

Capítulo 13

Marco regulatorio para el registro de bioplaguicidas

Chapter 13

Regulatory framework for the registration of biopesticides

Adriana Marcela Santos,¹ Liz Alejandra Uribe,¹ Lisette Torres Torres,¹ Ruth Análida Betancourt,² Fabiola Moreno,² Erika Andrea Alarcón,¹ Martha Isabel Gómez¹

¹ Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (AGROSAVIA)

² Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)

Contenido

Introducción 695

Registro de bioplaguicidas a nivel mundial 695

Registro de bioplaguicidas en Estados Unidos 697

Registro de bioplaguicidas en la Unión Europea 698

Registro de bioplaguicidas en Asia 700

Registro de bioplaguicidas en Colombia 701

 Caso de éxito bioplaguicida Lecabiol® 704

Retos en el registro de bioplaguicidas a base de agentes de control biológico 705

 Unificación de requisitos y del proceso de registro 706

 Costo de registro 706

 Entidades de regulación sin la experiencia en el desarrollo de bioplaguicidas 707

 El desarrollo de productos innovadores requiere de una nueva reglamentación 707

Perspectivas en investigación y su relación con las regulaciones 707

 Avances en los sistemas de producción 708

 Avances en la formulación 708

 Mejoramiento genético de los agentes de control biológico 709

 Uso de microorganismos endófitos 709

 Uso de sustancias bioactivas 710

 Otros aspectos del control biológico 710

Conclusiones 711

Referencias 712

Resumen

Una alternativa para disminuir el uso de plaguicidas de síntesis química son los bioplaguicidas a base de agentes de control biológico (ACB), los cuales han demostrado una alta efectividad, especificidad y ser amigables con el medioambiente. Lo anterior ha hecho que la producción y el mercado de este tipo de bioinsumos aumenten a nivel mundial. Sin embargo, para que la comercialización de estos bioinsumos sea posible, es necesario desarrollar un sistema de regulación, evaluación y registro que sea accesible para la industria y que brinde seguridad y respaldo al usuario (el agricultor). En este capítulo se ofrece un acercamiento al estado actual de la regulación nacional e internacional y una perspectiva de los avances y necesidades en este tema. Es claro que el avance del control biológico mediante la búsqueda de nuevos microorganismos, nuevas formulaciones y nuevas estrategias de implementación debe ir acompañado de nuevas regulaciones que sean simples, accesibles y armonizadas a nivel mundial.

Palabras clave

Armonización, bioplaguicidas, registro, regulación

Abstract

An alternative to reduce the use of chemical pesticides are biopesticides based on biological control agents (BCA), which have shown highly effective, target specificity and eco-friendly status. Because of that, biopesticide production and market has increased worldwide. However, for the commercialization of these biopesticides, it is necessary to develop a regulation, risk assessment and registration system. This system must be accessible to the industry and must provide security and support to the final consumer. In this chapter, the current status of regulation biopesticides in worldwide and in Colombia is introduced, including future innovations and needs for the registration management of biopesticides. Evidently, biopesticide progress must be accompanied by accessible, simple and harmonized regulations at global level.

Keywords

Biopesticide, harmonization, registration, regulation

Introducción

El aumento en la producción mundial de alimentos, la necesidad de productos orgánicos en el mercado internacional y la creciente resistencia de insectos plaga y fitopatógenos a plaguicidas de síntesis química han incrementado la demanda y el uso de bioplaguicidas a base de agentes de microorganismos de manera importante e impactante (Keswani, Sarma, & Singh, 2016). De hecho, se estima que el mercado global de bioplaguicidas puede alcanzar el valor de US\$78,7 billones para el año 2021, con un crecimiento del 18,8 % entre 2015 y 2020 (Research and Markets, 2017).

La adopción de estos productos se ha venido llevando a cabo como parte de las prácticas de manejo integrado de insectos plaga y de enfermedades (MIP) y de la búsqueda de soluciones amigables con el medioambiente. Ejemplo de lo anterior es la cantidad de bioplaguicidas, bioherbicidas y bionematicidas que se ha registrado a nivel mundial (Keswani et al., 2016). Sin embargo, la adopción de este tipo de estrategias depende de la consistencia de los resultados en condiciones de campo y de la mejora

de las características propias del bioproducto, como la estabilidad en condiciones de almacenamiento y la actividad biológica.

Es necesario, por tanto, aumentar la seguridad del usuario final mediante la exigencia de los requerimientos legales de registro, cuyo cumplimiento está orientado a proteger la salud humana, los organismos que no son blanco del producto y el medioambiente (Desai, Kumar, Amalraj, Talluri, & Peter, 2016). En efecto, internacionalmente se ha promovido la creación de comités e instituciones que establezcan y supervisen la reglamentación de los bioinsumos. Estos entes reguladores formulan y actualizan los requisitos de registro, con base en las necesidades locales e internacionales (Braverman, Kunkel, & Baron, 2014). Además, la generación de requerimientos legales consistentes y estrictos pero fáciles de usar garantiza la disponibilidad de bioproductos con características microbiológicas, fisicoquímicas y biológicas definidas, lo que se traduce en productos con resultados exitosos en el mercado (African Agricultural Technology Foundation [AATF], 2013).

Registro de bioplaguicidas a nivel mundial

Los agentes de control biológico (ACB) de insectos plaga y de fitopatógenos formulados como bioplaguicidas, al igual que los plaguicidas de síntesis química, están sujetos al proceso de registro ante las autoridades competentes. Este proceso de registro evalúa los riesgos asociados al principio activo (bacteria, hongo o virus, en el caso de los ACB) y al producto formulado para la salud humana y animal y para el medioambiente. La autoridad reguladora realiza una evaluación del riesgo con base en el expediente o dossier del producto presentado por el solicitante. Después de esta evaluación, se emite un concepto que incluye las recomendaciones legales, los riesgos especiales y las precauciones de seguridad. La generación del expediente y la solicitud de registro frente al ente regulatorio constituyen gran parte de la inversión económica para el desarrollo de

un bioplaguicida. Debido a esto, el proceso de registro es, sin duda, la mayor barrera para la comercialización de bioplaguicidas a nivel mundial (figura 13.1) (Ravensberg, 2011).

El proceso de registro siempre ha sido objeto de debate, especialmente, por la necesidad de la armonización de los requisitos, la evaluación de riesgos (lo que incluye los ensayos toxicológicos), los procedimientos administrativos y los costos (AATF, 2013; Keswani et al., 2016; Ravensberg, 2011). Las principales dificultades de este proceso son las siguientes:

- Los requisitos no están bien definidos y a menudo lo que se hace es adaptar los requisitos de plaguicidas de síntesis química a los ACB, lo cual no resulta apropiado.

- Los métodos de control de calidad y de ensayo no están establecidos de manera homogénea. En algunas ocasiones, el desarrollo de estos depende del productor mismo.
- Los indicadores de las evaluaciones de riesgo y, en especial, los ensayos toxicológicos no están definidos, lo que permite interpretaciones diferentes entre el productor y el ente regulador.
- Los procedimientos de registro son largos y costosos.
- No existe un tiempo estimado para el retorno de la inversión por ventas.

En general, los requerimientos de registro se basan en la identificación y clasificación del microorganismo biocontrolador. De acuerdo con ello, se establece el uso y la descripción de metodologías apropiadas para

el aislamiento, la cuantificación del microorganismo y la determinación de metabolitos o componentes químicos específicos. Es necesario, además, brindar información referente a la distribución geográfica de los hospederos, los hábitats, los nichos ecológicos, el nivel de ocurrencia natural en el medioambiente y su estabilidad genética (Desai et al., 2016; Ravensberg, 2011).

En cuanto al proceso de manufactura, se considera necesario que las diferentes operaciones estén claramente definidas, con un énfasis particular en los puntos críticos y en las medidas adoptadas para garantizar una calidad constante y evitar la contaminación tanto química como biológica, la cual debe ser monitoreada durante el proceso (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [OECD], 2003). Además, las metodologías empleadas para

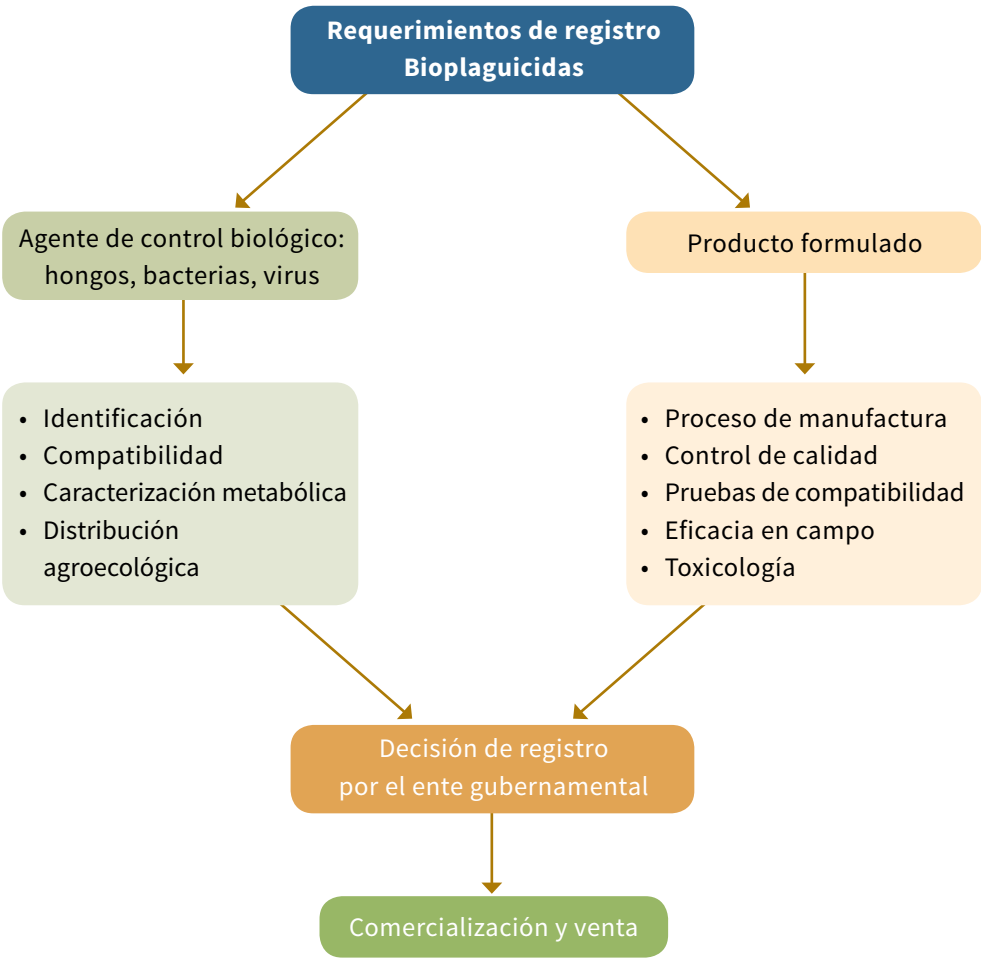


Figura 13.1. Requerimientos generales para el registro de bioplaguicidas a nivel mundial.
Fuente: Elaboración propia

verificar esta actividad deben ser descritas en detalle, lo cual incluye la estandarización, sensibilidad, reproducibilidad y la validez estadística (AATF, 2013; Desai et al., 2016; Keswani et al., 2016; Ravensberg, 2011).

Finalmente, la parte más extensa y costosa de las exigencias para el registro de bioplaguicidas son los estudios toxicológicos. Estos pretenden predecir los efectos adversos del uso expresados en términos de infectividad, patogenicidad, toxicidad e hipersensibilidad sobre grupos de organismos a los que no va dirigido el bioplaguicida —mamíferos, pájaros, peces, artrópodos, invertebrados acuáticos,

microorganismos y plantas— (Desai et al., 2016; Pest Management Regulatory Agency [PMRA], 2001).

Todos los requerimientos anteriores han sido implementados por los entes regulatorios de los países con mayor impacto en el mercado de bioplaguicidas; no obstante, con el fin de conseguir una apertura económica y un uso generalizado de estos bioproductos, es necesario implementar procesos de registro armonizados, fáciles de realizar y que sean aplicables a nivel mundial (Desai et al., 2016). Lo anterior generará un aumento en el número de bioplaguicidas registrados a nivel mundial (figura 13.2).

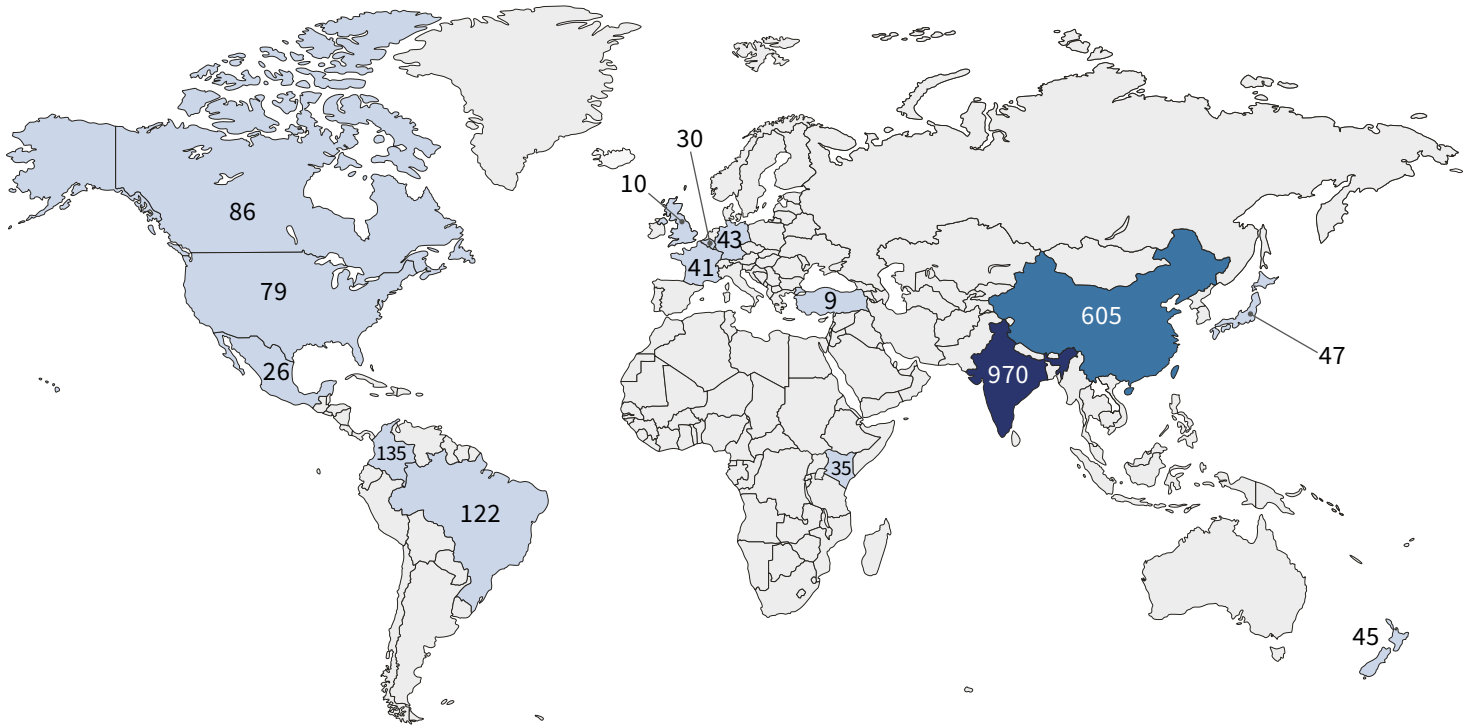


Figura 13.2. Número de bioplaguicidas registrados a nivel mundial.
Fuente: Elaboración propia con datos de Agriculture and Agri-Food Canada (2013)

Registro de bioplaguicidas en Estados Unidos

En los Estados Unidos, el portafolio de bioplaguicidas registrados por principios activos comprende cerca de 400 productos (Balog, Hartel, Loxdale, & Wilson, 2017). En este país, la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Raticidas (FIFRA, por sus iniciales en inglés) considera los bioplaguicidas a base de microorganismos y sustancias bioquímicas como plaguicidas

de uso común, los cuales deben ser registrados ante la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por sus iniciales en inglés). La EPA se encarga de evaluar el bioplaguicida a comercializar con el fin de asegurar que su uso no represente un riesgo para la salud humana y el medioambiente. Lo anterior requiere una revisión exhaustiva de la seguridad

ambiental, especialmente, del ingrediente activo, además de conocer el cultivo en el que se va a aplicar el bioplaguicida, la cantidad, la frecuencia de uso, el almacenamiento y las instrucciones de eliminación e inactivación del producto (Sansinenea, 2016).

Así, pues, en Estados Unidos un bioplaguicida no puede ser legalmente usado, vendido o distribuido si no ha sido registrado en la oficina de EPA. En efecto, entre los años 2000 y 2015 se propusieron cuatro reglamentos federales, conocidos como la autorización de bioplaguicidas dentro del Código de Regulaciones Federales (CFR). Además, durante el mismo periodo de tiempo se adoptaron otras 20 leyes federales de importancia e impacto en la protección y sostenibilidad ambiental relacionadas con el uso de bioplaguicidas (Balog et al., 2017), lo cual ha ocasionado una alta y estricta regulación para este tipo de bioproductos.

Los requerimientos para registro de bioplaguicidas están establecidos en el Código de Regulaciones Federales (40 CFR), parte 158, subparte V: “Plaguicidas microbianos” (numeral 158.2100). Además, la EPA ha publicado una guía para uso y consulta con las diferentes pruebas para plaguicidas microbianos conocida como OSCPP Serie 885 (Braverman et al., 2014; Leahy, Mendelsohn, Kough, Jones, & Berckes, 2014). Estas regulaciones permiten una flexibilidad con respecto a los requerimientos solicitados: si no se puede entregar la información que se solicita, se puede justificar una prueba alternativa y las razones científicas que la respaldan. No obstante, la agencia tiene la potestad de solicitar pruebas adicionales si ha identificado un riesgo potencial en el bioplaguicida en estudio. Este enfoque flexible asegura que los riesgos potenciales que puedan presentar los bioplaguicidas sean evaluados de una manera correcta y ágil (Leahy et al., 2014).

Dado que los bioplaguicidas son menos tóxicos que los plaguicidas convencionales, el proceso de registro y

la información solicitada para aquellos es inferior a la requerida para estos, por lo tanto, el tiempo de solicitud y obtención de registro es significativamente inferior. Por ejemplo, el registro de un bioplaguicida cuyo ingrediente activo haya sido registrado previamente puede costar unos US\$6.079 y requerir un tiempo de siete meses, y el registro de un bioplaguicida con un ingrediente activo nunca registrado puede requerir hasta 19 meses con un costo promedio de US\$48.621. En cambio, la solicitud de registro de un plaguicida de síntesis química puede demorarse hasta 24 meses con un costo aproximado de US\$590.000 (Leahy et al., 2014).

En general, la EPA se enfoca en evaluar todos los riesgos asociados al agente de control biológico, el cual debe ser completamente identificado y caracterizado. Además, el solicitante del registro debe entregar toda la información bibliográfica que facilite la revisión de posibles problemas en relación con la salud humana y animal y con el medioambiente. Cualquier efecto adverso conocido del microorganismo, como toxinas y posible patogenicidad en especies diferentes al organismo que se pretende atacar, debe ser reportado (Leahy et al., 2014; Matthews, 2014).

Con respecto a la evaluación de la eficacia del producto, se deben desarrollar las pruebas en condiciones de campo y de laboratorio. Sin embargo, estas no se requieren al momento de solicitud del registro, salvo que sean expresamente solicitadas por la EPA o porque correspondan a un insecto plaga o a un fitopatógeno que afecta la salud pública (Leahy et al., 2014).

En síntesis, además de los requerimientos básicos de producción, como el proceso de manufactura, el control de calidad y la estabilidad del producto en almacenamiento, los requerimientos de registro establecidos en los Estados Unidos se enfocan en la evaluación de la toxicidad sobre mamíferos y en evitar perjuicios sobre la salud humana, animal y el medioambiente.

control biológico para uso agrícola y hortícola. En consecuencia, para poder incluir estos productos biológicos dentro de estrategias de manejo integrado,

deben estar previamente registrados y avalados por entes reguladores acreditados.

Es importante tener en cuenta que para hacer la solicitud de registro en la Unión Europea se deben conocer claramente los mecanismos de acción del ingrediente activo empleado y la influencia que pueden ejercer sobre el medioambiente, así como garantizar que tengan un efecto directo sobre el insecto plaga o el fitopatógeno que se quiere atacar. Es indispensable tener una comprensión profunda de estos aspectos, antes de hacer la solicitud de registro de un producto biológico, dado que el marco reglamentario para el registro de bioplaguicidas busca excluir cualquier ingrediente activo que signifique un riesgo para la

salud de los seres humanos o para los organismos que no son objetivo del ataque (Weidenauer, 2015).

El marco regulador aplicado por la UE para el registro de productos fitosanitarios es similar al que es aplicado para las sustancias químicas activas; a diferencia de Estados Unidos, donde se creó un marco regulatorio diferente para el registro y la comercialización de bioplaguicidas (tabla 13.1) (Huber, s. f.; Weidenauer, 2015). Estos marcos corresponden a la (EC) N.º 1107/2009 (European Union, 2009) “... para la comercialización de productos fitosanitarios y por la que se derogan las Directivas” y la (EC) N.º 283/2013 que determina los requisitos en materia de datos para las sustancias activas (Weidenauer, 2015).

Tabla 13.1. Diferencias entre Estados Unidos y la Unión Europea en el marco regulatorio para el registro de bioplaguicidas

Elemento	Unión Europea	Estados Unidos
Marco regulatorio	Regulación (EC) N.º 1107/2009 Regulación (EC) N.º 283/2013	40 CFR, Parte 158
Directriz	No disponible	Serie de directrices de pruebas armonizadas 885
Legislación	Legislación de pesticidas químicos con algunas especificaciones para bioplaguicidas	Una legislación creada para bioplaguicidas
Autoridades regulatorias	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria Miembro estatal de productores autorizados Estados miembros de referencia	Agencia de Protección Ambiental (EPA)
Duración del registro	10-15 años	10 años
Inconvenientes	• Inconvenientes en encontrar el estado miembro que actúe como referente • Registro en múltiples países • La información solicitada por ingrediente activo es más extensa • Costos más altos • Sistema de aprobación lento	• Escasa disponibilidad de la información regulatoria • Solo un ente regulatorio
Periodo de aprobación del registro	Al menos cuatro años (similar al tiempo requerido para el registro de pesticidas químicos)	Menos de un año
Número de bioplaguicidas registrados a 2015	Alrededor de 100: 40 microorganismos, 30 feromonas y semioquímicos, 25 extractos de plantas y otros	Más de 430 bioplaguicidas

Fuente: Weidenauer (2015)

Registro de bioplaguicidas en la Unión Europea

En la Unión Europea (UE), a diferencia de Estados Unidos, los bioplaguicidas son categorizados como productos fitosanitarios, que contienen agentes de

El objetivo del marco regulatorio N.º 1107/2009 es garantizar un alto grado de protección de la salud humana y animal y del medioambiente, además de salvaguardar la competitividad de la agricultura comunitaria. Puesto que hacer uso de una sustancia biológica no quiere decir que se esté operando con un material inofensivo, este marco se enfoca en la protección de grupos vulnerables de población, como mujeres embarazadas, lactantes y niños. Por consiguiente, le exige a la industria demostrar que las sustancias o bioplaguicidas producidos o comercializados no tengan efectos nocivos para la salud humana o animal, ni efectos perjudiciales para el medioambiente (Czaja et al., 2015).

En el marco (EC) N.º 283 de 2013 se modificaron los requisitos relacionados con la información requerida del ingrediente activo, debido a la enorme variedad de sustancias que actualmente pueden ser empleadas. Esta modificación se realizó con el fin de adaptar la reglamentación a los actuales conocimientos científicos y técnicos (Huber, s. f.), lo cual permite que los ingredientes activos clasificados como de bajo riesgo puedan ser autorizados por un periodo de hasta 15 años. Además, la obtención del registro de estas sustancias puede durar alrededor de 120 días,

tiempo inferior a los 12 meses que puede demorar la obtención del registro de un material cuyo ingrediente activo sea clasificado de alto riesgo (Huber, s. f.).

Dentro de los ingredientes activos que actualmente se emplean para el desarrollo de bioplaguicidas se encuentran los siguientes: extractos obtenidos a partir de diversas variedades de plantas; microorganismos tales como bacterias, mohos, levaduras y virus; nematodos y feromonas, entre otros. Estas sustancias pueden ser clasificadas como de alto o bajo riesgo, según los criterios que se encuentran enumerados en el Anexo II del Reglamento 1107/2009 (Huber, s. f.).

En resumen, Estados Unidos creó un marco reglamentario para el desarrollo y registro de bioplaguicidas, mientras que Europa incluyó la legalización de estos en el marco reglamentario ya existente para los plaguicidas químicos. Lo anterior, junto con la escasa disponibilidad de documentos o guías para el registro de productos biológicos, ha causado que el número de bioproductos registrados en la UE sea menor al de los registrados en Estados Unidos (véase la tabla 13.1). Además, el número de datos requeridos por la UE es mayor al de Estados Unidos, lo que genera más gastos y, a su vez, un mayor tiempo para la expedición de los registros.

Registro de bioplaguicidas en Asia

India y Tailandia son los países asiáticos que han tenido un progreso significativo en la promoción de la producción local y en el uso y registro de bioplaguicidas, mediante la incorporación de microorganismos nativos (hongos, bacterias, virus y nematodos) y de enemigos naturales (parasitoides y depredadores) en estrategias de protección de cultivos. Institutos locales de investigación, servicios de extensión, compañías y organizaciones no gubernamentales han jugado un papel muy importante en el desarrollo y promoción de tecnologías innovadoras y seguras dentro de programas de manejo integrado de plagas, lo cual, sumado a un ambiente regulatorio flexible, ha favorecido la adopción de bioplaguicidas (Grzywacz, 2003).

En India, el Central Insecticides Board and Registration Committee (CIBRC) es el ente que asesora al gobierno central y a los gobiernos estatales en el registro de

plaguicidas seguros, eficaces y de calidad para uso doméstico y de exportación. Para ello, establece los procedimientos, directrices y requisitos, con base en la Ley de Insecticidas de 1968 —secciones 9(3) y 9(3B) para el caso particular de bioplaguicidas— y las Reglas Insecticidas de 1971. Actualmente, existen 970 productos registrados ante el CIBRC correspondientes a baculovirus —como el virus de la poliedrosis nuclear (NPV) y el virus de la granulosis (GV)—, hongos, bacterias antagonistas y entomopatógenas, bioplaguicidas botánicos (extractos vegetales) y feromonas de insectos (CIBRC, 2017). Los agentes microbianos incluyen cerca de 57 cepas diferentes, dentro de las cuales se encuentran principios activos a base de las siguientes especies: *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Beauveria bassiana*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Lecanicillium lecanii*, *Metarhizium anisopliae*,

Paecilomyces lilacinus, NPV de *Spodoptera litura* (NPV-S) y NPV de *Helicoverpa armigera* (HaNPV) (CIBRC, 2017).

Por otra parte, expertos de los estados miembros de la Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) se reunieron en 2013 para presentar sus experiencias en relación con la regulación de los ACB utilizados contra las principales plagas de cultivos importantes como arroz, hortalizas y frutas. El objetivo principal de esta reunión fue incentivar el uso de dichos ACB en los agricultores dentro de un entorno normativo adecuado que favoreciera a las pequeñas y medianas empresas productoras de bioplaguicidas (Lim et al., 2014).

A partir de dicho encuentro se determinaron unas directrices unificadas sobre la reglamentación, uso y comercialización de los ACB en el sudeste asiático, las cuales son coherentes en gran medida con las establecidas por la Food and Agriculture Organization (FAO). Como primera medida, y con fines prácticos, los ACB se agruparon en cuatro categorías: agentes microbianos de control, los macroorganismos, los semioquímicos (principalmente feromonas, kairomonas, etc.) y los productos naturales (extractos vegetales y productos de fermentación, entre otros) (FAO, 2013). Por otra parte, se definieron los requisitos para el registro de bioplaguicidas, los cuales incluyeron parámetros de caracterización biológica y química de la formulación, de bioeficacia, toxicidad, procesamiento, embalaje, etiquetado, producción y manejo de residuos, y de exposición humana y ambiental (Bateman & Bycroft, 2000).

Dentro de los pasos establecidos por la AMS (ASEAN Member States) para el registro de un bioplaguicida, se encuentran los siguientes:

1. Reunión de preregistro (orientación mutua entre el solicitante y el ente regulador)
2. Diligenciamiento del formulario de aplicación
3. Reconocimiento del caso

Registro de bioplaguicidas en Colombia

Colombia tiene una larga tradición en el control biológico de insectos plaga y de fitopatógenos. La iniciativa de uso de ACB se inició en la década de los sesenta con la importación desde Estados Unidos

4. Lista de chequeo para el cumplimiento de la documentación requerida
5. Evaluación técnica y científica
6. Evaluación y manejo del riesgo
7. Preparación de contenidos y conclusiones
8. Decisión de registro
9. Publicación y divulgación de la decisión de registro

Los pasos anteriores reflejan en gran parte las directrices de la FAO sobre el registro de los bioplaguicidas (FAO, 2013). De acuerdo con la AMS, se comienza con la presentación de un expediente de registro, seguido por la evaluación por parte de la autoridad reguladora, y se termina con la decisión del órgano regulador sobre si se otorga o no el registro (y el permiso de venta). El registro puede ser incondicional o condicional, por lo cual, en el último caso, pueden requerirse datos adicionales, estudios o medidas por parte del solicitante. El proceso se concluye con la emisión de un certificado de registro, junto con la etiqueta aprobada que lleva un número de identificación único. El registro otorgado tiene un periodo de validez, tras cuya finalización se podrá conceder un nuevo registro al solicitante original, después de la revisión de la documentación presentada para la primera vez y de la generada para la renovación.

Una vez que se ha completado el registro y se ha emitido un certificado, se deben establecer procesos para supervisar el cumplimiento de los requisitos por parte del solicitante en cuanto a las especificaciones estipuladas en los documentos de registro y a la información que debe aparecer en la etiqueta del producto. Así mismo, se deben determinar los métodos y la frecuencia de los controles para el cumplimiento de las especificaciones del bioplaguicida por parte de especialistas idóneos. A partir de octubre de 2013, se cuenta con 471 productos registrados y disponibles en la ASEAN (tabla 13.2) (Lim et al., 2014).

Tabla 13.2. Número de bioproductos registrados y disponibles en varios países de Asia

Agente de control biológico	Indonesia	Laos	Malasia	Filipinas	Singapur	Tailandia	Vietnam	Total
Atrayente	9						9	18
Botánico	16	1	8		3	2	60	90
Promotor de crecimiento		2					47	49
Microbiano	31	6	35	9	7	23	62	173
Producto natural		2	2		1		79	84
Otro	1	7				1		9
Mezcla de productos	4	3	1				39	47
Semioquímico	1							1
Gran total	62	21	46	9	11	26	296	471

Fuente: Lim et al. (2014)

hongo *Trichoderma* spp. para el control de *Fusarium oxysporum* en cultivos de clavel; y más tarde, en los años noventa, se promovió la producción y uso de *Beauveria bassiana* para controlar el barrenador *Hypothenemus hampei* en el cultivo del café (Cotes, 2011). Estos avances en el uso de ACB promovieron de manera significativa el desarrollo de normativas y de marcos legales para la producción y el uso de este tipo de bioproductos (tabla 13.3).

En Colombia, el ente regulador es el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), el cual es responsable del control técnico de las empresas que ejercen las actividades de producción, importación y comercialización de los bioinsumos de uso agrícola, y de establecer los requerimientos para el registro de estos productos (Zambrano Moreno, Bonilla Buitrago, Avellaneda, & Zambrano, 2015). El ICA, mediante la Resolución 3079 de 1995, acogió el término *bioinsumos*; estableció las disposiciones para la industria, comercio y aplicación de estos; y definió, entre otros, los términos *parasitoides* y *entomopatógenos* y, por primera vez, incluyó la definición de *extracto de plantas*.

La implementación del término *bioinsumos* de manera normativa permitió que en 2004 se estableciera

la Resolución 375 del 27 de febrero de 2004, una norma nacional que dicta las disposiciones sobre el registro y control de bioinsumos y extractos vegetales de uso agrícola en Colombia (ICA, 2004). Dicha norma describe a los bioinsumos como “producto de origen biológico utilizado con fines de nutrición vegetal, manejo integrado de plagas o mejoramiento de las características biológicas del suelo. Incluye agentes biológicos para el control de plagas, bioabono, inoculantes microbiales para compostaje y productos bioquímicos” e incluye, además, los extractos vegetales. Esta es la primera normativa que dictamina específicamente los requerimientos y definiciones para los bioinsumos de uso agrícola y presenta reglas ajustadas al origen y modo de acción de estos. Es también la primera que tiene en cuenta las diferencias entre los insumos químicos y los biológicos.

Recientemente, la Resolución 698 de 2011 promulgó los requisitos para el registro y control de bioinsumos e incluyó los microorganismos modificados genéticamente, los cuales habían sido excluidos de la normatividad anterior. Esta resolución introdujo el término *bioinsumo de uso agrícola*, que ha servido para marcar una diferencia entre estos y los insumos agrícolas de síntesis química, así como para establecer

requerimientos y consideraciones especiales dada la condición de origen biológico de los primeros.

Para obtener el registro de un bioinsumo de uso agrícola, se debe contar primero con el registro como importador o productor ante el ICA. Posteriormente, se debe solicitar el registro de bioinsumo de interés, para lo cual, el solicitante debe entregar la siguiente documentación (ICA, 2011):

- Certificación de la entrega del material de referencia en Laboratorio Nacional de Insumos Agrícolas (Lania), que hace parte del ICA.
- Concepto toxicológico emitido por el Ministerio de Salud.
- Proyecto de rotulado teniendo en cuenta la Norma Técnica Colombiana (NTC) 4612.
- Prueba de estabilidad del producto realizada por un laboratorio registrado ante el ICA y bioensayo realizado en un blanco biológico para determinar su actividad.
- Informe de la prueba de eficacia agronómica desarrollada en dos lotes de un cultivo para el blanco biológico.

Luego de cumplidos los requisitos que acompañan la solicitud de registro de venta, el ICA emite la resolución que contiene el número de registro del producto, lo cual confiere el aval de comercialización para el uso registrado dentro del territorio colombiano.



Foto: Banco de fotos AGROSAVIA

Figura 13.3. Lecabiol® es un granulado dispersable para el control de mosca blanca.

Tabla 13.3. Marco regulatorio para el registro de bioplaguicidas en Colombia

Elemento	Colombia
Marco regulatorio	Resolución 698 de 2011
Autoridades regulatorias	Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)
Duración del registro	Diez años (renovables)
Inconvenientes	• Concepto toxicológico • El laboratorio de control de calidad debe estar registrado ante el ICA
Periodo para la aprobación del registro	Al menos cuatro años (similar al tiempo requerido para el registro de plaguicidas químicos)
Costo aproximado	US\$4.000 (solamente proceso de registro)
Número de bioplaguicidas registrados a octubre de 2017	Alrededor de 245: 135 agentes microbianos, 61 inoculantes biológicos, 28 extractos vegetales y 21 productos bioquímicos

Fuente: Elaboración propia con datos del ICA (s. f.)

De acuerdo con los requisitos, es posible que el tiempo de obtención de un registro abarque entre dos y cuatro años. De hecho, para los bioplaguicidas resulta difícil la obtención del certificado toxicológico, ya que los entes reguladores que lo emiten no identifican los bioinsumos como de origen biológico, sino que los clasifican como un plaguicida, sin distinción alguna (figura 13.3) (ver " Caso de éxito Lecabiol® ").

A pesar de lo anterior, en los últimos años se ha incrementado en Colombia el registro de empresas y de bioproductos y, por lo tanto, el uso de este tipo de alternativas en el agro colombiano (tabla 13.3). Según Zambrano et al. (2015), en Colombia cerca del 46,7 % de las empresas especializadas en bioinsumos están registradas para la producción de agentes biológicos para el control de plagas, seguidas por las empresas productoras de inoculantes biológicos (26,7 %), las empresas productoras de extractos vegetales (19,1 %) y las de productos bioquímicos (7,5 %).

El comportamiento del registro en Colombia se asemeja a lo reportado por Leng, Zhang, Pan, & Zhao (2011), quienes informan que, en la etapa inicial de regulación, pocos bioplaguicidas se registraron en los países desarrollados, pero luego, esto se incrementó considerablemente, por ejemplo en Estados Unidos solo se registraron 16 en 1996, mientras que a finales de 2003 se habían registrado 1.090 productos.

El marco normativo del registro de bioinsumos de uso agrícola en Colombia denota la trayectoria de

su producción en el país y su importancia dentro las prácticas convencionales de la producción agrícola. Hay que tener en cuenta también que la normalización de los productos obedece a factores de mercado y de inocuidad agrícola, lo cual se evidencia en el gran consumo de estos insumos en los campos colombianos. Las autoridades regulatorias exigen que se garantice la calidad y eficiencia que estos ofrecen al consumidor final y que su aplicación no lleve a la propagación de otras plagas agrícolas.

Los cambios regulatorios evidencian, entonces, la evolución del mercado y del estado científico de los productos, tanto así, que la norma vigente se encuentra en un proceso de actualización para incluir nuevos ingredientes, formulaciones y formas de acción, así como para ajustarse a los parámetros internacionales. De esta forma, se espera que la producción nacional encuentre apoyo en el gobierno para mantenerse a la vanguardia respecto al avance de la ciencia y de la industria.

Caso de éxito bioplaguicida Lecabiol®

Lecabiol® es un bioinsecticida a base de la cepa VI026 del hongo entomopatógeno *Lecanicillium lecanii*, formulado como un granulado dispersable para el control de mosca blanca (*Bemisia tabaci* y *Trialeurodes vaporariorum*) (figura 13.4).

Lecanicillium lecanii inicia su proceso infectivo en los insectos hospederos cuando sus conidios viables son retenidos por contacto en la superficie del integumento, mientras encuentran un espacio propicio para establecer la asociación patógeno-hospedero y formar los tubos germinales que facilitan la invasión del hongo (Pucheta Díaz, Flores Macías, Rodríguez Navarro, & De la Torre, 2006).

El desarrollo del Lecabiol® se inició en 1996, con el aislamiento de la cepa VI026 a partir de adultos de *Trialeurodes vaporariorum* recolectados en la región del Sumapaz, del departamento de Cundinamarca, Colombia (García-González, 1996). El proceso continuó con las etapas de desarrollo del medio de producción masiva, el desarrollo de prototipos y la determinación de la eficacia en invernadero y campo.

Después, vino la fase de escalamiento y ajuste, para finalmente llegar a la fase de registro.

En el año 2011 se inició la fase de registro, para la cual, inicialmente se solicitó el registro de marca ante la Superintendencia de Industria y Comercio (sic) en junio. Para diciembre del mismo año fue concedido dicho registro mediante la Resolución 78790 del 29 de diciembre de 2011. Posteriormente, en abril de 2013, se solicitó el concepto toxicológico ante el Instituto Nacional de Salud (INS), que fue emitido con categoría II, altamente tóxico, mediante Resolución 0415 del 19 de mayo de 2014. Dicha categoría fue asignada porque el granulado tenía un alto contenido de partículas finas que provocaron efectos no deseados en la prueba de toxicidad inhalatoria en ratones. Esta complicación requirió de una optimización del proceso de fabricación del granulado, una vez hecha, se solicitó por segunda vez la emisión del concepto toxicológico en septiembre de 2015. Finalmente, mediante la Resolución 1505 del 18 de diciembre de 2015, se obtuvo la categoría toxicológica de ligeramente peligroso.

Con respecto a la aprobación del protocolo de la prueba de eficacia, el trámite se radicó en el ICA y se recibió respuesta en el mes de julio de 2013. Las pruebas en las dos localidades se realizaron durante el segundo semestre de ese mismo año, en los municipios de Agustín Codazzi y San Diego, ubicados en el departamento del Cesar. Estas pruebas lograron una eficacia del 89,9 %, con una dosis de aplicación de 1 g/L⁻¹ con aplicación quincenal.

Una vez finalizados los trámites legales de registro mencionados y elaborados los documentos técnicos requeridos, se procedió con la solicitud de registro

de venta ante el ICA. Dicha solicitud fue radicada en febrero de 2016 y su registro fue concedido mediante Resolución 0004565 del 26 de abril de 2016 para el control de mosca blanca (*Bemisia tabaci*) en el cultivo de algodón.

En los últimos dos años, la Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (AGROSAVIA) ha validado el uso del producto Lecabiol® para los cultivos de soya y tomate. Con este fin, en febrero de 2016 se solicitó ante el ICA la aprobación del protocolo para el desarrollo de la prueba de eficacia en soya, y se recibió aprobación en abril del mismo año. Para el cultivo de tomate, la solicitud se radicó en diciembre de 2016, y en enero de 2017 se recibió su aprobación.

Actualmente, se cuenta con la Resolución 00017959 del 21 de diciembre de 2017 con la que se obtuvo el registro para los cultivos de tomate, pimentón, berenjena, uchuva, tomate de árbol y ají.

Para lograr la vinculación de Lecabiol® con el mercado, AGROSAVIA patentó la tecnología de formulación y estableció dos estrategias comerciales. La primera contempló la negociación de su producción con una de las empresas líderes en producción de hongos biocontroladores, ya que, de acuerdo con las proyecciones de ventas, para satisfacer la demanda del mercado se requiere de un mayor volumen de producción, que no puede satisfacerse con la producción en la planta de AGROSAVIA. Como segunda estrategia comercial, la Corporación está negociando la distribución de este bioinsumo con una empresa reconocida en el sector, ya que, por su accionar como entidad de investigación, no cuenta con un equipo de ventas dedicado a la publicidad y comercialización que garantice la disponibilidad del producto en las zonas de influencia.

Retos en el registro de bioplaguicidas a base de agentes de control biológico

La adopción e implementación de bioplaguicidas aumenta de manera importante a nivel mundial (Arora, Mehnaz, & Balestrini, 2016). Con una participación actual de solamente un 5 % en el mercado de protección de cultivos, su crecimiento

anual está proyectado entre un 14 % y un 17 %, y se estima que alcance los US\$78,7 billones para el año 2021, lo cual lo convierte en el segmento de mercado con más rápido crecimiento en el área de la agricultura (Research and Markets, 2017).



Foto: Banco de fotos AGROSAVIA

Figura 13.4. Presentación del bioinsecticida Lecabiol®.

Debido a esta alta demanda de innovación, el área de investigación y desarrollo de estos bioproductos está enfocada en la búsqueda de nuevos microorganismos, la utilización de herramientas moleculares y el desarrollo de nuevos sistemas de producción, formulación y entrega que, en conjunto, brinden alternativas para la comercialización de bioplaguicidas (Arora et al., 2016). Sin embargo, para que estos nuevos productos sean comercializados, es necesario flexibilizar y adaptar el proceso de registro y de regulación a nivel mundial. Por esta razón, es fundamental que exista un diálogo entre la industria, los científicos y los entes gubernamentales, para que se logre el desarrollo de un sistema de regulación común, que se adapte a la innovación y al desarrollo tecnológico en el área de bioplaguicidas. Se describen a continuación los principales retos en el proceso de registro de bioplaguicidas a nivel mundial.

Unificación de requisitos y del proceso de registro

La unificación de los requisitos para el registro de los bioplaguicidas alrededor del mundo sigue siendo un gran problema. La mayoría de las jurisdicciones no ha desarrollado guías específicas para la evaluación de bioplaguicidas microbiales, lo que resulta en un inapropiado y largo proceso de registro, derivado de los requisitos exigidos para el registro de plaguicidas de síntesis química. Algunos países han desarrollado guías especiales, como la Agencia de Protección Ambiental (EPA) en Estados Unidos (Leahy et al., 2014), pero esto no es suficiente. Otro factor que también complica el proceso de registro es la importación de bioplaguicidas a nuevas regiones, debido a que, si la cepa no es nativa del país, se puede considerar como introducción de un organismo exótico en el país, con lo cual es necesario aclarar los requisitos para su ingreso y registro por parte de las entidades competentes.

La visión de que los bioplaguicidas tienen características que requieren unas consideraciones particulares para su registro es compartida por la EPA (EE. UU.), la UE, la OECD (Biopesticide Steering Committee) y muchos países más (Canadá, Japón,

Australia y Nueva Zelanda, por ejemplo). Todos estos, por tanto, están envueltos en la tarea de desarrollar un proceso de registro unificado (Kabaluk, Svircev, Goettel, & Woo, 2010).

En otros países como Brasil, China, Ghana, India, Kenia, Colombia y el sureste de Asia, también se considera que los bioplaguicidas tienen características especiales y, en efecto, cuentan con un proceso específico para su registro (Arora et al., 2016; Czaja et al., 2015; Lim et al., 2014; Matthews, 2014). Sin embargo, todavía hay muchos países en los que los bioplaguicidas son evaluados y registrados con el mismo sistema aplicado a los plaguicidas químicos, lo que conlleva una carga reglamentaria innecesaria y costosa orientada a satisfacer los requisitos de pruebas inadecuadas.

En algunos países, por ejemplo, se exigen pruebas de estabilidad acelerada con métodos referenciados para productos químicos, en los cuales los insumos son almacenados a 54 °C, lo cual no tiene ningún sentido para el caso de productos cuyos principios activos son microorganismos vivos. Otro de los riesgos para el ente regulador al utilizar el registro de plaguicidas químicos para el fin que no le corresponde es solicitar información inapropiada. No obstante, algunas autoridades reguladoras, como la del Reino Unido, han reconocido que basar el registro de bioplaguicidas en reglamentaciones de plaguicidas químicos ha sido una barrera para su comercialización (Hamer, 2014).

Costo de registro

En el caso de Estados Unidos, el registro se desarrolla en dos fases: el registro separado del principio activo y el del producto terminado. Esto puede tomar entre cuatro y cinco años, y el costo puede estar alrededor de los US\$623.000, aunque este valor sigue siendo menor que el costo del registro de un insecticida químico (Glare & Moran-Diez, 2016). En Colombia, es necesario contar con el registro como productor y el registro del producto, por lo que el tiempo promedio de obtención está entre dos y cuatro años, con un costo aproximado de US\$4.000. Sin embargo, estos altos costos no los pueden asumir pequeñas empresas, y menos aún cuando se están iniciando en

el negocio del biocontrol. Por esta razón, en algunos lugares, esta es una de las mayores dificultades en el proceso de registro.

Entidades de regulación sin la experiencia en el desarrollo de bioplaguicidas

En algunas entidades de regulación alrededor del mundo, estos procesos los realizan personas que no tienen la experiencia o que están por periodos cortos en estas posiciones y no alcanzan a ser entrenadas en el tema. Cuando el ente regulador no cuenta con la experiencia, suele solicitar información innecesaria al fabricante o exigir nuevos estudios que generan grandes gastos y aumento en el tiempo de obtención de registro (Chandler et al., 2011). Específicamente en Colombia, como se observó arriba en este capítulo, se ha hecho un esfuerzo por parte del ente gubernamental

para contar con una dependencia específica para el control, regulación y registro de bioplaguicidas. Sin embargo, es necesario que esta oficina sea consciente del cambio del mercado en los bioproductos y, por lo tanto, que las leyes y resoluciones sean revisadas cada cierto tiempo de acuerdo con la necesidad de los productores.

El desarrollo de productos innovadores requiere de una nueva reglamentación

Para garantizar que los nuevos bioplaguicidas que resulten de los últimos avances científicos —específicamente, aquellos que hacen uso de herramientas moleculares y que conllevan alguna modificación genética— puedan llegar al mercado, es necesario que aquellos países que no contemplan su uso en sus regulaciones se actualicen, de lo contrario, se requerirá mucho más tiempo y dinero para su adopción y comercialización.

Perspectivas en investigación y su relación con las regulaciones

Entre otros factores, el crecimiento del mercado de los bioplaguicidas se verá impulsado por los siguientes:

- El uso de agentes de biocontrol en programas de manejo integrado de plagas (MIP) en combinación con productos químicos.
- Los cultivos de gran extensión que resultan altamente costosos si se tratan solo con insumos químicos.
- El desarrollo de productos innovadores (nuevas formulaciones más estables y con varios usos).
- El desarrollo o descubrimiento de nuevos principios activos, como los desarrollos logrados mediante el uso de herramientas moleculares.
- Las presiones regulatorias y cambios en las políticas que se enfocan en la seguridad del medioambiente.

Por otra parte, en las últimas reuniones internacionales de productores de bioplaguicidas de la Annual Biocontrol Industry Meeting (ABIM) realizadas entre 2015 y 2016, se ha declarado que la nueva estrategia de negocios de esta industria está ligada a la búsqueda de nuevos mercados (cultivos de grandes extensiones), a dominar el proceso de producción y al uso de productos innovadores. Estos últimos incluyen la identificación de productos naturales químicos, la utilización de herramientas moleculares y las mejoras en los procesos de fermentación dirigidas a aumentar el rendimiento del principio activo. La nueva generación de estos desarrollos se basará, por tanto, en la combinación de moléculas, la explotación de metabolitos secundarios y otros coadyuvantes y en la capacidad de mantener estos bioproductos estables sin refrigeración y por largos periodos de tiempo.

Si se tiene en cuenta que el objetivo de una investigación en temas de control biológico es poner en manos de

los agricultores los bioplaguicidas y posicionarlos, es necesario que exista una mayor comunicación entre los grupos de investigación, la industria y los agricultores en las diferentes etapas del desarrollo, y que las regulaciones de registro existentes se ajusten a estos nuevos avances tecnológicos que, al final, desencadenarán nuevas generaciones de bioplaguicidas.

Se muestran, a continuación, algunas líneas de investigación sobre nuevos descubrimientos técnicos que pueden conducir al desarrollo comercial de bioplaguicidas exitosos y que deben ser consideradas en la regulación.

Avances en los sistemas de producción

La producción eficiente del ACB es un paso crucial para garantizar la disponibilidad del producto, pero puede influir en gran medida en el costo del desarrollo y en su comercialización. Un buen ejemplo de esto es la producción de baculovirus, que ha sido investigada durante mucho tiempo. Actualmente, la tecnología de cultivo celular aún no es comercialmente viable en muchos casos para estos virus, y la producción *in vivo* sigue siendo el único método de producción industrial. Un avance en esta área aumentaría enormemente el potencial del virus y, por lo tanto, su masificación en el mercado, más aún, si se tiene en cuenta que el baculovirus es un principio activo más estable que muchos hongos y bacterias y que puede ser almacenado sin necesidad de refrigeración. La modificación genética de los baculovirus podría mejorar la velocidad de acción y disminuir la dosis requerida. Sin embargo, este desarrollo debe ir de la mano con la producción *in vitro*, para que la producción siga siendo económicamente factible (Inceoglu et al., 2001; Szewczyk, Hoyos-Carvajal, Paluszczek, Skrzecz, & Lobo de Souza, 2006).

Avances en la formulación

Un buen sistema de producción combinado con una buena formulación es clave para el éxito comercial

de los bioplaguicidas. Esta última debe estabilizar los principios activos durante su producción, aplicación, distribución y almacenamiento; debe ayudar en el manejo y aplicación del producto; debe proteger el agente de los factores ambientales dañinos y potenciar su actividad. Una de estas nuevas estrategias de formulación es el uso de materiales nanométricos, que mejoren la penetración, especificidad y liberación de los principios activos, y que consigan disminuir las dosis de aplicación (Kah, 2015; Sundari, Singh, & Yadava, 2016).

Con respecto al tipo de formulaciones, se ha investigado en el desarrollo de nanoemulsiones, nanogel, nanoesferas y nanofibras, con la utilización de polímeros diseñados para la industria farmacéutica, cosmética o alimenticia (con características de liberación diferenciadas y con potencial para ser controladas por las condiciones fisicoquímicas del medio) (Kah, 2015). Por ejemplo, las nanopartículas de *Bacillus thuringiensis* han demostrado tener una buena dispersión, humectabilidad y degradación en el suelo y en el medioambiente (Mahadeva Swamy & Asokan, 2013).

Las microemulsiones son un tipo de formulación de segunda generación con mayor potencial como sistema de liberación de bioplaguicidas. Son sistemas cinéticamente estables, compuestos básicamente de una fase acuosa, una fase oleosa y tensioactivos con tamaño de gota en el orden de 100 nm. Se caracterizan por mejorar la penetración y, al mismo tiempo, la solubilidad y dispersión de los principios activos, de forma que aumentan la eficacia de los bioproductos, puesto que permiten disminuir su dosis de aplicación (Saranya, Chandrasekaran, & Mukherjee, 2012). Este tipo de formulaciones se ha utilizado para aceites esenciales, metabolitos, compuestos químicos de insecticidas y algunos bioplaguicidas (Saranya et al., 2012).

También se ha venido trabajando en formulaciones novedosas en las cuales los microorganismos son protegidos utilizando técnicas de encapsulación (Sundari et al., 2016). Este procedimiento ha mostrado ser uno de los más eficientes para la protección de microorganismos, dado que evita el daño celular y la pérdida de viabilidad frente a los rayos ultravioleta del sol, y además facilita la liberación

controlada del microorganismo (Camacho Kurmen, Gómez Álvarez, & Villamizar Rivero, 2015).

El reto en el área de regulación y registro de bioplaguicidas es acompañar el desarrollo de técnicas de control de calidad y de evaluación de riesgo que permitan demostrar fehacientemente las propiedades y beneficios de estas innovadoras formulaciones.

Mejoramiento genético de los agentes de control biológico

Tal vez el mayor avance en el desarrollo de bioplaguicidas se obtenga a partir del conocimiento y aprovechamiento del genoma de las plagas y de sus enemigos naturales. Muchos investigadores están utilizando tecnologías de base molecular para reconstruir la evolución de los enemigos naturales microbianos y separar la base molecular de su patogenicidad. Esta información permitirá una nueva visión de la interacción plaga-bioplaguicida y dará lugar a nuevas posibilidades de mejoramiento de cepas: se aumentará su eficacia, su espectro de acción, su estabilidad, etc. (Sundari et al., 2016).

En los últimos años se ha presentado un avance muy grande en el mejoramiento de cepas en cuanto a la virulencia, uso de menores dosis y aumento de la eficacia (Lu, Pava-Ripoll, Li, & Wang, 2008; Pava-Ripoll, Posada, Momen, Wang, & St. Leger, 2008). Dichas cepas son ofrecidas a empresas de bioplaguicidas con la finalidad de disponer de productos más eficaces y más económicos. Un ejemplo del mejoramiento frente a la ampliación en espectro de acción y uso comercial usando estas estrategias es el producto BtBooster (Abdullah Moussa, Taylor, & Adang, 2009), comercializado en EE. UU. Esta estrategia implica la combinación de péptidos de insectos y la toxina de Bt, que mejoran su actividad biológica ampliamente.

Por otra parte, continúa en aumento la secuenciación de genomas de diversas plagas, por lo tanto, el uso de técnicas como la del ARN interferente para el manejo de plagas podría ser puesta en práctica comercialmente en un futuro cercano (Olson, 2015). Por el momento,

estas estrategias son utilizadas en Estados Unidos, pero no son una opción en la Unión Europea, ya que no son permitidas allí por regulación. De hecho, este tipo de productos no son contemplados en la mayoría de las regulaciones existentes y no hay claridad sobre los requisitos para su registro (Seiber, Coats, Duke, & Gross, 2014).

Así, pues, los nuevos bioplaguicidas que resulten de estos avances científicos pueden estimular la adopción de nuevas políticas en diferentes países para lograr su uso. Ya se ha visto esto con los cultivos modificados genéticamente (organismos genéticamente modificados [OGM]). En los Estados Unidos, Canadá, China, India y Brasil, los agricultores han adoptado rápidamente los cultivos transgénicos (en amplias áreas) que expresan los genes Bt d-endotoxina. En EE. UU., por ejemplo, se usan GM en el 63 % de la superficie plantada de maíz y en el 73 % de la superficie de algodón, por lo tanto, la EPA incluye los transgénicos como una categoría de los bioplaguicidas (Chandler et al., 2011).

La aceptación y regulación de un organismo genéticamente modificado, en todo caso, es todavía un enorme obstáculo (Vlak, 2009). El uso más generalizado de los productos existentes podría proporcionar a las empresas un mercado más amplio y un mejor retorno de la inversión, sin embargo, en Europa existe una resistencia generalizada entre los consumidores a los cultivos transgénicos. Este tema se excluye del proceso de regulación de bioplaguicidas, con lo cual la normativa de estas nuevas tendencias requerirá mucho más tiempo para su adopción.

Uso de microorganismos endófitos

Una de las áreas de investigación que está creciendo rápidamente es la explotación de microorganismos endófitos, dado que los hongos y bacterias que se encuentran comúnmente dentro de las plantas pueden conferirles resistencia a insectos plaga y enfermedades (Porrás-Alfaro & Bayman, 2011).

Por otra parte, el modelo de desarrollo de los bioplaguicidas tiene que ser modificado para investigar

con una perspectiva más biológica-ecológica, con el fin de comprender las verdaderas complejidades de las interacciones ecológicas que se producen entre los enemigos naturales microbianos, las plagas, las plantas y los otros componentes de los agroecosistemas. Por ejemplo, especies como *B. bassiana* y *M. anisopliae*, que tradicionalmente se usan como patógenos de insectos, ahora también pueden funcionar como endófitos de las plantas, como antagonistas de fitopatógenos, como colonizadores de rizosfera y como promotores de crecimiento de las plantas.

Esto crea oportunidades nuevas y emocionantes para su explotación en programas de MIP. Hay muy buenos ejemplos de estas nuevas líneas de investigación: el uso de hongos entomopatógenos para controlar enfermedades de las plantas y nematodos (Goettel et al., 2008), el uso de hongos entomopatógenos como endófitos contra insectos (Vega, 2008) y enfermedades de plantas (Ownley et al., 2008) y el uso de agentes de control de enfermedades microbianas que también demuestran actividad insecticida (Keel & Maurhofer, 2009). Tales productos con un mayor espectro de acción satisfarán a los clientes y serán más competitivos frente a los productos químicos (Glare & Moran-Diez, 2016).

Además, los microorganismos endófitos pueden producir un rango de metabolitos secundarios bioactivos como alcaloides, cuya producción depende de la cepa del hongo presente y de la planta huésped, lo cual podría mejorar la actividad biológica o disminuir la dosis del futuro bioplaguicida. La literatura sobre endófitos está creciendo exponencialmente en la actualidad, y es probable que surjan nuevos productos o variedades vegetales con este tipo de microorganismos. Sin embargo, las regulaciones tienen que ser claras sobre los requisitos para su registro, ya que estas aún no son del todo comprensibles en cuanto a aspectos toxicológicos.

Uso de sustancias bioactivas

En cuanto al principio activo, se ha buscado trabajar no solo con los microorganismos, sino también con

sus metabolitos, los cuales pueden ser más fáciles de estabilizar en una formulación y, por lo tanto, tener un mayor tiempo de vida útil.

En la actualidad, existen varios ejemplos de las bondades del uso de este tipo de sustancias en las formulaciones de bioplaguicidas que favorecen la actividad biológica. Por ejemplo, Serenade® es un producto a base de *Bacillus subtilis*, que contiene microorganismos vivos y una combinación conocida de lipopéptidos (agrastatinas). En estos casos, no siempre será necesario que el microorganismo esté vivo para que un producto sea efectivo, ya que el efecto bioactivo está presente debido a los compuestos secundarios. Los compuestos secundarios microbianos pueden producirse y optimizarse en los procesos de fermentación y también pueden tener más equivalencia de plaguicidas sintéticos, lo cual facilita su incorporación en la práctica actual de manejo de plagas (Glare & Moran-Diez, 2016). Sin embargo, por esta misma causa, en algunas regulaciones no son considerados como productos biológicos, razón por la cual no se pueden usar como medios de control biológico.

Otros aspectos del control biológico

En los últimos 25 años, el enfoque de la investigación en biocontrol ha evolucionado de forma holística, ecológica y más orientada hacia los sistemas de producción y las preocupaciones de la industria. Es probable que esta evolución continúe, ya que la investigación en producción, formulación y entrega podría ayudar en gran medida a la comercialización de agentes de control biológico. Sin embargo, se necesita más investigación sobre la integración de estos agentes en los sistemas de producción agrícola, como su rotación con plaguicidas de síntesis química y el uso de modelos de pronóstico para decidir en qué momento se debe aplicar un producto químico o un agente de biocontrol. Todo lo anterior debe estar apoyado con las disposiciones de los entes de regulación y registro, con el fin de brindar un producto seguro, eficiente y de alta calidad al agricultor.

Conclusiones

Como se ha evidenciado en el presente capítulo, uno de los mayores desafíos para la adopción de tácticas de control biológico mediante el uso de bioplaguicidas es la falta de marcos regulatorios acordes con el tipo de producto biológico. Por lo tanto, es vital que los entes reguladores a nivel mundial armonicen los procedimientos de registro, pero, al mismo tiempo, que estos sean lo suficientemente estrictos para garantizar la calidad de los bioproductos que se encuentren en el mercado y le lleguen directamente al agricultor.

Este tipo de armonización solamente se logrará si existe una buena comunicación entre la comunidad científica, la industria y el gobierno, que permita entender que el área de bioplaguicidas es un área de investigación y de innovación en constante movimiento. Por lo tanto, la revisión y actualización de la regulación debe ser acorde con las necesidades del productor y del agricultor. Lo anterior beneficiará el mercado y la adopción de bioplaguicidas y garantizará su calidad, lo que se verá reflejado en una mayor participación en el mercado de protección de cultivos y en la adopción de manera cotidiana de este tipo de alternativas.



Referencias

Abdullah, M. A., Moussa, S., Taylor, M. D., & Adang, M. J. (2009). *Manduca sexta* (Lepidoptera: Sphingidae) cadherin fragments function as synergists for Cry1A and Cry1C *Bacillus thuringiensis* toxins against noctuid moths *Helicoverpa zea*, *Agrotis ipsilon* and *Spodoptera exigua*. *Pest Management Science*, 65(10), 1097-1103. doi: 10.1002/ps.1798.

African Agricultural Technology Foundation (AATF). (2013). *A guide to the development of regulatory frameworks for microbial biopesticides in Sub-Saharan Africa*. Nairobi, Kenia: African Agricultural Technology Foundation.

Agriculture and Agri-Food Canada. (2013). *Directory of biopesticides for agricultural crops in OECD countries*. Recuperado de <https://www5.agr.gc.ca/MPDD-CPM/search-recherche.do?lang=eng>

Arora, N. K., Mehnaz, S., & Balestrini, R. (Eds.). (2016). *Bioformulations: for sustainable agriculture*. Nueva Delhi, India: Springer.

Balog, A., Hartel, T., Loxdale, H. D., & Wilson, K. (2017). Differences in the progress of the biopesticide revolution between the EU and other major crop-growing regions. *Pest Management Science*, 73(11), 2203-2208. doi: 10.1002/ps.4596.

Bateman, A., & Bycroft, M. (2000). The structure of a LysM domain from *E. coli* membrane-bound lytic murein transglycosylase D (MltD). *Journal of Molecular Biology*, 299(4), 1113-1119. doi:10.1006/jmbi.2000.3778.

Braverman, M. P., Kunkel, D. L., & Baron, J. J. (2014). Biopesticide registration successes of the IR-4 project and changes in regulatory requirements. En A. D. Gross, J. R. Coats, S. O. Duke, & J. N. Seiber (Eds.), *Biopesticides: State of the art and future opportunities* (pp. 259-265). Princeton, EE. UU.: American Chemical Society.

Camacho Kurmen, J. E., Gómez Álvarez, M. I., & Villamizar Rivero, L. F. (2015). Microencapsulation of a Colombian *Spodoptera frugiperda* Nucleopolyhedrovirus with Eudragit® S100 by spray drying. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(3), 468-476.

Central Insecticides Board and Registration Committee (CIBRC). (s. f.). *Registration procedure*. Recuperado de http://www.cibrc.nic.in/reg_procedure.htm.

Chandler, D., Bailey, A. S., Tatchell, G. M., Davidson, G., Greaves, J., & Grant, W. P. (2011). The development, regulation and use of biopesticides for integrated pest management. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 366(1573), 1987-1998. doi: 10.1098/rstb.2010.0390.

Cotes, A. M. (2011). Registry and regulation of biocontrol agents on food commodities in South America. *Acta Horticulturae*, 905, 301-306. doi: 10.17660/ActaHortic.2011.905.33.

Czaja, K., Góralczyk, K., Struciński, P., Hernik, A., Korcz, W., Minorczyk, M., ... Ludwicki, J. K. (2015). Biopesticides –towards increased consumer safety in the European Union. *Pest Management Science*, 71(1), 3-6. doi: 10.1002/ps.3829.

Desai, S., Kumar, G. P., Amalraj, E. L. D., Talluri, V. R., & Peter, A. J. (2016). Challenges in regulation and registration of biopesticides: An overview. En D. Singh, H. Singh, & R. Prabha (Eds.), *Microbial inoculants in sustainable agricultural productivity* (vol. 2, pp. 301-308). Nueva Delhi, India: Springer.

European Union. (2009). *Directive 2009/128/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 establishing a framework for community action to achieve the sustainable use of pesticides*. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32009L0128>

Food and Agriculture Organization (FAO). (2013). *Advancement of pesticide regulatory management in Asia*. Recuperado de <http://www.fao.org/3/a-i3323e.html>.

García-González, J. (1996). *Evaluación de seis cepas nativas de Verticillium lecanii* (Zimm), Viegas (Deuteromycetes: Moniliales) en el control de la mosca blanca de los invernaderos

Trialeurodes vaporariorum (Westwood) (Trabajo de grado). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Glare, T. R., & Moran-Diez, M. E. (Eds.). (2016). *Microbial-based biopesticides: Methods and protocols*. Nueva York, EE. UU.: Humana Press.

Goettel, M. S., Koike, M., Kim, J. J., Aiuchi, D., Shinya, R., & Brodeur, J. (2008). Potential of *Lecanicillium* spp. for management of insects, nematodes and plant diseases. *Journal of Invertebrate Pathology*, 98(3), 256-261. doi:10.1016/j.jip.2008.01.009.

Grzywacz, D. (2003). Development and registration of biopesticides in Asia. En *Registration in rest of world*. Recuperado de <https://goo.gl/ZtYXwc>.

Hamer, A. (2014). Registration of biopesticides in Europe and OECD countries. En *Registration in the rest of world* (pp. 111-116). Recuperado de <https://goo.gl/ZtYXwc>.

Huber, L. (s. f.). *Biopesticides and the EU regulatory process*. Recuperado de <http://www.scc-gmbh.de/images/documents/Agrow-Biopesticides-2016-SCC-Scientific.pdf>.

Inceoglu, A. B., Kamita, S. G., Hinton, A. C., Huang, Q., Severson, T. F., Kang, K. D., & Hammock, B. D. (2001). Recombinant baculoviruses for insect control. *Pest Management Science*, 57(10), 981-987. doi: 10.1002/ps.393.

Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). (19 de octubre de 1995). Por la cual se dictan disposiciones sobre la industria, comercio y aplicación de bioinsumos y productos afines, de abonos o fertilizantes, enmiendas, acondicionadores del suelo y productos afines; plaguicidas químicos, reguladores fisiológicos, coadyuvantes de uso agrícola y productos afines. [Resolución 3079 de 1995]. Recuperado de <https://goo.gl/CNa6eP>.

Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) (27 de febrero de 2004). Por la cual se dictan disposiciones sobre el registro y control de los bioinsumos y extractos vegetales de uso agrícola en Colombia. [Resolución 375 de 2004]. Recuperado de <https://goo.gl/UAoWxA>.

Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). (4 de febrero de 2011). Por medio de la cual se establecen los requisitos para el registro de departamentos técnicos de ensayos de eficacia, productores e importadores de bioinsumos de uso agrícola y se dictan otras disposiciones. [Resolución 698 de 2011]. Recuperado de <https://goo.gl/8urv45>.

Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). (s. f.). *Empresa bioinsumos diciembre de 2017*. Recuperado de <https://www.ica.gov.co/Areas/Agricola/Servicios/Fertilizantes-y-Bio-insumos-Agricolas/Listado-de-Bioinsumos/2009/EMPRESAS-REGISTRADAS-BIOINSUMOS-JULIO-8-DE-2008.aspx>.

Instituto Nacional de Salud (INS). (19 de mayo de 2014). Por la cual se expide concepto toxicológico de plaguicidas para uso agrícola al producto Lecabiol [Resolución 0415 de 2014].

Instituto Nacional de Salud (INS). (18 de diciembre de 2015). Por la cual se expide concepto toxicológico GFRA-CT-2015-0189 del insecticida biológico de uso agrícola de nombre comercial Lecabiol. [Resolución 1505 de 2015].

Kabaluk, J. T., Svircev, A. M., Goettel, M. S., & Woo, S. G. (Ed.). (2010). *The use and regulation of microbial pesticides in representative jurisdictions worldwide*. Recuperado de <https://goo.gl/v9wCAV>.

Kah, M. (2015). Nanopesticides and nanofertilizers: Emerging contaminants or opportunities for risk mitigation? *Frontiers in Chemistry*, 3(64). doi:10.3389/fchem.2015.00064.

Keel, C., & Maurhofer, M. (2009). Insecticidal activity in root-associated, plant-beneficial pseudomonads. *IOBC/WPRS Bulletin*, 45, 181.

Keswani, C., Sarma, B. K., & Singh, H. B. (2016). Synthesis of policy support, quality control, and regulatory management of biopesticides in sustainable agriculture. En H. B. Singh, B. K. Sarma, & C. Keswani (Eds.), *Agriculturally important microorganisms: commercialization and regulatory requirements in Asia* (pp. 3-12). Singapur: Springer.

Leahy, J., Mendelsohn, M., Kough, J., Jones, R., & Berckes, N. (2014). *Biopesticide oversight and registration at the US Environmental Protection Agency*. Recuperado de <https://goo.gl/vyHUqe>.

Leng, P., Zhang, Z., Pan, G., & Zhao, M. (2011). Applications and development trends in biopesticides. *African Journal of Biotechnology*, 10(86), 19864-19873.

Lim, L., Hj Awg, S. A., Kean, S., Iswari, D., Sikaisone, P., Binti, A. ... Jäkel, T. (2014). *ASEAN Guidelines on the regulation, use, and trade of Biological Control Agents (BCA) - Implementing biological control agents in the ASEAN region: Guidelines for policy makers and practitioners*. Recuperado de <https://goo.gl/DpwdvJ>. doi: 10.13140/2.1.1436.0643.

Lu, D., Pava-Ripoll, M., Li, Z., & Wang, C. (2008). Insecticidal evaluation of *Beauveria bassiana* engineered to express a scorpion neurotoxin and a cuticle degrading protease. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 81(3), 515-522. doi: 10.1007/s00253-008-1695-8.

Mahadeva Swamy, H. M., & Asokan, R. (2013). *Bacillus thuringiensis* as ‘Nanoparticles’-a perspective for crop protection. *Nanoscience and Nanotechnology-Asia*, 3(1), 102-105.

Matthews, K. A. (2014). Regulation of biopesticides by the Environmental Protection Agency. En A. D. Gross, J. R.

Coats, S. O. Duke, & J. N. Seiber (Eds.), *Biopesticides: State of the art and future opportunities* (pp. 267-279). Princeton, EE. UU.: acs Publications.

Olson, S. (2015). An analysis of the biopesticide market now and where it is going. *Outlooks on Pest Management*, 26(5), 203-206. doi: 10.1564/v26_oct_04.

Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD). (2003). *Guidance for registration requirements for microbial pesticides*. Recuperado de [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2003\)5&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2003)5&doclanguage=en).

Ownley, B. H., Griffin, M. R., Klingeman, W. E., Gwinn, K. D., Moulton, J. K., & Pereira, R. M. (2008). *Beauveria bassiana*: Endophytic colonization and plant disease control. *Journal of Invertebrate Pathology* 98(3), 267-270. doi: 10.1016/j.jip.2008.01.010.

Pava-Ripoll, M., Posada, F. J., Momen, B., Wang, C., & St. Leger, R. (2008). Increased pathogenicity against coffee berry borer, *Hypothenemus hampei* (Coleoptera: Curculionidae) by *Metarhizium anisopliae* expressing the scorpion toxin ($\Delta\Delta IT$) gene. *Journal of Invertebrate Pathology*, 99(2), 220-226. doi: 10.1016/j.jip.2008.05.004.

Pest Management Regulatory Agency (PMRA). (2001). *Guidelines for the registration of microbial pest control agents and products*. Recuperado de <https://goo.gl/MKM8t3>.

Porras-Alfaro, A., & Bayman, P. (2011). Hidden fungi, emergent properties: Endophytes and microbiomes. *Annual Review of Phytopathology*, 49, 291-315. doi: 10.1146/annurev-phyto-080508-081831.

Pucheta Díaz, M., Flores Macías, A., Rodríguez Navarro, S., & De la Torre, M. (2006). Mecanismo de acción de los hongos entomopatógenos. *Interciencia*, 31(12), 856-860.

Ravensberg, W. J. (2011). *Progress in biological control: A roadmap to the successful development and comercialization of microbial pest contro products for control of arthropods*. Londres, Reino Unido: Springer.

Research and Markets. (2017). *Global markets for biopesticides*. Recuperado de https://www.researchandmarkets.com/research/s5c9q8/global_markets.

Sansinenea, E. (2016). Regulatory issues in commercialization of *Bacillus thuringiensis*-based biopesticides. En H. B. Singh, B. K. Sarma, & C. Keswani (Eds.), *Agriculturally important microorganisms. Commercialization and regulatory requirements in Asia* (pp.69-80). Singapur: Springer.

Saranya, S., Chandrasekaran, N., & Mukherjee, A. (2012). Antibacterial activity of eucalyptus oil nanoemulsion against *Proteus mirabilis*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(Supp. 3), 668-671.

Seiber, J. N., Coats, J., Duke, S. O., & Gross, A. D. (2014). Biopesticides: state of the art and future opportunities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(48), 11613-11619. doi:10.1021/jf504252n.

Sundari, S., Singh, A., & Yadava, P. (2016). Review of current research advances in microbial and phyto-biopesticides. *International Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2(1), 73-77. doi: 10.15446/acag.v66n2.54354.

Szewczyk, B., Hoyos-Carvajal, L., Paluszek, M., Skrzecz, I., & Lobo de Souza, M. (2006). Baculoviruses —re-emerging biopesticides. *Biotechnology Advances*, 24(2), 143-160. doi: 10.1016/j.biotechadv.2005.09.001.

Vega, F. E. (2008). Insect pathology and fungal endophytes. *Journal of Invertebrate Pathology*, 98(3), 277-279. doi: 10.1016/j.jip.2008.01.008.

Vlak, J., (2009). Genetic engineering of baculoviruses for biocontrol: dead end or bright future. *IOBC/wprs Bulletin*, 45, 517-518.

Weidenauer, M. (2015). *Registration of Bio-pesticides in Europe under regulation (EC) No. 1107/2009 and its difference to the us procedure* [Archivo de video]. Recuperado de <https://goo.gl/6j6fnm>.

Zambrano Moreno, D. C., Bonilla Buitrago, R. R., Avellaneda, L., & Zambrano, G. (2015). Análisis prospectivo de los bioinsumos agrícolas en Colombia: una consulta a expertos. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 17(2), 103-113. doi: 10.15446/rev.colomb.biote.v17n2.48472.