

ARTÍCULO RESEÑA

Registro sanitario de bioplaguicidas microbianos en América Latina y Cuba. Caso de estudio: bionematicida cubano KlamiC®

Margarita Ceballos Vázquez*, Nivian Montes de Oca Martínez

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). Autopista Nacional y Carretera Tapaste. Apartado 10, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.

RESUMEN: Este artículo realiza una revisión del proceso del Registro Sanitario de los productos bioplaguicidas microbianos. Brinda una panorámica de las legislaciones, documentos, etapas, autoridades que participan y los requisitos técnicos que se exigen en 16 países de América Latina. Se exponen las similitudes, diferencias y los desafíos por los que están obligados a transitar los centros de investigación, fabricantes y productores de alimentos que aplican estos productos. A través del KlamiC®, producto registrado en Cuba y en países de América Latina para el control de nematodos agalleros en hortalizas y otros cultivos, se muestra un ejemplo práctico de los principales estudios que se deben desarrollar para obtener el Registro. Se realiza un análisis de las ventajas que ofrece el desarrollo de un Sistema de Gestión de la Calidad ISO 9000 y la aplicación de Buenas Prácticas como plataforma para asegurar el cumplimiento de los requisitos del proceso de Registro, principalmente en lo relacionado con la documentación y la evaluación del producto, lo que representa mayor competitividad en el mercado y en el posicionamiento de la institución y sus productos. Los resultados demostraron que existen grandes similitudes para el Registro Sanitario de bioplaguicidas microbianos en Cuba y los países de Centroamérica, por lo que se sugiere la homologación del proceso y/o armonización de los requisitos. La revisión mostró los pasos para lograr un Registro Sanitario que cumpla los requisitos de seguridad y eficacia exigidos para los bioplaguicidas microbianos en una región diferente a la de su introducción, así como las ventajas y los retos que tiene actualmente la industria de bioplaguicidas.

Palabras clave: bioplaguicidas, control biológico, *Pochonia chlamydosporia*.

Sanitary registration of microbial biopesticides in Cuba and Latin America. Case study: Cuban nematocide KlamiC®

ABSTRACT: A review of the sanitary registration of microbial pesticides is presented in this paper. It provides an overview of the laws, documents, stages, involved authorities, and the technical requirements in 16 countries in Latin America. The similarities, differences and challenges through which are forced the research centers, manufacturers and foods applying these biopesticides to pass are included. Through KlamiC®, a product registered in Cuba and other Latin America countries to control root-knot nematodes in vegetables and other crops, a practical example of the major studies to be developed for registration is illustrated. An analysis is made of the advantages offered by the development of the ISO 9000 Quality Management System and the application of good practices as a platform to ensure compliance with the requirements of the registration process, mainly of what is related to the documentation and product evaluation, representing more competitiveness in the market and the positioning of the institution and its products. The results showed great similarities in the sanitary registration of microbial biopesticides in Cuba and Central American countries, so that the process homologation and / or harmonization of requirements are suggested. The review showed the steps to achieve a sanitary registration that meets the requirements of safety and efficacy for microbial biopesticides in a different region of its introduction, and the advantages and challenges currently faced by the industry of biopesticides.

Keys words: biopesticide, biological control, *Pochonia chlamydosporia*.

*Autor de correspondencia: Margarita Ceballos Vázquez. Correo electrónico: margara@censa.edu.cu

INTRODUCCIÓN

El creciente interés en materia de seguridad alimentaria y la demanda de sistemas sostenibles de producción agrícola, que preserven el medioambiente y la biodiversidad, imponen mayores desafíos para los actores sociales en la reducción de riesgos sobre la salud humana, a partir de la introducción de tácticas de manejo integrado de plagas, donde la disminución del uso de productos químicos y la introducción de bioplaguicidas es una alternativa cada vez más utilizada (1).

De acuerdo con Bettiol *et al.* (2), el mercado mundial de bioplaguicidas tiene un crecimiento acelerado, refieren que en el año 2010 fue de 1213 millones de dólares, con la proyección de que en 2017 alcanzará 3222 millones de dólares, donde América Latina crecerá hasta 148,8 millones en esa fecha.

En este contexto quedarían por resolver algunos retos como es el desarrollo de bioplaguicidas bien formulados y que estén disponibles en el mercado, lo que requiere de metodologías de producción a gran escala y de sistemas que garanticen su calidad (3), así como que cumplan con los requisitos apropiados para el Registro Sanitario, y que este no se convierta en barrera para la fabricación y la aplicación de estos productos.

La definición y la clasificación de los bioplaguicidas y los requisitos exigidos para lograr el Registro Sanitario de estos productos se discuten por organizaciones internacionales y a nivel de países (4, 5, 6, 7). La definición y la clasificación de bioplaguicidas microbianos que se adoptan en este trabajo se refieren a un producto cuyo ingrediente activo es un microorganismo patógeno para la plaga de interés y los más comúnmente utilizados son organismos vivos, como son los biofungicidas (*Trichoderma*, *Pseudomonas*, *Bacillus*), los bioherbicidas (*Phytophthora*) y los bioinsecticidas (Bt); los plaguicidas microbianos vienen de bacterias, hongos, algas virus o protozoos de origen natural o modificados genéticamente (6).

El Registro Sanitario es un proceso mediante el cual un producto se somete a una evaluación previa a su comercialización, a una autorización para la comercialización y a una revisión poscomercialización, para asegurar que cumple con los patrones requeridos de calidad, seguridad y eficacia establecidos por la Autoridad Regulatoria», según se define por el Buró Regulatorio de Cuba (8), además de representar un activo intangible que aporta valor agregado al producto y, al mismo tiempo, le brinda mayor competitividad en

el mercado. Es el proceso legal que habilita su comercialización en el país, ya sea mediante la formulación/fabricación de sus componentes y/o de la importación/exportación del mismo y su objetivo fundamental es garantizar la seguridad al hombre y el medio ambiente donde se aplica.

Este proceso no todos los países lo cumplen igual; presenta similitudes y diferencias en sus requisitos y procedimientos en dependencia del país, tipo de bioplaguicidas y origen, entre otros elementos.

El objetivo de este artículo fue realizar una revisión de los documentos y los requisitos para el Registro Sanitario de los productos bioplaguicidas microbianos en 16 países de América Latina y analizar, a través de un caso de estudio, las principales similitudes y diferencias con la legislación cubana, así como la influencia de la aplicación de requisitos de las industrias reguladas en la obtención de un producto que cumple los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, que satisface las exigencias del mercado, no afecta al hombre ni al medio ambiente, además de su posible comercialización exitosa.

PARTE ESPECIAL

Requisitos para el Registro Sanitario de Bioplaguicidas

Todos los sistemas regulatorios para la evaluación de bioplaguicidas cuentan con un sistema de requisitos para evaluar la eficacia y la seguridad de este tipo de productos y con los procedimientos para la evaluación del riesgo y las políticas donde se establecen los estudios a realizar (Tabla 1), los plazos razonables para la evaluación de diferentes tipos de productos, los precios para el proceso de Registro, entre otros documentos legales de obligatorio cumplimiento.

Hay otra etapa que es responsabilidad del fabricante de bioplaguicidas y que algunos autores la denominan Eficacia Directa o Efectividad (9): abarca la comparación con otros productos similares y otras acciones de manejo, tolerancia de los cultivos al producto, compatibilidad con nuevos productos, efectividad sobre nuevas dianas, entre otros estudios para evaluar las múltiples interacciones que se producen durante la aplicación del producto en campo.

Para un bioplaguicida es vital esta etapa; sin embargo, no todos los fabricantes destinan financiamiento permanente para estos ensayos o estudios, que permiten su adecuada aplicación y su uso dentro del manejo integrado de plagas, además de exponer nuevas ventajas o especificaciones que logran un posicio-

TABLA 1. Etapas y estudios para llevar a cabo el Registro Sanitario de Bioplaguicidas./ *Stages and studies for the Sanitary Registration of Bioplaguicides.*

| ETAPAS Y ESTUDIOS MÁS COMUNES PARA EL REGISTRO DE BIOPLAGUICIDAS | |
|---|--|
| ETAPA I. Selección del Agente de Control Biológico | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Selección del mejor aislamiento (cepa): Facilidad de multiplicación, alta virulencia o patogenicidad (esporulación, colonización, parasitismo, otros), amplio rango de hospederos. • Caracterizaciones morfológica, fisiológica, bioquímica y molecular. • Mecanismo de acción. | |
| ETAPA II. Multiplicación | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Método y tecnología de producción (controles de proceso): Sustratos y otros materiales. • Formulación . • Estabilidad del producto (vida útil, condiciones de envasado, etiquetado, almacenamiento). | |
| ETAPA III. Evaluación de la eficacia del formulado | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ensayos de laboratorio: rango de hospedero, dosis, influencia de los factores bióticos y abióticos. • Ensayos controlados en campo. • En función del cultivo y la plaga diana: condiciones climáticas y agronómicas, rendimientos. | |
| ETAPA IV. Evaluación de seguridad | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad en mamíferos (pruebas toxicológicas). • Impacto ambiental (pruebas ecotoxicológicas). • Producción de metabolitos y toxinas. • Evaluación de riesgo y medidas para fabricación y aplicación. | |
| Etapa V. Registro Sanitario y autorización de uso | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Elaborar expediente, o dossier, del producto a partir de los estudios anteriores | |

namiento en el mercado y credibilidad frente a los productores de alimentos.

Otro aspecto que genera debate es la tendencia de los Registros Sanitarios de diversos países a la no introducción de agentes biológicos foráneos, principalmente los bioplaguicidas microbianos, pues limita así la introducción de productos de buena calidad ya registrados en otros países. Estas barreras se superan en varios países con la homologación o armonización de requisitos de Registro, lo que facilita la racionalidad de los estudios de Investigación-Desarrollo y el uso adecuado de productos que demuestran la seguridad y la eficacia del producto. En América Latina, fundamentalmente en los países centroamericanos, se homologan los requisitos (10), lo que hace este proceso más viable y menos costoso.

Registro de Bioplaguicidas en Latinoamérica

Se revisaron las legislaciones de 16 países que tienen regulaciones para el Registro Sanitario de Bioplaguicidas en América Latina y se resumió el estado actual de las regulaciones para bioplaguicidas microbianos para cada país.

Colombia: Resolución ICA 000698/2011. Establece requisitos para el registro de departamentos técni-

cos, productores e importadores de bioinsumos de uso agrícola. Los bioinsumos se clasifican en cuatro grupos; los agentes microbiológicos para el control de plagas están en el grupo I. Las entidades estatales que intervienen en el registro y el control de Bioinsumos son el Instituto Colombiano Agrario (ICA), que lleva a cabo la evaluación de la solicitud, la Autoridad Nacional de Licencias Ambientales (ANLA) y Salud Ambiental (Concepto toxicológico) (11, 12).

Argentina: Todos los Productos Fitosanitarios se inscriben en el Registro Nacional de Terapéutica Vegetal (Decretos 3489/58 y 5769/59), según el Manual de Procedimientos, Criterios y Alcances para el Registro de Productos Fitosanitarios en la República Argentina (Resolución SAGPyA 350/99). Se adopta la 5^{ta}. Edición del Manual sobre elaboración y el empleo de las especificaciones de la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación (FAO, por sus siglas en inglés) para productos destinados a la protección de plantas (Resolución SAGP y A n°350/1999), que establece categorías de trámites o tipos de Registro (para todos los productos): Sustancias Activas y Productos Formulados (capítulos 12, 13) e Inscripción de Productos Microbiológicos (capítulo 14). Este registro no incluye agentes microbianos transgénicos ni

macroorganismos (ácaros, insectos, predadores, parasitoides, nematodos, entre otros) (13, 14).

México: Se cuenta con una legislación muy completa para el registro de plaguicidas y con disposiciones que permiten la declaración de la composición (químicos, bioquímicos, microbianos, botánicos y misceláneos) y según el modelo de solicitud (COFEPRIS-06-006) para el registro de plaguicidas microbianos; estos insumos deben ser autorizados en cuanto a su información técnica (identidad y composición, propiedades físico-químicas, toxicológica, eficacia biológica, entre otras) y protección al ambiente, para otorgarles el registro ante la autoridad competente (15).

Brasil: Avanzada legislación para el registro de productos destinados a la agricultura. Los productos denominados de «baja toxicidad y peligrosidad» (productos microbiológicos, para el control de enfermedades) se regulan por la ley 7.802/89 o ley de agrotóxicos y afines, debido a la finalidad del destino y no por su origen, aun cuando existe el Decreto 4.074/02, que es una armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos biológicos con la ley de agrotóxicos. El desafío de Brasil es aprobar una legislación específica para el registro de bioplaguicidas, reducir el tiempo de registro y bajar los costos de tramitación con la consideración de exceptuar del registro a los macroorganismos y focalizar el registro de microorganismos en las dianas y no en los cultivos (16, 17).

Chile: La Resolución 3.670 de 1999 del Servicio Agrícola y ganadero (SAG) establece la normativa para evaluar y comercializar plaguicidas. Existen normativas, como la resolución 2229 emitida por SAG de 2001, que norma el ingreso de material biológico y el registro de productos para el control de plagas que no requieren ajustarse a la regulación 3670. Se proponen la revisión de la legislación y su armonización con las normas de la Unión Europea y los Estados Unidos para poder impulsar el registro de insumos ecológicos (18).

Perú: El Ministerio de la Agricultura y Riego promulgaron en 2015 el Reglamento del Sistema Nacional de Plaguicidas de Uso Agrícola en todo el territorio y se aprobó con la intención de optimizar significativamente los procedimientos y requisitos aplicables a cada tipo de plaguicida, los plazos más cortos, así como la vigilancia y el control de los productos registrados (19).

Uruguay: Existe un marco normativo vigente para el registro de agentes biológicos de uso agrícola que

abarca: Decreto 170/007, Resolución 688/2013, Resolución 220/2014 para Registro y control de productos formulados con Agentes de Control Biológico Microbianos (ACBM) para uso agrícola y el Registro de productos que incluyan entomófagos utilizados como Agentes de Control Biológico (ACB) para plagas agrícolas (20).

Paraguay, Bolivia y Venezuela: Regulaciones en procesos de modificación y mejora, siempre con el reconocimiento de los retos que tienen las instancias gubernamentales, los investigadores de diferentes disciplinas y la industria para lograr, en el más corto plazo, ampliar el mercado de bioplaguicidas dentro y fuera de sus fronteras (2).

El Salvador, Guatemala, Nicaragua, Costa Rica y Honduras: Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.61.11 «Plaguicidas microbiológicos de uso agrícola. Requisitos para el Registro», el cual aplica a bioplaguicidas que sean reproducidos, formulados, envasados, reempacados o reenvasados, importados, exportados, distribuidos y comercializados en los Estados parte de la Región Centroamericana. Los requisitos técnicos exigidos se corresponden con la identidad microbiológica, las generalidades del formulado, las propiedades físico-químicas del formulado, la utilidad y la aplicación del producto, la toxicología, las características de los envases, la información de seguridad y los métodos analíticos (21).

Cuba: El Registro Central de Plaguicidas en Cuba se creó por resolución conjunta de los ministerios de Salud Pública (MINSAP) y la Agricultura (MINAG) desde 1987. En abril de 2007 se modificó y se amplió su alcance; se definió como «Reglamento de uso de formulados plaguicidas» que se basan en los preceptos de la FAO, la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD) y la Agencia para la Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA). El registro se publicó en la Gaceta Oficial de Cuba No. 016, que vincula, además, al Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) representado por el Centro Nacional de Seguridad Biológica (CNSB) y el Ministerio del Interior (MININT)(22).

Existen parámetros de evaluación que coinciden en todos los países estudiados: los requisitos de identidad, aspectos biológicos, métodos de producción, ensayos analíticos de calidad y de seguridad, uso previsto, entre otros elementos; todos enfocados a la diana o la plaga que controla el bioplaguicida y no al cultivo donde se aplicará. En algunos casos el proceso se organiza por el destino o diana de acción del bioplaguicida y no por su naturaleza u origen.

La mayoría de los documentos de Registros de América Latina contienen la experiencia de los documentos de los países de Europa y Estados Unidos. No todos involucran a los ministerios de salud pública como elemento final del proceso; sin embargo, exigen las pruebas toxicológicas como elementos de seguridad para plantas, animales y el hombre. En este aspecto se debe abogar por el establecimiento de requisitos para demostrar la seguridad y la eficacia, pero con factibilidad no solo desde el punto de vista económico, sino según el tipo de producto, su origen y su destino, limitando las comparaciones o similitudes con las exigencias de otros productos químicos, alimentos o medicamentos que tienen otra naturaleza y uso directo sobre el hombre o animales.

Casi todos los países tienen establecida la base legal para el Registro Sanitario de bioplaguicidas microbianos, pero no todos exhiben el mismo nivel de desarrollo y varían sus objetivos y alcance; es recomendable la armonización de los requisitos porque proporcionaría transparencia de los datos, tarifas y plazos más adecuados así como criterios de aprobación y evaluación de los riesgos que ofrecerían una mayor flexibilidad en la obtención del registro de estos productos, debido a la variedad de microorganismos y sus modos de aplicación. Pasos significativos en este sentido se dieron en los países centroamericanos (22), la Organización para el Desarrollo y la Colaboración Económica (OECD), América del Norte y la Unión Europea (11).

La mayoría de las Autoridades Reguladoras trabajó con mayor intensidad en los procesos de evaluación previa y la autorización para la comercialización de los bioplaguicidas, a partir del establecimiento de procedimientos y requisitos, que no siempre son adecuados para el producto, pero que garantizan un nivel de seguridad y de eficacia, avalada por documentos y ensayos; sin embargo, en el caso de la revisión poscomercialización, no todos los países establecieron regulaciones para que después de otorgado el Registro se exijan inspecciones sistemáticas al productor sobre la fabricación de los lotes y la posventa de los productos, requisitos que cumplen la mayoría de las industrias reguladas en el mundo (23) y que constituye otra vía para garantizar al productor de alimentos y el consumidor que el producto mantiene la seguridad y la eficacia con la que se registró.

Resulta significativo que, para el establecimiento de requisitos, se buscaron experiencias, principalmente, de la industria de plaguicidas químicos, medicamentos y alimentos (24); sin embargo, para el sistema de inspección a la fabricación y venta de lotes no se

extrapolaron de igual manera. Hay países que tienen este último proceso independiente del Registro, otros lo realizan solo para la vigilancia de la seguridad al hombre y medio ambiente y, en muy pocos casos, evalúan la calidad, la seguridad y la eficacia de forma continua.

Estos elementos son algunos de los antecedentes que explican los altos costos del proceso de registro de bioplaguicidas y el excesivo tiempo requerido para el mismo, el desarrollo de legislación propia de cada país para el otorgamiento de los permisos de uso y la importación/exportación de este tipo de producto.

En respuesta a estas barreras, se establecieron iniciativas de Agencias Reguladoras de Norteamérica y la Unión Europea para separar los requisitos de los Plaguicidas químicos y disminuir los costos y el tiempo de Registro para los bioplaguicidas microbianos que, junto a la armonización de los requisitos por parte de los países, permitirían la inclusión de nuevos productos en el mercado.

Cuba también se apropió de estas ideas y creó su propia legislación, donde queda totalmente separado el Registro de productos químicos y el de los bioplaguicidas de origen microbiano; recoge las experiencias de diferentes organizaciones internacionales y la propia desarrollada en el país.

Registro Sanitario de Bioplaguicidas en Cuba. Consideraciones generales

En Cuba, a partir de la década del 90, se trazaron acciones estratégicas para incrementar los niveles de producción y calidad de bioplaguicidas, con el objetivo específico de disminuir el uso de productos químicos en la agricultura, teniendo en cuenta que numerosas instituciones científicas desarrollaron un amplio grupo de productos biológicos de uso agrícola, que posteriormente se incluyeron en el Programa Alimentario del país.

En el año 2010, considerando un análisis del Programa Nacional Científico Técnico de Biotecnología Agrícola, se elaboró una propuesta de proyecto para la recuperación y el desarrollo de biofertilizantes, estimulantes y bioplaguicidas que tuvo como objetivos: optimizar los procesos tecnológicos, desarrollar formulados más estables y eficientes, incrementar las producciones, cubrir la demanda interna de bioproductos para sustituir importaciones y crear fondos exportables a partir de una demanda de mercado exterior creciente (25).

Las producciones actuales son todavía insuficientes, por lo que la Comisión de Productos Priorizados

de la Biotecnología Agrícola seleccionó, para su desarrollo priorizado en una primera etapa, a nueve bioplaguicidas, de los cuales algunos están registrados pero necesitan ampliar las capacidades productivas; otros están en la etapa de seguridad, donde los estudios eco y toxicológicos demandarán gran tiempo y recursos para su culminación; otros están pendientes de licencia de producción para obtener su permiso de uso (27).

A pesar de que Cuba está considerada entre los mayores fabricantes de bioplaguicidas, aún son insuficientes las capacidades productivas para garantizar la cobertura que demanda el país. El número de bioplaguicidas microbianos es reducido en comparación la variedad presente en otros países de la región, como son Costa Rica, Nicaragua y Honduras (26). Los mayores retos para el desarrollo de nuevos productos se relacionan con la ejecución de investigaciones diseñadas para dar respuesta a los requisitos del registro sanitario, optimizar procesos productivos con disminución de los costos de producción, productos de mayor calidad y más competitivos en el mercado.

El Registro Sanitario Nacional juega un papel fundamental en este objetivo estratégico y participa e impulsa el ciclo de investigación-desarrollo de bioplaguicidas eficaces y seguros.

El proceso de Registro actual en Cuba tiene, como elementos distintivos, la participación de diferentes ministerios para el otorgamiento del permiso de uso de cada formulado. En este aspecto, todos los bioplaguicidas serán aprobados por el Director Nacional de Salud Ambiental del Ministerio de Salud Pública y el Ministerio del Interior, así como por el Director General del Centro Nacional de Sanidad Vegetal (CNSV), cuando se trate de plaguicidas para uso agrícola; o por el Director de la Dirección de Salud Animal, cuando se trate de plaguicidas para uso animal; ambas instituciones pertenecen al Ministerio de la Agricultura.

En el caso de los formulados biológicos, la Autoridad Reguladora tomará en cuenta el dictamen emitido por el Centro Nacional de Seguridad Biológica (CNSB), perteneciente al Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), quien, a través de autorizaciones al productor, garantizará la seguridad de los procesos de producción, las instalaciones y la liberación de los bioplaguicidas; esta última fase se realizará bajo la supervisión de los Laboratorios Provinciales del Instituto Nacional y Centro Nacional de Sanidad Vegetal (22).

El reglamento de uso de formulados plaguicidas incluye el anexo titulado «Procedimiento para el registro de plaguicidas biológicos», que está estructurado

en cinco pasos: 1) Presentación y formalización de la solicitud; 2) Presentación de la autorización de Seguridad Biológica; 3) Evaluación y aprobación del formulado; 4) Emisión del permiso de uso y 5) Publicación de la Lista Oficial de Plaguicidas Autorizados.

La evaluación experimental, en las condiciones del país, es de carácter obligatorio y consta de los siguientes aspectos: la identificación del organismo, sus propiedades biológicas, verificación de los parámetros de calidad del formulado, efectividad biológica, dosificación, riesgo de fitotoxicidad, técnica de aplicación y métodos analíticos. Los resultados de estos estudios que se obtienen en la etapa previa del Registro, y que constituyen la base para la documentación o expediente, se evaluarán como parte del proceso de Registro.

La evaluación del formulado incluye el expediente, la comprobación por terceros de la seguridad, la calidad y la efectividad de los lotes presentados; concluye con la autorización de uso y el mantenimiento de requisitos de las instalaciones de fabricación que se evalúa anualmente por inspección del CNSB, único órgano regulador que interviene en el proceso de registro que realiza, de forma sistemática, inspecciones a todas las instalaciones que producen bioplaguicidas microbianos en Cuba.

Un aspecto a mejorar del registro cubano de bioplaguicidas microbianos es implementar la vigilancia por parte de la Autoridad Reguladora sobre la calidad y eficacia de los lotes fabricados, lo que elevaría la exigencia en la demostración de consistencia de estos productos a nivel de país. En la actualidad, la responsabilidad de la calidad de los bioplaguicidas solo compete al fabricante, sin una inspección externa o de tercera parte, lo que conlleva riesgos de fabricación y aplicación.

Esto obliga a que el fabricante establezca sistemas de gestión y buenas prácticas que garanticen que su producto mantenga las condiciones demostradas durante el proceso de registro y la poscomercialización, como se define en el concepto de Registro Sanitario (8).

Experiencias del Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) en el Registro de Bioplaguicidas

El CENSA inició la fabricación y la comercialización de productos para uso en humanos, animales y plantas en el año 1992 y para ello diseñó e implementó sistemas de gestión y de buenas prácticas que garantizan la calidad, la seguridad y la eficacia de sus producciones (28).

En la actualidad se desarrollan los productos SevetriC, biofungicida cuyo ingrediente activo es una cepa de *Trichoderma asperellum* Samuels, hongo antagonista que posee diferentes mecanismos de acción para el control de hongos fitopatógenos (29); el BionemC, a partir de nematodos entomopatógenos (NEPs) de la Familia *Heterorhabditidae* (30); KlamiC®, formulado a partir de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydsporia* var. *catenulata*, (Kamyschko ex Barron y Onions) Zare y W. Gams, con probada eficacia para el control de nematodos del género *Meloidogyne* (31), registrado desde 2009 en Cuba (32) y en países centroamericanos.

En el caso de SevetriC, ya se concluyeron las primeras cuatro etapas (Tabla 1) y se desarrollan importantes investigaciones para completar los estudios de toxicidad y ecotoxicología.

Por su parte, BionemC es un producto que se aplica con éxito para el control de varias plagas en diferentes regiones del país (33) y, aunque en Cuba no se exige registro para su comercialización, cuenta con todos los estudios de selección, multiplicación y eficacia (30).

Los productos basados en nematodos entomopatógenos (NEPs) cuentan con atributos importantes que los hacen excelentes candidatos para el control biológico de insectos del suelo, por lo que su uso despertó interés creciente a nivel mundial en las últimas décadas, principalmente debido a su eficiencia potencial, excepción de registro y otros atributos muy deseables en programas de manejo de plagas (34).

Para los efectos del control biológico, los nematodos entomopatógenos suelen ser clasificados también como agentes microbianos, debido a su relación mutualista con una bacteria simbiótica; sin embargo, en otros casos se considera a los nematodos entomopatógenos como macroorganismos, junto con los artrópodos benéficos. De manera general, en la mayoría de los países, los nematodos entomopatógenos están exentos de los requisitos de registro (35), y solo unos pocos desarrollaron algún tipo de requisitos para el registro, que generalmente no son comparables con los datos necesarios para la inscripción de los compuestos químicos o agentes microbianos.

En los países donde se requiere del Registro Sanitario para los NEPs, la información se puede obtener de la literatura científica y está basada en datos de eficacia y seguridad publicados, acompañados de una descripción de los procedimientos de producción y control de calidad (36). Sin embargo, los expertos de

algunas organizaciones, como la OCED (Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo), estiman que el uso de especies exóticas de nematodos entomopatógenos, o que nunca se usaron en el control biológico en un ecosistema o país, necesita una cierta regulación (37).

En este caso, las informaciones acerca de la identificación de la especie y su depósito oficial se organizan en un expediente con la información disponible sobre el origen, la distribución natural, la biología, la gama de hospedantes y la seguridad para el hombre y el medio ambiente, y se examinan por personal calificado para evaluar los posibles riesgos relacionados con la liberación de estas especies exóticas (38).

Las reglas para el control de los riesgos en el uso de nematodos entomopatógenos exóticos deberían estandarizarse internacionalmente y referirse específicamente a la biología y a la ecología de los mismos; además, considera que un mercado tan incipiente, como el de los nematodos entomopatógenos, no justifica los costos tan elevados para su Registro Sanitario, que actualmente se requieren para otros productos biológicos (39).

En Cuba, los nematodos entomopatógenos no se registran como agentes de control biológico, pero su importación y su exportación están reguladas por la Resolución 180/2007, Anexos 12 y 13 del Centro de Seguridad Biológica del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (40), que exige la evaluación de un expediente técnico, así como el permiso del CNSV por su introducción en el medio ambiente.

BionemC cumple con estos requisitos y también se introduce en otros países de la región. El mayor reto de este producto en la actualidad es lograr la optimización de su tecnología para llegar a un escalado industrial.

El bionemático KlamiC® es uno de los bioplaguicidas microbianos que sirve de referente para explicar todo el proceso de registro en Cuba y las ventajas que le proporciona la aplicación de un sistema de gestión de la calidad y de buenas prácticas de fabricación, para garantizar la seguridad y eficacia durante la producción y uso.

Los sistemas de gestión de la calidad (SGC), las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y el registro sanitario de bioplaguicidas

Los SGC permiten a los productores y órganos reguladores medir la calidad del producto, porque establecen los elementos requeridos para alcanzar las especificaciones, ya sean técnicas u otras exigidas; además, garantizan que se mantengan en el tiempo. La

industria de bioplaguicidas emerge en un mundo de competencia y globalización, aspecto que propicia la asimilación de estos principios (24).

En la industria de bioplaguicidas microbianos es obligatorio registrar los productos antes de comercializarlos y mantener sus especificaciones durante la investigación, producción y comercialización. Una forma de garantizar esto es la implantación de Sistemas de Gestión de la Calidad y Buenas Prácticas de Fabricación: instrumento importante para lograr producciones consistentes (3), que disminuye los costos por rechazo de productos no conformes e incrementa la seguridad de las producciones.

Estos conceptos son bien conocidos; sin embargo, tanto en Cuba como en América Latina no se aplican en todos los casos, de ahí que varios productos no demuestran las especificaciones que aparecen en sus etiquetas y provoquen el rechazo de muchos productores de alimentos; favorece, además, al uso de productos que no son seguros a los ecosistemas donde se aplican.

Aun cuando el concepto de industria regulada no es bien entendido entre las diferentes partes que intervienen en el ciclo de obtención y uso de un bioplaguicida, numerosos elementos la definen como tal (Fig. 1).

CASO DE ESTUDIO: BIONEMATICIDA CUBANO KlamiC®

Con estos antecedentes y la no existencia en Cuba, hasta inicios de este siglo, de los requisitos de BPF para bioplaguicidas, se diseñó una Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Bioplaguicidas microbianos en el año 2004, que sirvió de plataforma a los estudios que se exigieron para el registro sanitario de KlamiC® (41) (Tabla 2). Este documento recogió los requisitos mínimos que deben cumplir las instalaciones, el personal, los materiales, los proveedores, la bioseguridad, entre otros elementos claves para lograr producciones consistentes. Hoy se trabaja en incorporarles los análisis de riesgos según la NC ISO 9001:2015 (42), válidos y necesarios para la industria de bioplaguicidas.

Estos resultados permitieron la obtención del Registro Sanitario de KlamiC®, en el año 2009 con el permiso Número 047/09 (31) y de las licencias de seguridad biológica de las instalaciones: fase de remodelación de la instalación original y fase de puesta en marcha de la planta de producción, así como la licencia de investigación, ensayo, producción y liberación de KlamiC® (Licencias MB03-P(11)14 y (HB05-P (45)08); ambas otorgadas por el CNSB. Todas las licencias se mantienen vigentes en la actualidad.

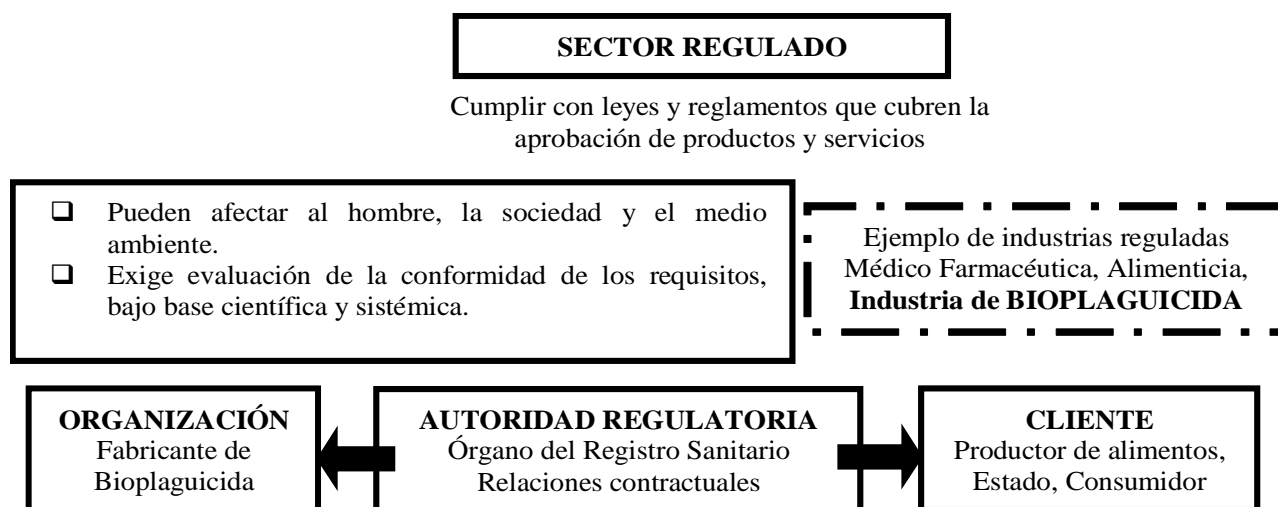


FIGURA 1. Esquema de las relaciones que se establecen en el proceso de Registro Sanitario de Bioplaguicida, bajo el concepto de que este sector representa una industria regulada./ *Diagram of the relationships established in the process of Biopesticide Licensing, under the concept of being a regulated industry.*

TABLA 2. Principales resultados de los estudios exigidos para el Registro Sanitario de KlamiC® en Cuba./ *Main results of the studies required for Licensing of KlamiC® in Cuba*

| Estudios | Principales resultados de KlamiC® | Referencias |
|---|--|--------------------------------|
| Identificación y conservación del organismo | Se establecieron ensayos de identidad de la cepa a lo largo del proceso de mantenimiento, producción y aplicación en campo. El sistema de identificación integra estudios culturales, morfológicos y moleculares y la recomendación del momento de utilización de cada uno de ellos. Se establecieron los bancos primarios, secundarios y de trabajo, basados en cultivos liofilizados del hongo y en tubos con agar papa 50% en plano inclinado a 4°C. Se estudió la estabilidad de la cepa. | 43, 44, 45, 46 |
| Propiedades biológicas | Se presentaron todos los estudios de selección, mecanismo de acción y distribución geográfica de la cepa. Este hongo no produce toxinas, es estable, inespecífico y oportunista, con capacidad para competir con otros hongos por muchos sustratos disponibles en el suelo. Puede ser parte de un complejo de especies similares, con una considerable variación entre diferentes aislamientos en términos de su virulencia, crecimiento <i>in vitro</i> , tolerancia a la salinidad, producción de clamidosporas y habilidad para colonizar la rizosfera. | 47, 48, 49 |
| Método de producción y ensayos de calidad | Bionematicida obtenido por el método de fermentación en estado sólido en bolsa; como sustrato se utilizaron el arroz y un inóculo de la cepa IMI SD 187 de <i>Pochonia chlamydosporia</i> var. <i>catenulata</i> . Se estandarizaron el flujo de producción, de materiales y personas, así como los indicadores de control de proceso y producto final; todo acompañado por un sistema documental que demostró la trazabilidad. Se inician estudios para mejorar la formulación y extender la vida útil del producto. | 41, 50 |
| Estudios de seguridad | Se realizaron 19 estudios toxi y ecotoxicológicos a la cepa IMI SD 187 de <i>P. chlamydosporia</i> var. <i>catenulata</i> que resultó ser no tóxica, infectiva o patogénica para mamíferos y organismos no dianas. El producto se clasificó como sensibilizante moderado: característica común en los hongos mitospóricos y que está relacionada con la alergenicidad que producen. Para el uso y la manipulación con este hongo, o productos a partir del mismo, se recomienda el uso correcto de los medios de protección: máscaras, evitar ingestión y exposición inadecuada a altas concentraciones de esporas, chequeos médicos periódicos. | 51, 52, 53, 54 |
| Utilización prevista | Se aplica como enmienda al suelo, al ser utilizado conjuntamente con abonos orgánicos, práctica común en los diferentes sistemas de producción orgánica e intensiva de vegetales. Se recomienda aplicar antes de plantar un cultivo susceptible a nematodos formadores de agallas (<i>Meloidogyne</i> spp.), cuando los niveles de juveniles de segundo estadio (J ₂) son bajos en el suelo y mantener una rotación de dos ciclos posteriores con cultivos pobres hospedantes. En caso de presentarse un alto nivel de infestación, se debe aplicar el hongo e iniciar la rotación con cultivos pobres hospedantes del nematodo o aplicar otras tácticas de manejo para reducir el nivel de J ₂ en suelo antes de aplicar el hongo y plantar un cultivo susceptible. La aplicación de KlamiC® es compatible con otras tácticas, como el uso de plantas trampas y la biofumigación. | 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 |

En el caso de la licencia de liberación, se brindó toda la información relativa a la utilización prevista que contiene, entre otros datos, el análisis de los riesgo-beneficios por la liberación del agente de control biológico.

El Centro Nacional de Seguridad Biológica en Cuba chequea anualmente las condiciones de vigencia de las licencias otorgadas; sin embargo, se queda fuera la demostración de consistencia y calidad de los lotes producidos y comercializados que el CENSA y otros

centros resuelven con la aplicación de auditorías e inspecciones internas, planificadas dentro del sistema de gestión de la calidad.

Dentro de la estrategia comercial del producto KlamiC®, está su introducción en diferentes mercados de América Latina, lo que conllevó a la revisión de los requisitos técnicos que se exigen para el Registro Sanitario de Bioplaguicidas de estos países, con prioridad en la región centroamericana, con el propósito de explorar las posibilidades de registrar y comercializar el producto, valorando la correspondencia de requisitos de la legislación cubana y la centroamericana (Tabla 3).

Los requisitos técnicos son similares para Cuba y los países partes del Reglamento centroamericano, lo que favorece el Registro de los bioplaguicidas cubanos en la región centroamericana. Una diferencia apre-

ciable es que el Reglamento de Centroamérica no se refiere a los productos que incluyan Organismos Vivos Genéticamente Modificados y tiene, además, una exhaustiva descripción de todos los requisitos de envase, etiquetado y embalaje.

El análisis de la literatura nos permitió identificar varias ventajas, retos y desafíos que tienen los bioplaguicidas. Dentro de las ventajas sobresalen el bajo impacto sobre la salud humana, animal, vegetal y el medio ambiente; así como la mayor efectividad sobre dianas específicas y menor resistencia de las plagas, bajos costos, menor tiempo de I+D+i, creciente demanda de productos (alimentos) orgánicos y por promover el desarrollo sustentable de la agricultura (63, 64).

Para garantizar el uso de productos amigables con el hombre, plantas, animales y medio ambiente, como los bioplaguicidas, se necesita un sistema de innova-

TABLA 3. Comparación de los requisitos técnicos contenidos en la legislación cubana para bioplaguicidas y los requisitos de la RTCA de Centroamérica./ *Comparison of the technical requirements for biopesticides contained in the Cuban law and those in the Centroamerican RTCA*

| Reglamento técnico de Cuba | Reglamento técnico de Centro América |
|---|--|
| <i>Año de aprobación:</i> Abril 2007. Gaceta Oficial de Cuba. Resolución conjunta MINAG-MINSAP. | <i>Año de aprobación:</i> Junio 2013. Gaceta Oficial. Reglamento Técnico Centroamericano. |
| <i>Objetivo y alcance:</i> Regular el uso de formulados plaguicidas en el territorio de Cuba y amplía las funciones del Registro Central de Plaguicidas y su Comité Asesor de Especialistas. | <i>Objetivo y alcance:</i> Aplica al registro de plaguicidas microbianos de uso agrícola en los Estados Partes de los Comités Técnicos de Reglamentación. |
| <i>Disposiciones generales:</i> Define solo los plaguicidas y sus prohibiciones. Define las funciones del Registro Central de Plaguicidas y del Comité Asesor. Vigencia por 5 años. | <i>Disposiciones generales:</i> Establece la implementación de la regulación en cada país miembro, idioma, costos. Vigencia por 10 años. |
| <i>Organismos participantes:</i> Intervienen otras instituciones, como son Salud Pública, Ministerio del Interior, Centro Nacional de Sanidad Vegetal y el Centro Nacional de Seguridad Biológica. | <i>Organismos participantes:</i> Solo el Comité Técnico se encarga de la evaluación y otorgamiento del Registro de los Bioplaguicidas. |
| <i>Requisitos Técnicos:</i> Están establecidos para formulados plaguicidas biológicos (incluye virus y viroides) y sus ingredientes, así como para organismos vivos modificados (OVM). | <i>Requisitos técnicos:</i> establecidos para formulados plaguicidas microbiológicos y sus ingredientes activos. No establece ningún requisito para OVM. |
| <i>Otros datos:</i> En el Anexo 1 de la Regulación se explican los tiempos de evaluación, los modelos de solicitud y el contenido de la información técnica del formulado e ingrediente activo, datos toxicológicos y ecotoxicológicos y una última sección con una guía para confeccionar la etiqueta (con señalamientos para virus y viroides). La sección 5 ofrece el Modelo del Permiso de Uso de Bioplaguicidas. | <i>Otros datos:</i> El Capítulo 5 incluye Datos Generales, cantidad de muestras a entregar, define los estudios ecotoxicológicos (específica para virus). Capítulos 6, 7, 8, 9, 10, 11 establecen los requisitos para bioplaguicidas con fines exclusivos de exportación, las causas de modificación del registro, su suspensión o cancelación y su renovación, las disposiciones transitorias y la bibliografía consultada. El Anexo 2 establece información detallada de la confección de las etiquetas. |

ción que permita un cierre de ciclo satisfactorio; quiere decir, una mejor conexión entre la investigación-producción-comercialización, lo que obliga a trabajar en los aspectos siguientes:

- Obtener formulados de calidad disponible en el mercado.
- Desarrollar metodologías para la producción a gran escala de ACB, la facilidad de uso y conservación, la evaluación de la calidad de procesos-productos, la integración en los sistemas productivos, la sensibilidad a factores ambiental, la transferencia de tecnologías y la vigilancia poscomercialización.
- Requisitos y procedimientos simples y armonizados para el Registro Sanitario.
- Demostración de la consistencia de los productos fabricados.

Para la solución a estos desafíos se propone integrar esfuerzos de los gobiernos, fuentes financieras, universidades, institutos de investigación, empresas productoras, reguladores, consumidores y todos los actores y decisores que participan en la obtención, el desarrollo y el uso de estos productos que se consideren una de las alternativas para la producción de alimentos inocuos sin dañar el ecosistema.

CONCLUSIONES

Esta revisión permite concluir que los bioplaguicidas son productos regulados y, por tanto, deben cumplir con principios relativos a no afectar al hombre, la sociedad y el medio ambiente; para ello se exige la evaluación de la conformidad de los requisitos bajo bases científicas y sistémicas.

Todos los países de la región, tengan o no legislaciones para el registro de bioplaguicidas microbianos, reconocen la importancia de establecer requisitos que permitan adecuadas selección, producción, introducción y apropiado monitoreo de su compatibilidad y eficacia.

Estas soluciones se pueden alcanzar a partir de la aplicación del control biológico dentro del Manejo Integrado de Plagas y, para ello, se requieren el aprovechamiento de la gran diversidad biológica de los países, el impulso necesario de la I+D y el fortalecimiento de las industrias de bioplaguicidas con líneas de producción, formulación y sistemas de calidad y buenas prácticas de fabricación que satisfagan las exigencias del mercado, para asegurar así la eficacia y la seguridad en el uso de estos productos.

REFERENCIAS

1. Montealegre Andrade RJ, Pérez Roepke LM. (Editores). Control Biológico de enfermedades de las plantas en Chile. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Agronómicas, Departamento de Sanidad Vegetal, 2013. 147 p.
2. Bettiol W, Rivera MC, Mondino P, Montealegre A, Jaime R, Colmenares YC, editores. Control biológico de enfermedades de plantas en América Latina y el Caribe CDU 632.937, 2014, 404 p.
3. Montes de Oca N. Buenas prácticas de fabricación para la obtención de un bionematicida a partir de la cepa Vcc 108 de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata*. [Tesis en opción al grado de Doctor en Ciencias Agrícolas]. Universidad Agraria de La Habana, Cuba. 2004; 152 p.
4. Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA). Pesticides/ Regulating Pesticides/ What are Biopesticides? [Consultado 23/Julio/2015] Disponible en: <http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/whatarebiopesticides.htm>.
5. Evans HF. Que son bioplaguicidas? En: Rottger, U. y Muschler, R. editores. Simposio Internacional de Bioplaguicidas para países en desarrollo. CATIE, Turrialba, Costa Rica. 2003. pp.9-14.
6. Mishra J, Tewari S, Singh S, Kumar Arora N. Biopesticides: Where We Stand? Naveen Kumar Arora (ed.) In: Plant Microbes Symbiosis: Applied Facets. 2015, DOI: 10.1007/978-81-322-2068-8_2. Pág. 37.
7. Pizarro Yáñez R. Lo complejo del desarrollo de un bioplaguicida. FITOSANIDAD.2014 Mayo: 18-19.[Consultado el 20 julio 2015]Disponible en: http://www.redagricola.com/sites/default/files/desarrollo_de_un_bioplaguicida.pdf.
8. Buró Regulatorio de Protección de la Salud. Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas. Resolución No. 05 del 28 de agosto de 2002, p.30. [Consultado 11 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Res_BRPS-05-02.pdf.
9. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Guidelines on Efficacy Evaluation for the Registration of Plant Protection Products. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides. p. 61. June 2006.
10. Kabaluk, J. Todd, Antonet M. Svircev, Mark. S. Goettel, and Stephanie G. Woo (ed.). 2010. The Use

- and Regulation of Microbial Pesticides in Representative Jurisdictions Worldwide. IOBC Global. 99pp. Disponible <http://www.IOBC-Global.org>.
11. Van Strahlen y Pérez, MA. Aspectos regulatorios de los insumos biológicos de uso agrícola en Colombia: Organismos e instituciones involucradas en la regulación, normativa actual, productos que son regulados y requisitos. Taller sobre institucionalidad para el desarrollo, regulación y comercialización de bioinsumos en Argentina. Experiencias en América Latina y El Caribe. Buenos Aires, Hotel Castelar, 31/7, 1 y 2 de agosto de 2013.
 12. ICA (Instituto Colombiano Agropecuario). Productos bioinsumos. [Consultada 24 marzo 2015]. Disponible en: <http://www.ica.gov.co>. 2012.
 13. SENASA. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. Argentina. Resolución 350/00. [Consultado en febrero 2014]. Disponible en: <http://www.senasa.gov.ar/contenido.php?to=nyin=1043yio=4375>. 2012.
 14. García Redresa D. Aspectos regulatorios de los insumos biológicos en Argentina: Organismos e instituciones involucradas en la regulación, normativa actual, productos que son regulados y requisitos. En: Taller sobre institucionalidad para el desarrollo, regulación y comercialización de bioinsumos en Argentina. Experiencias en América Latina y El Caribe. Buenos Aires, Hotel Castelar, 31/7, 1 y 2 de agosto de 2013.
 15. Gaceta Oficial. Secretaría de Salud, Cuarta Sección. México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS-06-006. Solicitud de Registro de Plaguicidas Microbiales. enero de 2011. Pág. 34.
 16. Diário Oficial da Uniao, Brasilia, DF. Brasil. Lein 7.802, de 12 de julho de 1989. Dispoe sobre agrotóxicos, seus componentes e ains. 12 jul. 1989. Secsao1, p.11459-11460.
 17. Diário Oficial da Uniao, Brasília, DF. Brasil. 2002. Decreto no 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lein 7.802., 8 jan. 2002. Secsao 1p. 1-12.
 18. SAG (Servicio agrícola y ganadero) Chile. Resolución 5551, Normas para la evaluación y autorización de plaguicidas. Dirección general. Santiago 17 de agosto, 2011. Disponible en: <http://www.sag.cl>.
 19. Revista digital «Con nuestro Perú». [Consultado 10 abril 2015]. Disponible en: <http://www.connuestroperu.com/consumidor/ecologia/45288-aprueban-reglamento-del-sistema-nacional-de-plaguicidas-de-uso-agricola>.
 20. Punschke Karina. Marco normativo y registro de productos para biocontrol de enfermedades y plagas agrícolas en Uruguay. En: IV Taller de Agentes Microbianos de Control Biológico. Resúmenes de presentaciones, 31 Octubre 2014, Montevideo, Uruguay.
 21. RTCA 65.05.61.11. Reglamento técnico centroamericano. Plaguicidas microbiológicos de uso agrícola. Requisitos para el registro. RESOLUCIÓN No. 297-2012 (COMIECO-LXIV). La Gaceta, Diario Oficial. Año CXVII, No 120. Managua, Nicaragua. 2013, pág. 5352-5378.
 22. Gaceta Oficial, República de Cuba, Ministerio de Justicia. Reglamento de Uso de Formulados Plaguicidas Año CV, No 16, Abril de 2007. 77 pags. Disponible en: <http://www.gacetaoficial.cu/>
 23. OMS (Organización Mundial de la Salud). Comprender la promoción farmacéutica y responder por ella. Una guía práctica. p. 190 Editores: Benoit Marchand (AIS-Nicaragua); Claudia Vacca, Universidad Nacional de Colombia/ Ifarma (AIS-Colombia); Martín Cañas, Gapurmed (AIS-Argentina) / Femeba. Ginebra: OMS; 2011. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/.../2011/Comprendiendo-promocion-farmacaceutica.pdf>.
 24. Villoch A, Montes de Oca N, Hidalgo-Díaz L, Alemán J. Sistema de Gestión de la Calidad. Su utilidad en la industria de biocontroles. Rev Protección Veg. 2003;18(2):85-91.
 25. Fernández-Larrea Orietta. Programa para la recuperación de bioplaguicidas, biofertilizantes y bioestimulantes en Cuba. Agricultura Orgánica. 2013;19(2):2-5.
 26. Carballo M, Guaharay F. (Eds técnicos). Control biológico de plagas agrícolas. Serie Técnica Manual Técnico No 53. Primera Edición. Managua, CATIE, 2004. 232 pags. ISBN; 99924-0-316-0.
 27. MINAG (Ministerio de la Agricultura). Informe de propuesta del Proyecto para la recuperación de bioplaguicidas, biofertilizantes y bioestimulantes en Cuba. 2010, La Habana. Cuba. 32 pags.
 28. Montes de Oca N, Villoch A, Rosales C, Roque E, de la Noval N., Pérez A, et al. Aplicación de sistema de

- gestión de calidad y buenas prácticas para la fabricación de bioplaguicidas agrícolas. INIA HOY. No 7: 268-271. Enero-mayo 2010.
29. Martínez Coca BV. Diagnóstico, caracterización y algunas alternativas de manejo de enfermedades en cultivos de importancia económica. *Rev Protección Veg.* 2013;28(3):237.
 30. Rodríguez MG. Entomopathogenic Nematodes in Cuba: From Laboratories to Popular Biological Control Agents for Pest Management. In R. Campos-Herrera (ed.). *Nematode Pathogenesis of insects and other pest.* Springer International Publishing Switzerland 2015, Chapter 14, 353-374.
 31. Hernández MA, Hidalgo Díaz L. KlamiC®: bionemática agrícola producido a partir del hongo *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata*. *Rev Protección Veg.* 2008;23(2):131-134.
 32. RCP (Registro Central de Plaguicidas). Lista oficial de plaguicidas autorizados 2011-2012. República de Cuba; 2012. p. 397. Disponible en: <http://www.gacetaoficial.cu/>.
 33. García M, Rodríguez Y, Cabrera D, Gómez L, Rodríguez MG. Producción de nematodos entomopatógenos en el Centro Nacional de Referencia Fitosanitaria para la montaña en Cuba. *Rev Protección Veg.* 2007; 22(2):131-133
 34. Cuddeford R. Biocontrol files, Issue 13, Co-published by World Wildlife Fund, the Biocontrol Network, and Agriculture and Agri-Food Canada. March 2008. pp. 1-8. Disponible en: <http://www.biocontrol.ca>.
 35. Akhurst RJ, Smith K. Regulation and safety. In R. Gaugler (Ed.), *Entomopathogenic nematology.* Wallingford, UK: CABI Publishing. 2002. 311-332 p.
 36. Piedra-Buena A, López-Cepero J, Campos Herrera R. Entomopathogenic nematode production and application: Regulation, ecological impact and non-target effects. In R. Campos Herrera (Ed.) *Nematode Pathogenesis of insects and other pest.* Chapter 10. Springer International Publishing Switzerland. 2015. 255-282 p.
 37. OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). *Guidance for Information Requirements for Regulation of Invertebrates as Biological Control Agents (IBCA).* 2004. 22 p.
 38. Loomans AJM. Regulation of invertebrate biological control agent in Europe: Review and recommendations in its pursuit of a harmonized regulatory system. Report EU project REBECA, Specific Support Action, project no. SSPE-CT-2005-022709. 2007. pp.1-26.
 39. Ehlers RU. Current and future use of nematodes in biocontrol: Practice and commercial aspects with regard to regulatory policy issues. *Biocontrol Science and Technology.* 1996;6:303-316.
 40. CITMA (Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente). Resolución 180/2007. Reglamento para el otorgamiento de las autorizaciones de seguridad biológica. Cuba. Pp. 1611-1636.
 41. Montes de Oca N, Arévalo J, Nuñez A, Riverón Y, Villoch A, Hidalgo-Díaz L. KlamiC: Experiencia Técnica-Productiva. *Rev Protección Veg.* 2009;24(1):62-65.
 42. ISO 9001: 2015. Requisitos para los sistemas de gestión de la calidad. Norma Cubana, 2015. 33 p.
 43. Montes de Oca N, Arévalo J, Acosta N, Hidalgo-Díaz L. Herramientas para el control de la calidad de la cepa IMI SD: 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *Catenulata* (Kamyscho ex Barron y Onions) Zare y W. Gams. *Rev Protección Veg.* 2005;20(2):86-92.
 44. Montes de Oca N, Arévalo J, Acosta N, Peteira B, Hidalgo-Díaz L, Kerry BR. Estabilidad de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* (Kamyscho ex Barron y Onions) Zare y W. Gams. Parte I. Indicadores morfológicos, productivos y patogénicos. *Rev Protección Veg.* 2005;20(2):93-101.
 45. Peteira B, Estevez I, Atkins S, Hidalgo-Díaz L, Montes de Oca N, Kerry BR. Estabilidad de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* (Kamyscho ex Barron y Onions) Zare y W. Gams. Parte II. Indicadores Bioquímicos. *Rev Protección Veg.* 2005;20(2):102-109.
 46. Peteira B, Esteves I, Montes de Oca N, Hidalgo-Díaz L. Estabilidad de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* en medio sólido. *Rev Protección Veg.* 2007;22(2):124-128.
 47. Puertas A, Arévalo J, Montes de Oca N, Miranda I, Hidalgo-Díaz L. Efecto de diferentes concentraciones de inóculo de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* en el control de *Meloidogyne incognita*. *Rev Protección Veg.* 2006;21(2):74-79.
 48. Puertas A, de la Noval B, Martínez B, Miranda I, Fernández F, Hidalgo-Díaz L. Interacción de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* con *Rhizobium* sp., *Trichoderma harzianum* y *Glomus*

- clarum* en el control de *Meloidogyne incognita*. Rev Protección Veg. 2006;21(2):80-89.
49. Ceiro WG, Arévalo J, Puertas A, Hidalgo-Díaz L. Tolerancia de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* (Kamyschko ex Barron y Onions) Zare y W. Gams a diferentes niveles de cloruro de sodio. Rev Protección Veg. 2013;28(1):70-73.
50. Miranda I, Arévalo J, Hidalgo-Díaz, L. Metodología de superficie respuesta para evaluar estabilidad en almacén de un agente de control biológico Rev Protección Veg. 2013;28(3):224-228.
51. García L, Bulnes C, Melchor G, Vega E, Montes de Oca N, et al. Safety of *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* in acute oral and dermal toxicity/pathogenicity evaluations in rats and rabbits. Veterinary and Human Toxicology. 2004;46(5):248-250.
52. García L, Melchor G, Montes de Oca N, Hidalgo-Díaz L. Estudio de la irritación ocular y dérmica de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata*. Revista Toxicología de España. 2004;21(3):103-107.
53. García L, Melchor G, Arévalo J, Hidalgo-Díaz L. Evaluación de la fitotoxicidad de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* sobre *Zea mays* L. y *Phaseolus vulgaris* L. Rev Protección Veg. 2008;23(1):38-43.
54. García L, Melchor G, Domínguez Y, Rodríguez H, Pino O, Hidalgo-Díaz L. Ecotoxicological evaluation of *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* in terrestrial invertebrates. RETEL (Revista de Toxicología en Línea); 2008, No. 14 (consultada 11 abril 2008). Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php>.
55. Puertas A, Arévalo J, Montes de Oca N, Miranda I, Hidalgo-Díaz L. Efecto de diferentes concentraciones de inóculo de la cepa IMI SD 187 de *Pochonia chlamydosporia* var. *Catenulata* en el control de *Meloidogyne incognita*. Rev Protección Veg. 2006;21(2):74-79.
56. Puertas A, de la Noval B, Martínez B, Miranda I, Fernández F, Hidalgo-Díaz L. Interacción de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* con *Rhizobium* sp., *Trichoderma harzianum* y *Glomus clarum* en el control de *Meloidogyne incognita*. Rev Protección Veg. 2006;21(2):80-89.
57. Puertas A, Hidalgo-Díaz L. Influencia de la planta hospedante y su interacción con *Meloidogyne incognita* sobre la efectividad de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* como agente control biológico. Rev Protección Veg. 2007;22(2):104-109.
58. Puertas A, Hidalgo-Díaz L. Efecto de diferentes abonos orgánicos sobre el establecimiento de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* en el sustrato y la rizosfera de plantas de tomate. Rev Protección Veg. 2009;24(3):162-166.
59. Ceiro W, Puertas A, Arévalo J, Hidalgo-Díaz L. Efecto de la aplicación de *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata* (Kamyscho ex Barron y Onions) Zare y Gams sobre el desarrollo de plántulas de tomate. Rev Protección Veg. 2011;26(2):118-121.
60. Hidalgo-Díaz L, Arévalo J. Saprotrophic and parasitic activities from different solid inocula of KlamiC. Rev Protección Veg. 2012;27(2):135.
61. Ciancio A, Miranda I. Density-independent nematode regulation mechanisms of soil fungi with saprotrophic-parasitic behaviors. Nematropica. 2012;42(2):376-377.
62. Ceiro, W, Arevalo, J, Hidalgo-Díaz L. Efectos de plaguicidas y bioestimulantes vegetales sobre la germinación de clamidosporas y el desarrollo *in vitro* del hongo nematófago *Pochonia chlamydosporia*. Revista Iberoamericana de Micología. 2015;32(4):277-280.
63. Fernández C, Juncosa R. Biopesticidas: ¿la agricultura del futuro? Phytoma. 2002;141:14-19.
64. John L, Mendelsohn M, Kough J, Russell J, Berckes N. Biopesticide Oversight and Registration at the U.S. Environmental Protection Agency. In Biopesticides: State of the Art and Future Opportunities; Coats, et al.; Chapter 1. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 2014. pp. 1-18.

Recibido: 11-11-2015.

Aceptado: 25-8-2016.