



**Ministerio de Ganadería  
Agricultura y Pesca**

**ANEXO III**

**EVALUACIÓN TÓXICO – PATOLÓGICA DEL ACBM/PTM/PMF**

Incluye información básica sobre el potencial de los microorganismos para producir efectos adversos, como la capacidad de colonizar, causar daño y producir toxinas y otros metabolitos relevantes.

**EN MAMÍFEROS**

Las evaluaciones toxicológicas y de patogenicidad son hechas a través de una serie de pruebas, divididas en tres fases:

FASE I: consiste en pruebas de corta duración donde el organismo indicador (mamífero) recibe una dosis máxima única del agente de control, con el objeto de obtener un máximo de oportunidades de que el agente de control cause toxicidad, infectividad y patogenicidad. Si no se observa ningún efecto adverso en la Fase 1, la evaluación finaliza aquí, sin necesidad de realizar las pruebas de las fases 2 y 3.

FASE II: Sólo se aplica cuando se observa toxicidad o infectividad en la Fase 1. En esta Fase los estudios de toxicidad aguda son normalmente exigidos con el componente tóxico de la preparación del agente de control usado. Según el caso la ONPF podrá solicitar pruebas adicionales.

FASE III: Contiene pruebas que pueden resolver casos conocidos o sospechosos de patogenicidad humana y pruebas para identificar efectos adversos particulares de parásitos de células de mamíferos. Solamente serán exigidas si fueran detectados efectos adversos significativos en la Fase 2 y al igual que en ésta, la ONPF podrá solicitar pruebas adicionales.

En caso que se detectara algún efecto adverso significativo en las pruebas de las FASES II ó III, se exigirán datos de residuos del ACBM/PTM o de sus toxinas asociadas que puedan aparecer en cultivos que sirvan para la alimentación humana y animal.

Información / Pruebas	Producto(s) a ser testado(s) *	Observaciones
<b>FASE I</b>		
Toxicidad / Patogenicidad Oral Aguda	ACBM; PTM	
Toxicidad / Patogenicidad Pulmonar aguda	ACBM; PTM	
Toxicidad / Patogenicidad Intravenosa	ACBM, PTM	Cuando el ACBM es bacteria o virus

Toxicidad / Patogenicidad Intraperitoneal	ACBM; PTM	Cuando el ACBM es hongo o protozooario
Sensibilización Dérmica	PTM; PMF	
Cultivo de células	ACBM	Cuando el ACBM es virus
Toxicidad Dérmica Aguda	PMF	
Irritación / Infección ocular primaria	PMF	
Irritación dermal primaria	PMF	Cuando el micro-organismo está taxonómicamente relacionado con otro que se sabe es irritante
<b>FASE 2</b>		
Toxicidad oral/inhalatoria aguda – DL50/CL50	ACBM, PTM, <u>PMF</u>	Prueba requerida cuando en los estudios agudos de la Fase 1 fuera observada toxicidad oral /pulmonar pero no patogenicidad ni infectividad significativa
Toxicidad/patogenicidad subcrónica	ACBM, PTM	Requerida cuando en los estudios de la Fase 1 fueran observadas infectividad y/o persistencia anormal, pero no patogenicidad ni toxicidad. Las vías de exposición deben corresponder a aquellas en que los efectos adversos fueran observados. También puede ser exigido para evaluar efectos adversos debidos a contaminantes microbianos o subproductos tóxicos, independiente de cualquier efecto en la Fase 1.
<b>FASE 3</b>		
Efectos sobre reproducción y fertilidad	ACBM, PTM	Requerido cuando fueran observadas las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ infectividad significativa en estudios subcrónicos en la Fase 2, pero no patogenicidad y/o toxicidad significativas;</li> <li>▪ si el agente de control fuera virus que pueda persistir o replicarse en cultivo de células de mamíferos;</li> <li>▪ el agente microbiano no está totalmente identificado taxonómicamente y está relacionado a organismos parasíticos a células de mamíferos;</li> <li>▪ cuando existan indicaciones de que puedan contener contaminantes que sean parásitos de animales</li> </ul>
Oncogenicidad	ACBM, PTM	Requerido para productos que contengan o sean sospechosos de contener virus oncogénicos.
Inmunodeficiencia	ACBM, PTM	Requerido para productos que contengan o sean sospechosos de contener virus que puedan interactuar adversamente sobre componentes del sistema inmunológico de mamíferos





**Ministerio de Ganadería  
Agricultura y Pesca**

**EN OTROS ORGANISMOS NO OBJETIVO**

El objetivo es evaluar los efectos adversos de los ACBM, PTM y PMF, sobre indicadores que representen los principales grupos de organismos no objetivo en ambiente acuático (peces, microcrustáceos, algas) y terrestres (aves, plantas, artrópodos benéficos).

Se realizará a través de pruebas establecidas en cuatro Fases (I, II, III y IV) diferentes y condicionadas.

En la **Fase I** los organismos indicadores son sometidos a una dosis alta del agente microbiano, estableciéndose un sistema que maximiza el cambio de expresión de efectos indeseables. La ausencia de daños en los organismos indicadores implica un alto grado de confianza en que el uso del agente de control no producirá ningún efecto adverso.

En la **Fase II** se estima la exposición potencial de los organismos no objetivos al ACBM. Se contemplan estudios de sobrevivencia, persistencia, multiplicación y dispersión del agente de control en diferentes ambientes.

En la **Fase III** se realizan pruebas para determinar efectos dosis-respuesta y efectos crónicos cuando se detecta sobrevivencia, multiplicación y diseminación en la Fase II.

En la **Fase IV** se realizan pruebas de campo simuladas o reales con los organismos en los cuales fueron detectados los efectos adversos en la fase anterior.

Las Fases II, III y IV sólo serán exigidas en caso que se observen daños significativos en las pruebas de la Fase I y así sucesivamente. Las pruebas de las fases III y IV serán definidas caso a caso. Cuando se detecten efectos adversos posteriores al registro, las pruebas de la Fase IV podrán ser exigidas como seguimiento.

FASE I	FASE II	FASE III	FASE IV
<b>Pruebas de patogenicidad/toxicidad del ACBM/PTM</b>	<b>Evaluación de la capacidad de sobrevivencia, multiplicación y diseminación del ACBM</b>	<b>Pruebas para determinar efectos dosis-respuesta y efectos crónicos</b>	<b>Pruebas de campo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Abejas</li> <li>-Artrópodos benéficos (predadores, parásitos)</li> <li>-Aves (oral)</li> <li>-Aves (inhalatoria)</li> <li>-Mamíferos silvestres</li> <li>-Peces de agua dulce</li> <li>-Invertebrados de agua dulce</li> <li>-Animales de estuarios y marinos</li> <li>-Plantas</li> <li>-Lombrices</li> </ul>	<p>Los estudios de comportamiento del ACBM o del PTM se realizarán en el ambiente en que causó efecto no deseado en la Fase anterior (terrestre, agua dulce, estuario y/o mar).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patogenicidad crónica y reproducción de aves</li> <li>-Especificidad a invertebrados acuáticos y efectos en el ciclo biológico de los peces.</li> <li>-Perturbación en el ecosistema acuático.</li> <li>-Efectos sobre plantas no objetivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Aves</li> <li>-Mamíferos</li> <li>-Organismos acuáticos</li> <li>-Artrópodos, predadores o parásitos</li> <li>-Insectos polinizadores</li> </ul>