PROYECTO DE GUIAS PARA EL USO Y SEGURIDAD DE LAS TECNICAS DE INGENIERIA GENETICA O TECNOLOGIA DEL ADN RECOMBINANTE

IICA/OPS/OEA/OIE
GRUPO DE ESTUDIO INTERAMERICANO DE LA NUEVA BIOTECNOLOGIA
EN AGRICULTURA Y SALUD
El Uso y Seguridad de las Técnicas de Ingeniería Genética

26-29 Enero 1988
IICA, San José, Costa Rica

"PROYECTO DE GUIAS PARA EL USO Y SEGURIDAD DE LAS TECNICAS DE INGENIERIA GENETICA O TECNOLOGIA DEL ADN RECOMBINANTE"(*)

(*) Versión revisada, 4 enero, 1988

INDICE

Página

I. INTRODUCCION 1

-ASPECTOS GENERALES-

II. CONSIDERACIONES Y DEFINICIONES DE BIOSEGURIDAD 6

II.A COMITES ASESORES O DE VIGILANCIA DE INGENIERIA GENETICA O TECNOLOGIA DEL ADN RECOMBINANTE 6
II.B COMITE INSTITUCIONAL DE BIOSEGURIDAD (CIB) 9
II.C OFICIAL DE SEGURIDAD BIOLOGICA (OSB)..... 11
II.D. SUPERVISOR DEL PROYECTO O INVESTIGADOR PRINCIPAL (IP) 12

III. ESTUDIO DE PROPUESTAS O SOLICITUDES Y APROBACION Y CERTIFICACION DE INSTALACIONES 12

III.A UNA NOTA SOBRE LA INFORMACION RESERVADA 12
III.B COMENTARIO GENERAL 13
III.C REVISION PRELIMINAR DEL COMITE CRADN-CV 13
III.D PRESENTACION DE PROPUESTAS O SOLICITUDES 14
III.E EXAMEN POR PARTE DEL COMITE CRADN-CV 15
III.F INSPECCION Y CERTIFICACION DE LAS INSTALACIONES 15

IV. PRACTICAS Y ESPECIFICACIONES RELATIVAS A CONTENCION 17

IV.A CONTENCION BIOLOGICA..... 17
IV.B CONTENCION FISICA 18
IV.C CONTENCION PRIMARIA..... 20

V. LIBERACION INTENCIONAL 26

V.A DEFINICION 26
V.B TRABAJO DENTRO DEL ALCANCE PREVISTO 27
V.C TRABAJO FUERA DEL ALCANCE PREVISTO 27

INDICE

Página

-ASPECTOS ESPECIFICOS-

VI. GUIAS DE ORIENTACION PARA LAS INVESTIGACIONES EN LAS QUE SE HACE USO DE MOLECULAS DEL ADN RECOMBINANTE 29

VI.A CAMPO DE APLICACION DE LAS GUIAS 29
VI.A.1 PROPOSITO 29
VI.A.2 MOLECULAS DE ADN RECOMBINANTE: DEFINICION 29
VI.A.3 APLICACION GENERAL 30
VI.A.4 DEFINICIONES GENERALES 30

VI.B CONTENCION 31

VI.C GUIAS DE ORIENTACION 32
VI.C.1 EXPERIMENTOS QUE REQUIEREN EL EXAMEN ESPECIFICO DEL COMITE CRADN-CV Y LA APROBACION DEL COMITE INSTITUCIONAL DE BIOSEGURIDAD (CIB) ANTES DE SU INICIACION 33
VI.C.2 EXPERIMENTOS QUE REQUIEREN LA APROBACION DEL CIB ANTES DE SU INICIACION 34
VI.C.3 EXPERIMENTOS QUE REQUIEREN LA NOTIFICACION SIMULTANEA CON LA INICIACION DE LOS EXPERIMENTOS AL CIB 38
VI.C.4 EXPERIMENTOS EXIMIDOS 39

VI.D FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES 40
VI.D.1 POLITICAS 40
VI.D.2 RESPONSABILIDAD DE LA INSTITUCION 41

APENDICE A - EXCEPCIONES BAJO LA SECCION VI.C.4 50
APENDICE B - CLASIFICACION DE LOS MICROORGANISMOS DE ACUERDO CON EL PELIGRO QUE PRESENTAN 52
APENDICE C - EXCEPCIONES ESTABLECIDAS EN LA SECCION VI.C.4.5 59
APENDICE D - CONTENCION FISICA 65
Apéndice D.I Métodos Estandarizados y Capacitación 65
Apéndice D.II Niveles de Contención Física 65
Apéndice D.III Equipo de Contención (Gabinetes) 91
Apéndice D.IV Niveles de Bioseguridad 92
APENDICE E - CONTENCION BIOLOGICA 94

INDICE

Página

VII. INTRODUCCION DE ORGANISMOS Y PRODUCTOS MODIFICADOS O PRODUCIDOS A TRAVES DE TECNICAS DE INGENIERIA GENETICA LOS CUALES SON O DAN MOTIVO PARA CREER QUE SON PLAGAS VEGETALES 98
VII.A DEFINICIONES 98
VII.B GRUPOS DE ORGANISMOS QUE SON O CONTIENEN PLAGAS VEGETALES 104
VII.C PERMISOS PARA LA INTRODUCCION DE UN ARTICULO SUJETO A REGLAMENTACION 117

VIII. REQUISITOS GENERALES PARA NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS DE USO HUMANO 123

IX. REQUISITOS GENERALES PARA LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS Y LOS MEDICAMENTOS PARA ANIMALES 127

X. REQUISITOS GENERALES PARA LOS DISPOSITIVOS MEDICOS 130

XI. REQUISITOS GENERALES PARA LOS ALIMENTOS 132

XII. PUNTOS QUE ES PRECISO CONSIDERAR AL PREPARAR PROPUESTAS O SOLICITUDES DE EXPERIMENTOS CON TECNOLOGIA ADNr 137

APENDICE F - MODELOS DE FORMULARIOS 143
Apéndice F.1 Formulario de Presentación de Propuestas para Evaluación del Trabajo en Pequeña Escala con ADN Recombinante (Instructivo) 143
Apéndice F.2 Modelo Formulario (Apéndice F.1) 146
Apéndice F.3 Evaluación de Una Propuesta para Realizar Trabajo en Pequeña Escala con ADN Recombinante, a Cargo del Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) (Instructivo) 150
Apéndice F.4 Modelo Formulario (Apéndice F.3) 152
Apéndice F.5 Formulario de Información Suplementaria Sobre el Trabajo Realizado con ADN Recombinante con Plantas Completas (Modelo) 156

I. INTRODUCCION

En los últimos años, el área de biotecnología ha sido el tema principal de varias reuniones, simposios, conferencias, e informes ya que los diferentes sectores de la sociedad han reconocido los beneficios que es posible obtener a través del desarrollo de la misma. Los conocimientos que, en forma explosiva, se han producido en los últimos años en microbiología, biología molecular, bioquímica, genética y otras disciplinas, han llevado a un desarrollo sin precedentes de la biotecnología haciéndola adquirir un papel cada vez más importante para el avance socio-económico de los países. La aplicación racional y razonable de los últimos descubrimientos a la solución de problemas en el campo de salud, producción de alimentos, energía y medio ambiente, utilizando la inserción de genes, producción de anticuerpos monoclonales, ingeniería de proteínas, etc., han resultado en tecnologías cuyo impacto se ha hecho sentir en los países industrializados. En la lucha para el control de las enfermedades y la conquista de la salud, así como en el desarrollo agrícola, ya se han obtenido frutos y su potencial se ilustra casi a diario en los medios de comunicación.

Existe consenso en que la biotecnología proporciona elementos valiosos para la utilización eficiente de una gran variedad de recursos renovables o no renovables. Tanto en las sociedades industrializadas, como en los países en vías de desarrollo que poseen recursos naturales susceptibles de ser utilizados como materia prima para el desarrollo de procesos industriales biológicos. Los avances logrados en los últimos años en biología celular, genética molecular, bioquímica y bioingeniería, han impulsado el desarrollo de una nueva biotecnología o biotecnología moderna. Esta denominación ampliamente aceptada, se utiliza para designar las técnicas de ingeniería genética que usan organismos que han sido modificados mediante las técnicas de ADN recombinante (ADNr). Estas técnicas permiten alterar a voluntad la composición genética de los organismos utilizados. También se incluyen en esta nueva biotecnología

los procedimientos basados en la fusión celular, que incluyen la fusión de protoplastos vegetales, la producción de hibridomas secretantes de anticuerpos monoclonales y la ingeniería de proteínas.

Pero en esta "nueva biotecnología" destaca el uso de tecnología de ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante (ADNr) de la que han surgido productos como una vacuna anti-hepatitis B producida en levaduras; la vacuna contra la pseudorrabia de los cerdos; interleucina II en Escherichia coli. Los nuevos descubrimientos en las investigaciones de ADNr e hibridomas han dado productos como aditivos alimentarios, medicamentos, sustancias biológicas y dispositivos médicos. Además, el empleo de la tecnología ADNr, es también la introducción de mayores concentraciones de proteina de reserva en la soya para obtener un producto de mayor valor nutritivo, la preparación de nuevos plaguicidas microbianos o de microbios para la lixiviación de minerales y de muchos otros productos del futuro.

Sin embargo, los procesos y productos de esta nueva biotecnología son tan diversos y tienen tan poco en común unos con otros que es difícil hacer generalizaciones válidas sobre ellos, cualquiera que sea su finalidad. Por tanto, para fines de la supervisión reglamentaria, la biotecnología no tienen características sistemáticas unificantes que le permitan ser legislada o supervisada en forma única. Esta diversidad es importante porque dicta que la reglamentación de tantos usos finales debe ser realizada por muchas entidades gubernamentales. Las características y los usos finales de los productos de la biotecnología varían y lo mismo sucede con la jurisdicción de las diversas entidades sobre esos productos. Uno de los principales puntos de enfoque de la reglamentación de la nueva biotecnología es la liberación de nuevos organismos al medio ambiente. Esta reglamentación exige claramente un análisis de cada uno de los nuevos micro-organismos creados con técnicas de ingeniería genética antes de liberarlos al medio ambiente, si bien es posible abreviar los análisis de ciertos organismos obviamente inocuos.

El desarrollo alcanzado por la nueva biotecnología hacen necesario la realización de un programa educativo que permita formular la reglamentación necesaria y suficiente, para ordenar su crecimiento y obtener sus máximos beneficios. Esta reglamentación deberá ser práctica y no conservadora, ofreciendo seguridad sin caer en procesos restrictivos. Los países desarrollados están reglamentando la bioseguridad de las técnicas de recombinantes ADNr y sus productos y en el plano internacional destacan las guías preparadas por la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OECD) en su publicación "Recombinant DNA Safety Considerations", Paris, 1986.

En muchos países se ha comprobado que muchos productos de la nueva biotecnología (vacunas, reactivos de diagnóstico, enzimas, antibióticos, proteínas purificadas) son fundamentalmente similares a las elaboradas con técnicas convencionales de manipulación genética y se pueden controlar en forma adecuada con los programas de reglamentación existentes. Sin embargo, se requieren nuevos requisitos reglamentarios, sobre todo en lo que se refiere a la liberación de productos al medio ambiente. Este aspecto, lamentablemente, ha creado una confusión y malas interpretaciones entre el público y las autoridades; como resultado de medidas tomadas por algunos "grupos de opinión", que se oponen a las útiles técnicas fundamentales empleadas en biotecnología. La dificultad para los investigadores y las autoridades de reglamentación está en mantener la confianza del público en su competencia y juicio, mientras permiten que surjan diversas industrias que utilizan nueva biotecnología para progresar de forma segura y racional. Sin embargo, cabe tomar nota de que no ha habido un solo problema importante de seguridad durante los 10 años o más en que se han empleado las nuevas técnicas biotecnológicas en los laboratorios y se han aplicado a la industria.

Sobre quienes recae la responsabilidad de los asuntos reglamentarios de esta nueva biotecnología pesa la decisión crítica de actuar rápido y en forma definitiva para equilibrar las diversas fuerzas

de oposición que se enfrentan a esta tecnología. Se rechaza la noción de que todos los productos derivados de la nueva biotecnología son demasidado peligrosos para introducirlos al medio ambiente: tanto la teoría como la experiencia repudian esta afirmación. Es necesario guiarse en parte por el hecho de que el dejar de ensayar nuevos productos y de autorizar su empleo tiene un costo real: son cuantiosas las pérdidas ocasionadas por la destrucción de cultivos por heladas y por el empleo de plaguicidas químicos peligrosos, mientras las bacterias que impiden la formación de cristales de hielo y los nuevos plaguicidas biológicos languidecen sin someterse a ensayo. Al mismo tiempo, se debe reconocer las legítimas preocupaciones del público. Es preciso hacer evolucionar y refinar los principios que rigen el uso inocuo de esos productos y que permiten que se proceda con la investigación fundamental. En un medio tecnológico que se mueve a un ritmo acelerado, es necesario volver a evaluar regularmente el fundamento científico de la reglamentación existente y hacer los ajustes necesarios en la tecnología de reglamentación misma o en la base obligatoria para ésta.

Las expectativas de los países menos industrializados, ante esta nueva biotecnología que abre horizontes tan amplios, son legítimos y se preparan para utilizarla, bien sea por transferencia de invenciones logradas en el exterior o a través de innovaciones desarrolladas localmente. La situación económica desfavorable que afecta a la Región, la cual es difícil que se modifique a corto plazo, hace que esta biotecnología sea potencialmente atractiva en comparación con otras tecnologías cuyo costo las pone fuera del alcance de gran parte de los países.

En la región de las Américas existen grandes expectativas ante esta nueva biotecnología que abre horizontes tan amplios y ofrece soluciones a corto plazo para aliviar sus graves problemas económicos y sociales. Los gobiernos comienzan a interesarse en el desarrollo de programas de ingeniería genética o tecnología del ADNr y es necesario contar con guías

y recomendaciones que les permitan legislar y que favorezcan la inversión y el desarrollo científico.

Son enormes los beneficios que puede aportar la nueva biotecnología (ADNr) al desarrollo de los países de la Región. Su proceso acelerado y las grandes inversiones económicas que en ella se realizan, exigen que su evolución sea debidamente regulada, para que sus beneficios alcancen a todas las poblaciones en el mejoramiento de sus condiciones de vida y de progreso. Es de esperar, que estas guías puedan constituir un marco coordinado para la reglamentación de la nueva biotecnología en cada uno de los países, permitiendo el progreso en forma segura y racional de los beneficios científicos y materiales que ofrecen estas técnicas, cumpliendo asímismo, con las responsabilidades que se deben guardar en la protección de la salud y el medio ambiente.

- ASPECTOS GENERALES -

II. CONSIDERACIONES Y DEFINICIONES DE BIOSEGURIDAD

II.A COMITES ASESORES O DE VIGILANCIA DE INGENIERIA GENETICA O TECNOLOGIA DEL ADN RECOMBINANTE

La técnica de ADN recombinante permite efectuar una amplia gama de manipulaciones genéticas que antes no eran posibles. Algunos científicos se preguntan si la nueva técnica ha introducido más propaganda biológica, que ha creado expectativas y temores que alarman a las sociedades modernas, por lo que los gobiernos de muchos países han establecido Comités Asesores o de Vigilancia de Recombinante ADN(CRADN-CV)*. Las responsabilidades de esos grupos exigen lo siguiente:

- determinar si los nuevos peligros biológicos están, de hecho, relacionados con esta técnica, y

- preparar y administrar guías o pautas apropiadas para el grado de riesgo determinado.

El objetivo primordial consiste en asegurarse de que se establezcan buenas prácticas de laboratorio y de fabricación en todas las organizaciones que emplean esa técnica. Las guías deben conferir protección a las personas, a la comunidad y al medio ambiente, minimizando los posibles peligros relacionados con las aplicaciones de la técnica de ADN recombinante.

---

* En la región de las Américas, muchos de estos Comités son parte integral de las Comisiones Nacionales de Biotecnología y/o están integrados en los Ministerios de Ciencia y Tecnología y/o con los Ministerios Sectoriales de Salud, de Agricultura y de Medio Ambiente.

II.A.1 TERMINOS DE REFERENCIA DEL COMITE ASESOR O DE VIGILANCIA DE ADN(CRADN-CV) RECOMBINANTE

En observancia del deseo de los Gobiernos de establecer en cada país un sistema de vigilancia voluntaria de la tecnología de ADN recombinante y de asesorar a las autoridades correspondientes en lo que se refiere a la continua evaluación de los peligros relacionados con la producción y/o aplicación del material que contiene moléculas de ADN recombinante raras veces encontrado en la naturaleza, el Comité CRADN-CV se encargará de:

II.A.1.1 Establecer y examinar, según sea necesario, las Guías para los procedimientos de contención física y biológica y/o de control apropiados para el grado de riesgo determinado que impliquen las actividades de investigación, desarrollo y aplicación de tecnología ADNr.

IIA.1.2 Examinar las solicitudes propuestas pertinentes, excepto las relativas a investigaciones efectuadas en condiciones de contención de laboratorio y recomendar las condiciones apropiadas para hacer el trabajo propuesto o recomendar que no se realice.

II.A.1.3 Consultar con las entidades gubernamentales pertinentes y con otras organizaciones, según se estime conveniente.

II.A.1.4 Informar a las autoridades responsables (Ministros) al menos una vez al año y, además, inmediatamente después de cualquier infracción de las Guías citadas en A.1.1 y sobre otros asuntos pertinentes que refieran estas autoridades al Comité CRADN-CV.

II.A.1.5 Establecer contacto y servir de enlace con órganos de vigilancia similares en otros países y con las organizaciones internacionales, según proceda.

II.A.1.6 Cuando sea necesario, prestar asesoramiento sobre la capacitación del personal en lo que se refiere a procedimientos de seguridad.

II.A.1.7 Acopiar y divulgar información relativa a lo anterior, teniendo en cuenta las circunstancias especiales relacionadas con la información patentada.

II.A.1.8 Establecer y supervisar el trabajo del Subcomité Científico, cuyos términos de referencia se indican a continuación y abarca además lo estipulado en los puntos II.A.1.3, II.A.1.5, II.A.1.6 y II.A.1.7 citados, en lo que se refiere a las investigaciones realizadas en contención en el laboratorio.

II.A.2 EL SUBCOMITE CIENTIFICO

II.A.2.1 Entrará en discusiones directamente con los científicos, las instituciones a que pertenecen y los órganos donantes de fondos para determinar las condiciones en que deben realizarse las investigaciones con moléculas de ADN recombinante en contención en el laboratorio.

II.A.2.2 Examinará las propuestas para esas investigaciones y recomendará las condiciones en las que se deben realizar experimentos, o recomendará que no se realice el trabajo.

II.A.2.3 Ofrecerá asesoramiento técnico al CRADN-CV y contribuirá al cumplimiento de sus funciones en lo que se refiere a las investigaciones realizadas en contención en el laboratorio.

La aplicación de las Guías depende mucho del efectivo desempeño de funciones por parte del Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) y del Oficial de Seguridad Biológica (OSB) que deberían existir en todas las instituciones que trabajan con tecnología ADNr en cada país.

Para esto el CRADN-CV en la formulación de sus guías deberá establecer un CIB para encargarse de la vigilancia local del trabajo de ADN recombinante, quien a su vez nombrará al oficial de seguridad biológica. El CRADN-CV dará al CIB y a dicho oficial (OSB) la autoridad y el apoyo necesarios para realizar sus funciones y asegurarse de que ambos trabajen con eficiencia.

II.B COMITE INSTITUCIONAL DE BIOSEGURIDAD (CIB)

Un CIB debe estar formado por personas con los conocimientos teóricos y prácticos necesarios para evaluar y supervisar el trabajo realizado en la institución. Como mínimo, debe constar del personal siguiente:

- un microbiólogo de preferencia con experiencia en la manipulación de microorganismos patógenos;

- un biólogo familiarizado con las técnicas y los conceptos de las investigaciones sobre ADN recombinante, y

- una persona con conocimientos prácticos en lo que se refiere a equipo de contención en gran escala, ensayo de gabinetes de seguridad biológica, diferencias en la presión del aire, filtros de aire y equipo relacionado, o cuyos antecedentes permitan adiestrarla fácilmente en los campos de interés.

El CIB debe tener un número suficiente de científicos entre sus miembros para que no dependa por completo del asesoramiento del supervisor respectivo en lo que se refiere a evaluación de los proyectos que el mismo realiza. Es posible que la organización desee incluir también a algunas personas con una formación más amplia, aunque no necesariamente técnica. Además y conforme a las recomendaciones que establezca el CRADN-CV se podrá considerar nombrar personas no pertenecientes a la propia institución.

Si hay un oficial de seguridad biológica en la institución, deberá ser integrante del CIB.

Se deberá nombrar como asesor del presidente del CIB a un miembro del CRADN-CV con suficiente experiencia en el campo general de la microbiología o de trabajo con ADN recombinante, para que ayude a coordinar la evaluación de propuestas que realiza el CIB.

Los departamentos o escuelas de las grandes instituciones, sobre todo los departamentos localizados a cierta distancia de la sede principal de la institución, pueden considerar útil el nombramiento de un miembro del personal científico profesional para que sirva de oficial de enlace con el CIB. Esta persona no tiene que ser miembro del CIB, pero podría encargarse de asesorar a los miembros del personal en cuanto a los requisitos de las Guías y al CIB, en lo que se refiere a la realización del trabajo con ADNr en el departamento. En algunos casos quizá sea posible formar un pequeño subcomité.

Se reconoce que algunas organizaciones, particularmente las pequeñas, pueden tener dificultades en establecer un CIB con los amplios conocimientos prácticos exigidos, y en ese caso el Comité CRADN-CV deberá ofrecer asesoramiento y asistencia. Por ejemplo, podrán existir organizaciones que dependan de organizaciones vecinas con un CIB bien establecido para poder realizar total o parcialmente sus actividades de vigilancia.

II.B.1 EL MANDATO Y EL MODO DE OPERACION DE UN CIB

El mandato y el modo de operación de un CIB podrá variar, pero sus principales responsabilidades en todos los casos serán:

II.B.1.1 revisar y aprobar las solicitudes de investigación en las que se hace uso de moléculas ADNr, antes de presentárselas al CRADN-CV;

II.B.1.2 poner en práctica las recomendaciones del Comité CRADN-CV;

II.B.1.3 establecer un programa de inspección para garantizar que en las instalaciones de contención física se cumplan los requisitos establecidos y se observen los demás procedimientos y prácticas especificados en las guías correspondientes;

II.B.1.4 asegurarse de que todo el personal que participa en la investigación tenga suficiente capacitación y experiencia;

II.B.1.5 mantener una lista de supervisores de proyectos y de otros supervisores competentes autorizados por el CIB para encargarse de determinados proyectos;

II.B.1.6 mantener registros y archivos individuales de cada investigación;

II.B.1.7 investigar todos los accidentes, ausencias y enfermedades sin causa aparente y notificarlos sin demora al Comité CRADN-CV.

II.B.1.8 presentar un informe anual al Comité CRADN-CV;

Toda institución que trabaje con tecnología de ADNr deberá enviar al Comité CRADN-CV el mandato de su CIB y una lista de todos sus miembros, junto con información pertinente sobre su idoneidad y experiencia.

II.C OFICIAL DE SEGURIDAD BIOLOGICA (OSB)

Este profesional debe estar familiarizado con los requisitos de seguridad biológica para el trabajo con ADN recombinante en las instalaciones respectivas y capacitado, para hacer verificaciones y prestar asesoramiento diariamente en lo que se refiere a asuntos de seguridad biológica. Debe tener suficiente independencia y autoridad para asegurarse de no comprometer la seguridad biológica cuando haya otras

consideraciones. Puede ser miembro del CIB. El informe de este oficial debe formar parte del informe anual de este último comité.

II.D SUPERVISOR DEL PROYECTO O INVESTIGADOR PRINCIPAL (IP)

Debe haber un supervisor encargado de todos los aspectos del trabajo de cada proyecto en gran escala. Esa persona deberá asumir responsabilidad por la descripción completa del proceso en el formulario de propuesta y por garantizar que el manual de operaciones sea preciso y explique en la debida forma los procedimientos relativos a seguridad y emergencia. El supervisor del proyecto o investigador principal debe asegurarse de que todos los trabajadores tengan la debida formación para las tareas que deberán desempeñar y para realizar los procedimientos de seguridad y emergencia. Los trabajadores deben estar familiarizados con cualquier peligro que exista en el lugar de trabajo e informados de la finalidad de estas guías.

El supervisor del proyecto o investigador principal y todas las personas que en algún momento supervisen el trabajo deberán tener una autorización del CIB que las acreditará como individuos con la competencia exigida. El CIB debe mantener una lista de supervisores autorizados. Si el supervisor o investigador principal del proyecto ha cambiado, se deberá avisar sin demora al Comité CRADN-CV o a la autoridad correspondiente.

III. ESTUDIO DE PROPUESTAS O SOLICITUDES Y APROBACION Y CERTIFICACION DE INSTALACIONES

III.A UNA NOTA SOBRE LA INFORMACION RESERVADA

El Comité CRADN-CV estará consciente de la necesidad de proteger la información que pueda tener importancia comercial. Si las instituciones presentan información que no sea del dominio público y desean restringir

el acceso a ella, deben poner el aviso "información comercial confidencial" (ICC) en las páginas pertinentes. En esos casos, se solicita a las instituciones que presente un breve resumen (de menos de una página) de la propuesta que se puede publicar y emplear en los informes anuales.

Los miembros del Comité CRADN-CV y sus Subcomités Científicos - que designen - deberán firmar escrituras de confidencialidad que los obligarán a abstenerse de divulgar la información comercial que tenga carácter confidencial. Se exigirá, así mismo, a las personas que no sean funcionarios públicos y ayuden al trabajo de registro e inspección que firmen escrituras similares.

III.B COMENTARIO GENERAL

El Comité CRADN-CV considerará las propuestas caso por caso. La institución deberá demostrarle al Comité que la instalación, el equipo y las prácticas de operación son seguros y se acogen a las disposiciones de estas guías.

Sin embargo, el Comité CRADN-CV deberá estar preparado para considerar los casos que le presenten los CIB para adaptar las guías a las características particulares de un determinado proyecto. Compete al CIB demostrar que las variaciones propuestas no comprometen la seguridad. En forma similar, el Comité CRADN-CV preverá que las características de algunos proyectos pueden exigir consideraciones especiales que están fuera del marco trazado en estas Guías.

III.C REVISION PRELIMINAR DEL COMITE CRADN-CV

Durante la fase de planificación de un proyecto, el Comité CRADN-CV deberá estar preparado para discutir con el CIB todos los aspectos del trabajo propuesto. En realidad, se debe recomendar a las instituciones

que consulten lo más pronto posible con el Comité CRADN-CV lo relativo al posible grado de contención física y a las especificaciones del equipo y de las instalaciones. Esas discusiones deben minimizar las dificultades o los desacuerdos que puedan surgir al realizar evaluaciones o inspecciones.

III.D PRESENTACION DE PROPUESTAS O SOLICITUDES

III.D.1 SUPERVISOR DEL PROYECTO O INVESTIGADOR PRINCIPAL (IP)

El supervisor del proyecto o investigador principal deberá llenar un formulario de propuesta cuando se trate de trabajo que esté dentro del alcance de estas guías, y presentarlo al CIB. Cabe señalar que, además de proporcionar información sobre el proyecto, el formulario de propuesta deberá exigir que el supervisor del proyecto presente una evaluación de las precauciones de seguridad que se deben seguir.

Al llenar el formulario de propuesta, los supervisores de proyecto o investigadores principales deberán tener en cuenta que la preocupación del Comité CRADN-CV es garantizar la seguridad del trabajo en cuestión. Por tanto, no se debe suministrar necesariamente información comercial confidencial. Cuando es preciso hacerlo para que el Comité CRADN-CV pueda hacer una evaluación razonable, la información deberá marcarse como confidencial.

III.D.2 COMITE INSTITUCIONAL DE BIOSEGURIDAD (CIB)

Este comité debe analizar el formulario de propuesta y dejar constancia de su evaluación de los niveles de contención biológica y física exigidos, junto con cualesquiera condiciones especiales de seguridad. Debe verificar también que se hayan hecho los arreglos necesarios en lo que se refiere a supervisión, capacitación y mantenimiento de registros. El CIB debe enviar luego el formulario de propuesta, junto con su propia evaluación del trabajo, al Secretario del Comité CRADN-CV.

III.E EXAMEN POR PARTE DEL COMITE CRADN-CV

Al recibo del formulario de propuesta o solicitud, el Comité CRADN-CV:

- revisará la evaluación hecha por el supervisor del proyecto y el CIB;
- evaluará los niveles exigidos de contención física y biológica;
- considerará la necesidad de exigir ciertas condiciones especiales;
- (si se le ha entregado) verificará que el manual de operaciones esté completo y que cubra en la debida forma los aspectos de seguridad y emergencia de interés para el Comité CRADN-CV, y
- hará los arreglos necesarios para la inspección pertinente.

Después de esta evaluación y del recibo de un informe de la inspección, el Comité CRADN-CV presentará cualquier recomendación que tenga el CIB. Esas recomendaciones deberán ponerse en práctica antes de iniciar el trabajo.

III.F INSPECCION Y CERTIFICACION DE LAS INSTALACIONES

III.F.1 NUEVA INSTALACION

Cuando hay una nueva instalación o se han hecho importantes modificaciones a una ya existente, el Comité CRADN-CV realizará una inspección. El trabajo no puede comenzar hasta que el CRADN-CV haya expedido un certificado de idoneidad de las instalaciones y, según se indicó antes, hasta que no se haya cumplido con todas sus recomendaciones. Se deberán hacer otras inspecciones periódicamente.

Para efectos de las inspecciones, el CRADN-CV nombrará a un equipo de expertos en la materia. Normalmente, este equipo estará formado por un microbiólogo y un especialista en contención física. Las instituciones deben notar que el equipo de inspección examinará no solo el edificio y el equipo sino también algunos documentos como los planes de emergencia y el manual de operaciones.

Todas las personas que participen en las inspecciones tendrán que firmar escrituras de confidencialidad o ser funcionarios públicos. El CRADN-CV informará a las instituciones el nombre de los miembros del equipo de inspección por anticipado. Las instituciones pueden solicitar que se excluya a una determinada persona de la inspección cuando se compruebe que podría haber un conflicto de interés comercial.

Los costos relacionados con la inspección podrán ser sufragados por la institución sometida a ella o por los medios que determine la autoridad correspondiente.

III.F.2 NUEVO PROCESO PARA INSTALACIONES YA AUTORIZADAS

Cuando una institución pretende emplear la misma instalación y el mismo equipo para varios proyectos, quizá sea necesaria una inspección previa por parte del equipo nombrado por el CRADN-CV solo antes de emplear por primera vez la instalación o el equipo para el trabajo de ADN recombinante. En proyectos subsiguientes, que no implican cambios importantes de la instalación y del equipo, el CRADN-CV puede aceptar un informe de inspección del CIB. En este informe se habría de confirmar que:

- los cambios propuestos en el funcionamiento de la instalación y del equipo son leves,

- los cambios no comprometen la seguridad,

. el nuevo manual de operaciones es amplio y cubre apropriadamente los aspectos de seguridad y emergencia.

Habrá que presentar este informe con el formulario de propuesta o solicitud.

Como se indicó antes, el Comité CRADN-CV deberá hacer inspecciones periódicas de todas las grandes instalaciones.

III.G PERIODO PERMITIDO PARA EVALUACION

El Comité CRADN-CV tratará de concluir la evaluación de las propuestas en un período de dos meses cuando tenga que realizar una inspección y, en el caso contrario, en un mes. Estas metas se basan en la suposición de que no hay ningún asunto insólito en cuanto a seguridad que guarde relación con el proyecto. Las instituciones deben incluir esos períodos en sus actividades de planificación.

IV. PRACTICAS Y ESPECIFICACIONES RELATIVAS A CONTENCION

IV.A CONTENCION BIOLOGICA

La contención biológica se refiere al uso de los microorganismos y/o vectores que han sufrido alteraciones genéticas, de modo que tienen pocas posibilidades de sobrevivir o de reproducirse, excepto en determinadas condiciones artificiales. Se ha comprobado que ciertos sistemas de huésped-vector ofrecen un medio de contención biológica.

Se insta a las instituciones a crear procesos en los que se incorpore el aspecto de la contención biológica y a trabajar con ADN donante debidamente clasificado.

Las características genéticas de los microorganismos empleados en trabajo en gran escala deben someterse, regularmente, a prueba. Los procedimientos que se deben emplear para estas pruebas se habrán de enumerar en el formulario de propuesta y explicar con detalle en el manual de operaciones.

IV.B CONTENCION FISICA

La contención física se refiere al uso de edificios, equipo y procedimientos especiales para prevenir el escape de microorganismos.

Además de las normas de contención física, en estas guías se especifica un conjunto de prácticas mínimas. Estas son las que deberían aplicarse, como mínimo, a todos los procesos en gran escala en los que se emplean microorganismos.

IV.B.1 PRACTICAS MINIMAS

En todos los proyectos de ADN recombinante en gran escala deberán seguirse las prácticas mínimas indicadas a continuación:

IV.B.1.a Control del área y sus instalaciones:

- el área debe mantenerse arreglada y limpia;
- el equipo empleado para el proceso deberá fabricarse de tal forma que minimice la posibilidad de ruptura y facilite la descontaminación y el mantenimiento;
- el área se debe diseñar de tal manera que permita contener cualquier derrame en caso de ruptura total del sistema;

- las superficies de trabajo y los pisos del área deben descontaminarse regularmente, y

- se habrán de instalar lavamanos en el lugar de trabajo o en un punto cercano.

IV.B.1.b Prácticas relativas al personal:

- debe controlarse el acceso al lugar de trabajo para que las personas que no participan en el proceso no puedan entrar inadvertidamente;

- se debe usar ropa protectora adecuada;

- antes de salir del lugar o en caso de contaminación con los líquidos empleados en el proceso, las personas se habrán de lavar las manos con jabón y agua caliente y cambiar de ropa protectora;

- nadie debe comer, beber, fumar, guardar alimentos o bebidas ni aplicarse cosméticos en el lugar de trabajo;

- se prohibe efectuar procedimientos como succión de líquidos de la pipeta con la boca; para ello se habrán de usar dispositivos mecánicos, y

- los trabajadores deberán evitar el contacto con cualquier material contaminado.

IV.B.1.c Avisos

- deberá colocarse un aviso en el sitio de trabajo que indique que el trabajo está en marcha y cuál es el nivel de contención física, y

- se habrán de fijar otros avisos sobre los procedimientos de emergencia en diversos sitios visibles del lugar de trabajo.

Además de las prácticas mínimas, se recomienda cumplir con las condiciones indicadas a continuación.

IV.C CONTENCION PRIMARIA

IV.C.1 SISTEMA DE CONTENCION PRIMARIA

IV.C.1.1 Los cultivos de microorganismos viables o de células que contengan moléculas de ADN recombinante se manipularán en un sistema cerrado (por ejemplo, un recipiente cerrado de los que se emplean para propagación, proliferación y almacenamiento y líneas cerradas empleadas para traslado o ventilación) u otro equipo de contención primaria (como gabinetes de seguridad biológica equipados con una centrifuga empleada para manipular los líquidos de cultivo), que reduzca las posibilidades de escape de microorganismos viables.

IV.C.1.2 El equipo empleado para la propagación y cosecha de los microorganismos que contienen ADN recombinante se someterá a inspección regularmente para determinar que no haya ninguna falla de contención.

IV.C.2 MANIPULACION DE LOS LIQUIDOS DE CULTIVO

IV.C.2.1 Los líquidos de cultivo (con excepción de lo indicado en el punto C.2.2) no se retirarán de ningún sistema cerrado ni de ningún otro equipo de contención primaria a menos que se haya eliminado la viabilidad de los microorganismos que contienen moléculas de ADN recombinante, por medio de un procedimiento cuya eficacia se haya demostrado empleando el microorganismo huésped propuesto.

IV.C.2.2 En casos en que el proceso exige que se recojan microorganismos viables de un sistema cerrado, se agreguen materiales a esa clase de sistema o se trasladen líquidos de cultivo de un sistema cerrado a otro, esos procedimientos deberán efectuarse de forma que impidan la liberación de aerosoles del sistema o la contaminación de las superficies expuestas.

IV.C.3 FILTRACION DE LOS GASES DE ESCAPE

IV.C.3.1 Los gases de escape retirados de un sistema cerrado o de otro equipo de contención primaria se tratarán con filtros cuya eficiencia sea equivalente a la de los filtros HEPA*, o mediante otro procedimiento similar (como incineración), para minimizar la salida de la instalación de microorganismos viables que contengan moléculas de ADN recombinante.

IV.C.4 PROCEDIMIENTOS DE DESCONTAMINACION

IV.C.4.1 No se deberá abrir (por ejemplo, para mantenimiento) ningún sistema cerrado u otro equipo de contención primaria donde se hayan

---

* Filtros para partículas, de alto rendimiento.

mantenido microorganismos viables que contengan moléculas de ADN recombinante, a menos que se haya descontaminado con un procedimiento autorizado.

IV.C.5 DISPOSICIONES EN CASO DE EMERGENCIA

IV.C.5.1 Los procedimientos de emergencia y el diseño de los sistemas cerrados deberán ser adecuados para manejar con seguridad cualquier pérdida de material de cultivo en caso de ruptura total o parcial del medio físico de contención primaria.

IV.C.6 AVISOS

IV.C.6.1 Deberá colocarse en cada entrada el aviso universal de peligro biológico.

Además de las condiciones estipuladas sobre prácticas mínimas, será preciso cumplir con las siguientes condiciones para niveles de contención mayores:

IV.C.7 SISTEMA DE CONTENCION PRIMARIA (Volúmenes grandes)

IV.C.7.1 Todo gabinete de seguridad biológica empleado como equipo de contención primaria debe ser de la Clase II. Cualquier centrífuga empleada en ese gabinete para tratar los líquidos de cultivo deberá diseñarse de tal forma que evite el escape de microorganismos viables.

IV.C.8 REQUISITOS PARA UNA ZONA CONTROLADA

IV.C.8.1 Los sistemas cerrados y otro equipo de contención primaria empleado en la manipulación de cultivos de microorganismos viables que contengan moléculas de ADN recombinante deberán colocarse dentro de una zona controlada en la que se observarán los requisitos indicados a continuación:

IV.C.8.1.a Habrá una cámara de aire para la entrada y salida del personal. Cualquier puerta de servicio deberá quedar herméticamente cerrada.

IV.C.8.1.b Las superficies de las paredes, el techo y el piso de la zona controlada deberán permitir que se realicen la limpieza y la descontaminación con facilidad.

IV.C.8.1.c La zona controlada deberá poder sellarse para permitir la descontaminación con líquido, vapor o gas.

IV.C.8.1.d Todas las líneas de servicios o los tubos o cables empleados para el proceso que penetren en la zona controlada deberán protegerse contra la contaminación.

IV.C.8.1.e En cada zona importante de trabajo y en cada salida primaria deberán colocarse lavamanos con llaves de válvulas automáticas o que se puedan abrir y cerrar con el pie o el codo.

IV.C.8.1.f Cerca del lugar de salida del personal se instalarán un vestuario y una ducha. Se facilitará suficiente ropa limpia de trabajo en esas instalaciones para que el personal pueda cambiarse en caso de contaminación accidental.

IV.C.8.1.3 La zona controlada deberá construirse de tal manera que se evite el escape de líquidos de cultivo en caso de un derrame accidental o de liberación de algún producto de un sistema cerrado o de otro equipo de contención primaria.

IV.C.8.1.h La zona controlada (incluida la cámara de aire) se ventilará independientemente del resto del complejo mediante un sistema de entrada y salida de aire, con una presión negativa mínima contínua de 50 Pa en la instalación y de 25 Pa en la cámara de aire. La corriente de aire irá de las zonas de menor posibilidad de contaminación a las de mayor posibilidad de contaminación. El sistema funcionará de tal manera que evite que se invierta la dirección de la corriente de aire y se equipará con una alarma y un sistema de interrupción que se activaría si se invirtiera la dirección de la corriente de aire. El aire que entra y sale debe filtrarse en filtros HEPA o, en su defecto, tratarse para minimizar la posibilidad de liberación accidental de aerosol.

IV.C.9 PRACTICAS APLICABLES AL PERSONAL Y A LAS OPERACIONES

IV.C.9.1 Será preciso observar las siguientes prácticas en lo que se refiere al personal y a las operaciones:

IV.C.9.1.a No se permitirá la entrada de personas no autorizadas a la zona controlada.

IV.C.9.1.b La entrada a la zona controlada cuando el trabajo está en marcha se restringirá a las personas con la debida competencia para atender las necesidades del programa o las de apoyo. Antes de entrar, habrá que indicar a todas las personas las prácticas de operación, los procedimientos de emergencia, la naturaleza del trabajo realizado y los posibles peligros biológicos.

IV.C.9.1.c Las puertas de acceso a la zona controlada se mantendrán cerradas, excepto cuando se necesiten para acceso mientras se realiza el trabajo. Las puertas de servicio que conducen directamente al exterior permanecerán cerradas mientras el trabajo está en marcha.

IV.C.9.1.d En la zona controlada se dispondrá del equipo y los materiales necesarios para atender cualquier accidente con microorganismos viables que contengan moléculas de ADN recombinante.

IV.C.9.1.e La zona controlada se descontaminará de conformidad con los procedimientos establecidos para casos de derrame o liberación accidental de microorganismos viables.

IV.C.9.1.f El personal entrará en la zona controlada por medio de la cámara de aire y se cambiará de ropa o cubrirá la que lleve con ropa de trabajo como mamelucos, mandiles de laboratorio, pantalones y camisas, gorro y zapatos o zapatones. Antes de salir de la zona controlada habrá que guardar la ropa de trabajo en un compartimento aparte de la de uso personal o colocarla en el lugar apropiado para ser envíada a la lavandería. Habrá que descontaminar antes de lavarla.

IV.C.9.1.g El aviso universal de peligro biológico se habrá de colocar no solo en las puertas de entrada a la zona controlada, sino también en todas las puertas internas cuando se efectúa cualquier trabajo con el microorganismo respectivo. Esto abarca los períodos en que se realizan procedimientos de descontaminación. El aviso colocado en las puertas de entrada a la zona controlada llevará una explicación de los agentes en uso y del personal autorizado para entrar a esa zona.

IV.C.9.1.h Se prohibirá tener animales vivos y plantas en la instalación de contención a menos que sean parte de los experimentos o del proceso. No se permitirá la salida de ningún animal vivo ni de ninguna planta, excepto por autorización explícita del CRADN-CV. Los productos de los animales y de las plantas y los desechos, alimentos, jaulas, etc. de los animales deben descontaminarse antes de retirarlos de la instalación por medio de tratamiento en autoclave o incineración.

V. LIBERACION INTENCIONAL

V.A DEFINICION

Se considera "liberación intencional", cualquier experimento o producto comercial que implica o puede implicar el uso de microorganismos vivos:

i) en un campo abierto, un potrero o un ecosistema natural;

ii) en instalaciones cerradas (por ejemplo, cobertizos y corrales de los animales) a las que el Comité CRADN-CV no haya expedido el correspondiente certificado de cumplimiento con las normas de "contención"; y

iii) para uso o consumo humano o animal

Esta definición abarca igualmente experimentos cuyo producto no se pretende liberar como tal, pero que deben realizarse en instalaciones con contención o en lugares restrictos sobre el terreno, ya que puede permitir la liberación inadvertida de microorganismos al medio ambiente.

V.B TRABAJO DENTRO DEL ALCANCE PREVISTO

El Comité CRADN-CV deberá evaluar cualquier proyecto que implique la liberación intencional de un microorganismo modificado por la técnica de ADN recombinante o que contenga rasgos genéticos insertados, producidos en un principio con técnicas de ADN recombinante.

V.C TRABAJO FUERA DEL ALCANCE PREVISTO

Las siguientes clases de trabajo están fuera del alcance del mandato del CRADN-CV o serán consideradas por éste como carentes de cualquier peligro potencial en lo que se refiere a ADN recombinante. Sin embargo, es posible que otros organismos reglamentarios del Gobierno necesiten evaluar estas clases de trabajo. Las instituciones no deben suponer que una exención de la evaluación del CRADN-CV las exima total o parcialmente del cumplimiento de cualesquiera otros reglamentos del Gobierno. Estas clases son:

V.C.1 OTRAS TECNICAS DE MANIPULACION GENETICA

En casos en que la manipulación genética de células o microorganismos no permite el empleo de moléculas de ADN híbrido formadas con técnicas de recombinación de éste, el trabajo está fuera del alcance del mandato del CRADN-CV. Un ejemplo de ese trabajo está en las técnicas de fusión celular.

En caso de que una institución o un órgano reglamentario busque el consejo del CRADN-CV sobre los aspectos genéticos de una de estas otras técnicas de manipulación genética, el Comité CRADN-CV deberá considerar y responder si el asunto es de su competencia.

V.C.2 MICROORGANISMOS AUTOCLONADOS

Los microorganismos autoclonados son aquellos en los que el ADN insertado o donante (material genético) se deriva de la especie huésped o de una especie que se sabe que traslada ADN a la especie huésped mediante mecanismos fisiológicos naturales. Se ha determinado que la estructura genética de las especies cambia naturalmente y que muchos microorganismos intercambian material genético en la naturaleza. Cuando se pretende emplear la técnica de ADN recombinante para lograr lo que ocurre en la naturaleza, el Comité de Vigilancia no considera que haya ningún otro peligro relacionado con el trabajo.

V.C.3 PREPARACIONES DE MOLECULAS AISLADAS DE ADN RECOMBINANTE

El trabajo con preparaciones de moléculas aisladas de ADN recombinante que no contengan microorganismos viables no requiere examen por parte del CRADN-CV. Si las preparaciones contienen ADN infeccioso o nocivo, las condiciones impuestas para la manipulación del ADN deberán relacionarse directamente con el peligro que representa el microorganismo de origen.

- ASPECTOS ESPECIFICOS -

VI. GUIAS DE ORIENTACION PARA LAS INVESTIGACIONES EN LAS QUE SE HACE USO DE MOLECULAS DEL ADN RECOMBINANTE

VI.A CAMPO DE APLICACION DE LAS GUIAS

VI.A.1 PROPOSITO

Las presentes guías de orientación tienen como propósito especificar los métodos para construir y manipular (i) moléculas de ADN recombinante y (ii) organismos y virus que contienen moléculas de ADN recombinante.

VI.A.2 MOLECULAS DE ADN RECOMBINANTE: DEFINICION

En el contexto de estas guías, las moléculas de ADN recombinante se definen como (i) las moléculas construidas fuera de las células vivas mediante la unión de segmentos de ADN natural o sintético con moléculas de ADN que pueden autorreplicarse en una célula viva, o (ii) las moléculas de ADN resultantes de la autorreplicación de las descritas en (i).

Los segmentos de ADN sintético que pudieran producir un polinucleótido o un polipéptido potencialmente nocivo (v.g., una toxina o un agente farmacológicamente activo) se considerarán equivalentes al ADN natural correspondiente. El segmento de ADN sintético que no se expresa *in vivo* como producto biológicamente activo de polinucleótidos o polipéptidos está exento de estas guías.

VI.A.3 APLICACION GENERAL

Se recomienda la aplicación de éstas guías a todas las investigaciones con ADN recombinante que se realicen en los países de las Américas.

Una persona que decida realizar investigaciones en las que se emplea el ADN recombinante debe estar asociado con una institución (o patrocinado por ella) que puede y decide asumir las responsabilidades asignadas en las presentes guías.

VI.A.4 DEFINICIONES GENERALES

Los términos siguientes, que aparecen en las guías de orientación (VI.C), se definen de la siguiente manera:

VI.A.4.1 Por "institución" se entiende cualquier entidad pública o privada (incluyendo las estructuras del Gobierno y las dependencias públicas y locales).

VI.A.4.2 El "Comité Institucional de Bioseguridad" (CIB) es el comité que (i) cumple con los requisitos de afiliación detallados en la sección II.B y (ii) examina, aprueba y fiscaliza proyectos de acuerdo con las responsabilidades definidas en la sección II.B.1.

VI.A.4.3 El "Comité Asesor y/o de Vigilancia sobre el ADN Recombinante" (CRADN-CV), es el comité asesor público que aconseja a las autoridades correspondientes en materia de investigaciones con el ADN recombinante. Sus términos de referencia se describen en la sección II.A.1.

VI.B CONTENCION

Por muchos años se han desarrollado en diversos laboratorios programas efectivos de inocuidad biológica. Existe, por lo tanto, considerable información para poder diseñar las instalaciones físicas de contención y seleccionar los procedimientos de laboratorio aplicables en organismos portadores de ADN recombinante. Los programs existentes dependen de mecanismos que pueden dividirse, para mayor conveniencia, en dos categorías: (i) Un conjunto de métodos estándar generalmente empleados en los laboratorios de microbiología, y (ii) procedimientos, equipo e instalaciones de laboratorio especiales que proporcionan las barreras físicas aplicadas en distinto grado, según la estimación del peligro que presentan los agentes biológicos. En el Apéndice D se describen cuatro niveles de seguridad biológica (NSB). Estos niveles de seguridad biológica consisten en combinaciones de métodos y técnicas de laboratorio, equipo de seguridad e instalaciones de laboratorio apropiados para las operaciones realizadas y el peligro presentado por los agentes y para la función y actividad del laboratorio. El nivel 4 de seguridad biológica ofrece las condiciones más estrictas de contención. El NSB1 es el menos estricto.

Los experimentos con ADN recombinante se prestan por su misma naturaleza a un tercer mecanismo de contención--a saber, la aplicación de barreras biológicas altamente específicas. En realidad, existen barreras naturales que limitan ya sea (i) la inefectividad de un vector o vehículo (plásmido o virus) en huéspedes específicos, o (ii) su propagación y supervivencia en el medio ambiente. Los vectores que proveen los medios para la autorreplicación del ADN recombinante o de las células huéspedes en las que se autorreplican pueden estar genéticamente diseñados para reducir en muchos órdenes de magnitud la probabilidad de propagación del ADN recombinante fuera del laboratorio.

Como estos tres medios de contención son complementarios, pueden establecerse diferentes niveles de contención apropiados para los experimentos con diferentes recombinantes mediante la aplicación de diversas combinaciones de barreras físicas y biológicas junto con el empleo constante de métodos estándar. Estas categorías de contención se consideran por separado a fin de que esas combinaciones puedan expresarse de manera conveniente en las guías de orientación (Apéndices D y E).

En la preparación de estas guías de orientación, se hace necesario definir las condiciones limitantes para los diferentes niveles de contención física y biológica y para las clases de experimentos en los que tienen pertinencia. Reconocemos que estas definiciones no tienen en cuenta toda la información existente y prevista sobre los procedimientos especiales que han de permitir llevar a cabo ciertos experimentos en condiciones diferentes de las indicadas aquí sin influir en el grado de riesgo. Instamos, por cierto, a los investigadores a idear procedimientos de contención sencillos y más eficaces y les pedimos a ellos y a los comités institucionales de bioseguridad que recomienden las modificaciones que crean necesario introducir en las normas de orientación para permitir su aplicación.

VI.C GUIAS DE ORIENTACION PARA LOS EXPERIMENTOS COMPRENDIDOS POR ELLAS

Esta parte VI.C trata de los experimentos con ADN recombinante. Dichos experimentos se pueden dividir en cuatro clases:

VI.C.1 Los experimentos que requiere el examen específico del comité CRADN-CV y la aprobación del comité institucional de bioseguridad (CIB) antes de su iniciación.

VI.C.2 Los experimentos que requieren la aprobación del CIB antes de su iniciación.

VI.C.3 Los experimentos que solo requieren notificarse al CIB en el momento de iniciarse.

VI.C.4 Los experimentos que se hallan exentos de observar los procedimientos establecidos en las guías o normas de orientación.

SI UN EXPERIMENTO PERTENECE TANTO A LA CLASE VI.C.1 COMO A UNA DE LAS DEMAS CLASES, DEBERAN OBSERVARSE LAS REGLAS CORRESPONDIENTES A LA CLASE VI.C.1. Si un experimento pertenece a la clase VI.C.4 y también a la clase VI.C.2 ó VI.C.3, se le considerará exento de los requerimientos de éstas normas.

VI.C.1 EXPERIMENTOS QUE REQUIEREN EL EXAMEN DEL CRADN-CV Y LA APROBACION DEL CIB ANTES DE SU INICIACION

Los experimentos que pertenecen a esta categoría no pueden iniciarse sin la presentación previa de la información pertinente sobre el experimento propuesto a las autoridades correspondientes, el examen del CRADN-CV y la aprobación específica del CIB. Las condiciones de contención para tales experimentos serán las recomendadas por el CRADN-CV y establecidas por las autoridades correspondientes en el momento de aprobarse el experimento en cuestión. Dichos experimentos también requieren la aprobación del CIB antes de su iniciación. Estos experimentos pueden ser:

VI.C.1.1 Formación deliberada de ADN recombinante que contiene genes para la biosíntesis de moléculas tóxicas de efectos letales en los vertebrados a una DL_{50} de menos de 100 nanogramos por kilogramo de peso corporal (v.g., toxinas microbianas tales como las toxinas botulínicas, toxina tetánica, toxina diftérica, neurotoxina Shigella dysenteriae). Se ha dado aprobación específica al clonado en E. coli K-12 de genes que contienen el ADN poseedor del código genético para la biosíntesis de moléculas tóxicas que tienen efectos letales en los vertebrados en dosis de 100 nanogramos a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal. Los

niveles de contención para estos experimentos deben ser determinados por el CRADN-CV y aprobados y verificados por el CIB.

VI.C.1.2 La liberación deliberada en el medio ambiente de cualquier organismo que contenga ADN recombinante, excepto ciertas plantas, de acuerdo a las normas y condiciones que establezcan las autoridades de agricultura.

VI.C.1.3 La transferencia deliberada de una característica que confiere resistencia a los medicamentos a microorganismos que no se sabe que la adquieran en forma natural, si dicha adquisición pudiera comprometer el uso del medicamento para el control de agentes patógenos en el campo de la medicina humana o veterinaria o en la agricultura.

VI.C.1.4 La transferencia deliberada de ADN recombinante o de ADN o ARN derivado de ADN recombinante a seres humanos.

No se considerará que el examen del CRADN-CV tiene prioridad sobre cualquier otro examen oficial que se requiera de los experimentos con seres humanos.

VI.C.2 EXPERIMENTOS QUE REQUIEREN LA APROBACION DEL CIB ANTES DE SU INICIACION

Los investigadores que lleven a cabo experimentos pertenecientes a esta categoría deben presentar al CIB correspondiente con anterioridad al inicio de los experimentos un protocolo detallado que contenga una descripción de: (i) La(s) fuente(s) del ADN; (ii) la naturaleza de las secuencias del ADN insertadas; (iii) los huéspedes y vectores que se han de utilizar; (iv) si se hará una tentativa deliberada de obtener la expresión de un gen extraño, y en caso afirmativo qué proteína se producirá, y (v) las condiciones de contención especificadas en estas normas de orientación. Este protocolo deberá estar fechado y firmado por

el investigador y se presentará solo al CIB local. El CIB examinará todas estas propuestas antes del inicio de los experimentos. Los pedidos para un grado menor de contención en experimentos pertenecientes a esta categoría serán considerados por las autoridades correspondientes.

VI.C.2.1 Experimentos en los que se emplean agentes patógenos humanos o animales (agentes de clase 2, clase 3, clase 4, ó clase 5(*) como sistemas de huésped-vector

VI.C.2.1.a Los experimentos en los que se introduce el ADN recombinante en los agentes de clase 2 puede llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB2.

VI.C.2.1.b Los experimentos en los que se introduce ADN recombinante en agentes de clase 4 pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB3.

VI.C.2.1.c Los experimentos en los que se introduce ADN recombinante en agentes de clase 4 pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB4.

VI.C.2.1.d Las condiciones de contención para los experimentos en los que se introduce el ADN recombinante en agentes de clase 5 se establecerán para cada caso en particular y de acuerdo con las regulaciones específicas de cada país en lo que respecta al manejo de agentes patógenos extraños a su territorio.

(*) Clasificación de Agentes Etiológicos según el peligro que representan. CDC/USPHS/DHEW, 4ed. 1979.

VI.C.2.2 Experimentos en los cuales el ADN de agentes patógenos humanos o animales (clase 2, clase 3, clase 4, ó clase 5(*))se clona en sistemas de huésped-vector procarióticos o eucarióticos inferiores no patógenos

VI.C.2.2.a Los experimentos con ADN recombinante en los que el ADN de agentes de clase 2 ó clase 3 se transfieren a organismos procariotes o eucariotas inferiores no patógenos pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB2. Los experimentos con ADN en los que el ADN de agentes de clase 4 se transfiere a organismos procariotas o eucariotas inferiores no patógenos pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB2 después de haberse demostrado que solo una fracción total e irreversiblemente defectuosa del genoma del agente se halla presente en un recombinante dado. A falta de esta demostración, las condiciones de contención serán de NSB4. En el caso de ciertos experimentos, el CIB puede aprobar una reducción específica del NSB1. Muchos experimentos pertenecientes a esta categoría estarán exentos de atenerse a las guías (véase la sección VI.C.4).

VI.C.2.2.b Las autoridades respectivas determinarán las condiciones de contención correspondientes a los experimentos en los que el ADN de los agentes de clase 5 se transfiere a organismos procariotas o eucariotas inferiores no patógenos después de examinar cada caso.

(*) Clasificación de Agentes Etiológicos según el peligro que representan. CDC/USPHS/DHEW, 4ed. 1979.

VI.C.2.3 Experimentos en los que se emplean virus infecciosos de ADN o de ARN animal o vegetal o virus defectuosos de ADN o de ARN animal o vegetal en presencia de virus auxiliares en sistemas de cultivo de tejidos

VI.C.2.3.a Los experimentos con virus animales infecciosos de clase 2 o con virus animales defectuosos de clase 2 en presencia de un virus auxilar pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB2.

VI.C.2.3.b Los experimentos con virus infecciosos animales de clase 3 o con virus defectuosos animales de clase 3 en presencia de virus auxiliares pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB3.

VI.C.2.3.c Los experimentos con virus infecciosos de clase 4 o con virus defectuosos de clase 4 en presencia de virus auxiliares pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB4.

VI.C.2.3.d Los experimentos en los que se emplean virus infecciosos de clase 5, o virus defectuosos de clase 5 en presencia de virus auxiliares se determinarán en cada caso de acuerdo con las normas que establezcan las autoridades correspondientes.

VI.C.2.3.e Los experimentos en los que se emplean virus infecciosos animales o vegetales o virus defectuosos animales o vegetales en presencia de virus auxiliares no tratados en VI.C.2.3.a, VI.C.2.3.b, VI.C.2.3.c, o VI.C.2.3.d pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB1.

VI.C.2.4 Experimentos con ADN recombinante en los que se emplean plantas o animales enteros

VI.C.2.4.a El ADN recombinante, o las moléculas de ARN de allí derivadas procedentes de cualquier fuente, excepto de una fracción mayor de dos tercios de un genoma eucariótico vírico, pueden transferirse a cualquier organismo vertebrado no humano y propagarse en condiciones de

contención física comparables al NSB1 y apropiadas al organismo objeto de estudio. Es importante que el investigador demuestre que la fracción del genoma vírico empleado no conduzca a una infección productiva.

VI.C.2.4.b Cuando en los experimentos se empleen plantas y animales enteros no tratados en la sección VI.C.2.4.a, el CIB determinará las condiciones apropiadas de contención.

VI.C.2.5 Experimentos en los que se emplean más de 10 litros de cultivo

El CIB decidirá las condiciones apropiadas de contención. Cuando corresponda se prepararán normas de contención física para el uso en gran escala de organismos que contienen moléculas de ADN recombinante.

VI.C.3 EXPERIMENTOS QUE REQUIEREN LA NOTIFICACION SIMULTANEA CON LA INICIACION DE LOS EXPERIMENTOS AL CIB

En esta sección VI.C.3, se consideran los experimentos no incluidos en las secciones VI.C.1, VI.C.2, VI.C.4 y subsecciones correspondientes. Todos esos experimentos pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB1. Para los experimentos pertenecientes a esta categoría se requiere un protocolo detallado tal como se describe en la sección VI.C.2, fechado y firmado por el investigador y presentado al CIB local en el momento de iniciación del experimento. El CIB examinará todas esas propuestas, pero no se requiere que el CIB efectúe el examen antes de la iniciación del experimento.

Por ejemplo, los experimentos en los que todos los componentes se derivan de organismos procariotas y eucariotas inferiores no patógenos están comprendidos en la sección VI.C.3 y pueden llevarse a cabo en condiciones de contención de NSB1.

ADVERTENCIA: Experimentos que entrañan formación de moléculas del ADN que no contienen más de dos tercios del genoma de cualquier virus eucariótico. Las moléculas del ADN recombinante que no contienen más de dos tercios del genoma de cualquier virus eucariótico (considerándose idénticos todos los virus de una misma familia) pueden propagarse y mantenerse en células de cultivos de tejidos en condiciones de contención de NSB1. En dichos experimentos debe demostrarse que las células carecen de virus auxiliares para las familias específicas de los virus defectuosos que se están utilizando. En presencia de virus auxiliares deberá recurrirse a los procedimientos indicados en la sección VI.C.2.3. El ADN puede contener fragmentos del genoma de virus procedentes de más de una familia, pero cada fragmento debe ser de menos de dos tercios de un genoma.

VI.C.4 EXPERIMENTOS EXIMIDOS

Se eximen o exceptúan de estas normas las siguientes moléculas del ADN recombinante, y no es necesaria la inscripción del experimento en el CIB:

VI.C.4.1 Las que no se hallan en organismos o virus.

VI.C.4.2 Las que consisten enteramente de segmentos del ADN de una sola fuente no cromosómica o vírica, aunque uno o más de los segmentos sean equivalentes sintéticos.

VI.C.4.3 Las que consisten enteramente del ADN de un huésped procariótico, incluidos sus plásmidos o virus indígenos cuando se propagan solo en ese huésped (o una cepa estrechamente relacionada de la misma especie) o cuando se transfieren a otro huésped por medios fisiológicos bien establecidos; además, las compuestas enteramente de ADN procedente de un huésped eucariótico, incluidos sus cloroplastos, mitocondrios, o plásmidos (pero excluidos los virus) cuando se propagan solo en ese huésped (o una cepa estrechamente relacionada de la misma especie).

VI.C.4.4 Ciertas moléculas específicas del ADN recombinante que consisten enteramente en segmentos de ADN procedementes de especies diferentes que intercambian ADN por medio de procesos fisiológicos conocidos, aunque uno o más de los segmentos sean equivalentes sintéticos.

VI.C.4.5 Otras clases de moléculas del ADN recombinante si las autoridades correspondientes, con asesoramiento del CRADN-CV, después de la debida notificación y de dar oportunidad al comentario público, encuentran que no presentan riesgos significativos para la salud o el medio ambiente.

VI.D FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES

VI.D.1 POLITICA

La seguridad de las actividades relativas al ADN recombinante depende de los individuos que las realizan. En las guías no pueden preverse todas las situaciones posibles. La motivación y el criterio personal sensato son elementos esenciales en la protección de la salud y del medio ambiente.

Estas guías o normas de orientación están destinadas a ayudar a la institución, al Comité Institucional de Bioseguridad (CIB), al Oficial de Seguridad Biológica (OSB) y al Investigador Principal (IP), a determinar las medidas de salvaguardia que deben aplicarse. Estas normas nunca serán completas o definitivas, ya que no pueden preverse todos los experimentos concebibles con el ADN recombinante. Por lo tanto, es responsabilidad de la institución y de sus asociados adherirse, tanto al propósito de las guías como a los detalles concretos expresados en éstas.

Toda institución (y el CIB que actúe en su nombre) será responsable del cumplimiento de las guías en los trabajos con ADN recombinante. El reconocimiento general de la autoridad y responsabilidad institucional

establece en forma adecuada el compromiso de realizar las investigaciones con las debidas precauciones en el ámbito local.

Las funciones y responsabilidades enumeradas a continuación constituyen el marco administrativo dentro del cual la seguridad es parte esencial e integral de las investigaciones con moléculas de ADN.

VI.D.2 RESPONSABILIDAD DE LA INSTITUCION

VI.D.2.1 Información general. Toda institución que realice o patrocine las investigaciones con ADN recombinante consideradas en estas guías, es responsable de velar por la realización de las investigaciones en plena conformidad con las disposiciones de las mismas. A fin de cumplir con esta obligación, la institución deberá:

VI.D.2.1.a Establecer y poner en vigor directrices en favor de la realización de investigaciones con ADN recombinante en condiciones de seguridad y que velen por el cumplimiento de las guías de orientación. Como parte de las responsabilidades generales para la aplicación de las guías, la institución puede establecer procedimientos adicionales, según lo estime necesario, para dirigir a la institución y sus componentes en el cumplimiento de sus responsabilidades de acuerdo con estas guías. Se incluyen aquí (i) las declaraciones formuladas por la institución para la aplicación general de las guías de orientación, y (ii) todas las demás medidas de precaución que la institución estime necesarias.

VI.D.2.1.b Establecer un CIB que satisfaga los requerimientos formulados en las secciones II.B y VI.D.2.2 y que desempeñe las funciones detalladas en las secciones II.B.1 y VI.D.2.3.

VI.D.2.1.c Si la institución se dedica a realizar investigaciones con ADN recombinante en condiciones de contención de NBS3 o NBS4, deberá

designar un Oficial Encargado de Seguridad Biológica (OSB), que será miembro del CIB y llevará a cabo las obligaciones especificadas en la sección VI.D.2.4.

VI.D.2.1.d Exigir que los científicos responsables de las investigaciones consideradas en las presentes guías cumplan con las disposiciones de la sección VI.D.2.5 y ayuden a los investigadores a cumplirlas.

VI.D.2.1.e Asegurar que los miembros del CIB, el OSB, los investigadores principales y el personal de laboratorio reciban una capacitación apropiada con respecto a las normas, su aplicación y las condiciones de seguridad de los laboratorios. La preparación de los miembros del CIB puede llevarse a cabo a través del presidente de ese comité. La responsabilidad de preparar al personal de laboratorio recaerá en los investigadores principales. La institución se encargará de verificar que el investigador principal tiene capacitación suficiente, pero puede delegar esta responsabilidad en el CIB.

VI.D.2.1.f Determinar la necesidad, en conexión con cada proyecto, de vigilar el estado de salud del personal que participa en las investigaciones con ADN y realizar, de considerarse apropiado, un programa de encuestas de salud para el proyecto. (En la monografía sobre "Seguridad en el Laboratorio" Suplementeo USPHS/NIH, 1981), se discuten varios componentes posibles de un programa semejante--por ejemplo, registros de los agentes manipulados, investigación activa de enfermedades pertinentes, y el mantenimiento de muestras seriadas de sueros para controlar las modificaciones serológicas que pueden resultar de la experiencia laboral de los empleados. Ciertas afecciones pueden contribuir a aumentar el riesgo que corre un laboratorista que trabaja en un lugar donde se manipulan agentes infecciosos. Los ejemplos presentados en la monografía incluyen trastornos gastrointestinales y el tratamiento con esteroides, medicamentos supresores de la inmunidad, o antibióticos. Los empleados de laboratorio con tales trastornos o tratamiento deberán

examinarse para determinar si han de trabajar o no en investigaciones con organismos potencialmente peligrosos durante el tratamiento o enfermedad.

VI.D.2.2 Miembros y procedimientos del CIB. La institución establecerá un Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) cuyas responsabilidades no necesitan limitarse al ADN recombinante. El Comité deberá satisfacer los requisitos siguientes:

VI.D.2.2.a El CIB estará compuesto de un mínimo de cinco miembros que se elegirán teniendo en cuenta la experiencia e idoneidad del grupo, respecto de la tecnología del ADN recombinante y la capacidad de todos ellos para evaluar la seguridad de los experimentos llevados a cabo en las investigaciones con ADN recombinante y cualquier posible riesgo para la salud pública o el medio ambiente. Por lo menos dos miembros no deberán estar afiliados a la institución (aparte de la afiliación al Comité) y representarán los intereses de la comunidad circundante con respecto a la salud y la protección del medio ambiente. Los miembros satisfacen estos requisitos si, por ejemplo, son funcionarios de organismos estatales o locales de salud pública o protección ambiental, miembros de otros organismos públicos locales, o personas activas en la comunidad en cuestiones médicas, ambientales o de salud ocupacional. El OSB, que será obligatorio designar si las investigaciones se realizan en los niveles NSB3 y NSB4, deberá ser miembro del CIB.

VI.D.2.2.b A fin de asegurar la competencia necesaria para examinar los trabajos con ADN recombinante, se recomienda que: (i) el CIB incluya personas especializadas en la tecnología del ADN recombinante, seguridad de las sustancias biológicas, y contención física; (ii) el CIB incluya, o tenga disponibles como consultores, personas idóneas en compromisos y políticas institucionales, legislación aplicable, normas de conducta y prácticas profesionales, formas de pensar de la comunidad y protección del medio ambiente, y (iii) un miembro por lo menos deberá pertenecer al personal técnico del laboratorio.

VI.D.2.2.c La institución deberá presentar un informe al CRADN-CV en el momento y la forma que éste lo requiera, con los nombres y antecedentes profesionales de los miembros que componen el comité.

VI.D.2.2.d Ningún miembro de un CIB puede participar (excepto para suministrar información solicitada por el CIB en el examen o aprobación de un proyecto en el que dicho miembro ha tenido o espera tener participación, o tiene en ese momento algún interés financiero directo.

VI.D.2.2.e La institución, que es en definitiva la responsable de la eficacia del CIB, puede establecer los procedimientos que el CIB ha de seguir en los exámenes iniciales y permanentes de las solicitudes, propuestas y actividades. (Dichos procedimientos se detallan en la sección VI.D.3.3.a).

VI.D.2.2.f Se insta a las instituciones a que se abran al público las reuniones del CIB siempre que sea posible, en compatibilidad con la protección de los asuntos confidenciales y los intereses patrimoniales.

VI.D.2.2.g La institución dará a conocer, a quien lo solicite, todas las actas de las reuniones del CIB y todo documento intercambiado con la dependencia que otorga los fondos y que ésta está obligada a poner al alcance del público.

VI.D.2.3 Funciones del CIB. El CIB es responsable, en nombre de la institución de lo siguiente:

VI.D.2.3.a Examinar si se cumplen las normas establecidas en estas guías para la realización de investigaciones con el ADN recombinante, tal como se indica en las secciones VI.B y VI.C, que lleve a cabo o patrocine la institución, y aprobar los proyectos de investigación que encuentre que se hallan en conformidad con las normas establecidas. Este examen comprenderá:

VI.D.2.3.a-(1) Una evaluación independiente de los niveles de contención requeridos por estas guías para la investigación propuesta, y

VI.D.2.3.a-(2) La evaluación de las instalaciones, procedimientos y prácticas, así como de la preparación e idoneidad del personal que trabaja con el ADN recombinante.

VI.D.2.3.b Una notificación al investigador principal para hacerle conocer los resultados de la evaluación.

VI.D.2.3.c La reducción de los niveles de contención para ciertos experimentos, tal como se indica en la sección VI.C.2.2.

VI.D.2.3.d El establecimiento de niveles de contención, tal como se especifica en las secciones VI.C.2.4-b y VI.C.2.5.

VI.D.2.3.e El examen periódico de las investigaciones con ADN recombinante que se realizan en la institución para velar por el cumplimiento de los requerimientos establecidos en las normas.

VI.D.2.3.f La adopción de planes para casos de emergencia en los que a raíz de las investigaciones se produzcan accidentalmente derrames y contaminación del personal.

VI.D.2.3.g La notificación en el término de 30 días al funcionario institucional competente de cualquier problema importante o violaciones de las guías y de cualquier enfermedad o accidente de alguna importancia relacionado con las investigaciones, a menos que el CIB determine que el investigador principal (IP) ya se ha encargado de hacerlo.

VI.D.2.4 Oficial de Seguridad Biológica (OSB). La institución dedicada a investigaciones con el ADN recombinante en niveles de contención NSB3 o NSB4 deberá designar un OSB. Dicho funcionario deberá ser miembro del CIB y se dedicará (pero no se limitará) a:

VI.D.2.4.a Asegurar, por medio de inspecciones periódicas, el cumplimiento estricto de las normas de laboratorio;

VI.D.2.4.b Comunicar al CIB y a la institución cualquier problema de importancia y violaciones de las guías y todos los accidentes y enfermedades de importancia relacionados con las investigaciones de las que esté enterado, a menos que este funcionario decida que el investigador principal (IP) ya lo ha hecho;

VI.D.2.4.c Elaborar planes de emergencia para el caso de que se produzcan accidentalmente derrames y contaminación del personal, así como investigar los accidentes en los laboratorios relacionados con las investigaciones con ADN recombinante;

VI.D.2.4.d Ofrecer asesoramiento sobre las condiciones de seguridad en el laboratorio;

VI.D.2.4.e Ofrecer asesoramiento técnico al investigador principal y al CIB sobre medidas de seguridad en las investigaciones.

VI.D.2.5 Investigador principal (IP). El investigador principal es responsable, en nombre de la institución, de cumplir plenamente con las guías cuando se realice cualquier investigación con el ADN recombinante.

VI.D.2.5.a Responsabilidades generales. Como parte de las responsabilidades generales que le incumben, el investigador principal:

VI.D.2.5.a-(1). No iniciará o modificará investigaciones con el ADN recombinante que requieren la aprobación del CIB con anterioridad a su iniciación (véanse las secciones VI.C.1 y VI.C.2) hasta que la investigación o modificación propuesta no esté aprobada por el CIB y satisfaga todos los requerimientos establecidos en las normas;

VI.D.2.5.a-(2). Determinará si los experimentos están o no incluidos en la sección VI.C.3 y observará los procedimientos apropiados;

VI.D.2.5.a-(3). Notificará en el término de 30 días al CIB y a las autoridades superiores todos los problemas y violaciones importantes de las guías y todos los accidentes y enfermedades de alguna importancia relacionados con las investigaciones;

VI.D.2.5.a-(4). Aplicará los planes de emergencia aprobados por el CIB para casos de derrames y contaminación del personal accidentales, y

VI.D.2.5.a-(5). Hará observar los requisitos para el envío de moléculas de ADN recombinante, que establezcan el CRADN-CV y el CIB.

VI.D.2.5.b <u>Presentaciones del investigador principal al CIB</u>. El investigador principal:

VI.D.2.5.b-(1). Hará la determinación inicial de los niveles requeridos de contención física y biológica de acuerdo con las normas;

VI.D.2.5.b-(2). Escogerá los métodos microbiológicos y las técnicas de laboratorio que resulten apropiados para la investigación;

VI.D.2.5.b-(3). Enviará el protocolo inicial de la investigación si ésta se halla especificada en la sección VI.C.1, VI.C.2 ó VI.C.3 de las guías (y también los cambios subsiguientes--v.g., si se cambia la fuente de

procedencia del ADN o el sistema huésped-vector) al CIB para que éste lo examine y lo apruebe o desapruebe, y

VI.D.2.5.b-(4). Permanecerá en comunicación con el CIB durante toda la realización del proyecto.

VI.D.2.5.c Responsabilidades del investigador principal con anterioridad a la iniciación del proyecto. El investigador principal es responsable de lo siguiente:

VI.D.2.5.c-(1). Entregar al personal de laboratorio ejemplares de los protocolos que describen los posibles peligros de las sustancias biológicas y las precauciones que deben tomarse;

VI.D.2.5.c-(2). Instruir y capacitar al personal en la aplicación de métodos y técnicas requeridas para crear un ambiente seguro y en la forma en que deben proceder en caso de accidentes, y

VI.D.2.5.c-(3). Informar al personal acerca de las razones y disposiciones de cualquier tipo de precaución médica aconsejada o pedida como la vacunación o extracción de suero.

VI.D.2.5.d Responsabilidades del investigador principal durante la realización de la investigación. El investigador principal se responsabiliza de lo siguiente:

VI.D.2.5.d-(1). Supervisar la actuación del personal para velar por la aplicación de las medidas y técnicas de seguridad;

VI.D.2.5.d-(2). Investigar y notificar por escrito al CRADN-CV, al OSB (donde corresponda) y al CIB acerca de cualquier problema importante relacionado con la operación y ejecución de los métodos y medidas de contención;

VI.D.2.5.d-(3). Corregir los errores y condiciones de trabajo que puedan resultar de la liberación de material del ADN recombinante;

VI.D.2.5.d-(4). Velar por la integridad de la contención física (v.g., gabinetes especiales para las sustancias biológicas peligrosas) y la contención biológica (v.g., pureza y características genotípicas y fenotípicas).

APENDICE A - EXCEPCIONES BAJO LA SECCION VI.C.4

El item VI.C.4.4 establece que se exceptúan de estas guías ciertas moléculas especificadas del ADN recombinante enteramente compuestas de segmentos de ADN de especies diferentes que intercambian ADN por medio de procesos fisiológicos conocidos, aunque uno o más de los segmentos puedan ser equivalentes sintéticos.

En la Sección VI.C.4 de estas guías figuran las moléculas de ADN recombinante que: (1) están compuestas enteramente de segmentos de ADN de uno o más de los organismos de una sublista y (2) se han de propagar en cualquiera de los organismos dentro de una sublista. (Clasificación del Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8a edición, R.E. Buchanan y N.E. Gibbons, editores. Williams and Wilkins Company: Baltimore, 1974).

Aunque estos experimentos se eximen de cumplir con estas guías o normas, se recomienda que se realicen en el nivel apropiado de seguridad biológica para el huésped u organismo recombinante (véanse los niveles de seguridad biológica en Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, la edición (marzo de 1984), U.S. Department of Health and Human Services,, Public Health Service, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333, y National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892).

Sublista A

1. Género Escherichia
2. Género Shigella
3. Género Salmonella (incluida Arizona)
4. Género Enterobacter
5. Género Citrobacter (incluida Levinea)
6. Género Klebsiella
7. Género Erwinia

Sublista A (Cont....

8. Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putrida y Pseudomonas fluorescens
9. Serratia marcescens
10. Yersinia enterocolítica

Sublista B

1. Bacillus subtilis
2. Bacillus licheniformis
3. Bacillus pumilus
4. Bacillus globigii
5. Bacillus niger
6. Bacillus nato
7. Bacillus amyloliquefaciens
8. Bacillus aterrimus

Sublista C

1. Streptomyces aureofaciens
2. Streptomyces rimosus
3. Streptomyces coelicolor

Sublista D

1. Streptomyces griseus
2. Streptomyces cyaneus
3. Streptomyces venezuelae

Sublista E

1. Transferencia en un sentido de ADN de Streptococcus mutana o de Streptococcus lactis a Streptococcus sanguis.

Sublista F

1. Streptococcus sanguis
2. Streptococcus pneumoniae
3. Streptococcus faecalis
4. Streptococcus pyogenes
5. Streptococcus mutana

APENDICE B--CLASIFICACION DE LOS MICROORGANISMOS DE ACUERDO CON EL PELIGRO QUE PRESENTAN

Apéndice B-I--Clasificación de los agentes etiológicos

La referencia original de esta clasificación es la publicación "Clasificación de Agentes Etiológicos según el Peligro que Representan", 4a edición, julio de 1974, Departamento de Salud, Educación y Bienestar, Servicio de Salud Pública, Centro de Control de las Enfermedades, Oficina de Bioseguridad, Atlanta, Georgia. A los fines de estas guías, se ha considerado la lista revisada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), Bethesda, MD.

Apéndice B-I-A. Agentes de Clase 1. Todos los agentes bacterianos, parasitarios, micóticos, víricos, ricketsianos y clamídicos no incluidos en las clases más altas.

Apéndice B-I-B. Agentes de clase 2

Apéndice B-I-B-1. Agentes bacterianos

Acinetobacter calcoaceticus
Actinobacillus --todas las especies
Aeromonas hydrophila
Arizona hinshawii--todos los serotipos
Bacillus anthracis
Bordetella--todas las especies
Borrelia recurrentis, B. vincenti
Campylobacter jejuni
Chlamydia trachomatis
Clostridium botulinum,
Cl. chauvoei, Cl. haemolyticum,
Cl. histolyticum, Cl. novyi,
Cl. septicum, Cl. tetani
Corynebacterium diphtheriae,
C. equi, C. haemolyticum,
C. pseudotuberculosis,
C. pyogenes, C. renale
Edwardsiella tarda
Erysipelothrix insidiosa
Escherichia coli--todas las enteropatógenas,
enterotoxigénicas, enteroinvasoras y las
cepas con antígeno K1
Haemophilus ducreyi, H. influenza

Klebsiella--todas las especies y todos los serotipos
Legionella pneumophila
Leptospira interrogans--todos los serotipos
Listeria--todas las especies
Moraxella--todas las especies
Mycobacteria--todas las especies, excepto las enumeradas en la clase 3
Mycoplasma--Todas las especies excepto Mycoplasma mycoidea y Mycoplasma agalactiae, que pertenecen a la clase 5
Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis
Pasteurella--todas las especies excepto las enumeradas en la clase 3
Salmonella--todas las especies y todos los serotipos
Shigella--todas las especies y todos los serotipos
Sphaerophorus necrophorus
Staphylococcus aureus
Streptobacillus moniliformis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Treponema carateum, T. pallidum, y T. pertenue
Vibrio cholerae
Vibrio parahemolyticus
Yersinia enterocolitica

Apéndice B-I-B-2. Agentes micóticos.

Actinomycetos (incluidas la especie Nocardia, la especie Actinomyces, y Arachnia propionica)*
Blastomyces dermatitidis
Cryptococcus neoformans
Paracoccidioides braziliensis

Apéndice B-I-B-3. Agentes parasitarios.

Endamoeba histolytica
Leishmania sp.
Naegleria gruberi
Schistosoma mansoni
Toxoplasma gondii
Toxocara canis
Trichinella spiralis
Trypanosoma cruzi

---

* Los Actinomycetos, desde la publicación de la Clasificación (CDC/USPHS) en 1974, han sido reclasificados como bacterias en lugar de agentes micóticos.

Apéndice B-I-B-4. Agentes víricos, ricketsianos y clamídicos.

Adenovirus--humanos--todos los tipos
Virus Cache Valley
Virus Coxsackie A y B
Citomegalovirus
Virus ECHO--todos los tipos
Virus de encefalomiocarditis (EMC)
Virus Flanders
Virus Hart Park
Hepatitus--material antígeno asociado
Virus del herpes--excepto Herpesvirus simiae (Virus B del mono), que pertenece a la clase 4
Virus corona
Virus de la influenza--todos los tipos excepto el A/PR8/34, que pertenece a la clase 1
Virus Langst
Agente de Lymphogranuloma venereum
Virus del sarampión
Virus de la parainfluenza--todos los tipos excepto el virus 3, cepa SF4 de la parainflueza, que pertenece a la clase 1
Virus de la poliomielitis--todos los tipos, salvajes y atenuados
Poxvirus--todos los tipos excepto Alastrim, el virus de la viruela y el virus de la viruela blanca, que pertenecen a la clase 5, y el virus de la viruela del mono, que según los experimentos pertenece a la clase 3 o a la clase 4
Virus de la rabia--todos los tipos excepto el virus calle, que debe clasificarse en la clase 3
Reovirus--todos los tipos
Virus sincitial respiratorio
Rinovirus--todos los tipos
Virus de la rubéola
Virus símicos--todos los tipos excepto Herpesvirus simiae (virus B del mono) y el virus Marburg, que pertenecen a la clase 4
Virus Sindbis
Virus Tensaw
Virus Turlock
Virus de la vacuna
Virus de la varicela
Virus de la estomatitis vesicular
Rickettsia del ratón campestre
Virus de la fiebre amarilla, cepa de vacuna 17D

Apéndice B-I-C. Agentes de la clase 3

Apéndice B-I-C-1. Agentes bacterianos.

Bartonella--todas las especies
Brucella--todas las especies
Francisella tularensis
Mycobacterium avium, M. Bovis, M. tuberculosis
Pasteurella multocida tipo B ("búfalo" y otras cepas extrañas virulentas)
Pseudomonas mallei
Pseudomonas pseudomallei
Yersinia pestis

Apéndice B-I-C-2. Agentes micóticos.

Coccidiodes immitis
Histoplasma capsulatum
Histoplasma capsulatum, var. duboisii

Apéndice B-I-C-3. Agentes víricos, rickettsianos y clamídicos.

Viruela del mono, cuando se usa in vitro
Arbovirus--todas las cepas excepto las pertenecientes a las clases 2 y 4. Los virus Nilo Occidental y Bosque de Semliki pueden clasificarse arriba o abajo según las condiciones en que se usan y el emplazamiento geográfico del laboratorio.
Virus del dengue, cuando se usa para experimentos de transmisión o de inoculación en animales
Virus de la coriomeningitis linfocitaria (CML)
Rickettsia--todas las especies excepto la rickettsia del ratón campestre cuando se usa para experimentos de transmisión o de inoculación en animales
Virus de la fiebre amarilla--salvaje, cuando se usa in vitro

Apéndice B-I-D. Agentes de la clase 4.

Apéndice B-I-D-1. Agentes bacterianos.

Ninguno

Apéndice B-I-D-2. Agentes micóticos.

Ninguno

Apéndice B-I-D-3. Agentes parasitarios.

Ninguno

Apéndice B-I-D-4. Agentes víricos, rickettsianos y clamídicos.

Virus de la fiebre Ebola
Viruela del mono, cuando se usa para experimentos de transmisión o inoculación en animales
Agentes de fiebre hemorrágica, como el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea (Congo), de Junín, y de Machupo, y otros todavía sin definir
Herpesvirus simiae (virus B del mono)
Virus Lassa
Virus Marburg
Complejo de virus de la encefalitis transmitida por la garrapata, incluidas la encefalitis rusa de primavera-verano, la enfermedad del bosque de Kyasanur, la fiebre hemorrágica de Omsk, y los virus de la encefalitis centroeuropea
Virus de la encefalitis equina de Venezuela, cepas epidémicas, cuando se usan para experimentos de transmisión o inoculación en animales
Virus de la fiebre amarilla--salvaje, cuando se usa para experimentos de transmisión o inoculación en animales

Apéndice B-II--Clasificación de los virus oncogénicos de acuerdo con el peligro potencial que presentan

Apéndice B-II-A. Virus oncogénicos de bajo riesgo

Sarcoma de Rous
SV-40
CELO
Ad7-SV40
Polioma
Papiloma bovino
Tumor mamario de rata
Leucosis aviaria
Leucemis murina
Sarcoma murino
Tumor mamario de ratón
Leucemia de la rata
Leucemia del Hámster
Leucemia bovina
Sarcoma del perro
Virus de mono Mason-Pfizzer
Virus de Marek
Herpes del cobayo
Virus de Lucke (rana)
Adenovirus
Fibroma de Shope
Papiloma de Shope

Apéndice B-II-B. Virus oncogénicos de riesgo moderado

Ad2-SV40
FeLV
HV Saimiri
EBV
SSV-1
GaLV
HV ateles
Yaba
FeSV

Apéndice B-III--Agentes de la clase 5

Apéndice B-III-A. Organismos de la patología animal cuya entrada esté prohibida en la legislación respectiva de cada país

Ejemplo: Virus de la fiebre aftosa

Apéndice B-III-B. Organismos y vectores de la patología animal cuya entrada está prohibida en la mayoría de los países de las Américas

Virus de la enfermedad equina africana
Virus de la peste porcina africana
Beanoitia beanoiti
Virus de la enfermedad de Borna
Fiebre petequial infecciosa bovina
Virus de la viruela del camello
Virus de la fiebre efímera
Virus de la peste aviar
Virus de la viruela caprina
Virus del cólera porcina
Virus de la meningoencefalitis ovina transmitida por la garrapata
Dermatosis nodular
Virus de la enfermedad ovina de Nairobi
Virus de la enfermedad de Newcastle (cepas asiáticas)
Mycoplasma mycoides (pleuroneumonía bovina contagiosa)
Mycoplasma agalactiae (agalactia ovina contagiosa)
Cowdria ruminatium (heartwater)
Virus de la fiebre del valle de Rift
Virus de la peste bovina
Virus de la viruela ovina
Virus de la enfermedad vesicular porcina
Virus de la enfermedad de Teschen
Trypanosoma vivax (Nagana)
Trypanosoma evansi
Theileria parva (fiebre de la costa oriental)
Theileria annulata

Theileria lawrencei
Theileria bovis
Theileria hirci
Virus del exantema vesicular
Virus de la enfermedad de Wesselsbron
Zionema

APENDICE C - EXCEPCIONES ESTABLECIDAS EN LA SECCION VI.C.4.5

En la sección VI.C.4.5 se dispone que se eximen de cumplir con estas normas "Otras clases de moléculas de ADN recombinante si las autoridades correspondientes, con asesoramiento del CRADN-CV, después de dar el debido aviso y la oportunidad de que el público exprese sus comentarios, encuentra que no presentan un riesgo importante para la salud o el medio ambiente".

La excepción alcanza a las siguientes clases de experimentos según se establece en la sección VI.C.4.5 de las normas:

Apéndice C-I--ADN recombinante en cultivos de tejidos

Las moléculas de ADN recombinante que contengan menos de la mitad de cualquier genoma vírico eucariótico (considerándose idénticos todos los virus de una sola familia) propagadas y mantenidas en células de cultivos de tejidos están eximidas de cumplir con estas guías, salvo las excepciones que se enumeran a continuación:

Excepciones. i) Los experimentos descritos en la sección VI.C.1 para los que se requiere el examen específico del CRADN-CV y la aprobación del CIB antes de su iniciación.

ii) Los experimentos en los que se emplea ADN de organismos de las clases 3, 4 ó 5 o de células reconocidamente infectadas con estos agentes.

iii) Los experimentos en los que se recurre a la introducción deliberada de genes que contienen el código para efectuar la biosíntesis de moléculas tóxicas en vertebrados.

Apéndice C-II--Experimentos en los que se emplean sistemas de huésped-vector con E. coli K-12

Los experimentos en los que se emplean sistemas de huésped-vector con E. coli K-12, con excepción de los experimentos enumerados a continuación, se eximen de cumplir con estas guías siempre que: (i) el huésped E. coli no contenga plásmidos capaces de conjugarse o fagos transductores generalizados, y (ii) se utilicen como vectores bacteriológicos lambda o lambdoide o Ff, o plásmidos incapaces de conjugarse. Por otra parte, los experimentos en los que se inserta en E. coli K-12 el ADN de organismos procariotas que intercambian información genética con E. coli pueden realizarse con cualquier vector de E. coli K-12 (v.g., un plásmido conjugable). Cuando se emplea un vector no conjugable, el huésped E. coli K-12 puede contener plásmidos capaces de conjugarse ya sea autónomos o integrados, o fagos transductores generalizados.

Para estos experimentos eximidos de cumplir con las normas se recomiendan condiciones de contención física NSB1.

En el caso de experimentos de fermentación en gran escala (GE) se recomiendan condiciones de contención física NSB1-GE. Sin embargo, después de examinar el CIB los datos apropiados de un sistema determinado de huésped-vector, se permite cierta libertad en la aplicación de las condiciones NSB1-GE.

Excepciones. i) Los experimentos descritos en la sección VI.C.1 que requieren examen específico del CRADN-CV y aprobación del CIB antes de su iniciación.

ii) Los experimentos en los que se efectúa el clonado deliberado de genes que contienen el código para la biosíntesis de moléculas tóxicas en vertebrados.

Apéndice C-III--Experimentos en los que se emplean sistemas de huésped vector con Saccharomyces

Los experimentos en los que se emplean sistemas de huésped-vector con Saccharomyces cerevisiae se eximen de cumplir con estas guías, a excepción de los experimentos que se enumeran mas adelante.

Los experimentos en los que se emplean sistemas de huésped-vector con Saccharomyces uvarum se eximen de cumplir con estas guías, a excepción de los experimentos que se enumeran más adelante.

Para estos experimentos eximidos de cumplir con las guías, se recomiendan condiciones de contención física NSB1.

En el caso de experimentos de fermentación en gran escala se recomiendan condiciones de contención física NSB1-GE. Sin embargo, después de examinar el CIB los datos apropiados de un sistema determinado de huésped-vector se permite cierta libertad en la aplicación de las condiciones NSB1-GE.

Excepciones. i) Los experimentos descritos en la sección VI.C.1 que requieren el examen del CRADN-CV y la aprobación del CIB antes de su iniciación.

ii) Los experimentos en los que se emplean organismos de la clase 3, 4 ó 5 o células reconocidamente infectadas con estos agentes pueden realizarse en las condiciones de contención indicadas en la sección VI.C.2 previo examen y aprobación del CIB.

iii) Los experimentos en gran escala (v.g., más de 10 litros de cultivo) requieren el examen y aprobación previos del CIB (véase la sección VI.C.2.5).

iv) Los experimentos en los que se recurre al clonado deliberado de genes que contienen el código para la biosíntesis de moléculas tóxicas en los vertebrados.

Apéndice C-IV--Experimentos en los que se emplean sistemas de huésped-vector con Bacillus subtilis

Cualquier cepa de Bacillus subtilis asporógeno que no vuelva a producir esporas con una frecuencia mayor de 10^{-7} puede emplearse para clonar ADN, con excepción de los experimentos que se enumeran más adelante.

Para los experimentos de laboratorio eximidos se recomiendan las condiciones de contención física NSB1.

Para los experimentos de fermentación en gran escala se recomiendan las condiciones de contención física NSB1-GE. Sin embargo, después de examinar el CIB los datos apropiados de un sistema determinado de huésped-vector, se permite cierta libertad en la aplicación de las condiciones.

Excepciones. i) Los experimentos descritos en la sección VI.C.1 que requieren el examen y aprobación específicos del CRADN-CV/CIB antes de su iniciación.

Los experimentos en los que se emplean organismos de la clase 3, 4 ó 5 o células reconocidamente infectadas con estos agentes pueden realizarse en las condiciones de contención indicadas en la sección VI.C.2 previo examen y aprobación del CIB.

Los experimentos en gran escala (v.g., más de 10 litros de cultivo) requieren el examen y aprobación previos del CIB (véase la sección VI.C.2.5).

iv) Los experimentos en los que se recurre al clonado deliberado de genes que contienen el código para la biosíntesis de moléculas tóxicas en vertebrados.

Apéndice C-V--Elementos extracromosómicos de organismos grampositivos

Se eximen de estas guías las moléculas de ADN recombinante enteramente derivadas de elementos extracromosómicos de los organismos enumerados a continuación (incluidos los vectores intercambiables ("shuttle vectors") construidos a partir de los vectores descritos en el apéndice C), y propagadas y mantenidas en los organismos siguientes:

Bacillus subtilis
Bacillus pumilus
Bacillus licheniformis
Bacillus thuringiensis
Bacillus cereus
Bacillus amyloliquefaciens
Bacillus brevis
Bacillus natto
Bacillus niger
Bacillus aterrimus
Bacillus amylosaccharitícus
Bacillus anthracis
Bacillus globigii
Bacillus megaterium
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus carnosus
Clostridium acetobutylicum
Pediococcus damnosus
Pediococcus pentosaceus
Pediococcus acidilactici
Lactobacillus casei
Listeria grayi
Listeria monocytogenes
Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae
Streptococcus sanguis
Streptococcus salivarious
Streptococcus cremoris
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus avium
Streptococcus faecalis

Streptococcus anginosus
Streptococcus sobrinus
Streptococcus lactis
Streptococcus mutans
Streptococcus equisimilis
Streptococcus thermophylus
Streptococcus milleri
Streptococcus durans
Streptococcus mitior
Streptococcus ferus

Excepciones. i) Los experimentos que se describen en la Sección VI.C.1 que requieren examen específico del CRADN-CV y aprobación del CIB antes de su iniciación.

ii) Los experimentos en gran escala (v.g., más de 10 litros de cultivo) requieren el examen y aprobación previos del CIB (véase la sección VI.C.2.5).

APENDICE D - CONTENCION FISICA

Apéndice D-I--Métodos estandarizados y capacitación

El primer principio de la contención es la estricta adhesión a los métodos microbiológicos apropiados. En consecuencia, todo el personal directa o indirectamente involucrado en experimentos con ADN recombinante debe recibir instrucción adecuada (véanse las secciones VI.D.2 y VI.D.5.5.c. Dicha instrucción incluye el aprendizaje de métodos asépticos y la biología de los organismos empleados en los experimentos de modo que se comprendan y aprecien los peligros potenciales de dichos organismos.

Todo grupo de investigación que trabaje con agentes que presenten algún peligro conocido o potencial debe tener un plan de emergencia con la descripción de las medidas que deben aplicarse si en un accidente se contamina el personal o el medio ambiente. El investigador principal debe estar seguro de que todos los que trabajan en el laboratorio estén bien enterados tanto de los peligros potenciales de los experimentos como del plan de emergencia. Si un grupo de investigadores trabaja con un agente patógeno conocido para el que existe una vacuna de acción eficaz, dicha vacuna deberá estar al alcance de todos los que allí trabajen. De considerarse apropiado, se dispondrá la aplicación del control serológico.

Apéndice D-II--Niveles de Contención Física

El objectivo de la contención física es confinar a los organismos que contienen moléculas de ADN recombinante y reducir así el potencial de exposición a dichos organismos del personal que trabaja en el laboratorio, las personas fuera de éste y el medio ambiente. La contención física se logra mediante la aplicación de métodos de laboratorio, equipo de contención y diseño especial del laboratorio. Se

da especial importancia a los medios primarios de contención que ofrecen los métodos de laboratorio y el equipo de contención. El diseño especial del laboratorio ofrece un medio secundario de protección contra la liberación accidental de organismos fuera del laboratorio o en el medio ambiente. El diseño especial del laboratorio se emplea sobre todo en establecimientos en los que se llevan a cabo experimentos que entrañan cierto o mucho riesgo.

Pueden hacerse diferentes combinaciones de métodos de laboratorio, equipo de contención y diseño especial del laboratorio a fin de lograr distintos niveles de contención física. Se describen cuatro niveles de contención física designados NSB1, NSB2, NSB3 y NSB4. Cabe destacar que la descripción y asignación de la contención física de distinto grado detallada más adelante se basa en los métodos existentes de contención de organismos patógenos. El Instituto Nacional del Cáncer de los EUA describe tres niveles para las investigaciones sobre virus oncogénicos que corresponden aproximadamente a los niveles NSB2, NSB3 y NSB4.

Se reconoce que varias combinaciones distintas de métodos de laboratorio, equipo de contención y diseño especial del laboratorio pueden resultar apropiadas para la contención de determinados trabajos de investigación. Las normas de orientación permiten elegir diferentes alternativas de equipo primario de contención dentro de los establecimientos designados para ofrecer niveles de contención física NSB3 y NSB4. La selección de métodos alternativos de contención primaria depende, sin embargo, del nivel de contención biológica provisto por el sistema de huésped-vector empleado en el experimento.

Apéndice D-II-A--Nivel 1 de seguridad biológica (NSB1)

Apéndice D-II-A-1. Métodos microbiológicos estandarizados.

Apéndice D-II-A-1-a. Mientras se hallen en marcha los experimentos, el acceso al laboratorio estará limitado o restringido a discreción del director del laboratorio.

Apéndice D-II-A-1-b. La superficie de las mesas de trabajo se descontaminarán una vez por día y después de cualquier derrame de material viable.

Apéndice D-II-A-1-c. Todos los residuos líquidos o sólidos se descontaminarán antes de deshacerse de ellos.

Apéndice D-II-A-1-d. Se emplearán dispositivos mecánicos de pipeteado; se prohibirá pipetear con la boca.

Apéndice D-II-A-1-e. No se permitirá comer, beber fumar ni aplicarse cosméticos en el lugar de trabajo. Los alimentos se guardarán en gabinetes y heladeras designadas y utilizadas solo con este propósito.

Apéndice D-II-A-1-f. Las personas se lavarán las manos después de manipular el material empleado para los orgnismos que contienen moléculas de ADN recombinante, los animales de experimentación y antes de irse del laboratorio.

Apéndice D-II-A-1-g. Todas las operaciones se realizarán cuidadosamente a fin de reducir al mínimo la creación de aerosoles.

Apéndice D-II-A-1-h. Se recomienda que el personal use chaquetas, guardapolvos o uniformes de laboratorio a fin de evitar que se contamine o manche la ropa de calle.

Apéndice D-II-A-2--Métodos especiales

Apéndice D-II-A-2-a. El material contaminado que se ha de descontamiar en un lugar fuera del laboratorio se colocará en un recipiente hermético duradero que se cerrará antes de retirarlo del laboratorio.

Apéndice D-II-A-2-b. Se mantendrá en ejecución un programa de control de insectos y roedores.

Apéndice D-II-A-3--Equipo de contención

Apéndice D-II-A-3-a. Generalmente no se requiere equipo de contención especial para manipular los agentes designados en el nivel 1 de seguridad biológica (NSB1).

Apéndice D-II-A-4--Instalaciones de laboratorio

Apéndice D-II-A-4-a. El laboratorio se diseñará de modo que sea fácil de limpiar.

Apéndice D-II-A-4-b. La superficie de las mesas de trabajo será impermeable al agua y resistente a los ácidos, álcalis y solventes orgánicos, y al calor moderado.

Apéndice D-II-A-4-c. Los muebles de laboratorio serán fuertes. Todo el espacio que quede entre las mesas, los gabinetes y el equipo será accesible para poder limpiarlo.

Apéndice D-II-A-4-d. Cada laboratorio tendrá una pileta para lavarse las manos.

Apéndice D-II-A-4-e. Si el laboratorio tiene ventanas que se abren, se colocarán marcos de tela metálica para prevenir insectos.

Apéndice D-II-B--Nivel 2 de seguridad biológica (NSB2)

Apéndice D-II-B-1. Métodos microbiológicos estandarizados.

Apéndice D-II-B-1-a. El director del laboratorio limitará o restringirá el acceso al laboratorio cuando se esté trabajando con organismos que contienen moléculas de ADN recombinante.

Apéndice D-II-B-1-b. La superficie de las mesas de trabajo se descontaminarán por lo menos una vez por día y después de derramarse material viable.

Apéndice D-II-B-1-c. Todos los residuos líquidos o sólidos contaminados se descontaminarán antes de deshacerse de ellos.

Apéndice D-II-B-1-d. Se emplearán dispositivos mecánicos de pipeteado; se prohibirá pipetear con la boca.

Apéndice D-II-B-1-e. No se permitirá comer, beber, fumar ni aplicarse cosméticos en el lugar de trabajo. Los alimentos se guardarán en gabinetes y heladeras designadas y utilizadas solo con este propósito.

Apéndice D-II-B-1-f. Las personas se lavarán las manos después de manipular el material empleado para los organismos que contienen moléculas de ADN recombinante, los animales de experimentación, y antes de irse del laboratorio.

Apéndice D-II-B-1-g. Todas las operaciones se realizarán cuidadosamente a fin de reducir al mínimo la creación de aerosoles.

Apéndice D-II-B-1-h. Los experimentos con menos potencial de riesgos biológicos podrán realizarse al mismo tiempo en lugares cuidadosamente demarcados del mismo laboratorio.

Apéndice D-II-B-2--Métodos especiales

Apéndice D-II-B-2-a. El material contaminado que se ha de descontaminar en un lugar fuera del laboratorio se colocará en un recipiente hermético duradero que se cerrará antes de retirarlo del laboratorio.

Apéndice D-II-B-2-b. El director del laboratorio limitará el acceso a éste. El director tiene la responsabilidad final de evaluar cada circunstancia y determinar quién ha de entrar al laboratorio o trabajar en él.

Apéndice D-II-B-2-c. El director del laboratorio establecerá las medidas y procedimientos por los cuales solo podrán entrar al laboratorio o al bioterio las personas que han sido advertidas acerca de los posibles riesgos y que cumplen con los requisitos correspondientes (v.g., inmunización).

Apéndice D-II-B-2-d. Si los organismos con moléculas de ADN recombinante utilizados en el laboratorio requieren disposiciones especiales para entrar al laboratorio (v.g., vacunación), se colocará en la puerta de acceso al lugar de trabajo del laboratorio un cartel de alerta con el símbolo universal de peligro biológico. En dicho cartel se escribirán el título del experimento (nombre del agente), el nombre y número de teléfono del director de laboratorio y de otras personas responsables y los requerimientos especiales para entrar al laboratorio.

Apéndice D-II-B-2-e. Se mantendrá en ejecución un programa de control de insectos y roedores.

Apéndice D-II-B-2-f. Las chaquetas, batas, guardapolvos o uniformes se usarán mientras se está en el laboratorio. Antes de dejar el laboratorio para ir a otros lugares fuera de éste (v.g., el comedor, biblioteca,

oficinas administrativas), el personal se sacará esta ropa y la dejará en el laboratorio o se pondrá encima de ella una chaqueta limpia que no usa en el laboratorio.

Apéndice D-II-B-2-g. No se permitirán en el laboratorio animales que no se utilicen en los trabajos que se estén realizando.

Apéndice D-II-B-2-h. Se tendrá especial cuidado en evitar la contaminación de la piel con organismos que contengan moléculas de ADN recombinante; se usarán guantes para manipular los animales de laboratorio y cuando no se pueda evitar el contacto de la piel con el agente.

Apéndice D-II-B-2-i. Todos los residuos de los laboratorios y bioterios se descontaminarán adecuadamente antes de deshacerse de ellos.

Apéndice D-II-B-2-j. Las agujas hipodérmicas se emplearán solamente para aplicar inyecciones parenterales y para aspirar los fluidos de los animales de laboratorio y de las botellas de diafragma. Solo se utilizarán jeringas de aguja fija o unidades desechables de jeringa y aguja (esto es, la aguja es parte integral de la jeringa) para inyectar o aspirar fluidos que contienen organismos con moléculas de ADN recombinante. Habrá que estar sumamente atentos cuando se manipulen agujas y jeringas a fin de evitar la autoinoculación y la generación de aerosoles durante su empleo y eliminación. Una vez usadas, las agujas no deberán doblarse, cortarse, volverse a guardar en el estuche o cubierta protectora, o sacarse de la jeringa. La aguja y la jeringa deberán ponerse inmediatamente en un recipiente no perforable y descontaminado, preferiblemente en autoclave, antes de desecharse o de volverse a usar.

Apéndice D-II-B-2-k. Los derrames y accidentes que traigan como resultado la evidente exposición a organismos que contienen moléculas de ADN recombinante se notificarán de inmediato al director del laboratorio.

Se ofrecerá evaluación, vigilancia y tratamiento médico apropiados y se mantendrán historias escritas.

Apéndice D-II-B-2-l. Cuando corresponda, de acuerdo con el o los agentes manipulados, se obtendrán y guardarán muestras de suero de referencia del personal del laboratorio y demás personal vulnerable. Pueden obtenerse periódicamente muestras adicionales de suero según los agentes que se manipulen o la función del establecimiento.

Apéndice D-II-B-2-m. Se preparará o adoptará un manual de medidas de seguridad biológica. Se advertirá al personal acerca de los riesgos especiales y se le exigirá que lea y observe las instrucciones sobre los métodos y procedimientos.

Apéndice D-II-B-3--Equipo de Contención(*)

Apéndice D-II-B-3-a. Se utilizarán gabinetes de seguridad biológica (clase I ó II) u otros dispositivos de protección personal o de contención física apropiados siempre que:

Apéndice D-II-B-3-a(1). Se realicen operaciones con gran potencial para crear aerosoles. Entre esas operaciones están la centrifugación, pulverización, mezclado en licuadoras, mezcla o agitación vigorosa, desintegración sónica, apertura de envases de materiales cuya presión interna puede ser diferente de la presión ambiental, inoculación intranasal de animales y recolección de tejidos infectados de animales o huevos.

(*) Referencia: Appendix G-III-Footnotes and References (NIH Guidelines) Fed.Regis.Vol.51 No.88, pp. 16977-78, 1986.

Apéndice D-II-B-3-a(2). Se utilicen altas concentraciones o grandes volúmenes de organismos que contienen moléculas de ADN recombinante. Dicho material puede centrifugarse en forma abierta en el laboratorio si se emplean cabezales sellados o vasos de centrífuga de seguridad y si se abren solo en un gabinete de seguridad biológica.

Apéndice D-II-B-4--Instalaciones del laboratorio

Apéndice D-II-B-4-a. El laboratorio se diseñará de modo que sea fácil de limpiar.

Apéndice D-II-B-4-b. La superficie de las mesas de trabajo será impermeable al agua y resistente a los ácidos, álcalis y solventes orgánicos, y al calor moderado.

Apéndice D-II-B-4-c. Los muebles de laboratorio serán fuertes. Todo el espacio que quede entre las mesas, los gabinetes y el equipo será accesible para poder limpiarlo.

Apéndice D-II-B-4-d. Cada laboratorio tendrá una pileta para lavarse las manos.

Apéndice D-II-B-4-e. Si el laboratorio tiene ventanas, que se abren, se instalarán marcos de tela metálica para prevenir insectos.

Apéndice D-II-B-4-f. Se dispondrá de un autoclave para descontaminar los residuos del laboratorio.

Apéndice D-II-C--Nivel 3 de Seguridad Biológica (NSB3)

Apéndice D-II-C-1. Métodos microbiológicos estandarizados.

Apéndice D-II-C-1-a. La superficie de las mesas de trabajo se descontaminarán por lo menos una vez por día y después de derramarse material viable.

Apéndice D-II-C-1-b. Todos los residuos líquidos o sólidos contaminados se descontaminarán antes de deshacerse de ellos.

Apéndice D-II-C-1-c. Se emplearán dispositivos mecánicos de pipeteado; se prohibirá pipetear con la boca.

Apéndice D-II-C-1-d. No se permitirá comer, beber, fumar ni aplicarse cosméticos en el lugar de trabajo.

Apéndice D-II-C-1-e. Las personas se lavarán las manos después de manipular el material empleado para los organismos que contienen moléculas de ADN recombinante, los animales de experimentación, y cuando se van del laboratorio.

Apéndice D-II-C-1-f. Todas las operaciones se realizarán cuidadosamente a fin de reducir al mínimo la creación de aerosoles.

Apéndice D-II-C-1-g. No entrará al laboratorio ninguna persona menor de 16 años.

Apéndice D-II-C-1-h. Si en el mismo laboratorio se llevan a cabo experimentos con otros organismos que requieren niveles más bajos de contención, simultáneamente con experimentos que requieren un nivel de contención física NSB3, aquellos deberán realizarse de acuerdo con los métodos de laboratorio de nivel NSB3.

Apéndice D-II-C-2--Métodos especiales

Apéndice D-II-C-2-a. Las puertas del laboratorio se mantendrán cerradas mientras se realizan los experimentos.

Apéndice D-II-C-2-b. El material contaminado que se ha de descontaminar en un lugar fuera del laboratorio se colocará en un recipiente hermético duradero que se cerrará antes de retirarlo del laboratorio.

Apéndice D-II-C-2-c. El director del laboratorio controlará el acceso al laboratorio y restringirá el acceso a las personas cuya presencia es requerida por el programa o que tienen funciones auxiliares. El director tiene la responsabilidad final de evaluar cada circunstancia y de determinar quién puede entrar al laboratorio o trabajar en él.

Apéndice D-II-C-2-d. El director del laboratorio establecerá las medidas y procedimientos por los cuales solo podrán entrar al laboratorio o al bioterio las personas que han sido advertidas acerca de los posibles riesgos, que cumplen con todos los requisitos exigidos para el ingreso (v.g., inmunización) y que observan todos los procedimientos para entrar y salir del laboratorio.

Apéndice D-II-C-2-e. Si se hallan presentes en el laboratorio o en el módulo de contención organismos que contienen moléculas de ADN recombinante o animales de laboratorio, se colocará en todas las puertas de acceso al laboratorio y al bioterio un cartel de alerta con el símbolo universal de peligro biológico. En dicho cartel se escribirán el nombre del agente, el nombre y número de teléfono del director de laboratorio y de otras personas responsables y los requerimientos especiales para entrar al laboratorio como la necesidad de inmunizarse, de usar respiradores u otras medidas de protección personal.

Apéndice D-II-C-2-f. Todo el trabajo con organismos que contienen moléculas de ADN recombinante se realizará en gabinetes de seguridad biológica u otros dispositivos de contención física dentro del módulo de contención. No se trabajará con recipientes abiertos en la mesa de trabajo al descubierto.

Apéndice D-II-C-2-g. Cuando se termina de trabajar con los organismos que contienen moléculas de ADN recombinante se descontaminará la superficie de trabajo de los gabinetes de seguridad biológica y demás equipo de contención. El uso de tohallas de papel con reverso de plástico en las superficies de trabajo no perforadas de los gabinetes de seguridad facilita la limpieza.

Apéndice D-II-C-2-h. Se mantendrá en ejecución un programa de control de insectos y roedores.

Apéndice D-II-C-2-i. En el laboratorio se usará ropa de laboratorio que proteja la ropa de calle (v.g., batas que cubren toda la parte anteior o envueltas alrededor del cuerpo, batas de cirugía, mamelucos). La ropa de laboratorio no se usa fuera de éste y deberá descontaminarse antes de lavarse.

Apéndice D-II-C-2-j. Se tendrá especial cuidado en evitar la contaminación de la piel con material contaminado; se usarán guantes para manipular animales infectados y cuando no se pueda evitar el contacto de la piel con material infeccioso.

Apéndice D-II-C-2-k. Se usarán máscaras moldeadas de cirugía o respiradores en los cuartos que contengan animales de laboratorio.

Apéndice D-II-C-2-l. No se permitirán en el laboratorio animales y plantas no relacionados con el trabajo que allí se realiza.

Apéndice D-II-C-2-m. Los animales de laboratorio mantenidos en los lugares de NSB3 se alojarán en sistemas de jaulas de contención parcial como las unidades de Horsfall(*), jaulas abiertas colocadas en recintos ventilados, cubriendo las jaulas de paredes y fondos compactos con casquetes filtrantes o colocándolas en soportes equipados con luz ultravioleta de lámparas de radiación y reflectores.

NOTA.--Pueden emplearse los sistemas de jaulas convencionales siempre que todo el personal use dispositivos apropiados de protección personal Estos consistirán como mínimo en batas cruzadas alrededor del cuerpo, gorros, guantes, fundas para los zapatos y respiradores. Todo el personal deberá ducharse al salir de las áreas donde se requiere el uso de estos dispositivos.

Apéndice D-II-C-2-n. Todos los residuos de los laboratorios y bioterios se descontaminarán adecuadamente antes de desecharse.

Apéndice D-II-C-2-o. Todas las tuberías de extracción de aire estarán protegidas con filtros de aire particulados de gran eficiencia (HEPA) y bocas de líquido desinfectante.

Apéndice D-II-C-2-p. Las agujas hipodérmicas se utilizan solo para aplicar inyecciones parenterales y aspirar fluidos de los animales de laboratorio y botellas de diafragma. Solo las jeringas de aguja fija o unidades desechables de jeringa y aguja (o sea, que la aguja es parte integral de la jeringa) se emplean para la inyección o aspiración de fluidos con organismos que contienen moléculas de ADN recombinante.

(*) Horsfall, F.L. Jr. y J. H. Baner. Individual Isolation of Infected Animals in a Single Room. J.Bact.40, 569-580, 1940.

Habrá que estar sumamente atentos cuando se manipulen agujas y jeringas a fin de evitar la autoinoculación y la generación de aerosoles durante su empleo y eliminación. Una vez usadas, las agujas no deberán doblarse, cortarse, volverse a guardar en el estuche o cubierta protectora, o sacarse de la jeringa. La aguja y la jeringa deberán ponerse inmediatamente en un recipiente no perforable y descontaminado, preferiblemente en autoclave, antes de desecharse o de volverse a usar.

Apéndice D-II-C-2-q. Los derrames y accidentes que traigan como resultado la evidente exposición a organismos que contienen moléculas de ADN recombinante se notificarán de inmediato al director del laboratorio. Se ofrecerá evaluación, vigilancia y tratamiento médico apropiados y se mantendrán historias escritas.

Apéndice D-II-C-2-r. Se tomarán y guardarán muestras de suero de referencia de todo el personal de laboratorio y demás personal vulnerable. Pueden tomarse periódicamente muestras adicionales de suero según los agentes que se manipulen o la función del laboratorio.

Apéndice D-II-C-2-s. Se preparará o adoptará un manual de medidas de seguridad biológica. Se advertirá al personal acerca de los riesgos especiales y se le exigirá que lea y observe las instrucciones sobre los métodos y procedimientos.

Apéndice D-II-C-2-t. Selección alternativa de equipo de contención. Las operaciones experimentales en las que se emplea un sistema de huésped-vector que aumenta en un grado el nivel de contención biológica especificado pueden llevarse a cabo en el laboratorio de NSB3 empleando el equipo de contención especificado para el nivel NSB2 de contención física. Las operaciones experimentales en las que se emplea un sistema de huésped-vector que reduce en un grado el nivel de contención biológica especificado pueden realizarse en el laboratorio de NSB3 empleando el equipo de contención especificado para el nivel NSB4. En el cuadro 1 se presenta una combinación alternativa de medidas de contención.

Apéndice D-II-C-3--Equipo de contención(*)

Apéndice D-II-C-3-a. En todos los trabajos con organismos que contienen moléculas de ADN recombinante que presentan peligro de exposición a los aerosoles se utilizan gabinetes de seguridad biológica (Clase I, II ó III) u otras combinaciones apropiadas de dispositivos de protección personal o de contención física (v.g., ropa protectora especial, máscaras, guantes, respiradores, vasos de centrífuga de seguridad, rotores de centrífuga sellados y jaulas de contención para los animales). Estas operaciones son la manipulación de cultivos y de materiales clínicos o ambientales que pueden originar aerosoles; la prueba del aerosol de los animales de laboratorio, y la recolección de tejidos o fluidos infectados procedentes de animales de laboratorio y de huevos embrionados, y la necropsia de animales de laboratorio.

Apéndice D-II-C-4--Instalaciones de Laboratorio

Apéndice D-II-C-4-a. El laboratorio estará separado de las áreas abiertas a la circulación ilimitada de tráfico dentro del edificio. El requerimiento básico para entrar al laboratorio desde los corredores de acceso u otras áreas contiguas será el pasaje a través de dos series de puertas. La separación física del laboratorio de alto nivel de contención de los corredores de acceso o de otros laboratorios o lugares de trabajo puede lograrse también por medio de un cuarto de doble puerta para cambiarse la ropa (en el que también pueden instalarse duchas), cámara de aire, u otra instalación de acceso que requiera el pasaje a través de dos series de puertas antes de entrar al laboratorio.

(*) Referencia: Appendix G-III-Footnotes and References (NIH Guidelines) Fed.Regis.Vol.51 No.88, pp. 16977-78, 1986.

Apéndice D-II-C-4-b. La superficie interior de las paredes, pisos y cielos rasos serán impermeables al agua para que sean fáciles de limpiar. La penetración en estas superficies deberán estar selladas o ser capaces de sellarse para facilitar la descontaminación del área.

Apéndice D-II-C-4-c. La parte superior de las mesas de trabajo deberá ser impermeable al agua y resistente a los ácidos, álcalis y solventes orgánicos y al calor moderado.

Apéndice D-II-C-4-d. Los muebles de laboratorio serán fuertes y deberá haber suficiente espacio entre las mesas de trabajo, gabinetes y equipo para poder limpiar.

Apéndice D-II-C-4-e. Cada laboratorio tendrá una pileta para lavarse las manos. La pileta se hará funcionar con el pie, el codo, o automáticamente, y estará situada cerca de la puerta de salida del laboratorio.

Apéndice D-II-C-4-f. Las ventanas del laboratorio estarán cerradas y selladas.

Apéndice D-II-C-4-g. Las puertas de acceso al laboratorio o al módulo de contención se cerrarán solas.

Apéndice D-II-C-4-h. Se dispondrán preferiblemente dentro del laboratorio, de un autoclave para descontaminar los residuos del laboratorio.

Apéndice D-II-C-4-i. Se instalará un sistema de ventilación con extractor de aire por conductos. Este sistema crea una corriente de aire direccional que extrae aire del laboratorio a través del área de entrada. El aire extraído no vuelve a circular en ningún otro lugar del edificio, sale al exterior y se dispersa fuera de las áreas ocupadas y de

las tomas de aire. El personal deberá verificar que el sentido de la corriente de aire (en el laboratorio) es el correcto. El aire extraído del local del laboratorio puede despedirse al exterior sin filtrarse o tratarse de ninguna otra manera.

Apéndice D-II-C-4-j. El aire extraído y filtrado con filtros HEPA de los gabinetes de seguridad de clase I o clase II se despide directamente al exterior o a través del sistema de extracción del edificio. El aire extraído de los gabinetes de seguridad de clase I o clase II puede hacerse volver a circular dentro del laboratorio si el gabinete se analiza y certifica por lo menos cada doce meses. Si el aire extraído de los gabinetes de seguridad biológica de clase I ó II filtrado con filtros HEPA se ha de despedir al exterior a través del sistema de extracción de aire del edificio, se conectará a este sistema de manera (v.g., unidad de conexión de manguito) de evitarse cualquier interferencia con el equilibrio del aire de los gabinetes o el sistema de extracción del edificio.

Apéndice D-II-D--Nivel 4 de Seguridad Biológica (NSB4)

Apéndice D-II-D-1. Métodos microbiológicos estandarizados

Apéndice D-II-D-1-a. La superficie de las mesas de trabajo se descontaminarán por lo menos una vez por día e inmediatamente después de cualquier derrame de material viable.

Apéndice D-II-D-1-b. Solo se emplearán dispositivos mecánicos de pipeteado.

Apéndice D-II-D-1-c. En el laboratorio no se permitirá comer, beber, fumar, guardar alimentos ni aplicarse cosméticos.

Apéndice D-II-D-1-d. Todas las operaciones se realizarán cuidadosamente a fin de minimizar la creación de aerosoles.

Apéndice D-II-D-2--Métodos especiales

Apéndice D-II-D-2-a. El material biológico que se retire de los gabinetes pertenecientes a la clase II o del laboratorio de nivel máximo de contención en estado viable o intacto, se transferirá a un recipiente primario sellado irrompible y se pondrá luego en un recipiente secundario sellado irrompible que se retirará del establecimiento sumergido en un tanque de desinfectante, cámara de fumigación o cámara de aire expresamente destinada para esto.

Apéndice D-II-D-2-b. Ningún material, excepto el material biológico que debe permanecer en estado viable o intacto podrá retirarse del laboratorio de nivel máximo de contención a menos que se haya esterilizado en el autoclave o descontaminado antes de ser retirado del establecimiento. El equipo o material que pueda haberse dañado por los efectos de la alta temperatura o el vapor se descontaminará por métodos gaseosos o vapor en una cámara de aire o recinto expresamente diseñado para esto.

Apéndice D-II-D-2-c. Unicamente las personas cuya presencia en el establecimiento o en alguno de los locales donde funcionan los laboratorios es necesaria para los fines del programa o para prestar asistencia estarán autorizadas a entrar. El supervisor tiene la responsabilidad final de evaluar cada circunstancia y de determinar quién puede entrar al laboratorio o trabajar en él. El acceso al establecimiento se limitará por medio de puertas seguras, cerradas con llave; el director del laboratorio, el oficial encargado de controlar los peligros de las sustancias biológicas (OSB) u otra persona responsable de la seguridad física del establecimiento se ocupará de determinar la accesibilidad al establecimiento. Antes de entrar, se advertirá a las

personas acerca de los posibles peligros de las sustancias biológicas y se les instruirá acerca de las precauciones apropiadas para velar por su seguridad. Las personas autorizadas observarán las instrucciones y acatarán todas las demás medidas que corresponda tomar para el ingreso y el egreso del establecimiento. Todo el personal firmará en un registro e indicará la fecha y hora de cada entrada y salida. Se establecerán protocolos prácticos y eficaces para situaciones de emergencia.

Apéndice D-II-D-2-d. El personal entrará al establecimiento y saldrá del mismo únicamente a través del cuarto de vestir donde están instaladas las duchas. El personal se duchará cada vez que deje el establecimiento. Solo en casos de emergencia el personal usará las cámaras de aire para entrar al laboratorio o salir del mismo.

Apéndice D-II-D-2-e. El personal se sacará la ropa de calle y la dejará en el cuarto de vestir exterior. Todo el personal que entre al establecimiento recibirá y usará un juego completo de ropa, con inclusión de ropa interior, pantalones y camisas o mamelucos, zapatos y guantes. El personal que no desee lavarse la cabeza en la ducha de salida recibirá gorros apropiados. Al dejar el laboratorio y antes de dirigirse a las duchas, el personal se sacará la ropa de laboratorio y la guardará en un armario o cesto grande con tapa en el cuarto de vestir interior.

Apéndice D-II-D-2-f. Si en el laboratorio o el bioterio hay material que contiene organismos con moléculas de ADN recombinante o animales de laboratorio, se colocará en todas las puertas de acceso un cartel de alerta con el símbolo universal de peligro biológico. En el cartel se escribirá el nombre del agente, el nombre del director del laboratorio y otras personas responsables y todos los requisitos especiales necesarios para ingresar al área (v.g., la necesidad de inmunizarse o de usar respiradores).

Apéndice D-II-D-2-g. Los suministros y materiales requeridos en el establecimiento se traerán a través del autoclave, cámara de fumigación o cámara de aire de puertas dobles que se descontaminará debidamente cada vez que se use. Después de cerrar las puertas exteriores, el personal que se halle dentro del establecimiento abrirá las puertas interiores del autoclave, la cámara de fumigación o cámara de aire para retirar los materiales. Estas puertas se cierran debidamente después de recibirse los materiales en el establecimiento.

Apéndice D-II-D-2-h. Se pondrá en efecto un programa de control de insectos y roedores.

Apéndice D-II-D-2.i. No se permitirán en el establecimiento materiales (v.g., plantas, animales y ropa) que no estén relacionados con los experimentos que se estén llevando a cabo.

Apéndice D-II-D-2-j. Las agujas y jeringas hipodérmicas se emplearán solamente para aplicar inyecciones parenterales y para aspirar los fluidos de los animales de laboratorio y las botellas de diafragma. Para la inyección o aspiración de fluidos que contienen organismos con moléculas de ADN recombinante solo se emplearán jeringas de aguja fija o unidades desechables de jeringa y aguja (esto es, la aguja es parte integral de la unidad). Una vez usadas, las agujas no se doblarán o cortarán ni se volverán a colocar en el estuche o funda de la aguja o se separarán de la jeringa. La aguja y la jeringa deberán colocarse en un recipiente no perforable y descontaminado, preferiblemente en autoclave, antes de desecharlas o volverlas a usar. En lo posible se emplearán cánulas en lugar de agujas agudas (v.g., sondas).

Apéndice D-II-D-2-k. Se establecerá un sistema para notificar los accidentes y los episodios de exposición ocurridos en el laboratorio y el ausentismo de los empleados y para vigilar las posibles enfermedades relacionadas con el laboratorio. Se prepararán y mantendrán historias escritas. Un aditamento indispensable en el sistema de notificación y

vigilancia es la disponibilidad de un local para la cuarentena, aislamiento y atención médica del personal con enfermedades potencial o reconocidamente relacionadas con el laboratorio.

Apéndice D-II-D-2-l. Los animales de laboratorio empleados en experimentos que requieren un nivel de contención física NSB4 se alojarán ya sea en jaulas colocadas en gabinetes de la clase III o en sistemas de jaulas de contención parcial como las unidades de Horsfall, jaulas abiertas colocadas en recintos ventilados, o jaulas con paredes y fondos sólidos colocadas en soportes equipados con lámparas y reflectores de irradiación ultravioleta que están situadas en un área especialmente diseñada en la cual todo el personal está obligado a usar trajes de presión positiva de una sola pieza.

Apéndice D-II-D-2-m. Selección alternativa de equipo de contención. Las operaciones experimentales en las que se emplea un sistema de huésped-vector que aumenta en un grado el nivel de contención biológica especificado podrán llevarse a cabo en un establecimiento de NSB4 empleando el equipo de contención especificado para el nivel NSB3 de contención física. En el cuadro 1 se presentan combinaciones alternativas de medidas de contención.

Apéndice D-II-D-3.--Equipo de contención(*)

Apéndice D-II-D-3-a. Todas las operaciones llevadas a cabo dentro del establecimiento con agentes que tienen asignado el nivel 4 de seguridad biológica se llevarán a cabo en el gabinete de seguridad biológica de la clase III o en los gabinetes de seguridad biológica de la clase I ó II en conjunción con el uso por parte del personal de trajes de presión positiva de una sola pieza ventilados por medio de un sistema de sostén de vida.

(*) Referencia: Appendix G-III-Footnotes and References (NIH Guidelines) Fed.Regis.Vol.51 No.88, pp. 16977-78, 1986.

Apéndice D-II-D-4--Instalaciones de laboratorio

Apéndice D-II-D-4-a. El establecimiento de máximo nivel de contención consiste en un edificio independiente o en una zona claramente demarcada y aislada dentro de un edificio. El personal que entra y sale del establecimiento dispondrá de cuartos de vestir internos y externos separados por una ducha. Los materiales, suministros y equipo que no se traigan al establecimiento a través del cuarto de vestir pasarán a través de un autoclave, cámara de fumigación o cámara de aire ventilado de puertas dobles.

Apéndice D-II-D-4-b. Las paredes, pisos y cielos rasos del establecimiento estarán construidos de modo tal que formen un casco interno que facilite la fumigación y sea a prueba de animales e insectos. La superficie interna de este casco será resistente a los líquidos y sustancias químicas, facilitando así la limpieza y descontaminación del área. Todas las penetraciones en estas estructuras y superficies estarán selladas. Todos los desagues de los pisos contendrán bocas llenas de un desinfectante químico de eficacia demostrada contra el agente en cuestión y directamente conectadas al sistema de descontaminación de residuos líquidos. Las cañerías del alcantarillado y de la ventilación contendrán filtros HEPA.

Apéndice D-II-D-4-c. Los accesorios internos del establecimiento como artefactos de luz, tubos de ventilación y cañerías de agua, gas, etc. estarán dispuestos de modo de reducir al mínimo la superficie horizontal en la que tiende a depositarse el polvo.

Apéndice D-II-D-4-d. La superficie de la parte superior de las mesas de trabajo no tendrá junturas y será impermeable al agua y resistente a los ácidos, álcalis y solventes orgánicos y al calor moderado.

Apéndice D-II-D-4-e. Los muebles de laboratorio serán de construcción sencilla y sólida, y todo el espacio que quede entre las mesas de trabajo, gabinetes y equipo será accesible para poder limpiarlo.

Apéndice D-II-D-4-f. Cerca de la puerta de cada laboratorio del establecimiento habrá una pileta para lavarse las manos que se hará funcionar con el pie, el codo o automáticamente.

Apéndice D-II-D-4-g. Si hay un sistema aspirador central, no se usará en lugares que estén fuera del establecimiento. Se colocarán en la línea filtros HEPA lo más cerca posible de cada llave de entrada. Se instalarán los filtros para permitir la descontaminación y reemplazo allí mismo. Los demás servicios de líquidos y gases suministrados al establecimiento estarán protegidos por dispositivos que prevengan la contracorriente.

Apéndice D-II-D-4-h. De haber fuentes de agua se las hará funcionar con el pie y estarán situadas en los corredores del establecimiento, fuera del laboratorio. El abastecimiento de agua a la fuente no estará conectado al sistema de distribución protegido contra la contracorriente que abastece de agua a los locales donde están los laboratorios.

Apéndice D-II-D-4-i. Las puertas de acceso a los laboratorios se cerrarán solas y podrán cerrarse con llave.

Apéndice D-II-D-4-j. Todas las ventanas serán irrompibles.

Apéndice D-II-D-4-k. Se instalará un autoclave de puerta doble para descontaminar los materiales que salgan del establecimiento. La puerta del autoclave que se abre al exterior del establecimiento estará sellada a la pared exterior y automáticamente controlada de modo que la puerta exterior solo pueda abrirse después de completado el ciclo de "esterilización" del autoclave.

Apéndice D-II-D-4-l. Se dispondrá de un tanque de inmersión, cámara de fumigación o método equivalente de descontaminación de modo que los materiales y el equipo que no puedan descontaminarse en el autoclave puedan retirarse del establecimiento sin peligro.

Apéndice D-II-D-4-m. Los efluentes líquidos de las piletas, gabinetes de seguridad biológica, pisos y cámaras autoclaves de los laboratorios se descontaminarán sometiéndolos a un tratamiento térmico antes de sacarlos del local de contención máxima. El procedimiento empleado para la descontaminación térmica de los desechos líquidos se evalúa mecánica y biológicamente mediante un termómetro registrador y un microorganismo indicador que exhibe un patrón definido de susceptibilidad térmica. Si los desechos líquidos del cuarto de las duchas se descontaminan con desinfectantes químicos, la sustancia química empleada será de eficacia demostrada contra los microorganismos que se tratan de eliminar o los microorganismos indicadores.

Apéndice D-II-D-4-n. Se instalará un sistema de ventilación individual que suministre y extraiga aire. El sistema mantendrá las diferenciales de presión y la corriente direccional requeridos para asegurar la circulación hacia el interior desde las áreas fuera del establecimiento a las áreas de mayor peligro potencial dentro de éste. Se emplearán manómetros para percibir las diferencias de presión entre las áreas adyacentes mantenidas a diferentes niveles de presión. Si un sistema funciona defectuosamente, los manómetros harán sonar una alarma. El suministro y extracción de aire estará interconectado para asegurar la corriente de aire hacia el interior (cero) todo el tiempo.

Apéndice D-II-D-4-o. El aire extraído del local se filtrará a través de filtros HEPA y se despedirá al exterior de manera de dispersarlo fuera de los edificios ocupados y de las tomas de aire. Dentro del establecimiento, los filtros estarán tan cerca de los laboratorios como sea posible a fin de reducir la longitud de los conductos de aire potencialemtne contaminados. Las cámaras de los filtros estarán

diseñadas de modo de permitir la descontaminación in situ antes de la remoción de los filtros y para facilitar las pruebas de certificación después de reemplazarlos. Se instalarán filtros ordinarios y filtros HEPA para tratar el aire suministrado al establecimiento, a fin de aumentar la duración de los filtros de extracción HEPA y para proteger el sistema de suministro de aire si la presión del aire sufre desequilibrios en el laboratorio.

Apéndice D-II-D-4-p. El aire extraído y tratado de los gabinetes de seguridad de la clase I y II puede liberarse en el ambiente del local del laboratorio o en el exterior a través del sistema de extracción de aire del establecimiento. Si el aire extraído de los gabinetes de seguridad biológica de las clases I ó II se expele dentro de los laboratorios, los gabinetes se someten a pruebas y se certifican cada seis meses. El aire extraído de los gabinetes de seguridad de la clase III se expele sin volver a circularlo a través de dos juegos seriados de filtros HEPA a través del sistema de extracción de aire del establecimiento. Si el aire extraído de cualquiera de estos gabinetes y sometido a tratamiento se expele al exterior a través del sistema extractor del establecimiento, se conectará a este sistema de manera (v.g., conexión de unidades en manguito) que impida cualquier interferencia con el equilibrio del aire de los gabinetes o el sistema de extracción de aire del establecimiento.

Apéndice D-II-D-4-q. El establecimiento podrá estar dotado de un área especialmente destinada a los trajes de presión positiva. El personal que entra aquí lleva puesto un traje de presión positiva de una sola pieza ventilado por un sistema de sostén de vida. Este sistema incluye alarmas y tanques de aire para ayudar con la respiración. El ingreso a este cuarto es a través de una cámara de aire dotada de puertas de cierre hermético. Se instalará una ducha con sustancias químicas para descontaminar la superficie del traje antes de que el empleado deje el cuarto. El aire extraído de este lugar se filtra con dos juegos de filtros HEPA instalados en serie. Se instalará una unidad duplicada de filtración, ventilador extractor y una fuente de poder de emergencia de

activación automática. La presión del aire dentro del área de los trajes es más baja que en cualquiera de las áreas adyacentes. Se instalarán sistemas de iluminación y de comunicación de emergencia. Todas las penetraciones en el casco interno del área de los trajes estarán selladas. Se instalará un autoclave de puertas dobles paa descontaminar los materiales de desecho que deben retirarse del área de los trajes.

Apéndice D-III--Equipo de Contención (Gabinetes)

Los gabinetes de seguridad biológica se clasifican en Clase I, Clase II y Clase III:

Clase I:

Es un gabinete ventilado para protección personal que tiene un flujo de aire hacia el interior. La salida del aire de este gabinete pasa a través de un filtro de alta eficiencia (HEPA). Este gabinete puede ser utilizado de tres modos diferentes: 1) con el frente totalmente abierto, 2) con un panel instalado en el frente del mismo (con cuatro aberturas de 20 cm), y 3) con un panel que cierra todo el frente equipado con guantes de goma del largo de un brazo.

La velocidad de fase de la corriente de aire hacia el interior a través de un frente totalmente abierto es de 25 mts. por minuto o mayor.

Clase II:

El gabinete es ventilado para la protección del operador y del producto teniendo un frente abierto con una corriente hacia el interior para la protección de la persona y una masa de aire que pasa a través de un filtro particulado de alta eficiencia (HEPA) con un flujo que recircula para protejer al producto. La salida del aire pasa por otro filtro HEPA del mismo tipo. La velocidad de fase del aire hacia el interior con el frente totalmente abierto es de 25 mts. por minuto o mayor.

Clase III:

Es un gabinete con un frente cerrado a prueba de pérdida de gases que provee el nivel más alto de protección para el operador de

todos los gabinetes existentes. El interior del gabinete está protegido de contaminantes externos. El gabinete tiene guantes de goma del largo de un brazo y son operados bajo una presión negativa de por lo menos 0.5 pulgadas de agua establecida por un indicador de nivel. Todo el suministro de aire pasa a través de los filtros particulados de alta eficiencia HEPA. La salida de aire pasa a través de dos filtros particulados de alta eficiencia HEPA o de un filtro particulado de alta eficiencia y un incinerador, antes de ser liberado al ambiente externo.

Apéndice D-IV--Niveles de Bioseguridad

Los niveles de bioseguridad se clasifican en Niveles 1, 2, y 3:

Nivel de Bioseguridad 1:

Es apropiado para el trabajo con agentes de mínimo o ningún riesgo potencial para el personal de laboratorio y el medio ambiente. El laboratorio no está aislado del resto de las instalaciones. El trabajo se conduce normalmente sobre mesadas abiertas. No se necesita equipo especial de contención. El personal de laboratorio tiene adiestramiento específico en los procedimientos realizados en el laboratorio y son supervisados por un profesional con capacidad y experiencia general en microbiología o en una ciencia relacionada.

Nivel de Bioseguridad 2:

Es similar al nivel 1 y apropiado para el trabajo con agentes con un riesgo potencial moderado para el personal o el medio ambiente. Difiere del anterior en que: 1) el personal de laboratorio tiene adiestramiento específico en el manejo de los agentes patógenos y son dirijidos por científicos competentes; 2) el acceso al laboratorio está limitado durante el desarrollo del trabajo; y 3) ciertos procedimientos

durante los cuales se emiten aerosoles infecciosos se realizan en gabinetes de seguridad biológica u otro equipo de contención.

Nivel de Bioseguridad 3:

Es aplicable en instalaciones para trabajo clínico, de diagnóstico, de enseñanza, de investigación o de producción, en las cuales el trabajo se realiza con agentes indígenos o exóticos que pueden causar enfermedades serias o potencialmente letales como consecuencia de exposición a los mismos por inhalación. El personal de laboratorio tiene adiestramiento específico en el manejo de agentes patogénicos o potencialmente letales y son supervisados por científicos competentes que tienen experiencia en el trabajo con estos agentes. Todos los procedimientos que comprendan la manipulación de material infeccioso son conducidos en gabinetes de seguridad biológica u otros equipos de contención física o por personal que utiliza vestimentas y equipos protectores. El laboratorio tiene diseño e instalaciones apropiadas. No obstante, es reconocido que muchas de las instalaciones existentes pueden no tener todos los requisitos de seguridad recomendados por el nivel de bioseguridad 3 (Ej. zonas de acceso, entradas selladas, flujo laminar direccional, etc.) En estas circunstancias un nivel de seguridad aceptable se puede lograr para operaciones de rutina o repetitivas (Ej. procedimientos de diagnóstico que comprendan propagación del agente para su identificación, tipificación y pruebas de susceptibilidad) en laboratorios donde las instalaciones cumplen con las recomendaciones del nivel de seguridad 2 siempre y cuando las recomendaciones "Prácticas microbiológicas estándares", "Prácticas especiales", y "Equipos de contención" para el nivel de bioseguridad 3 sean seguidas rigurosamente. La decisión de realizar esta modificación de las recomendaciones del nivel de bioseguridad 3 deben ser realizadas solo por el director del laboratorio.

APENDICE E - CONTENCION BIOLOGICA

Apéndice E-I: Niveles de contención biológica

En relación a la contención biológica, el vector (plásmido, organela, o virus) para la recombinación del ADN y el huésped (bacterias, plantas o células animales) en el cual el vector es propagado en el laboratorio serán considerados en conjunto. Cualquier combinación de vector y huésped para los cuales sea necesario proveer contención biológica, dicha contención debe ser elegida y construída de forma tal que los siguientes tipos de "escape" sean minimizados: (i) supervivencia del vector en el huésped fuera del laboratorio, y (ii) transmisión del vector desde el huésped de propagación de laboratorio a otros huéspedes.

Los siguientes niveles de contención biológica (HV o sistema huésped-vector) para procariotes serán establecidos y los criterios específicos dependerán de los organismos utilizados:

Apéndice E-I-A. Sistema HV1

Un sistema vector huésped que provee un nivel moderado de contención.

Apéndice E-I-B. Sistema HV2

Estos son sistemas vector-huésped que muestran un alto nivel de contención biológica debidamente demostrado por datos provenientes de pruebas adecuadas realizadas en el laboratorio.

El escape de ADN recombinante ya sea por vía de supervivencia de los organismos o por vía de transmisión de ADN recombinante a otros organismos debe ser menor que $1/10^8$ bajo condiciones especificadas.

Apéndice E-II. Certificación de sistemas vector-huésped.

Apéndice E-II-A: Datos a ser presentados para certificación.

Apéndice E-II-A-1: Sistemas HVI que no sean E.coli K-12.

Los siguientes tipos de datos deben ser remitidos para consideración, modificados según sea apropiado para cada sistema bajo consideración: (i) una descripción del vector y el organismo; habitat natural de la cepa y requerimientos para su crecimiento; sus propiedades fisiológicas, particularmente aquellas relacionadas a su reproducción y supervivencia y a los mecanismos mediante los cuales intercambia información genética; el espectro de organismos con los cuales este organismo normalmente intercambia información genética y que tipo de información es intercambiada; y cualquier información relevante sobre su patogenicidad o toxicidad; (ii) una descripción de la historia particular de las cepas y vectores que se van a utilizar, incluyendo datos en cualquier mutación que hace a este organismo menos capaz de sobrevivir o transmitir información genética; y (iii) una descripción general del espectro de experimentos contemplados con énfasis en la necesidad de desarrollar un sistema HV1.

Apéndice I-II-A-2: Sistemas HV2

En general se requieren los siguientes tipos de datos:
(i) descripción de las etapas de la construcción genética con indicación de fuente, propiedades, y forma en que se introducen rasgos genéticos; (ii) datos cuantitativos sobre la estabilidad de los rasgos genéticos que contribuyen a la contención del sistema; (iii) datos sobre la supervivencia del sistema vector-huésped bajo condiciones de laboratorio no permisivas designadas a representar el medio natural relevante; (iv) datos sobre la transmisibilidad del vector y/o fragmento ADN clonado bajo condiciones permisivas y no permisivas; (v) datos sobre todas las otras

propiedades del sistema que afectan la contención y utilidad, incluyendo moleculares, y facilitación del aislamiento de ADN y de la transfección o transformación; y (vi) en algunos casos se puede requerir del investigador la remisión de datos sobre la supervivencia y transmisibilidad del vector en experimentos en los cuales el vector-huésped sea administrado a animales de laboratorio o seres humanos. Estos datos sobre situaciones experimentales in vivo pueden ser requeridos para confirmar la validez de la predicción de la supervivencia in vivo sobre la base de experimentos in vitro.

CUADRO 1. POSIBLES COMBINACIONES DISTINTAS DE MEDIDAS DE CONTENCION FISICA Y BIOLOGICA

CLASIFICACION DE LA CONTENCION FISICA Y BIOLOGICA	DISTINTAS ALTERNATIVAS DE CONTENCION FISICA			DISTINTAS ALTERNATIVAS DE CONTENCION BIOLOGICA
	INSTALACIONES DE LABORATORIO	METODOS DE LABORATORIO	EQUIPO DE CONTENCION	
NSB3/HV2.....	NSB3	NSB3	NSB3	HV2
	NSB3	NSB3	NSB4	HV1
NSB3/HV1.....	NSB3	NSB3	NSB3	HV1
	NSB3	NSB3	NSB2	HV2
NSB4/HV1.....	NSB4	NSB4	NSB4	HV1
	NSB4	NSB4	NSB3	HV2

VII. INTRODUCCION DE ORGANISMOS Y PRODUCTOS MODIFICADOS O PRODUCIDOS A TRAVES DE TECNICAS DE INGENIERIA GENETICA LOS CUALES SON O DAN MOTIVO PARA CREER QUE SON PLAGAS VEGETALES

VII.A DEFINICIONES

Los términos que se usan en forma singular en esta parte se interpretarán en plural y viceversa, según se requiere en cada caso. Los términos siguientes, cuando se usen en esta parte, se interpretarán, respectivamente, con el significado siguiente:

VII.A.1 Administrador

El Administrador o Jefe del Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal del Ministerio o Secretaría de Agricultura del respectivo país, o cualquier otro oficial o empleado del Ministerio en quien se haya delegado o se delegue en adelante la autoridad para actuar en su lugar.

VII.A.2 Organismo Donante

Organismo del cual se obtiene el material genético para su transferencia al organismo receptor.

VII.A.3 Medio Ambiente

Toda la tierra, el aire y el agua, y todos los organismos que viven en asociación con la tierra, el aire y el agua.

VII.A.4 Ingeniería Genética

La modificación genética de los organismos mediante la aplicación de técnicas del ADN recombinante.

VII.A.5 Inspector

Funcionario designado del Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal del Ministerio o Secretaría de Agricultura u otra persona autorizada por el Administrador o Jefe del Servicio de conformidad con la ley para poner en vigor las disposiciones citadas en esta parte.

VII.A.6 Introducir o Introducción

Introducir o mover a través del país, liberar en el medio ambiente, mover entre países o cualquier tentativa en ese sentido.

VII.A.7 Mover (movimiento)

Despachar, ofrecer para su despacho, ofrecer para introducir, importar, recibir para su transporte, llevar o transportar o mover de otra manera, o permitir que se introduzca o mueva a través o dentro del país.

VII.A.8 Organismo

Toda forma activa, infecciosa o en estado latente o viviente de una entidad caracterizada como viviente, inclusive los animales vertebrados o invertebrados, plantas, bacterias, hongos, micoplasmas, organismos parecidos a los micoplasmas, así como entidades tales como viroides, virus o cualquier entidad caracterizada como viviente que tenga relación con las formas precitadas.

VII.A.9 Permiso

Permiso emitido por escrito por el Administrador o Jefe del Servicio para la introducción de un artículo sujeto a reglamentación en

las condiciones determinadas por el Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal para que no se presente el riesgo de introducir una plaga vegetal.

VII.A.10 Persona

Todo individuo, consorcio, corporación, compañía, sociedad, asociación u otro grupo organizado.

VII.A.11 Planta

Toda forma o estadio viviente del reino vegetal(*), e inclusive pero no únicamente las algas eucarióticas, musgos, licopodios, helechos, angiospermas, gimnospermas y líquenes (que contienen algas), cualquier parte de allí derivada (v.g., polen, semillas, células, tubérculos, tallos) y todos los componentes de esas células (v.g., plásmidos, ribosomas, etc.).

VII.A.12 Plaga Vegetal

Todo estadio viviente (incluidas las formas activas y latentes) de los insectos, ácaros, nematodos, babosas, caracoles, protozoarios u otros animales invertebrados, bacterias, hongos, otras plantas parásitas o partes reproductivas derivadas; virus, o cualquier organismo similar a

---

(*) El esquema taxonómico para el reino vegetal se encuentra en "Synopsis and Classification of Living Organisms", de S.P. Parker, McGraw Hill (1984)

los precedentes o relacionados con cualquiera de ellos, o toda sustancia o agente infeccioso que pueda directa o indirectamente lesionar o causar enfermedad o daño en o a las plantas o partes derivadas de ellas o a cualquier producto vegetal elaborado, fabricado, etc.

VII.A.13 Protección y Cuarentena Vegetal

La unidad orgánica del Ministerio o Secretaría de Agricultura de un país, en la que se delega la responsabilidad de hacer cumplir las disposiciones de la Ley de Cuarentena Vegetal, la Ley de Sanidad Vegetal y legislación conexa y los reglamentos sobre cuarentena promulgados en virtud de dicha legislación

VII.A.14 Producto

Todo lo fabricado por un organismo, o que se haya obtenido o derivado de un organismo vivo o muerto.

VII.A.15 Organismo Receptor

El organismo que recibe material genético de un organismo donante.

VII.A.16 Artículo Sujeto a Reglamentación

Todo organismo que se haya modificado o producido mediante técnicas de ingeniería genética, si el organismo donante, el organismo receptor o el vector o agente vectorial pertenece a cualquiera de los géneros o grupos taxonómicos designados en la sección VII.B de este capítulo y responde a la definición de plaga vegetal, o se trata de un organismo no clasificado o de un organismo cuya clasificación se desconoce, o cualquier producto modificado o producido mediante técnicas de ingeniería genética que según el Administrador o Jefe del Servicio

constituye o da motivo para creer que se trata de una plaga vegetal. Quedan excluidos los microorganismos receptores que no son plagas vegetales y que se han producido por el agregado de material genético de un organismo donante en el que el material está bien caracterizado y contiene solo regiones reguladoras no codificadoras.

VII.A.17 Liberación en el Medio Ambiente

El uso de un artículo sujeto a reglamentación fuera de los límites del confinamiento físico del laboratorio, invernadero cerrado o fermentador, u otra estructura de contención.

VII.A.18 Persona Responsable

La persona que lleva y mantendrá el control de la introducción del artículo sujeto a reglamentación y que velará por el cumplimiento de todas las condiciones indicadas en el permiso y los requerimientos establecidos en esta parte.

VII.A.19 Ministro o Secretario

El Ministro o Secretario de Agricultura, o cualquier otro funcionario o empleado del Ministerio o Secretaría de Agricultura en quien se haya delegado o pueda luego delegarse autoridad para actuar en su lugar.

VII.A.20 Vector o agente vectorial

Los organismos u objetos empleados para transferir material genético del organismo donante al organismo receptor.

Está bien caracterizado y contienen solo regiones regulatorias no codificadoras (v.g., regiones de operadores, promotores, orígenes de reduplicación, terminadores, y de fijación de ribosomas). El material genético añadido a un microorganismo en el cual puede documentarse lo siguiente acerca de dicho material genético: a) la secuencia exacta de la base de nucleótidos de la región regulatoria y cualquier nucleótido lateral insertado; b) la región regulatoria y cualquier nucleótido lateral insertado que no contenga el código genético para proteínas o péptidos, y c) la región regulatoria controla únicamente la actividad de otras secuencias que contienen el código genético para las moléculas de proteína o péptido, o actúan como sitio de reconocimiento para la iniciación de la síntesis de ácido nucleico o de proteína.

VII.B GRUPOS DE ORGANISMOS QUE SON O CONTIENEN PLAGAS VEGETALES

Los organismos que son o contienen plagas vegetales se incluyen en el grupo taxonómico o grupo de organismos que figuran en la lista siguiente. Dentro de cualquier serie taxonómica incluida en la lista, la unidad de clasificación más baja que allí figura es el grupo taxonómico que puede contener organismos sujetos a reglamentación. Los organismos pertenecientes a todos los grupos taxonómicos más bajos contenidos dentro del grupo enumerado se incluyen como organismos que pueden ser o contener plagas vegetales, y están sujetos a reglamentación si responden a la definición de plaga vegetal especificada en la sección VII.A.12(*).

Todo organismo modificado mediante técnicas de ingeniería genética compuesto de secuencias, organelas, plásmidos, partes, copias o análogos de ADN o ARN, perteneciente o proveniente de cualquiera de los grupos de organismos enumerados a continuación se considerará artículo sujeto a reglamentación si además responde a la definición de plaga vegetal especificada en VII.A.12.

(*) Todo organismo que pertenezca a un grupo taxonómico contenido en listas de géneros o de grupos taxonómicos solo se considerará plaga vegetal si ese organismo "puede directa o indirectamente, lesionar o causar enfermedad o daño en cualquier planta o parte derivada de ella, o en cualquier producto vegetal elaborado, fabricado y demás". Por lo tanto, una especie determinada que no figure en una lista, pero que se halle dentro de una lista de géneros se considerará plaga vegetal a los fines señalados en esta sección si la literatura científica se refiere al organismo como causa de lesión, enfermedad o daño directo o indirecto de cualquier planta, partes o productos de plantas.

GRUPO

Viroides

Superreino Prokaryotae

Reino Virus

Todos los pertenecientes a grupos que contienen virus de plantas y todos los demás virus de plantas e insectos.

Reino Monera

Divisón bacterias

Familia Pseudomonadaceae

Género Pseudomonas
Género Xanthomonas

Familia Rhizobiaceae

Género Rhizobium
Género Bradyrhizobium
Género Agrobacterium
Género Phyllobacterium

Familia Enterobacteriaceae

Género Erwinia

Familia Streptomycetaceae

Género Stretomyces

Familia Actinomycetaceae

Género Actinomyces

Grupo Corineforme

Género Clavibacter
Género Arthrobacter
Género Curtobacterium
Género Corynebacteria

Bacterias gramnegativas de floema limitada relacionadas con enfermedades de las plantas

Bacterias gramnegativas de xilema limitada relacionadas con enfermedades de las plantas

Y todas las demás bacterias relacionadas con enfermedades de las plantas e insectos.

Rickettsiaceae

Organismos parecidos a rickettsias relacionados con enfermedades de los insectos

Clase Mollicutes

Orden Mycoplasmatales

Familia Spiroplasmataceae

Género Spiroplasma

Organismos parecidos a micoplasma relacionados con enfermedades de las plantas

Organismos parecidos amicoplasmas relacionados con enfermedades de los insectos

Superreino Eukaryotae

Reino Plantae

Subreino Thallobionta

División Chlorophyta

Género Cephaleuros
Género Rhodochytrium
Género Phyllosiphon

División Myxomycota

Clase Plasmodiophoromycetes

División Eumycota

Clase Chytridiomycetes

Orden Chytridiales

Clase Oomycetes

Orden Lagenidiales

Familia Lagenidiaceae

Familia Olpidiopsidaceae

Orden Peronosporales

Familia Albuginaceae

Familia Peronosporaceae

Familia Pythiaceae

Orden Saprolegniales

Familia Saprolegniaceae

Familia Leptolegniellaceae

Calse Zygomycetes

Orden Mucorales

Familia Choanephoraceae

Familia Mucoraceae

Familia Entomophthoraceae

Clase Hemiascomycetes

Familia Protomycetaceae

Familia Taphrinaceae

Clase Loculoascomycetes

Orden Myriangiales

Familia Elsinoeaceae

Familia Myriangiaceae

Orden Asterinales

Orden Dothideales

Orden Chaetothyriales

Orden Hysteriales

Familia Parmulariaceae

Familia Phillipsiellaceae

Familia Hysteriaceae

Orden Pleosporales

Orden Melanommatales

Clase Plectomycetes

Orden Eurotiales

Familia Ophiostomataceae

Orden Ascophaerales

Clase Pyrenomycetes

Orden Erysiphales

Orden Meliolales

Orden Xylariales

Orden Diaporthales

Orden Hypocreales

Orden Clavicipitales

Clase Discomycetes

Orden Phacidiales

Orden Helotiales

Familia Ascocorticiceae

Familia Hemiphacidiaceae

Familia Dermataceae

Familia Sclerotiniaceae

Orden Cytarriales

Orden Medeolariales

Orden Pezziales

Familia Sarcosomataceae

Familia Sarcocyphaceae

Clase Teliomycetes

Clase Phragmobasidiomycetes

Familia Auriculariaceae

Familia Ceratobasidiaceae

Clase Hymenomycetes

Orden Exobasidiales

Orden Agaricales

Familia Corticiaceae

Familia Ymenochaetaceae

Familia Echinodontiaceae

Familia Fistulinaceae

Familia Clavariaceae

Familia Polyporaceae

Familia Tricholomataceae

Clase Hyphomycetes

Clase Coelomycetes

Y todos los demás hongos relacionados con enfermedades de las plantas o insectos

Subreino Embryobionta

División Magnoliophyta

Familia Balanophoraceae--especie parásita

Familia Cuscutaceae--especie parásita

Familia Hydnoraceae--especie parásita

Familia Krameriaceae--especie parásita

Familia Lauraceae--especie parásita

Género Cassytha

Familia Lennoaceae--especie parásita

Familia Loranthaceae--especie parásita

Familia Myzodendraceae--especie parásita

Familia Olacaceae--especie parásita

Familia Oroganchaceae--especie parásita

Familia Rafflesiaceae-especie parásita

Familia Santalaceae--especie parásita

Familia Scrophulariaceae--especie parásita

Género Alectra
Género Barsia
Género Buchnera
Género Buttonia
Género Castilleja
Género Centranthera
Género Cordylanthus
Género Dasistoma
Género Euphrasis

Género Gerardia
Género Harveya
Género Hyobanche
Género Lathraea
Género Melampyrum
Género Melasma
Género Orthantha
Género Orthocarpus
Género Pedicularis
Género Rhamphicarpa
Género Rhinanthus
Género Schwalbea
Género Seymeria
Género Siphonostegia
Género Sopubia
Género Striga
Género Tozzia

Familia Viscacese--especia parásita

Reino Animalia

Subreino Protozoa

Género Phytomonas

Y todos los protozoarios relacionados con enfermedades de los insectos

Subreino Eumetazoa

Filum Nemata

Clase Secernentea

Orden Tylenchida

Familia Anguinidae

Familia Belonolaimidae

Familia Caloosiidae

Familia Criconematidae

Familia Dolichodoridae

Familia Fergusobiidae

Familia Hemicycliophoridae

Familia Heteroderidae

Familia Hoplolaimidae

Familia Meloidogynidae

Familia Nacobbidae

Familia Neotylenchidae

Familia Nothotylenchidae

Familia Paratylenchidae

Familia Pratylenchidae

Familia Tylenchidae

Familia Tylenchulidae

Orden Aphelenchida

Familia Aphelenchoididae

Clase Adenophorea

Orden Dorylaimida

Familia Longidoridae

Familia Trichodoridae

Filum Mollusca

Clase Gastropoda

Subclase Pulmonata

Orden Basommatophora

Superfamilia Planorbacea

Orden Stylommatophora

Subfamilia Strophocheilacea

Familia Succineidae

Superfamilia Achatinacae
Superfamilia Arionacae
Superfamilia Limacacea
Superfamilia Helicacea

Orden Systellommatophora

Superfamilia Veronicellacea

Filum Arthropoda

Clase Arachnida

Orden Parasitiformes

Suborden Mesostigmata
Superfamilia Ascoidea
Superfamilia Dermanyssoidea

Orden Acariformes

Suborden Prostigmata
Superfamilia Eriophyoidea
Superfamilia Tetranychoidea
Superfamilia Eupodoidea
Superfamilia Tydeoidea
Superfamilia Erythraenoidea
Superfamilia Trombidioidea
Superfamilia Hydryphantoidea
Superfamilia Tarsonemoidea
Superfamilia Pyemotoidea

Suborden Astigmata

Superfamilia Hemisarcoptoidea
Superfamilia Acaroidea

Clase Diplopoda

Orden Polydesmida

Clase Insecta

Orden Collembola

Familia Sminthoridae

Orden Isoptera

Orden Thysanoptera

Orden Orthoptera

Familia Acrididae

Familia Gryllidae

Familia Gryllacrididae

Familia Gryllotalpidae

Familia Phasmatidae

Familia Ronaleidae

Familia Tettigoniidae

Gmilia Tetrigidae

Orden Hemiptera

Familia Thaumastocoridae

Familia Aradidae

Superfamilia Piesmatoidea
Superfamilia Lygaeoidea
Superfamilia Idiostoloidea
Superfamilia Coreoidea
Superfamilia Pentatomoidea
Superfamilia Pyrrhocoroidea
Superfamilia Tingoidea
Superfamilia Miroidea

Orden Homoptera

Orden Coleoptera

Familia Anobiidae

Familia Apionidae

Familia Anthribidae

Familia Bostrichidae

Familia Brentidae

Familia Bruchidae

Familia Buprestidae

Familia Byturidae

Familia Cantharidae

Familia Carebidae

Familia Cerambycidae

Familia Chrysomelidae

Familia Coccinellidae

Subfamilia Epilachninae

Familia Curculionidae

Familia Dermestidae

Familia Elateridae

Familia Hydrophilidae

Género Helophorus

Familia Lyctidae

Familia Meloidae

Familia Mordellidae

Familia Platypodidae

Familia Scarabaeidae

Subfamilia Melolonthinae
Subfamilia Rutelinae
Subfamilia Cetoniinae
Subfamilia Dynastinae

Familia Scolytidae

Familia Selbytidae

Familia Tenebrionidae

Orden Lepideoptera

Orden Díptera

Familia Agromyzidae

Familia Anthomyiidae

Familia Cecidomyiidae

Familia Chloropidae

Familia Ephydridae

Familia Lonchaeidae

Familia Muscidae

Género Atherigona

Familia Otitidae

Género Euxeta

Familia Syrphidae

Familia Tephritidae

Familia Tipulidae

Orden Hymenoptera

Familia Apidae

Familia Caphidae

Familia Chalcidae

Familia Cynipidae

Familia Eurytomidae

Familia Formicidae

Familia Psilidae

Familia Siricidae

Familia Tenthredinidae

Familia Torymidae

Familia Xylocopidae

Organismos no clasificados y organismos cuya clasificación se desconoce.

VII.C PERMISOS PARA LA INTRODUCCION DE UN ARTICULO SUJETO A REGLAMENTACION

VII.C.1 Solicitud de Permiso. Dos ejemplares de una solicitud por escrito de permiso para introducir un artículo sujeto a reglamentación serán remitidos por la persona responsable en un formulario de solicitud obtenido del Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal del Ministerio o Secretaría de Agricultura (en algunos países serán las Unidades o Programas de Biotecnología que operan a nivel superior de los Ministerios o Secretarías de Agricultura). Si se considera que varias porciones de la solicitud contienen secretos industriales o "información comercial confidencial" (ICC), se escribirá en cada una de las páginas "Contiene ICC". Además, las porciones de la solicitud que se consideren ICC se designarán de esta manera. En el segundo ejemplar se suprimirá toda la ICC y se escribirá "ICC suprimida" en todas las páginas de la solicitud donde se suprimió esa información. Si la solicitud no contiene ICC, se escribirá en la primera página "No contiene ICC"

VII.C.2 Permiso de liberación en el medio ambiente. Se remitirá una solicitud de liberación en el medio ambiente de un artículo sujeto a reglamentación por lo menos 120 días antes de la fecha de liberación propuesta. Dentro de los 30 días de recibida la solicitud el Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal completará el examen inicial. Si la solicitud está completa, el individuo responsable recibirá notificación de la fecha de recibo de la solicitud a fin de avisar al solicitante

cuándo ha comenzado el período de examen de 120 días(*). Si la solicitud no está completa, se avisará al individuo responsable qué información adicional debe remitir. Al recibo de esta información adicional, el Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal comenzará el período de examen de 120 días, si es que la información remitida es adecuada. Cuando se determine que la solicitud está completa, el Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal remitirá al servicio de agricultura, de la región político-administrativa donde se proyecta efectuar la liberación, un ejemplar del examen inicial y un ejemplar de la solicitud que diga "ICC suprimida", o "No contiene ICC" para notificación y examen de las autoridades. La solicitud deberá contener la siguiente información:

VII.C.2.1 Nombre, título, dirección, número de teléfono, firma de la persona responsable y tipo de permiso solicitado (para importación, movimiento dentro del país o liberación en el medio ambiente);

VII.C.2.2 Todos los nombres científicos, comunes y comerciales, y todas las designaciones necesarias para identificar: el o los organismos donantes, el o los vectores o agentes vectoriales; el constituyente de cada artículo sujeto a reglamentación que es un producto, y el artículo sujeto a reglamentación;

VII.C.2.3 Los nombres, direcciones y números de teléfono de las personas que elaboraron o suministraron el artículo sujeto a reglamentación;

(*) El período de examen de 120 días se extendería si fuera necesario preparar una declaración de la repercusión ambiental además de una evaluación ambiental.

VII.C.2.4 Una descripción de los medios para mover el artículo (v.g., el correo, compañía común de transporte, equipaje o llevado personalmente (y por quién));

VII.C.2.5 Una descripción de la expresión prevista o real del material genético modificado en el artículo sujeto a reglamentación y cómo difiere la expresión de la del organismo madre no modificado (v.g., características morfológicas o estructurales, actividades y procesos fisiológicos, número de copias del material genético insertado y condiciones físicas de dicho material dentro del organismo receptor (integrado o extracromosómico), productos y secreciones, características de la proliferación);

VII.C.2.6 Una descripción detallada de la biología molecular del sistema (v.g., donante-receptor-vector) que se emplea o se empleará para producir el artículo sujeto a reglamentación;

VII.C.2.7 País y localidad donde se tomaron, elaboraron y produjeron el organismo donante, el organismo receptor, el vector o agente vectorial y el artículo sujeto a reglamentación;

VII.C.2.8 Una descripción detallada de la razón para introducir el artículo sujeto a reglamentación, e inclusive una descripción detallada del diseño experimental o de producción propuesto.

VII.C.2.9 La cantidad del artículo sujeto a reglamentación que se ha de introducir y la programación y número de introducciones propuestas;

VII.C.2.10 Una descripción detallada de los procesos, procedimientos y salvaguardas que se han empleado o se emplearán en el país de origen y en el país receptor para prevenir la contaminación, liberación y difusión en la producción de: el organismo donante; el organismo receptor; el vector

o agente vectorial; el constituyente de cada artículo sujeto a reglamentación que es un producto, y el artículo sujeto a reglamentación.

VII.C.2.11 Una descripción detallada del lugar deseado de destino (con inclusión de los lugares finales e intermedios de destino), usos y distribución del artículo sujeto a reglamentación (v.g., invernaderos, laboratorio o localización de la cámara de proliferación; localización del ensayo sobre el terreno; lugar del proyecto piloto; lugar de producción, propagación y fabricación; localización propuesta para la venta y distribución);

VII.C.2.12 Una descripción detallada de los procedimientos, procesos y salvaguardas propuestos que se emplearán para prevenir el escape y difusión del artículo sujeto a reglamentación en cada uno de los lugares de destino propuestos.

VII.C.2.13 Una descripción detallada de todo el material biológico (v.g., medio de cultivo o material huésped) que acompañe al artículo sujeto a reglamentación mientras se lo mueve, y

VII.C.2.14 Una descripción detallada del método propuesto para la disposición final del artículo sujeto a reglamentación.

VII.C.3 Permiso limitado de importación. La persona responsable que busque permiso para importar un artículo sujeto a reglamentación deberá tramitar la solicitud con anterioridad a cada envío de los artículos sujetos a reglamentación. La persona responsable que importe un artículo sujeto a reglamentación deberá mantener por un año los registros que demuestren que el artículo en cuestión llegó al lugar de destino previsto. La persona responsable que desee obtener un permiso limitado de importación deberá remitir en un formulario de solicitud del Servicio

de Protección y Cuarentena Vegetal los datos exigidos en la sección VII.C.2 (1), (2), (4), (6), (7), (9) y (11)-(14).

VII.C.4 Inspección de locales. Un inspector inspeccionará el local o establecimiento donde, conforme a un permiso, se propone liberar en el medio ambiente o admitir en su interior artículos sujetos a reglamentación después de su traslado dentro del país o de su importación.

VII.C.5 Condiciones requeridas para el permiso. La persona a la que se otorga un permiso y sus empleados o agentes cumplirán con las siguientes condiciones y cualquier otra condición suplementaria enumerada en el permiso que según opinión del Administrador o Jefe del Servicio es necesaria para prevenir la propagación y establecimiento de plagas vegetales:

VII.C.5.1 El artículo sujeto a reglamentación se mantendrá y eliminará (cuando sea necesario) de manera de prevenir la propagación y establecimiento de plagas vegetales;

VII.C.5.2 Todo el material de acondicionamiento, envases para el envío y cualquier otro material que acompañe al artículo sujeto a reglamentación se tratará o eliminará de manera de prevenir la propagación y establecimiento de plagas vegetales;

VII.C.5.3 El artículo sujeto a reglamentación se mantendrá separado de otros organismos, a excepción de lo específicamente admitido en el permiso;

VII.C.5.4 El artículo sujeto a reglamentación se mantendrá solo en los lugares y locales especificados en el permiso.

VII.C.5.5 Se permitirá el acceso de un inspector durante las horas normales de trabajo al lugar donde se halla el artículo sujeto a reglamentación y a todos los registros relativos a la introducción de tal artículo;

VII.C.5.6 El artículo sujeto a reglamentación se mantendrá en lo posible identificado por medio de una etiqueta con el nombre del artículo en cuestión y la fecha de importación;

VII.C.5.7 El artículo sujeto a reglamentación estará sujeto a la aplicación de las medidas que el Administrador o Jefe del Servicio determine que son necesarias para prevenir la liberación accidental o no autorizada del artículo en cuestión;

VII.C.5.8 El artículo sujeto a reglamentación estará sujeto a la aplicación de las medidas correctivas (incluida su eliminación) que en opinión del Administrador o Jefe del Servicio son necesarias para prevenir la propagación de plagas vegetales;

VII.C.5.9 La persona que haya obtenido un permiso remitirá al Servicio de Protección y Cuarentena Vegetal informes de control sobre las características del comportamiento del artículo sujeto a reglamentación, de acuerdo con los requisitos referentes a los informes de control que pueda especificar el permiso.

VIII. REQUISITOS GENERALES PARA NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS DE USO HUMANO

Un nuevo medicamento es, en términos generales, un medicamento generalmente no reconocido por los especialistas científicos competentes en cuanto a su seguridad y eficacia para el uso propuesto. Los nuevos medicamentos no pueden lanzarse al mercado a menos que se haya aprobado su seguridad y eficacia para los usos propuestos. Un requisito previo para la determinación de la seguridad y eficacia es la investigación clínica en sujetos humanos por especialistas idóneos. Los patrocinadores de las investigaciones de nuevos medicamentos o nuevos usos de medicamentos aprobados deberán presentar una solicitud a las autoridades de los Ministerios de Salud, para llevar a cabo investigaciones clínicas en sujetos humanos. La solicitud debe contener información que demuestre la inocuidad de los procedimientos para probar el medicamento en sujetos humanos, incluyendo la composición del medicamento, los datos relativos a la fabricación y los controles, los resultados de las pruebas en animales, la preparación y experiencia de los investigadores, y un plan de investigaciones clínicas. Se requiere además que se garantice el consentimiento informado y la protección de los derechos y la seguridad de los sujetos humanos en que se han de probar los medicamentos.

VIII.A Aprobación de Solicitud

Antes de que un nuevo medicamento pueda comercializarse, se requiere la aprobación de la solicitud del nuevo medicamento (SNM) por las autoridades de salud. La solicitud debe contener, entre otros datos, la siguiente información:

VIII.A.1 Una lista de los componentes del medicamento y una declaración de la composición del producto medicamentoso;

VIII.A.2 Una descripción de los procedimientos de fabricación y acondicionamiento y de los controles del producto medicamentoso;

VIII.A.3 Una descripción de los estudios no clínicos concernientes a la actuación farmacológica y los efectos toxicológicos del medicamento;

VIII.A.4 Una descripción y análisis de cada estudio clínico, y

VIII.A.5 Una descripción y análisis de cualquier otro dato o información relativo a la evaluación de la seguridad y eficacia del producto medicamentoso, incluida la experiencia de la venta comercial.

Cuando se haya obtenido la aprobación de una solicitud SNM y se desee comercializar el medicamento en condiciones distintas de las aprobadas en la SNM, se debe presentar una solicitud SNM suplementaria que contenga información clínica en apoyo de la seguridad y eficacia del medicamento para las indicaciones agregadas. Modificaciones importantes tales como el cambio de la fórmula, proceso de fabricación o método de prueba que difiera de las condiciones requeridas para su aprobación delineadas en la SNM, también pueden requerir pruebas clínicas adicionales.

Los productos biológicos deben también ser aprobados por las autoridades correspondientes de los Ministerios de Salud Pública. Un producto biológico es "cualquier virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, o productos análogos aplicables en la prevención, tratamiento o cura de enfermedades o lesiones del hombre". Los productos biológicos no aprobados están sujetos a las mismas reglamentaciones de los nuevos medicamentos en la etapa de la solicitud SNM. Con anterioridad a su comercialización se deben emitir autorizaciones por separado para la institución productora y para el producto biológico. La institución y el producto biológico deben satisfacer las normas

(incluidas las normas específicas de cada país para el producto en cuestión) destinadas a garantizar la seguridad, pureza, actividad y eficacia del producto. Para obtener la debida autorización, el establecimiento debe también pasar una inspección previa. Los productos autorizados estarán sujetos a los requisitos específicos exigidos por cada país para la puesta en circulación de los respectivos lotes.

Los fabricantes de nuevos medicamentos y productos biológicos deben operar de conformidad con los reglamentos correspondientes a los métodos correctos de fabricación actuales. Estos reglamentos requieren instalaciones fabriles adecuadamente equipadas, personal adecuadamente capacitado, control estricto del proceso de fabricación y examen apropiado del producto terminado. Los reglamentos sobre los métodos correctos de fabricación están destinados a proteger la integridad y pureza del producto.

En las evaluaciones y revisiones que hagan las autoridades de salud también deberán considerar las técnicas utilizadas por el patrocinador en el proceso de fabricación del producto; de manera de elaborar la información apropiada en la que se basaría la presentación de la solicitud SNM o la solicitud de autorización de un producto biológico. La aplicación, por ejemplo, de la tecnología del ADN recombinante para fabricar nuevos medicamentos o productos biológicos puede dar como resultado productos que difieren de los productos similares fabricados con métodos convencionales. La determinación de la extensión de las pruebas requeridas dependerá de la naturaleza del producto en cuestión. En algunos casos la estructura molecular del producto puede diferir de la estructura de la molécula activa, tal como se encuentra en la naturaleza. Así, por ejemplo, la primera hormona de crecimiento que se fabricó utilizando microorganismos recombinantes tiene un aminoácido extra, una metionina amino-terminal; se trata, por lo tanto, de un análogo de la hormona nativa. Tales diferencias podrían afectar la actividad de los medicamentos o la inmunogenicidad y podrían influir, por lo tanto, en la extensión de las pruebas requeridas.

Otra consideración que se tiene en cuenta en el examen de nuevos medicamentos o productos biológicos producidos por las técnicas recombinantes ADN, es el mantenimiento de controles de calidad adecuados en el proceso de fabricación. La producción, por ejemplo, de mutaciones en la secuencia del código genético del gen clonado durante la fermentación podría dar lugar a una subpoblación de moléculas de estructura primaria anómala y actividad alterada. Este es un posible problema inherente en la producción de polipéptidos con cualquier proceso de fermentación. Al igual que con los productos producidos con métodos convencionales, la garantía de que se emplean técnicas de elaboración y controles adecuados es importante en la fabricación de cualquier nuevo medicamento o producto biológico producido por la nueva biotecnología. En el examen de la producción de vacunas víricas humanas se tiene en cuenta habitualmente diversas consideraciones, como la pureza de los medios y el suero utilizado para cultivar el sustrato celular, la naturaleza del sustrato celular y la caracterización del virus. En el caso de la vacuna vírica viva, el producto final es biológicamente activo y está destinado a reduplicarse en el recipiente. Por lo tanto, la composición, concentración, subtipo, inmunogenicidad, reactividad e inocuidad de la preparación de la vacuna son consideraciones que se tienen en cuenta en el examen final, cualesquiera sean las técnicas empleadas en la "ingeniería genética" a que se somete el virus. Por otra parte, pueden surgir consideraciones especiales basadas en la tecnología específica empleada. Así, por ejemplo, en la vacuna contra la hepatitis B producida en levadura (mediante técnicas del ADN recombinante) habría que investigar la presencia de contaminantes de células de levadura, mientras que en una vacuna similar producida a partir del plasma de pacientes infectados habría que interesarse por otros contaminantes muy distintos.

Los ácidos nucléicos o virus utilizados en la terapéutica de genes humanos deberán estar sujetos a los mismos requisitos de los demás medicamentos biológicos.

A fin de proporcionar orientación a los actuales o probables fabricantes de medicamentos y productos biológicos, las autoridades deberían elaborar y distribuir una serie de documentos en los que se describan ciertos puntos que los fabricantes deberían considerar en la producción y pruebas de los productos. Estos documentos (similares a "Points to Consider" del FDA/USA) deberían comprender temas como: interferón, anticuerpos monoclonales, productos de la tecnología del ADN recombinante, y el uso de nuevos sustratos celulares.

IX. REQUISITOS GENERALES PARA LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS Y LOS MEDICAMENTOS PARA ANIMALES

Los aditivos alimentarios y los medicamentos para animales se hallan generalmente sujetos a los mismos requisitos obligatorios establecidos para los productos similares destinados al uso humano. Sin embargo, la autorización de los medicamentos, aditivos alimentarios y productos biológicos destinados a animales corresponde, por lo general, a los Servicios Veterinarios de los Ministerios o Secretarías de Agricultura.

Los medicamentos nuevos para animales y la Solicitud de Un Nuevo Medicamento para Animales (SNMA) deberán pasar por procedimientos parecidos a los exigidos para los medicamentos de uso humano, como ya se mencionó anteriormente. Generalmente, los reglamentos para una solicitud SNMA no requieren, sin embargo, la aprobación previa de las autoridades para realizar las investigaciones clínicas del medicamento, aunque se necesita autorización para el uso de los productos comestibles derivados de los animales productores de alimentos a los que se ha administrado el medicamento. Los datos deben corresponder específicamente a la especie

animal que ha de recibir el medicamento. Para obtener la aprobación del SNMA debe demostrarse que el producto es seguro y eficaz cuando se administra, de acuerdo con las instrucciones aprobadas que figuran en la etiqueta. Debe demostrarse además que estos medicamentos destinados a ser usados en animales productores de alimentos y administrados de acuerdo con las instrucciones que figuran en la etiqueta, no se acumulan formando residuos peligrosos en los tejidos comestibles del animal en el momento de la matanza. El fabricante debe presentar además métodos aceptables para medir la cantidad de residuos que el medicamento ha dejado en los tejidos comestibles. Por otra parte, los medicamentos para animales, e inclusive las premezclas destinadas a alimentos medicados deben fabricarse de conformidad con los reglamentos referentes a los métodos correctos de fabricación vigentes. Las sustancias distintas de los medicamentos empleadas en la alimentación de los animales obtenidas mediante la tecnología del ADN recombinante se consideran aditivos alimentarios y requerirán la aprobación de una petición por separado para aditivos alimentarios, aun cuando esté actualmente aprobada una sustancia similar como aditivo alimentario.

Aún existen dudas acerca de las exigencias de una solicitud original para los productos de la nueva biotecnología, aún cuando el producto en cuestión sea idéntico a un medicamento para animales aprobado para el mismo solicitante. En Estados Unidos el Centro de Medicina Veterinaria (CVM) de la FDA (Food and Drug Administration) ha determinado que, cuando la nueva sustancia creada por la biotecnología sea idéntica o prácticamente idéntica a una sustancia aprobada, obtenida mediante la tecnología convencional, solo se necesitará una solicitud suplementaria. Como es natural, en este caso el patrocinador del producto biotecnológico debe ser también el patrocinador del producto obtenido a través de métodos convencionales. Si, por otra parte, la nueva sustancia producida por la biotecnología es considerablemente diferente de la producida por medios convencionales, se necesitará una solicitud original.

Se ilustra esto con dos ejemplos, cada uno de los cuales se refiere a la adopción de la tecnología del ADN recombinante como otra forma de producir una sustancia actualmente sujeta a una solicitud SNMA. En el primer ejemplo, el medicamento permanece (o parece permanecer) inalterado por el nuevo método de producción. Esta desviación del procedimiento de fabricación normal requiere una solicitud suplementaria que debe ser aprobada antes de llevarse a la práctica. La información suplementaria involucrará datos sobre el método revisado de síntesis o fermentación para la nueva sustancia medicamentosa. Sin embargo, los datos referentes a la seguridad y eficacia presentados en la solicitud original, generalmente no se someterían a examen (para verificar si cumple con las normas estabecidas) ya que probablemente no hay un riesgo mayor de exposición humana al medicamento. Tal vez sea necesario pedir los datos para demostrar que el nuevo medicamento para los animales es en esencia biológicamente equivalente al medicamento cuya aprobación ya se ha otorgado.

En el segundo ejemplo, un nuevo método de fabricación altera la estructura molecular o la composición química del ingrediente activo. Dicha alteración de la identidad del nuevo medicamento para animales requerirá normalmente una nueva solcitud original y la subsiguiente aprobación oficial. Por lo común, una solicitud SNMA original requerirá estudios completos de seguridad y eficacia que satisfagan las normas establecidas.

La nueva solicitud podría considerarse como si fuera una solicitud suplementaria similar al primer ejemplo. Esta decisión dependería de los datos que demuestren que la nueva sustancia es suficientemente semejante en lo que concierne a su farmacología, toxicología, equivalencia biológica y metabolismo.

De modo que prescindiendo del tipo de solicitud requerida, no habrían requerimientos legales para la generación de nuevos datos sobre

la seguridad y eficacia de la sustancia si el solicitante tiene acceso a datos presentados con anterioridad, y no hay necesidad de ello desde el punto de vista científico.

X. REQUISITOS GENERALES PARA LOS DISPOSITIVOS MEDICOS

Los dispositivos médicos para uso humano se hallan generalmente incluidos en la reglamentación sanitaria concerniente, como equipo y ayudas médicas para diagnóstico y tratamiento. En general, un dispositivo es un producto para la atención de la salud que no logra ninguno de sus fines principales por acción química en o sobre el cuerpo o por ser metabolizado. Se consideran dispositivos los auxiliares para el diagnóstico como estuches de pruebas para el diagnóstico in vitro de las enfermedades.

En los Estados Unidos la ley establece tres clases de dispositivos: la clase I (controles generales), la clase II (patrones de actuación), y la clase III (aprobación previa a la comercialización). La clasificación de un dispositivo se determina por el nivel de control regulatorio requerido para garantizar razonablemente la seguridad y eficacia del dispostivo. Un dispositivo de clase I es aquel para el cual los "controles generales" autorizados por o bajo diversas secciones de la ley son suficientes para garantizar razonablemente su seguridad y eficacia. Un dispostivo de clase II es aquel para el cual los controles generales son insuficientes por sí solos para garantizar razonablemente su seguridad y eficacia, sobre el cual no existe información suficiente para establecer un patrón de actuación que garantice su seguridad y eficacia y para el cual es, por lo tanto, necesario establecer dicho patrón de actuación. Un dispositivo de clase III es aquel que no puede clasificarse en la clase I o la clase II y que se supone o se dice que sirve para sostener la vida humana o para ciertos usos de considerable importancia para prevenir trastornos de la salud humana, o que presenta

un riesgo potencial inmoderado de enfermedad o lesión. Se requiere la aprobación previa a la comercialización, obtenida de acuerdo con la ley, a fin de garantizar razonablemente la seguridad y eficacia de un dispositivo de clase III.

Antes de que el fabricante pueda introducir en el comercio cualquier dispositivo médico no introducido previamente, deberá presentar una notificación de precomercialización a las autoridades correspondientes. Se requiere esta notificación a fin de asegurarse de que los fabricantes no soslayen, con o sin intención, la clasificación automática en la clase III.

Un nuevo dispositivo, es decir uno que no es considerablemente equivalente a un dispositivo anterior, será incluido en la clase III y requerirá la aprobación de las autoridades, previa a su comercialización, a menos que las autoridades lo reclasifiquen en la clase I o en la clase II, generalmente en respuesta a una petición del fabricante. En el proceso de aprobación previa a la comercialización el fabricante debe establecer mediante pruebas científicas válidas que el dispositivo es seguro y eficaz para los fines propuestos. Estas pruebas consisten generalmente en los datos resultantes de las investigaciones clínicas realizadas.

En el caso de dispositivos que presenten considerable riesgo, el patrocinador debe presentar una solicitud a las autoridades pidiéndole que apruebe la realización de una investigación clínica. Cuando el fabricante crea que dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de su dispositivo, deberá presentar una solicitud de aprobación previa a la comercialización.

XI. REQUISITOS GENERALES PARA LOS ALIMENTOS

Generalmente en las leyes o reglamentos sanitarios de los países para la protección de alimentos, ninguna disposición prevista en los estatutos o reglamentos en particular se refiere explícitamente a los alimentos producidos con la nueva biotecnología del ADNr. Por lo tanto, cuando las autoridades enfrentan una cuestión concerniente a la reglamentación de alimentos producidos con esta nueva tecnología, deben aplicar las disposiciones previstas actualmente en los estatutos o las disposiciones reglamentarias pertinentes a la seguridad de estos alimentos producidos con tecnologías convencionales.

Normalmente, la ley establece, en parte, que un alimento está adulterado si lleva o contiene cualquier "sustancia agregada" venenosa o nociva que pueda hacerlo volver perjudicial para la salud. Los tribunales en la mayoría de los países han concordado con las autoridades de salud en la interpretación de la ley: de que cualquier sustancia que no sea un constituyente inherente de los alimentos puede regularse como "sustancia agregada". Además, si la cantidad del constituyente es superior a la que normalmente debía estar presente a causa de algún ajuste tecnológico del producto, esa cantidad en exceso también puede considerarse "sustancia agregada" dentro del significado de la ley. La ley se aplica a casi todas las sustancias nocivas que puedan estar presentes en los alimentos para consumo humano. Así, por ejemplo, si un alimento producido con la nueva biotecnología contiene una sustancia en un nivel más alto del acostumbrado, ese nivel "puede ser perjudicial para la salud" y las autoridades sanitarias deberán regular el producto. De modo similar, si un alimento producido con la nueva biotecnología contiene, como resultado del proceso de producción, sustancias perjudiciales o nocivas que de ordinario no están presentes, ese alimento podría estar en violación de la ley.

Las demás disposiciones reglamentarias que se aplican para determinar la inocuidad de los alimentos y los constituyentes de los alimentos, son las disposiciones sobre aditivos alimentarios normalmente incluídos en la ley. La definición de aditivo alimentario incluye tanto sustancias artificiales como naturales. Según la definición: por aditivo alimentario se entiende cualquier sustancia cuyo uso previsto da lugar o puede esperarse razonablemente que dé lugar a que se convierta en componente o afecte de otra manera las características de cualquier alimento (se incluyen las sustancias destinadas a la producción, fabricación, envasado, elaboración, preparación, tratamiento, acondicionamiento, transporte o mantenimiento de alimentos, así como toda fuente de radiación destinada a cualquiera de esos usos), si los especialistas competentes no reconocen generalmente que dicha sustancia es segura.

Si en general se reconoce que una sustancia es inocua para un determinado uso en un alimento, el producto no es un aditivo alimentario.

En los comentarios se cuestionó si la sustancia (incluidos los microbios) reconocidamente inocua puede perder esa condición solo porque se ha producido o modificado mediante la nueva biotecnología. La respuesta es afirmativa, si la sustancia (y sus contaminantes) se ha alterado de tal manera que los especialistas competentes no pueden ya reconocerla como inocua. En este caso la sustancia será un aditivo alimentario y corresponderá que se le apliquen las disposiciones correspondientes, la ley normalmente dispone que a fin de poder usarse lícitamente en los alimentos, un aditivo alimentario debe estar sujeto a un reglamento aprobado sobre aditivos alimentarios publicado al aprobarse una petición en la materia. Las autoridades de salud puede que no aprueben un aditivo alimentario mientras no se satisfagan ciertos criterios de evidencia básicos. El más importante de éstos es que el aditivo debe demostrar ser inocuo en las condiciones en que se han de

usar. Para esto es menester demostrar hasta un grado razonable de certeza que el aditivo no ha de afectar en forma adversa la salud de los consumidores.

En el futuro se prevé que en las técnicas de la nueva biotecnología empleadas en la producción de alimentos se recurrirá, en su mayor parte, al ADN recombinante y el aislamiento de microbios. Se recomienda aplicar ciertos principios generales que deben observarse para determinar la inocuidad de los alimentos producidos con tales técnicas.

Cuando se proceda a determinar la inocuidad de los alimentos producidos mediantes las técnicas del ADNr, se debe tener en cuenta, pero no exclusivamente, si:

XI.A.1 El ADN clonado así como el vector utilizado están debidamente identificados;

XI.A.2 Se dispone de los detalles de la construcción del organismo de producción;

XI.A.3 Existen información que documente que el ADN insertado está bien caracterizado(*) y libre de las secuencias que contienen el código genético de productos perjudiciales;

XI.A.4 El alimento producido está purificado, caracterizado y estandarizado.

(*) "Bien caracterizado" significa que el productor puede documentar la secuencia exacta de nucleótidos del material insertado y todos los nucleótidos laterales.

Cuando se proceda a determinar la inocuidad de los alimentos producidos mediante el aislamiento de microbios, se debe tener en cuenta, pero no exclusivamente, si:

XI.B.1 El microbio aislado utilizado para la producción del alimento se ha identificado taxonómicamente, y si la cepa del microbio aislado ha sido genéticamente manipulada, si se ha identificado cada una de las cepas que aportan información genética a la cepa de producción;

XI.B.2 Si se ha mantenido la pureza del cultivo y la estabilidad genética del microbio aislado.

XI.B.3 La fermentación se ha efectuado con un cultivo puro y se ha controlado su pureza;

XI.B.4 El microbio aislado que se ha empleado para la producción también produce antibióticos o toxinas;

XI.B.5 Los microbios aislados son patógenos:(*)

(*) Un patógeno es un virus o microorganismo (incluidos sus virus y plásmidos, si los hubiera) que tiene capacidad para causar enfermedad en otros organismos vivientes (esto es, en seres humanos, animales, plantas, microorganismos). Un microorganismo quedará comprendido en esta definición si:

1.a El microorganismo pertenece a una especie patógena de acuerdo con fuentes identificadas por las autoridades, o con la información que posee el producto de que el organismo es patógeno; quedan exceptuados los organismos pertenecientes a una cepa utilizada en investigaciones experimentales o con fines comerciales y generalmente reconocida como no patógena, de acuerdo con fuentes identificadas por las autoridades, o con la información que posee el productor y las autoridades competentes; Escherichia coli K-12 es un ejemplo de cepa no patógena de una especie que contiene una cepa patógena; Bacillus subtilis, Lactobcillus acidophilus y la especie Saccharomyces constituyen ejemplos de especies no patógenas.

XI.B.6 Las células viables de la cepa de producción están presentes en el producto final.

Como regla general, la extensión de las pruebas a que debe someterse un producto alimentario producido por la biotecnología dependerá de numerosos factores, incluidos la novedad de las sustancias utilizadas para producir el alimento, la pureza del producto resultante y el consumo estimado del producto.

1.b El microorganismo se ha derivado de un patógeno o ha sido deliberadamente modificado de modo que contiene material genético de un organismo patógeno de acuerdo con la definición del párrafo anterior a. Quedan exceptuados los organismos elaborados a través de la ingeniería genética mediante la transferencia de una región reguladora bien caracterizada que no especifica el código genético proveniente de un donante patógeno a un receptor no patógeno. "Región reguladora bien caracterizada que no especifica el código genético" significa que el productor del microorganismo puede documentar lo siguiente:

2.a La secuencia exacta de las bases de los nucleótidos de la región reguladora y todos los nucleótidos laterales insertados;

2.b La región reguladora y los nucleótidos laterales insertados no especifican en forma independiente el código genético para las proteínas péptidos o moléculas funcionales del ARN;

2.c La región reguladora únicamente controla la actividad de las demás secuencias que especifican el código genético para las moléculas de proteína o péptidos o que actúan como lugares de reconocimiento para la iniciación de la síntesis del ácido nucléico o de proteína.

Esta definición excluye a ciertos organismos, como los competidores o colonizadores de los mismos sustratos, los microorganismos comensales o mutualistas, o los patógenos oportunistas.

XII PUNTOS QUE ES PRECISO CONSIDERAR AL PREPARAR PROPUESTAS O SOLICITUDES DE EXPERIMENTOS CON TECNOLOGIA ADNr

En la Sección VI.C.1 se enumeran los puntos que es preciso considerar al preparar todas las propuestas para evaluación por parte del Comité CRADN-CV y el CIB. En la Sección VI.C.2 se enumeran los experimentos que requieren aprobación del CIB. En la Sección VI.C.3 los experimentos que solo requieren notificarse al CIB en el momento de iniciarse.

La profundidad y los detalles de la evaluación varían según las características conocidas de la especie que se libere, la naturaleza de los rasgos genéticos insertados y el tipo de ecosistema en el que se planea liberarlos. Por ejemplo, convendría disponer de más información y hacer una evaluación más concienzuda si el organismo de origen o modificado es patógeno o tóxico para el ser humano, las plantas o los animales, tiene una función que podría perturbar la ecología o un genoma mal caracterizado o si el material genético es inestable o podría transmitirse con facilidad a otros organismos.

El Comité CRADN-CV habrá de considerar que las organizaciones realizarán ensayos prácticos antes de proponer la liberación general o la venta de productos que contengan microorganismos modificados (ADN recombinante). En consecuencia, los puntos citados a continuación se orientan hacia experimentos. Sin embargo, si una organización no pretende proceder directamente a la liberación general, la información suministrada para responder a los puntos respectivos debe reflejar las circunstancias del uso o de la liberación intencional (por ejemplo, el control del acceso quizá sea pertinente, pero la determinación del impacto en especies no consideradas como objetivo puede ser más compleja que para la liberación en un solo lugar).

XII.A Consideraciones comunes a todas las propuestas o solicitudes

XII.A.1 ¿Cuál es la finalidad de la propuesta? ¿Cuáles son los beneficios de este enfoque en comparación con los de otros métodos existentes?

XII.A.2 ¿Qué organismo debe liberarse? ¿Cuál es la modificación genética y qué cambio se espera hacer en el fenotipo de _____?

XII.B Requisitos

Estas pautas o guías exigen que los trabajadores que deseen emplear la técnica de ADN recombinante presenten una propuesta detallada del proyecto al comité institucional de bioseguridad (CIB) encargado de las instalaciones donde se debe realizar el trabajo. Si se pretende realizar el trabajo en más de una organización, se habrá de notificar a los comités pertinentes de ambas. El CIB debe enviar una copia de cada propuesta al Comité CRADN-CV ya sea a título informativo o como recomendación sobre las condiciones en que se debe realizar el trabajo.

Se espera que los trabajadores cumplan con todos los requisitos de estas guías, incluso la observación de determinadas combinaciones de contención física y biológica en casos específicos, que el respectivo CIB haya autorizado para el proyecto.

XII.C Modelos de Formulación de Propuestas

En el Apéndice F se presentan ejemplares del formulario de propuesta y del que se debe llenar cuando se emplean plantas enteras en el experimento. Se incluye también un ejemplar del formulario que deberá llenar el CIB para la evaluación de propuestas.

Toda la correspondencia sostenida con el Subcomité Científico del Comité CRADN-CV debe dirigirse, en un principio, por intermedio del CIB.

XII.D Procedimientos que se deben seguir para la aprobación de propuestas para trabajar con ADN recombinante

En esta sección se resumen los procedimientos que deben seguir los trabajadores y los CIB en relación con las propuestas para trabajar con ADN recombinante.

XII.D.1 Trabajadores en investigación y desarrollo

Cualquier persona que se proponga trabajar con ADN recombinante debe:

XII.D.1.1 Examinar las categorías del trabajo detallado en la Sección VI.C. para determinar si el trabajo propuesto está o no dentro del alcance de estas guías y, de ser así, dentro de qué categoría;

XII.D.1.2 Si el trabajo está dentro del alcance de estas guías, y no está específicamente exento de ellas, se debe llenar un formulario de propuesta (que se puede obtener solicitándolo al CIB), dar todos los detalles del trabajo propuesto y adjuntar los comprobantes necesarios;

XII.D.1.3 Enviar las dos primeras copias del formulario al CIB de la institución o de las instituciones donde se realizará el trabajo.(*)

(*) Si en la institución donde se realizará el trabajo no se ha establecido con CIB, el trabajo no deberá iniciarse hasta que se haya instituido y registrado ante el Subcomité Científico del Comité CRADN-CV y se haya expedido un certificado de idoneidad al laboratorio pertinente. Es posible que el CIB de una institución vecina asuma la responsabilidad de la supervisión del trabajo. (Véase la Sección II.B).

El trabajo evaluado por el principal investigador como de categoría VI.C.2 ó VI.C.3 solo puede comenzar después de haber presentado una propuesta al CIB. El trabajo se debe realizar, como mínimo en el nivel NSB1 de contención física en instalaciones NSB1 certificadas.

A toda propuesta en la que se solicite exención especial del cumplimiento con las guías indicadas en la categoría IV.C.1 se habrá de adjuntar una explicación detallada del caso y la razón por la cual se piden condiciones menos estrictas. Mientras se espera la decisión del CIB el trabajo puede comenzar en un nivel NSB2 de contención física en instalaciones NSB2 certificadas.

El trabajo evaluado por el investigador principal como de las categorías VI.C.1 y VI.C.2, no puede comenzar sin la autorización específica del CIB.

XII.E Acciones del Comité Institucional de Bioseguridad (CIB)

Cuando el CIB recibe un formulario de propuesta debidamente completado deberá hacer lo siguiente:

XII.E.1 Examinar los detalles proporcionados para asegurarse de que se haya suministrado toda la información exigida:

XII.E.2 Empleando el formulario de evaluación del CIB (véase un ejemplar en el Apéndice F), evaluar la propuesta en lo que se refiere a los puntos indicados a continuación:

XII.E.2.1 categoría del trabajo de ADN recombinante (según lo indicado en la Sección VI.C);

XII.E.2.2 nivel de contención física exigido;

XII.E.2.3 disponibilidad de las instalaciones exigidas para el investigador principal;

XII.E.2.4 experiencia y adiestramiento de los trabajadores en el equipo del proyecto;

XII.E.2.5 cualquier requisito especial de seguridad; y

XII.E.3 Aceptar la propuesta (quizá después de buscar mayor información) y enviar una copia en las tres semanas siguientes con la evaluación completa al Subcomité Científico del Comité CRADN-CV con fines de información; o

XII.E.4 enviar una copia de la propuesta con la evaluación directa al Subcomité Científico del Comité CRADN-CV con una solicitud de asesoramiento en puntos especificados(*);

XII.E.5 informar al investigador principal sobre la decisión o la medida tomada.

Se debe llenar un nuevo formulario de propuesta si hay algún cambio sustancial en una propuesta aprobada por el CIB.

Cualquier modificación del equipo que trabaja en un proyecto aceptado aprobado debe notificarse al CIB.

(*) Las propuestas enviadas en solicitud de asesoramiento al CRADN-CV se remitirán inmediatamente al Subcomité Científico en busca de recomendación y éste las hará llegar al CIB lo más pronto posible.

XII.F Funciones y Responsabilidades del Investigador Principal

El investigador principal debe estar plenamente familiarizado con los requisitos de estas Guías y asegurarse de que, cuando proceda, se sigan en relación con cualquier proyecto que implique el uso de la técnica de ADN recombinante por la cual es responsable. En particular, debe asegurarse de lo siguiente:

XII.F.1 Las dos primeras copias de un formulario de propuesta lleno que se presente al Comité CRADN-CV deberán entregarse al CIB encargado de los laboratorios donde se realiza el trabajo, antes de iniciar cualquier trabajo en un proyecto y si éste es de las categorías VI.C.1 ó VI.C.2, el trabajo no se inicia hasta que el CIB dé su aprobación.

XII.F.2 Se enviará un nuevo formulario de propuesta al CIB antes de hacer cualquier cambio sustancial en los componentes del ADN donante o del sistema huésped/vector.

XII.F.3 El trabajo se realizará en las condiciones de contención física autorizadas.

XII.F.4 El personal conoce la naturaleza del trabajo y ha recibido adiestramiento apropiado.

XII.F.5 Todos los cambios en el equipo del proyecto se notifican al CIB.

XII.F.6. Todos los accidentes y enfermedades o ausencias sin causa aparente se comunican inmediatamente al CIB.

APENDICE F - MODELOS DE FORMULARIOS

Apéndice F.1--FORMULARIO DE PRESENTACION DE PROPUESTAS PARA EVALUACION DEL TRABAJO EN PEQUEÑA ESCALA CON ADN RECOMBINANTE

El trabajo en pequeña escala (es decir, con menos de 10 litros de cultivo) con moléculas de ADN recombinante está sujeto a las disposiciones de la Sección VI.C de las Guías y a las recomendaciones pertinentes del Comité Asesor y de Vigilancia de ADN Recombinante (de aquí en adelante llamado Comité CRADN-CV), en las que se especifican diferentes categorías de trabajo con esa sustancia.

El trabajo con mayores volúmenes de cultivo estará cubierto en las pautas para trabajo en gran escala con ADN recombinante que establezca el Comité CRADN-CV y los investigadores deberán emplear un formulario especial de presentación de propuestas para evaluación del trabajo en gran escala.

Apéndice F.1.1--Presentación de Propuestas

El trabajo clasificado por el principal investigador en las Categorías VI.C.3 y VI.C.4 no requiere presentación de una propuesta.

Hay que presentar una propuesta al Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) encargado de los laboratorios donde se pretende realizar el trabajo antes de iniciar el trabajo que el investigador principal haya clasificado en las Categorías VI.C.1 ó VI.C.2. Es preciso informar a ambos CIB cuando el trabajo se realiza en más de una organización.

Los investigadores encargados de planear el trabajo con plantas enteras deben presentar el formulario de información suplementaria para trabajo pertinente con ADN recombinante, que se encuentra en el Apéndice de estas guías.

Apéndice F.1.2--Aprobación de Propuestas y Comienzo de Trabajo

El trabajo clasificado por el investigador principal en la Categoría VI.C.2 puede comenzar después de haber presentado la propuesta al CIB. Habrá que realizarlo, como mínimo, en el nivel NSB1 de contención física.

A la propuesta en la que se solicite exención especial del cumplimiento con las pautas citadas bajo la Categoría VI.C.1 se adjuntará una explicación detallada de la razón por la cual se solicitan condiciones menos estrictas. Mientras se espera la decisión del CIB puede iniciarse el trabajo con un nivel NSB2 de contención física.

El trabajo clasificado por el investigador principal en las Categorías VI.C.1 y VI.C.2 no puede comenzar sin la autorización expresa del CIB, después de recibir la recomendación del Subcomité Científico CRADN-CV.

Apéndice F.1.3--Formulario de Presentación de Propuestas

Este formulario debe llevar la firma del investigador principal antes de presentarlo al CIB.

Las dos primeras copias deberán enviarse al CIB que remitirá una al Subcomité Científico del Comité CRADN-CV.

El CIB verificará la información declarada sobre el sistema biológico propuesto, las instalaciones de contención física que se

pretende emplear y los detalles sobre los integrantes del equipo del proyecto. A continuación evaluará la propuesta en lo que se refiere al nivel de contención física y al grado de experiencia de los integrantes del equipo para realizar el trabajo propuesto.

Apéndice F.1.4--Información Confidencial

Los solicitantes que deseen restringir el acceso a la información proporcionada en el formulario deberán escribir en éste y en la documentación adjunta: "Información comercial confidencial". (ICC).

MODELO FORMULARIO (APENDICE F.1)

Número de referencia del CIB _____

Número de referencia del Comité CRADN-CV_____

Apéndice F.2 FORMULARIO DE PRESENTACION DE PROPUESTAS PARA EVALUACION DEL TRABAJO EN PEQUEÑA ESCALA CON ADN RECOMBINANTE

Antes de llenar este formulario, sírvase leer las instrucciones señaladas en Apéndice F.1. Adjunte otras páginas si falta espacio.

Apéndice F.2.1 Nombre y dirección del lugar de trabajo del principal investigador que presenta la propuesta

---

Apéndice F.2.2 Nombre de otros investigadores principales encargados del proyecto. Sírvase indicar la dirección del lugar de trabajo, si es distinta de la anterior.

Apéndice F.2.3 Título del proyecto

Apéndice F.2.4 Explique la finalidad del trabajo

Apéndice F.2.5 Detalles del sistema biológico

Nota. Cualquier cambio sustancial en los parámetros del sistema exigirá presentación de otra propuesta. Sírvase dar información detallada del sistema biológico, según lo indicado a continuación. Adjunte cualquier documentación o información pertinente que ayude a evaluar todo peligro potencial relacionado con este trabajo, como datos sobre las características particulares de contención biológica de la especie huésped o de las toxinas producidas por la especie donante.

Apéndice F.2.5.a Describa la fuente biológica del donante de ADN que se pretende usar e incluya el género, la especie, la cepa, el órgano o el tejido, según proceda.

Apéndice F.2.5.b Describa el organismo huésped o el tejido que se pretende usar e incluya el género, la especie y la cepa, según proceda. Si no es una cepa comúnmente empleada en el laboratorio, dé el nombre de la cepa de la que se deriva.

Apéndice F.2.5.c Describa los vectores que se pretende emplear para transferir ADN donante al huésped. Si se emplean símbolos o números para nombrar los vectores, sírvase indicar la información relativa al origen del vector. Dé una descripción detallada de los vectores retrovíricos.

Apéndice F.2.5.d ¿Qué nivel clasificado de contención biológica ofrece el sistema del huésped/vector (Véase el Apéndice E)

HV1 HV2 Autorizado Sin clasificar

Apéndice F.2.6 ¿A qué categoría de las enumeradas en la Sección VI.C de las Guías pertenece este trabajo?

Apéndice F.2.7 ¿Dónde se realizará este trabajo? Indique el edificio y el número del local.

Apéndice F.2.8 ¿Cuál es el nivel de contención certificado de esta instalación? (Véase Apéndices D.II y D.IV)

SNB1 SNB2 SNB3 SNB4 Otro

Apéndice F.2.9 ¿Está usted autorizado para emplear esta instalación? Adjunte una confirmación escrita si no está localizada en su lugar habitual de trabajo

---

Apéndice F.2.10 Fecha propuesta de iniciación del trabajo. Posible duración del trabajo

---

Apéndice F.2.11 Detalles sobre el personal que trabaja en el proyecto. En una hoja aparte, dé información detallada sobre cada una de las personas que trabajan en el proyecto, incluso su nombre, idoneidad, experiencia microbiológica y otra pertinente y función desempeñada en el equipo del proyecto.

Apéndice F.2.12 Firma del principal investigador encargado de presentar esta propuesta.

Fecha

APENDICE F.3 EVALUACION DE UNA PROPUESTA PARA REALIZAR TRABAJO EN PEQUEÑA ESCALA CON ADN RECOMBINANTE, A CARGO DEL COMITE INSTITUCIONAL DE BIOSEGURIDAD (CIB)

Este formulario deberá ser llenado por el Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) después de recibir el formulario de presentación de propuestas para evaluación del trabajo en pequeña escala con ADN recombinante, preparado por el Comité CRADN-CV.

Al llenar ese formulario se deberán citar las secciones pertinentes de las guías para el trabajo en pequeña escala con ADN recombinante.

Apéndice F.3.1 Procedimiento después de llenar el formulario de evaluación

Apéndice F.3.1.1 Para las propuestas de la Clase VI.C.1:

Adjunte la primera copia del formulario de evaluación lleno a la primera copia del formulario de presentación de propuestas (Apéndices F.1 y F.2) y envíelas a la Secretaría del Comité CRADN-CV lo más pronto posible.

Indíquele al solicitante que el trabajo no puede comenzar hasta que el CIB haya aprobado el proyecto por recomendación del Subcomité Científico del Comité CRADN-CV.

Apéndice F.3.1.2 Para las propuestas de la Clase VI.C.2:

Adjunte la primera copia del formulario de evaluación lleno a la primera copia del formulario de presentación de propuestas (Apéndices F.1 y F.2) y envíelas a la Secretaría del Comité CRADN-CV en las tres semanas siguientes a la aprobación del proyecto.

Indíquele al solicitante que el proyecto ha sido aprobado por el CIB.

Apéndice F.3.1.3 Para las propuestas de la Clase VI.C.3:

El Comité CRADN-CV no necesita información sobre estos proyectos.

Apéndice F.3.1.4 Para las propuestas en las que se busca exención bajo las Clases VI.C.1 ó VI.C.2.

Adjunte la primera copia del formulario de evaluación lleno y del documento de exención a la primera copia del formulario de presentación de propuestas (Apéndice F.1 y F.2) y envíelas a la Secretaría del Comité CRADN-CV lo más pronto posible.

NOTA. El Presidente del CIB debe firmar la sección apropiada del formulario de evaluación antes de enviarlo a la Secretaría del Comité CRADN-CV.

MODELO FORMULARIO (APENDICE F.3)

Referencia del Comité CRADN-CV

_____

Apéndice F.4 EVALUACION DE UNA PROPUESTA PARA REALIZAR TRABAJO EN PEQUEÑA ESCALA CON ADN RECOMBINANTE, A CARGO DEL COMITE INSTITUCIONAL DE BIOSEGURIDAD (CIB)

Sección A - Evaluación del CIB

Apéndice F.4.1 Número de referencia dado por el CIB a esta propuesta

---

Apéndice F.4.2 Nombres de los principales investigadores

Apéndice F.4.3 Título del proyecto

Apéndice F.4.4 Se ha verificado la siguiente información (marque la casilla correspondiente)

Apéndice F.4.a el sistema biológico sí

Apéndice F.4.b las instalaciones de contención física existentes sí

Apéndice F.4.c los detalles relativos al personal que trabaja en el proyecto sí

Si no se ha suministrado suficiente información, devuelva el formulario al investigador y solicítele que le envíe la necesaria.

Apéndice F.4.5 La formación y experiencia del personal del proyecto para realizar esta clase de trabajo se consideran adecuadas sí

Apéndice F.4.6 Evaluación, por parte del CIB, de:

Apéndice F.4.6.a la clase del experimento (sírvase citar el número dentro de la clase, según lo indicado en la sección VI.C de las guías del Comité CRADN-CV)

Clase VI.C.1 ..... Clase VI.C.2 .....

(Nota: Están exentas las clases VI.C.3 y VI.C.4)

Apéndice F.4.6.b la contención física necesaria (marque la casilla correspondiente)

SNB1 SNB2 SNB3 SNB4 Otra (especifíquese)

Sección B - Solicitud de asesoramiento del Subcomité Científico del Comité CRADN-CV hecha por el CIB

Llene esta parte solo si el trabajo corresponde a las Clases VI.C.1 y VI.C.2

Apéndice F.4.7 El CIB ha evaluado la propuesta adjunta según la información indicada y procede a enviarla al Comité CRADN-CV para asesoramiento. Especifique la clase de asesoramiento necesario:

Firma (Presidente del CIB) Fecha

Institución

Sección C - Decisión del CIB

Esta Sección puede llenarse inmediatamente cuando se trata de trabajo de las Clases VI.C.2 y VI.C.3 o después del recibo de la recomendación del Comité CRADN-CV respecto del trabajo de la Clase VI.C.1.

Apéndice F.4.8 La propuesta ha sido evaluada y respaldada/aprobada por el CIB, según lo indicado antes. Durante la realización del trabajo es preciso cumplir con las siguientes condiciones, además de las especificadas en las guías:

.....

.....

Firma (Presidente del CIB) Fecha

Institución

MODELO FORMULARIO (Apéndice F.5)

Apéndice F.5 FORMULARIO DE INFORMACION SUPLEMENTARIA SOBRE EL TRABAJO REALIZADO CON ADN RECOMBINANTE CON PLANTAS COMPLETAS

Hay que adjuntar dos copias de este formulario a las dos primeras copias del formulario de presentación de propuestas de trabajo en pequeña escala (Apéndices F.1 y F.2) y presentarlas al CIB.

Apéndice F.5.1 Nombre del investigador principal/supervisor del proyecto, que presenta la propuesta

---

Apéndice F.5.2 Nombre de la organización

Apéndice F.5.3 Título del proyecto (como en el formulario de presentación de propuestas de trabajo en pequeña escala, Apéndice F.1 y F.2)

Apéndice F.5.4 Número de referencia dado por el Comité CRADN-CV a éste y a otros proyectos relacionados (si se sabe)

Apéndice F.5.5 Describa el sistema experimental que se pretende emplear (especies de plantas, vectores, etc.)

Apéndice F.5.6 ¿Son las plantas experimentales malezas nocivas o están íntimamente relacionadas con especies nocivas? En caso afirmativo, sírvase explicar:

Apéndice F.5.7 ¿Son los microorganismos, como hongos y otros empleados en este trabajo, nocivos para el hombre, los animales o las plantas?
En caso afirmativo; sírvase explicar:

Apéndice F.5.7.a Dé mayor información sobre el agente nocivo:

Apéndice F.5.7.b Explique en detalle los modos de transmisión conocidos y potenciales (incluso los insectos portadores) de este agente.

Apéndice F.5.8 ¿Se pretende cultivar plantas recombinantes? En caso afirmartivo; sírvase explicar:

Apéndice F.5.8.a ¿Qué estado de desarrollo alcanzarán?

Apéndice F.5.8.b Explique las técnicas que se pretende emplear para evitar la propagación del polen, de las semillas, de las esporas, etc.

Apéndice F.5.9 Para el cultivo:

Apéndice F.5.9.a ¿Se pretende usar suelo o un sustituto? (Explique)

Apéndice F.5.9.b ¿Cómo se propone esterilizarlo?

Apéndice F.5.10 Describa la instalación que se empleará para cultivar las plantas. Incluya información como localización, proximidad al laboratorio de contención, etc.

Apéndice F.5.11 Dé cualquier información suplementaria pertinente para la evaluación de este trabajo.

Apéndice F.5.12 Firma del investigador principal/supervisor del proyecto:

Fecha:

EVALUACION DE ESTA PROPUESTA POR PARTE DEL CIB

Sírvase llenar esta sección además del formulario de evaluación de propuestas de trabajo en pequeña escala preparado por el CIB.

Apéndice F.5.13 Evaluación del trabajo por parte del CIB:

Apéndice F.5.14 Firma del Presidente:

Fecha:

ACCOPRESS®

25070	YELLOW
25071	BLACK
25072	LIGHT BLUE
25073	DARK BLUE
25074	LIGHT GRAY
25075	LIGHT GREEN
25076	DARK GREEN
25077	TANGERINE
25078	RED
25079	EXECUTIVE RED

WITH WATER RESISTANT
PRESSTEX®
COVERS

ACCO.

ACCO INTERNATIONAL INC.
CHICAGO, ILLINOIS 60619