de las NAM dependerá de la capacidad de las agencias federales y las partes interesadas para trabajar muy de cerca en equipo a través de alianzas público-privadas que permitan compartir conocimientos y datos. Extender la colaboración al sector privado permitirá que los conocimientos y la experiencia obtenidos durante el ciclo de desarrollo y registro de productos se incorporen al desarrollo e implementación de los nuevos métodos de prueba. Dichas colaboraciones también permitirán que los recursos y la experiencia especializada colectiva del ICCVAM, las agencias y sus partes interesadas se aprovechen para satisfacer las necesidades y requerimientos de pruebas paralelas entre sectores de productos, proporcionando oportunidades para influir en la investigación y el desarrollo, la aceptación y la implementación de métodos de prueba alternativos. Estas colaboraciones podrían, por ejemplo:
 - Identificar y cotejar fuentes de datos toxicológicos y de exposición humana de alta calidad
 - Crear puntos de acceso a datos centralizados que estén públicamente disponibles y fácilmente accesibles
 - Solicitar activamente la entrega y el cotejo de datos paralelos de estudios en animales y métodos alternativos

3) Promover la adopción y el uso de los nuevos métodos y enfoques por las agencias federales y sectores regulados. Las agencias federales y las partes interesadas deben tomar un rol activo para facilitar la adopción satisfactoria y el uso de las NAM, tanto en el gobierno federal como a nivel internacional.



- **Proporcionar un lenguaje claro sobre la aceptación de las NAM.** Los sectores interesados indican que la falta de una guía clara sobre el estado actual de la aceptación regulatoria es un factor significativo que impide el uso de las NAM. No se puede esperar que los sectores utilicen nuevos métodos si no están seguros de que los datos serán aceptados por las agencias reguladoras. Para facilitar el uso por parte del sector, las agencias deben proporcionar una guía clara sobre el uso y aceptación de los datos de las NAM.
- **Colaborar con aliados internacionales para facilitar la armonización y aceptación regulatoria globales.** En una economía global, los esfuerzos individuales de países para desarrollar las NAM tendrán poco impacto sin la adopción internacional de los nuevos métodos, ya que las empresas siempre prueban de acuerdo con los requerimientos del país más conservador. La comunicación frecuente y transparente con aliados internacionales asegurará que el desarrollo y la evaluación de las NAM sean armonizados, según sea factible, para justificar los requerimientos regulatorios internacionales. De hecho, ya existe un foro para dicha colaboración en la Cooperación Internacional para Métodos de Prueba Alternativos (ICATM, por sus siglas en inglés), el cual fue creado para fomentar el diálogo entre organizaciones nacionales de validación. Además de sus interacciones con aliados del ICATM, las agencias federales también continuarán involucrándose sobremedida con el programa de Lineamientos de Pruebas de la OECD, poniendo mayor énfasis en la necesidad de desarrollar nuevos enfoques para establecer confianza en las NAM, tal como el uso de evaluaciones basadas en el desempeño de los métodos de prueba.

- **Explorar los procesos para incentivar y promover el uso de las NAM.** El solo hecho de establecer confianza científica muchas veces no es una justificación suficiente para que las agencias federales y los aliados del sector abandonen los métodos basados en animales en favor de las NAM. Existen muchos factores prácticos no científicos que deben considerarse antes de comprometerse con el uso de las NAM, como la confianza en los resultados históricos, los aspectos legales y las cuestiones de armonización. La implementación exitosa de las NAM dependerá de que las agencias y las partes interesadas trabajen en equipo para identificar estos factores y crear soluciones que permitan extender el uso masivo de las NAM. Por ejemplo, deben establecerse programas de capacitación acerca del uso de un nuevo método para el personal que lleva a cabo o que revisa estudios toxicológicos.
- **Identificar métricas adecuadas para priorizar las actividades, monitorizar el progreso y medir los resultados satisfactorios.** Uno de los retos que enfrentan los esfuerzos de las 3 R es determinar el impacto real en el objetivo declarado, para saber si va a reducir las cifras de animales o mejorar la relevancia humana. Medir el impacto de la implementación de nuevos métodos de prueba es particularmente difícil en los Estados Unidos debido a la capacidad limitada para cuantificar los animales utilizados en las pruebas de toxicidad. A pesar de estos obstáculos, puede haber mecanismos específicos para las agencias que se pueden utilizar para estimar el impacto de una actividad dada, tal como el seguimiento del número de exenciones de responsabilidad otorgadas para una prueba animal en particular. Para poder evaluar el impacto de esta estrategia nacional, es necesario crear métricas eficaces para dar seguimiento a los avances y para identificar criterios objetivos para medir el resultado satisfactorio sin crear cargas regulatorias adicionales.

Implementación

El ICCVAM crea mesas de trabajo ad hoc temporales para realizar tareas específicas identificadas por el comité como fundamentales para el desarrollo o la validación de las NAM, y se prevé que las mesas de trabajo del ICCVAM jugarán un papel clave en la implementación de las metas de la guía estratégica. Las mesas de trabajo son presididas por representantes de las agencias que utilizan o solicitan datos del tema de interés. Los presidentes de las mesas de trabajo son responsables de desarrollar el alcance y el cargo del grupo, lo cual es revisado y aprobado por el ICCVAM. Las agencias integrantes del ICCVAM y los aliados del ICATM (EURL ECVAM, el Centro Japonés para la Evaluación de Métodos Alternativos, el Centro Coreano para la Evaluación de Métodos Alternativos y Salud de Canadá) serán invitados a participar en las mesas de trabajo.

Las mesas de trabajo del ICCVAM desarrollarán planes de implementación detallados para cumplir las metas de la guía, elaborados de acuerdo con criterios de valoración toxicológicos específicos. Estos planes de implementación incluirán cuatro elementos clave: (1) definición de las necesidades de prueba; (2) identificación de cualquier prueba alternativa o modelo computacional disponible; (3) un plan para desarrollar los IATA y metodologías definidas para interpretar datos; y (4) un plan para abordar los retos científicos y no científicos, entre ellos retos regulatorios como la armonización internacional.



Durante el primer trimestre del año fiscal 2017, el ICCVAM redactó los textos de la misión y la visión, los cuales se dieron a conocer al Grupo de Planificación de la Guía antes de que se llevara a cabo un taller de trabajo en febrero de 2017. El Grupo de Planificación de la Guía estuvo integrado por miembros del ICCVAM y otros empleados de las agencias del ICCVAM con interés y experiencia especializada en las NAM. En la reunión de febrero de 2017, el Grupo de Planificación de la Guía revisó y comentó los textos de la misión y de la visión e inició la elaboración de un borrador para la guía.

La primera oportunidad para la discusión pública sobre la elaboración de la guía sucedió en la reunión anual de marzo de 2017 de la Sociedad de Toxicología durante una sesión organizada por el Programa Nacional de Toxicología, “Desarrollo de una guía estratégica para establecer nuevos enfoques para evaluar la seguridad de productos químicos y médicos en los Estados Unidos”. Las oportunidades subsecuentes para la discusión pública durante la elaboración de la guía sucedieron en el [Foro Público](#)⁷ del ICCVAM (23 de mayo en el NIH en Bethesda, Maryland) y en la [reunión](#)⁸ de la Junta del Consejo Científico del Programa Nacional de Toxicología (29 de junio en el NIEHS en el Research Triangle Park, Carolina del Norte).

Se dio a conocer un documento preliminar de la guía para discusión pública en la página web de NTP el 14 de agosto; este documento preliminar se discutió en el SACATM de 2017 (18 al 19 de septiembre en el NIH en Bethesda, Maryland). Los comentarios recopilados en el SACATM y del público se consideraron e incorporaron en el documento final que los miembros de comité ICCVAM revisaron.

Se publicaron tres avisos de registro federal que establecieron referencias del trabajo de la guía durante este periodo:

1. 82 FR 19071 – ICCVAM Notice of Public Meeting; Request for Public Input (25 de abril 2017; <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn78atm20170425.pdf>)
2. 82 FR 20484 – National Toxicology Program Board of Scientific Counselors; Announcement of Meeting; Request for Comments (2 de mayo 2017; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn83bsc20170502_hm.pdf)
3. 82 FR 37885 – SACATM; Announcement of Meeting; Request for Comments (14 de agosto 2017; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn155sacatm20170918_hm.pdf)

Una guía estratégica para establecer nuevos enfoques para evaluar la seguridad de los productos químicos y médicos en los Estados Unidos es el resultado final de este esfuerzo. La revisión del documento final por parte de los miembros del ICCVAM se llevó a cabo en diciembre de 2017, con la publicación en el sitio web del Programa Nacional de Toxicología en enero de 2018.

⁷ <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/3rs-meetings/past-meetings/pubforum-2017/iccvamforum-2017.html>

⁸ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/bsc/2017/june/minutes20170629_508.pdf



El ICCVAM está integrado por miembros de las siguientes agencias:

Agencia para el Registro de Enfermedades y Sustancias Tóxicas

Instituto Nacional del Cáncer

Instituto Nacional para la Seguridad y la Salud Ocupacionales

Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental

Instituto Nacional de Estándares y Tecnología

Instituto Nacional de Salud

Biblioteca Nacional de Medicina

Administración de la Seguridad y la Salud Ocupacionales

Comisión para la Seguridad de los Productos de Consumo de los Estados Unidos

Departamento de Agricultura de los Estados Unidos

Departamento de Defensa de los Estados Unidos

Departamento de Energía de los Estados Unidos

Departamento del Interior de los Estados Unidos

Departamento del Transporte de los Estados Unidos

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Referencias

Birnbaum LS. 2013. 15 Years Out: Reinventing ICCVAM (Birnbaum LS. 2013. 15 años fuera: Reinventando el ICCVAM). *Environ Health Persp* 121:a40-a40. (Perspectiva de salud ambiental). <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1206292>

Decreto de Autorización del ICCVAM. 2000. Public Law 106-545. § 114 Stat. 2721, 2722, 2723, 2724 and 2725. (Ley pública.) https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/about_docs/pl106545.pdf

NIH (National Institutes of Health). 2017a. 82 FR 19071: Interagency coordinating committee on the validation of alternative methods; Notice of public meetings; Request for public input. (Instituto Nacional de Salud. 2017a. 82 FR 19071: Comité de coordinación interinstitucional para la validación de métodos alternativos; Aviso de reuniones públicas; solicitud para colaboración pública). *Federal Register*. 82(78):19071-19073. (Registro federal). <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn78atm20170425.pdf>

NIH (National Institutes of Health). 2017b. 82 FR 20484: National Toxicology Program Board of Scientific Counselors; Announcement of meeting; Request for comments. (Instituto Nacional de Salud. 2017b. 82 FR 20484: Junta del Consejo Científico del Programa Nacional de Toxicología; Anuncio de reunión; Solicitud de comentarios). *Federal Register*. 82(83):20484-20485. (Registro federal). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn83bsc20170502_hm.pdf

NIH (National Institutes of Health). 2017c. 82 FR 37885: Scientific Advisory Committee on alternative toxicological methods; Announcement of meeting; Request for comments. (Instituto Nacional de Salud. 2017c. 82 FR 37885: Comité de Asesoría Científica sobre métodos de prueba alternativos; Anuncio de reunión; Solicitud de comentarios). *Federal Register*. 82(155):37885-37887. (Registro federal). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn155sacatm20170918_hm.pdf

NRC (Consejo Nacional de Investigación). 2007. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. (Pruebas de toxicidad en el Siglo XXI: Una visión y una estrategia). Washington, DC: The National Academies Press. (Washington, D.C.: La Prensa Nacional de las Academias). <https://doi.org/10.17226/11970>

OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). 2005. *Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment*. (Documento guía para la validación y aceptación internacional de métodos de prueba nuevos o actualizados para la evaluación de riesgos). París: Publicación de la OECD. ENV Series on Testing and Assessment. (Serie ENV sobre pruebas y evaluaciones). No. 34. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2005\)14](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)14)

Acrónimos y abreviaturas

3Rs	Reemplazar, reducir y refinar el uso animal en la investigación y prueba
EURL ECVAM	Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para Alternativas a las Pruebas en Animales
GD	Documento guía
IATA	Métodos Integrados para Pruebas y Evaluaciones
ICATM	Cooperación Internacional sobre Métodos de Prueba Alternativos
ICCVAM	Comité de Coordinación Interinstitucional para la Validación de Métodos Alternativos
NAM	Metodologías de Nuevo Enfoque
NICEATM	Centro Interinstitucional para la Evaluación de Métodos Toxicológicos Alternativos del NTP
NIEHS	Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental
NIH	Instituto Nacional de Salud
OECD	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
SACATM	Comité del Consejo Científico sobre Métodos Toxicológicos Alternativos
Tox21	Pruebas de Toxicología en el Siglo XXI
ToxCast	Pronosticador de Toxicidad de EPA
EE. UU.	Estados Unidos