

# Vacuna contra la Leucosis Bovina en Argentina: análisis de principales restricciones y barreras para la adopción de la tecnología

*Tesis presentada para optar al título de  
Magister de la Universidad de Buenos Aires, Área Agronegocios*

**Gustavo De Greef**

Licenciado en Economía

Escuela de Economía y Negocios Universidad Nacional de San Martín  
2022

Lugar de Trabajo: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria



Escuela para Graduados Ing. Agr. Alberto Soriano  
Facultad de Agronomía – Universidad de Buenos Aires  
Septiembre - 2024

## **COMITÉ CONSEJERO**

Director de Tesis  
**Sebastián Ignacio Senesi**  
Ingeniero Agrónomo (UBA)  
Magíster, Área Agronegocios y Alimentos (UBA)

Codirector de Tesis  
**Karina Trono**  
Veterinaria (UBA)  
Dra. en Ciencias Veterinarias (UBA)

## **JURADO DE TESIS**

**Lorenzo Basso**  
Ingeniero Agrónomo (UBA)  
Dr. en Ciencias Veterinarias (UBA)

**Alejandro Schor**  
Ingeniero Agrónomo (UBA)  
Magister, Área Producción Animal (UNMDP)

**Juan Pedro Bergaglio**  
Ing. en Producción Agropecuaria (UCA)  
Magíster, Área Agronegocios y Alimentos (UBA)

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Director de tesis Sebastián Senesi, por su apoyo en la instancia de retomar la cursada de la maestría y poder hacer la tesis, con todo lo que implicó de dedicación y tiempos, no solo a los contenidos sino también a los trámites administrativos. También, agradezco a todo el equipo del Programa de Agronegocios y Alimentos, tanto a los docentes, por su calidad profesional y dedicación, como a los no docentes que colaboran en poder llevar adelante esta maestría.

Muy especialmente quiero agradecer a la Co-directora, Karina Trono, quien me abrió las puertas y me brindó todos sus conocimientos e información sobre la temática de la tesis. Por tantas preguntas que tuvo que responder y los aportes invaluable que hizo en cada etapa. Por explicarme tantas veces los aspectos técnicos de la vacuna y por su dedicación, esmero y profesionalismo en aportar al desarrollo del sector agroalimentario argentino.

A mis compañeros de trabajo, Jorge, Ana Laura y Analía, que me apoyaron e insistieron con la elaboración de la tesis, siempre animándome a continuar.

A mi familia, Paula y Francisco, que me entusiasaban preguntando y escuchando los avances de la tesis y dándome ánimos para continuar. Paula, gracias por leerla y hacer valiosos aportes.

A mis padres, que me dieron la oportunidad de estudiar y estar siempre a mi lado cuando los necesité.

A todos ellos, gracias totales

## **DECLARACIÓN**

Declaro que el material incluido en esta tesis es, a mi mejor saber y entender, original producto de mi propio trabajo (salvo en la medida en que se identifique explícitamente las contribuciones de otros), y que este material no lo he presentado, en forma parcial o total, como una tesis en esta u otra institución.

## ÍNDICE GENERAL

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN .....</b>                                                                                      | <b>10</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                                     | <b>11</b> |
| <b>CAPÍTULO 1 – INTRODUCCIÓN.....</b>                                                                     | <b>13</b> |
| 1.1 Planteamiento del problema.....                                                                       | 13        |
| 1.2. Justificación .....                                                                                  | 15        |
| 1.3. Delimitación .....                                                                                   | 16        |
| 1.4. Objetivos.....                                                                                       | 17        |
| 1.5. Hipótesis .....                                                                                      | 17        |
| <b>CAPÍTULO 2 - MARCO TEÓRICO .....</b>                                                                   | <b>18</b> |
| 2.1. Supuestos de comportamiento.....                                                                     | 22        |
| 2.2. La transacción como unidad básica de análisis.....                                                   | 23        |
| 2.3. Estructura de gobernanca .....                                                                       | 24        |
| 2.4. La complejidad de los derechos de propiedad y los contratos.....                                     | 25        |
| 2.5. Análisis estructural discreto.....                                                                   | 25        |
| 2.6. Criterio de remediabilidad .....                                                                     | 26        |
| <b>CAPÍTULO 3 – METODOLOGÍA .....</b>                                                                     | <b>27</b> |
| 3.1 Tipo de investigación .....                                                                           | 27        |
| 3.2 El método de investigación .....                                                                      | 27        |
| <b>CAPÍTULO 4. CONTEXTO DE LA VACUNA.....</b>                                                             | <b>31</b> |
| 4.1. Características tecnológicas .....                                                                   | 31        |
| 4.2. Identificación de los beneficios y desventajas de este tipo de tecnología.....                       | 35        |
| 4.3. Oferta de vacunas que utilicen similar tecnología y se encuentren en el mercado a nivel mundial..... | 38        |
| <b>CAPÍTULO 5: PRINCIPALES OPORTUNIDADES COMERCIALES .....</b>                                            | <b>40</b> |
| 5.1. Principales mercados potenciales.....                                                                | 40        |
| <b>CAPÍTULO 6. ANÁLISIS DEL AMBIENTE INSTITUCIONAL .....</b>                                              | <b>44</b> |
| 6.1 Análisis de variables del ambiente Institucional.....                                                 | 77        |
| <b>CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES .....</b>                                       | <b>78</b> |
| Agenda futura de investigación .....                                                                      | 81        |
| <b>CAPÍTULO 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                       | <b>82</b> |

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Esquema método EPESA.

Figura 2. Ruta de la vacuna contra LBE, desarrollada entre INTA y la Universidad de Liege (Bélgica).

Figura 3. Reporte de la identificación de la LBE el mundo según la (OMSA, ex OIE). Primer semestre de 2019.

Figura 4. Prevalencias de infección por el VLB en países de Europa, Asia, África y Oceanía, a nivel individual y rodeo.

Figura 5. Prevalencias de infección por el VLB en países de América, a nivel individual y rodeo.

Figura 6. Ranking de países con mayor número de vacas lecheras a nivel mundial en 2021 (en miles de cabezas).

Figura 7. Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en Argentina.

Figura 8. Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en México.

Figura 9. Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en Brasil.

Figura 10. Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en Rusia.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Secuencia detallada de los pasos propuestos de trabajo para la etapa 4 del método EPESA

Tabla 2. Clasificación de valoración de variables del ambiente institucional

Tabla 3. Análisis de la vacuna contra LBE usando matriz FODA

Tabla 4. Matriz FODA

Tabla 5. Valoración de variables del ambiente institucional

## **ABREVIATURAS**

|          |                                                                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BHV – 1: | Herpesvirus Bovino Tipo 1                                                                             |
| CAMEVET: | Comité de la Américas de Medicamentos Veterinarios                                                    |
| CNBS:    | Consejo Nacional de Bioseguridad                                                                      |
| CONABIA: | Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria                                               |
| CpG:     | Citosina fosfo Guanina                                                                                |
| CTNBio:  | Comisión Técnica Nacional de Bioseguridad                                                             |
| DGSA:    | Dirección General de Salud Animal                                                                     |
| DOF:     | Diario Oficial de la Federación                                                                       |
| DPV:     | Dirección de Productos Veterinarios                                                                   |
| DSCP:    | Dirección de Servicios y Certificación Pecuaria                                                       |
| EA:      | Enfermedad de Aujeszky                                                                                |
| EEB:     | Encefalopatía Espongiforme Bovina                                                                     |
| EurAsEC: | Comunidad Económica Euroasiática                                                                      |
| IBR:     | Rinotraqueitis Infecciosa Bovina                                                                      |
| IDA:     | Ingesta Diaria Admisible                                                                              |
| INTA:    | Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria                                                         |
| LBE:     | Leucosis Bovina Enzoótica                                                                             |
| LMR:     | Límites Máximos de Residuos                                                                           |
| LTI:     | Laringotraqueitis Infecciosa                                                                          |
| MAPA:    | Ministerio de Agricultura, Ganadería y Abastecimiento                                                 |
| MGM:     | Microorganismos Genéticamente Modificados                                                             |
| NEI:     | Nueva Economía Institucional                                                                          |
| NENA:    | Nueva Economía y Negocios Agroalimentarios                                                            |
| OAGM:    | Organismos Animales Genéticamente Modificados y/o de material biológico GM con capacidad reproductiva |
| OFFA:    | Oficina Fiscal Federal Agropecuaria                                                                   |
| OGM:     | Organismos Genéticamente Modificados                                                                  |
| OIE:     | Oficina Internacional de Epizootias                                                                   |
| OISA:    | Oficina de Inspección de Sanidad Agropecuaria                                                         |



|                  |                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| OMSA             | Organización Mundial de Sanidad Animal                            |
| OSAAP:           | Oficial de Seguridad Agropecuaria, Acuícola y Pesquera            |
| Roselkhoznadzor: | Servicio Federal de Vigilancia Veterinaria y Fitosanitaria        |
| SAG:             | Sistema de Agronegocios                                           |
| SAGyP:           | Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca                      |
| SENASA:          | Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria            |
| SENASICA:        | Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria |
| SISCOMEX:        | Sistema Integrado de Comercio Exterior                            |
| UE:              | Unión Europea                                                     |
| VLB:             | Virus de la leucemia bovina                                       |

## RESUMEN

La leucosis bovina enzoótica (LBE) es la enfermedad causada por el virus de la leucemia bovina (VLB) que provoca tumores fatales en el ganado vacuno. Es identificada como una de las afecciones silenciosas que afecta la sanidad, la productividad y, por ende, el rendimiento económico de los rodeos. Esta enfermedad es endémica en la mayoría de los países del mundo con excepción de Europa occidental.

La LBE provoca importantes pérdidas económicas. Estas pérdidas en forma directa, derivan de la muerte de animales en rodeos de producción por linfosarcoma, otra denominación de la misma enfermedad, la eliminación prematura de los animales infectados y las barreras al comercio internacional de bovinos y de material genético. Asimismo, las pérdidas económicas indirectas, están asociadas al costo del reemplazo del animal enfermo, los costos derivados de realizar el diagnóstico y la atención del profesional veterinario, la pérdida del ternero y de la producción de leche durante 10 meses y del retiro anticipado.

Una vacuna permitiría contar con un sistema de profilaxis sanitaria que prevenga la infección, y sería la solución más práctica para el control, además de la única adaptable al nivel actual de prevalencia y de modalidades de gestión en el manejo de los establecimientos.

Investigadores del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) avanza en el desarrollo de una vacuna contra el VLB, basada en una cepa viva atenuada, modificada genéticamente. Sin embargo, la inserción y adopción de esta vacuna a nivel nacional e internacional presenta interrogantes en cuanto a las posibles restricciones relacionadas con barreras para-arancelarias que podrían afectar su comercialización.

Por tal motivo, el presente trabajo tiene como objetivo general, realizar un análisis de posibles restricciones y/o oportunidades comerciales a la adopción de una vacuna contra la LBE en los países seleccionados teniendo en cuenta que se trata de una vacuna de una cepa viva atenuada por modificación genética. Para ello se analizaron las exigencias y restricciones de distintos mercados como Argentina, México, Brasil y Rusia describiendo el grado de complejidad normativa y burocracia que presenta cada uno de ellos y lo que representa a la hora de registrar un producto en esos mercados.

En base a los análisis realizados se pudo concluir que no existe un mercado ideal para el registro, la habilitación y la comercialización de una vacuna como la que se estudia en este trabajo de investigación. Argentina presenta bajos niveles de difusión y accesibilidad y alto nivel de complejidad en la normativa. Los mercados de México y Rusia presentan menor complejidad normativa, pero México, al igual que Brasil, muestran un alto nivel de burocracia, en tanto, Rusia presenta un aparente bajo nivel de burocracia, pero exhibe un alto nivel de discrecionalidad y un bajo nivel de difusión y accesibilidad a las normativas.

Otra conclusión importante a la que se arribó contempla como sumamente importante para la posibilidad de comercialización en cualquier mercado externo, que la vacuna se encuentre aprobada para su comercialización en el país donde se desarrolló la misma.

Palabras clave: leucosis bovina, VLB, vacuna, barreras, comercialización, restricciones.

## ABSTRACT

Enzootic bovine leukosis (EBL) is the disease caused by the bovine leukemia virus (BLV), which induces fatal tumors in cattle. It is identified as one of the silent conditions affecting the health, productivity, and consequently, the economic performance of herds. This disease is endemic in most countries worldwide except for Western Europe.

EBL causes significant economic losses. These direct losses stem from the death of animals in production herds due to lymphosarcoma, another name for the same disease, the premature culling of infected animals, and barriers to the international trade of cattle and genetic material. Additionally, indirect economic losses are associated with the cost of replacing the sick animal, costs derived from diagnosis and veterinary care, the loss of the calf and milk production for 10 months, and early retirement.

A vaccine would provide a prophylactic health system that prevents infection and would be the most practical solution for control, in addition to being the only one adaptable to the current level of prevalence and management modalities in handling establishments.

Researchers at the National Institute of Agricultural Technology (INTA) are advancing in the development of a vaccine against BLV, based on a genetically modified live attenuated strain. However, the insertion and adoption of this vaccine at national and international levels present questions regarding possible restrictions related to non-tariff barriers that could affect its commercialization.

Therefore, the general objective of this work is to analyze possible restrictions and/or commercial opportunities for the adoption of a vaccine against EBL in selected countries, considering that it is a vaccine from a genetically modified live attenuated strain. To this end, the requirements and restrictions of different markets such as Argentina, Mexico, Brazil, and Russia were analyzed, describing the degree of regulatory complexity and bureaucracy each one presents and what it represents when registering a product in those markets.

Based on the analyses carried out, it could be concluded that there is no ideal market for the registration, licensing and marketing of a vaccine such as the one studied in this research work. Argentina has low levels of diffusion and accessibility and a high level of regulatory complexity. The Mexican and Russian markets present less regulatory complexity, but Mexico, like Brazil, shows a high level of bureaucracy, while Russia presents an apparent low level of bureaucracy, but exhibits a high level of discretionality and a low level of diffusion and accessibility to regulations.

Another important conclusion reached is that for the possibility of commercialization in any foreign market, it is extremely important that the vaccine is approved for commercialization in the country where it was developed.

Keywords: bovine leukosis, BLV, vaccine, barriers, trade, restrictions

El trabajo está estructurado en 8 capítulos:

**Capítulo 1:** se plantea la situación problemática, la justificación en términos de importancia, viabilidad y originalidad, se plantean los objetivos y la hipótesis.

**Capítulo 2:** se describen el marco teórico y los conceptos claves sobre los cuales se sustenta el trabajo de investigación desde la óptica de la Nueva Economía Institucional (NEI) y del Sistema de Agronegocios (SAG). Se desarrollan los conceptos utilizados sobre los supuestos de comportamiento, la transacción como unidad básica de análisis, la complejidad de los derechos de propiedad y los contratos, el análisis estructural discreto y el criterio de remediabilidad.

**Capítulo 3:** se detalla la metodología de estudio. Se apunta a un método científico de inducción, deducción y validación de carácter holístico. Se trabaja con la etapa 4 del Método EPESA (Senesi, 2009) el cual contempla las sub-etapas: Análisis estructural discreto, Análisis de las transacciones y estructuras de gobernanza, Análisis del ambiente competitivo y Herramientas de diagnóstico.

**Capítulo 4:** se trabaja sobre el contexto de la vacuna, se describen las características tecnológicas de la misma, se Identifican los beneficios y desventajas de este tipo de tecnología y se hace una descripción de la oferta de vacunas que utilizan similar tecnología y se encuentran en el mercado a nivel mundial.

**Capítulo 5:** se analizan las principales oportunidades comerciales para la vacuna, se identifican los principales mercados potenciales considerando prevalencia de enfermedad y stock de vacas lecheras.

**Capítulo 6:** se realiza un análisis del ambiente institucional y se estudia la normativa que se aplica en cada mercado y cuáles son los requerimientos desde el punto de vista normativo para la comercialización de esta tecnología en los países seleccionados evaluando distintas variables de interés para la investigación.

**Capítulo 7:** se realiza una discusión de los resultados y se describen las conclusiones y se propone una agenda de futuras investigaciones en torno a la temática.

**Capítulo 8:** se enumera la bibliografía consultada.

## **CAPÍTULO 1 – INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Planteamiento del problema**

La leucosis bovina enzoótica (LBE) es una enfermedad que provoca tumores fatales en el ganado vacuno. Junto a la mastitis subclínica, la leucosis bovina es identificada como una de las afecciones silenciosas que afectan la sanidad, la productividad y, por ende, el rendimiento económico de los rodeos. Esta enfermedad ha sido reportada como endémica en la mayoría de los países del mundo.

El agente etiológico responsable de dicha enfermedad es el Virus de la leucemia bovina (VLB), un retrovirus de la familia Retroviridae, que afecta a células de la línea linfoide, linfocitos B, aunque también posee capacidad de infectar otras células como los linfocitos T y monocitos. Como todo retrovirus posee reverso transcriptasa, responsable de la síntesis de una copia de ADN a partir de ARN viral. Este nuevo ADN o provirus se conserva en el interior de las células del hospedador, propiedad que le da las características de una infección persistente (integración de la información viral en las células del organismo).

El VLB puede llegar a infectar a un elevado porcentaje de los animales del establecimiento, pero no obstante solo un bajo número de estos presentan síntomas clínicos de la enfermedad caracterizada por la presencia de tumores (linfosarcomas o linfoma maligno) siendo esta forma irremediablemente mortal. Se caracteriza porque demuestra una respuesta humoral que perdura por toda la vida (Assandri Gatti, 2007).

A pesar de provocar tumores fatales en el ganado vacuno, su presentación asintomática en el 90% de los casos la convierte en una afección poco visible y, en consecuencia, poco identificada y valorizada en términos de pérdidas productivas. Sin embargo, la creciente demanda de diagnóstico, aparición de tumores, muertes súbitas consecuencia de estos, y ausencia de medidas sanitarias oficiales, la convierte en una amenaza prospectiva para el sector ganadero.

Junto con la tuberculosis, brucelosis y tristeza, conforma el conjunto de enfermedades identificadas en los programas de salud animal de los distintos países, que merece atención específica, tanto en tecnología para un mejor diagnóstico, como en la construcción de políticas sanitarias que permitan iniciar estrategias de control.

Se están realizando trabajos de compilar el conocimiento actual sobre la LBE en la región de América Latina y el Caribe, y analizar escenarios de profilaxis sanitaria, control o tratamiento dependiendo de la situación epidemiológica de base. Esto brindará beneficios sociales no apropiables en el ámbito de la sanidad bovina, con la reducción de las muertes por linfosarcoma, de las pérdidas derivadas del tratamiento y las necropsias, y del lucro económico cesante consecuente. Como efecto colateral positivo del control, los productos lácteos y las carnes serán provistos al mercado con un agregado de valor debido a su calidad de “libre de leucosis” en un contexto social de creciente demanda por la inocuidad alimentaria y en concurrence con reportes recientes que proponen que el consumo de carne o leche bovina perteneciente a rodeos con leucosis constituye una amenaza para la salud pública.

La mayor parte de los tambos ( $\geq 80\%$ ) tiene un alto nivel de prevalencia. Se registra más de un 10 % de tumores en vacas infectadas, que son mortales. Hasta hace un tiempo se mencionaba el 1 o 2 % de animales con tumores, pero nuestra realidad es ampliamente superada por este número (Trono, 2001).

La LBE provoca importantes pérdidas económicas. Estas pérdidas en forma directa, derivan de la muerte de animales en rodeos de producción por infosarcoma, la eliminación prematura de los animales infectados y barreras al comercio internacional de bovinos y de material genético. Asimismo, las pérdidas económicas indirectas, están asociadas al costo del reemplazo del animal enfermo, los costos derivados de realizar el diagnóstico y la atención del profesional veterinario, la pérdida del ternero y de la producción de leche durante aproximadamente 10 meses. Rhodes et al., (2003) realizaron cálculos sobre los costos de la enfermedad en los Estados Unidos, llegando a una estimación de las pérdidas anuales debido a la disminución en la producción de leche alrededor de USD 525 millones.

En la actualidad no existen mecanismos que permitan tratar ni prevenir la LBE por medio de vacunas. Con lo cual las medidas posibles son las que permiten el control epidemiológico con reducción de los niveles de contagio a nivel predial una vez que se identifica la infección en el rodeo.

Por su parte la Unión Europea (UE), en la mayoría de sus Estados miembros tiene declarado el estatus de libre de enfermedad con respecto a la LBE (Reglamento UE 429/2016 del Parlamento Europeo). La erradicación de la enfermedad en la UE estuvo centrada en las distintas campañas de saneamiento ganadero iniciada en los años 80, que se utilizaron en forma efectiva para la prevención, lucha y control de las enfermedades de los animales. Estas campañas consistían en sondeos serológicos para evaluar la situación epidemiológica de la enfermedad como punto de partida y el sacrificio de los animales infectados. Una característica importante en estos países es que las prevalencias de la enfermedad eran bajas antes de iniciar sus programas de erradicación lo que les permitió llevar adelante estas campañas con medidas rigurosas en el análisis y descarte de animales positivos, a un costo razonable.

En el caso de Latinoamérica, la LBE se ha confirmado desde hace muchos años y se encuentra ampliamente distribuida en sus países, donde las mayores prevalencias corresponden a rodeos lecheros (<https://www.fontagro.org/wp-content/uploads/2019/09/FONTAGRO-2019-Memoria-Taller-Leucosis-27-02-2020.pdf>).

En el caso de Uruguay, en el año 1996 en el noreste del Uruguay, se muestrearon 30 predios y 400 animales por la técnica de ELISA y la prevalencia de la LBE se situó en el 20 % de los animales muestreados y el 77 % de los predios presentaron algún caso positivo al virus (Assandri Gatti, 2007).

En Argentina, los primeros estudios serológicos se realizaron en tambos de la cuenca Mar y Sierras entre 1979 y 1981, encontrando solo un 4 % de rodeos infectados. Quince años después, este porcentaje llegaba al 68 % (Ghezzi et al., 1997). Para los años 2001 y 2004 los estudios mostraron que los rodeos lecheros infectados en diferentes zonas de la provincia de Santa Fe mostraron valores similares (84 - 86 %) (Trono et al., 2001; Mariño et al., 2003).

En otro ejemplo, durante el período 1989-1993, se evaluaron 9.114 bovinos lecheros de raza Holando Argentino y 5.519 bovinos de razas productoras de carne, obteniéndose un 9 y 2 % respectivamente de animales positivos a VLB (Huici et al., 1996; Huici et al., 1997).

En muchos países de Latinoamérica existen programas voluntarios de control basados en la detección de los animales infectados y eliminación de los mismos. En Argentina, el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) implementó un Sistema de Certificación de Establecimientos Oficialmente Libres de LBE (Resolución

337/1994, modificada o complementada por la Resolución 128/2001 de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos); el mismo es voluntario para todos los productores ganaderos que deseen incorporar sus rodeos. Este programa no tiene estipulado una compensación a los productores por la eliminación de animales positivos a LBE (Giraud et al., 2010). En términos de factibilidad económica, debido al nivel de endemicidad y a la falta de retribuciones económicas de parte del gobierno, el control a través del sacrificio y/o recambio por animales limpios se torna impracticable.

En cuanto a la posibilidad de contar con un sistema de profilaxis sanitaria que prevenga la infección, la existencia de una vacuna sería la solución más práctica para el control de la enfermedad, además de la única adaptable al nivel actual de infección y de modalidades de gestión en el manejo de los establecimientos. Debido a que la LBE es provocada por un retrovirus, el desarrollo de una vacuna eficaz no es una tarea sencilla y de corto plazo. Si bien existieron varios intentos por obtener esta vacuna, hasta la fecha no existe en el mercado una vacuna eficaz para controlar y prevenir la enfermedad.

Frente a esta problemática, investigadores del INTA avanzan en el desarrollo de una vacuna contra esta patología, basada en una cepa viva atenuada, modificada genéticamente. Esta estrategia permitiría reducir el contagio y la carga proviral y como efectos colaterales se reduciría el nivel de linfosarcoma y se eliminaría el virus y provirus en la leche (K. Trono, comunicación personal, 12 de mayo de 2022).

Planteado este contexto y considerando la importancia del sector ganadero y especialmente el lechero en nuestro país, teniendo en cuenta que se trata de una vacuna revolucionaria que no existe en el mercado a nivel mundial, surgen así las preguntas de investigación: ¿Existen restricciones para la aprobación y la comercialización de este tipo de vacunas a nivel nacional e internacional? ¿Quiénes son los países potencialmente demandantes de una vacuna para LBE? ¿Cuáles son las principales restricciones para la aprobación al comercio de este tipo de vacunas? ¿Qué tipo de barreras para-arancelarias podría sufrir el comercio de esta vacuna?

## **1.2. Justificación**

Contar con una vacuna que permita el control y la erradicación de una enfermedad para el sector ganadero y especialmente para el sector lechero es trascendente desde el punto de vista científico, sanitario y comercial.

La investigación resulta de importancia ya que se identificarán las principales restricciones para la aprobación y la comercialización de una vacuna para LBE y así tener identificado los potenciales demandantes de este producto.

Las principales economías de la UE, tienen suficientes fondos para poder llevar adelante campañas de saneamiento y control con la enfermedad usando los métodos clásicos de detección y eliminación, incluso algunos países subsidian a los productores a la hora de sacrificar los animales enfermos con el fin de mantener el estatus de libre de LBE. Sin embargo, para los países de Latinoamérica y Caribe y todos aquellos que sufren una alta tasa de infección de su ganado, resulta restrictiva esta forma de control.

La factibilidad del estudio se basa en la disponibilidad de información y metodologías para evaluar el comercio exterior, y de contar con datos reales e información primaria de casos. La investigación propuesta es viable, ya que se trabajará por relevamiento y sistematización de fuentes de información secundarias disponibles, como así también

a través de entrevistas a referentes calificados, y el análisis de los datos dará una primera aproximación para las preguntas de investigación.

### **1.3. Delimitación**

Actualmente, según la prevalencia individual con el VLB a nivel internacional, se detectan 2 subconjuntos de países. En un extremo, aquellos donde la infección es endémica y se caracteriza como clínica en el 5-10 % de animales. En este grupo, con niveles de prevalencia del 30 % o superior, se encuentran los países de América, Asia, África y Europa Oriental. En el otro extremo, aparecen los países que han realizado intervenciones de control y han erradicado la infección o muestran niveles de prevalencia muy bajos (entre 1 - 5 %), como los países de Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda.

Según Castellano y Goizueta, (2014), se pueden plantear tres estrategias diferenciales a nivel de los países, que determinarían cuáles son los mercados más interesantes para la comercialización de la vacuna.

Una estrategia vinculada con la erradicación inmediata, en países como Argentina, Brasil, Uruguay, Chile, EEUU, México, Canadá y Rusia, en los que, debido al nivel alto de afectación de la enfermedad, tengan una respuesta rápida y activa en la lucha contra la LBE.

El segundo grupo de países, definidos con una posible estrategia de erradicación inmediata, pero con rezago: incluye a Paraguay, Venezuela, Bolivia, Nueva Zelanda, Australia, China e India. Si bien Nueva Zelanda y Australia tienen niveles bajos de prevalencia (5 %), la importancia del sector lácteo en estos países considerando el peso relativo en su comercio internacional (específicamente Nueva Zelanda, con leche en polvo) hacen que en un futuro estos mercados sean potencialmente importantes. Por el otro lado, se encuentran China e India, donde el sector primario de producción de leche tiene una gran polarización geográfica y diversidad de sistemas productivos que, en el caso de implementar un sistema de vacunación de sus rodeos, tendrían que focalizarse en las regiones del país donde los sistemas de producción sean tecnológicamente similares a los del resto de los países y postergar la campaña de vacunación en las regiones donde la producción se realiza en forma artesanal e informal.

Y la última estrategia planteada, es la de erradicación no inmediata, vinculada a países de Europa Occidental, donde la prevalencia de la enfermedad es muy baja debido al sistema sanitario implementado.

En base a estas estrategias la investigación se centrará en el estudio de algunos países con altos niveles de prevalencia (entre 30 % y 40 %). En Latinoamérica y el Caribe: Argentina, Brasil y México. Y en Eurasia: Rusia. Estos países dada sus características e incidencia de la enfermedad pueden ser los principales demandantes de la vacuna en una primera instancia.



#### **1.4. Objetivos**

El objetivo general de esta investigación es realizar un análisis de posibles restricciones y/o oportunidades comerciales a la adopción de una vacuna de cepa viva atenuada por modificación genética contra la LBE en los países seleccionados.

Objetivos específicos:

1. Identificar los beneficios y desventajas de este tipo de tecnología.
2. Identificar antecedentes de vacunas que utilicen similar tecnología y se encuentren en el mercado a nivel mundial.
3. Identificar y analizar las principales barreras para-arancelarias (normativas) y comerciales que establecen los países seleccionados a la importación de este tipo de vacunas.

#### **1.5. Hipótesis**

La aprobación y comercialización de nuevas tecnologías puede presentar restricciones reflejadas en barreras para-arancelarias debido a sus características disruptivas e innovadoras. La vacuna de la LBE presenta estas características porque no hay ningún sistema de profilaxis contra esta infección y porque se trata de una vacuna de cepa viva atenuada por modificación genética de un retrovirus que se integra en forma persistente al genoma celular.

## CAPÍTULO 2 - MARCO TEÓRICO

El marco conceptual que se utilizó en esta investigación integra las perspectivas del abordaje de la Nueva Economía Institucional (NEI) y del Sistema de Agronegocios (SAG). A continuación, se resumen las principales implicancias teóricas relacionadas con la problemática planteada en la investigación.

La Nueva Economía y Negocios Agroalimentarios (NENA) forma un marco conceptual y operativo que plantea un nuevo paradigma para el desarrollo e implementación de nuevas alternativas estratégicas en los negocios empresarios y en las políticas públicas.

Coase (1998) plantea:

“.... la productividad de un sistema económico depende de la especialización. Pero la especialización depende del intercambio. Y cuanto más bajo es el costo de intercambio (costo de transacción, como se lo llama) mayor será la especialización, mayor el desarrollo de las personas y más alto el nivel de vida de las personas. Sin embargo, el nivel de costos de transacción depende de las instituciones de un país, de su sistema legal, de su sistema político, de su cultura.”

La NENA, surge como reconocimiento de dos grandes fuentes originales: el concepto de la Firma de Coase en 1937 y el concepto de *Agribusiness* de Davis y Goldberg en 1957. Estos autores plantean aportes que dieron origen a un nuevo campo de conocimientos. Este conjunto de conocimientos, de nuevas teorías y aplicaciones prácticas, permitieron definir este nuevo paradigma conceptual, de operativa eficaz y eficiente.

Según Ordóñez, (1999), el nuevo paradigma tiene como ejes fundacionales:

1. La aproximación a los negocios agroalimentarios es una aproximación sistémica que delimita sistemas abiertos contruidos verticalmente “del campo al plato” incluyendo la industria de insumos, a los productores agropecuarios, a la agroindustria y al comercio minorista y exterior y los demás servicios anexos. El sistema agroalimentario aparece como un todo expresado en cadenas de valor que recorren la producción, la transformación y la distribución.
2. El núcleo teórico está conformado por la NEI, la organización industrial, los costos de transacción, los derechos de propiedad, la agencia, el evolucionismo, las convenciones y la regulación.
3. La conjunción de la aproximación sistémica y el núcleo teórico conforma el “sistema de agronegocios coasiano” que conceptualiza al sistema agroalimentario como un “nexus de contratos” que coordina (gobernancia) la cadena de valor, siendo en este caso la transacción la unidad de análisis de las relaciones.
4. El marco conceptual del sistema agroalimentario queda así definido como un “nexus de contratos”, conformando un sistema de agregación de valor focalizado en el consumidor.
5. El marco operativo o la intervención se focaliza en los mecanismos de gobernancia y coordinación de los distintos subsistemas, conformados en torno a un producto, una región o una empresa focal, que atienden distintos segmentos de mercado. La gestión competitiva de las cadenas incluye a la empresa rural, industrial o de servicios

como parte de un todo. Por lo tanto, las acciones se focalizan en cada tipo de empresa participante de la cadena de valor –agro, industria, comercio– y en las interacciones que se presentan y conforman el sistema agroalimentario.

6. El marco conceptual y operativo toma como objeto central de estudio e intervención:

- al ambiente institucional,
- a la empresa –rural, industrial o de servicios–,
- al sistema de valor (sistemas verticales, regionales o reticulares) y
- al consumidor.

La economía neoclásica basa el funcionamiento del sistema económico a partir de los siguientes supuestos (Palau y Senesi, 2013):

- Infinito número de compradores y vendedores (atomicidad),
- libertad de entrada y salida,
- información completa,
- contratos completos,
- movilidad de los factores (movilidad de los recursos),
- competencia perfecta (libre oferta y demanda),
- transparencia en las transacciones,
- productos homogéneos,
- precios en función del juego oferta/demanda (libre oferta y demanda).

Pero desde el enfoque de la NEI, plantean que los supuestos neoclásicos no se cumplen en la realidad y hace un abordaje de la economía planteando situaciones de competencia imperfecta, que son las condiciones que se ven en el funcionamiento de la economía, donde existen:

- ✓ productos diferenciados,
- ✓ información incompleta,
- ✓ restricciones a la movilidad de factores,
- ✓ barreras al ingreso.

Ya Coase (1937) plantea el nuevo concepto de la Firma, más allá de una función de producción, como un nexo de contratos, tomando a la transacción y a los costos de transacción como el eje central del análisis. Asimismo, manifiesta la condición de entender al problema económico desde la realidad del sistema económico y de los negocios. A su vez Williamson (1985), hace hincapié en analizar “al hombre tal cual es” (racionalidad limitada y oportunista) y que es lo que ocurre en realidad en el mundo de los negocios.

De esta manera con estos enfoques incorporados se construye un nuevo paradigma económico en torno a la NEI y la Economía de los Costos de Transacción.

En cuanto a los Agronegocios específicamente, Davis y Goldberg (1957), introducen el concepto de *Agribusiness* como alternativa de abordaje al viejo concepto de agricultura,

dando lugar a un nuevo enfoque sobre los negocios agrícolas y la industria de los alimentos. Aquí se plantean las relaciones de dependencia entre la industria de insumos, producción agropecuaria, alimentos y canales de distribución.

La NEI tiene como fundamento a la teoría de la firma y los costos de transacción (Williamson, 1985), los cambios institucionales históricos (North, 1990), la economía de los derechos de propiedad (Demzsetz, 1967) y la teoría de la agencia (Arrow, 1963,1968; Jensen & Mekling, 1976).

Los trabajos de Joskow (1995) y Ordoñez, (1999), mencionan y describen tres vías que constituyen los campos analíticos para abordar los temas relacionados con la organización y la performance de los mercados. Estas tres vías constituyen y determinan los campos analíticos de la NEI (Ordoñez, 1999):

- ❖ Vía del Ambiente Institucional.
- ❖ Vía de la Moderna Organización Industrial.
- ❖ Vía de la Estructura de Gobernanca.

Dentro de los temas tratados en la vía del ambiente institucional, donde se destaca el papel clave que tienen las instituciones en la organización y performance de los mercados, se mencionan los siguientes: la legislación que regula los contratos, los derechos de propiedad, la legislación anti-trust, las regulaciones administrativas, las constituciones y las instituciones políticas. Los principales autores en el trabajo de Ordoñez (1999) son Alchian, 1965; Demzsetz, 1967; North, 1990 y Coase, 1998.

La segunda vía de análisis, la moderna organización industrial, estudia el comportamiento de los individuos y de las empresas, en términos de Estructura, Conducta y Resultado, y destaca temas de: condiciones básicas del mercado, número de agentes, interacciones competitivas, comportamiento estratégico, información asimétrica, competencia imperfecta y el poder de mercado como los temas centrales. Los autores centrales de estos conceptos en el trabajo de Ordoñez (1999) son Bain, 1956; Mason, 1960; Tirole, 1988 y Joscow, 1995.

El análisis de esta vía considera importante también, el trabajo de Porter (1980): “La estrategia competitiva” siendo el escenario competitivo un campo de rivalidad, donde tiene gran importancia el poder de negociación de los proveedores y compradores y gran influencia la amenaza del ingreso de nuevos competidores y la de productos sustitutos. Plantea que todas las empresas tienen sus estrategias, ya sean en forma explícita o implícita. La primera desarrollada mediante un proceso de planeación y la segunda desarrollada en el funcionamiento de los distintos departamentos de la empresa, pero que muy pocas veces llega a ser una buena estrategia competitiva para la misma.

Plantea también que, en el escenario competitivo, la estrategia competitiva de la empresa debe comprender acciones ofensivas o defensivas para crear una posición sólida defendible y menciona tres estrategias genéricas de éxito: 1) liderazgo en costos, 2) diferenciación, y 3) enfoque o alta segmentación.

Otro trabajo importante de Porter (1990), es “La ventaja competitiva de las naciones” donde relaciona la ventaja competitiva de las empresas influida por la nación mediante atributos que fomentan o entorpecen la creación de ventajas competitivas: condiciones

de los factores; condiciones de la demanda interna; sectores afines y de apoyo; y estrategia, estructura y rivalidad de empresa.

En este último trabajo, Porter, plantea que cada nación posee factores de producción, algunas en mayor o menor grado. Estos factores descriptos en términos clásicos como tierra, mano de obra y capital, son demasiado genéricos como para aplicarlos al análisis de la ventaja competitiva. Entonces el autor los plantea en términos de recursos humanos, recursos físicos, recursos de conocimiento, recurso de capital e infraestructura. Estos factores, que tienen gran importancia para la ventaja competitiva, se deben crear dentro de las naciones, siendo la tasa de creación o el ritmo en que se crean, perfeccionan y se hacen más especializados, lo más importante para la competitividad de determinados sectores de la nación.

El autor también menciona tres atributos genéricos que son especialmente significativos para que las empresas obtengan y mantengan la ventaja competitiva en un determinado sector. Estos atributos son determinantes condiciones de la demanda interna de las empresas y son: la composición de la demanda interior, la magnitud y pautas de crecimiento de la demanda interior, y los mecanismos mediante los cuales se transmiten a los mercados extranjeros las preferencias domésticas de la nación. De esta manera plantea que los atributos más importantes para la competencia son los que generan un fuerte estímulo inicial y sostenido para inversión y la innovación y los que permiten competir en segmentos cada vez más perfeccionados.

Con respecto a los sectores afines y de apoyo, Porter plantea que para que una nación tenga ventajas competitivas en determinado sector, debe contar con sectores de proveedores o sectores afines que sean también internacionalmente competitivos. Los proveedores tienden a ser un canal eficiente para la transmisión de información e innovaciones de empresa a empresa, logrando de esta forma generar un proceso virtuoso que acelera el ritmo de innovación dentro de todo el sector nacional. Este proceso permite que los sectores proveedores creen ventajas competitivas mediante un acceso eficaz y rápido y en ocasiones preferencial a los insumos más rentables con relación a su costo. Esto también evita la dependencia de proveedores extranjeros, en especial, si se trata de insumos críticos para el proceso productivo.

El atributo estrategia, estructura y rivalidad de empresa, se refiere al contexto en que se crean, organizan y gestionan las empresas. En cada sector dentro de cada nación, varían las metas, estrategias y formas de organización de las empresas. Contar en la nación con una fuerte rivalidad interior de las empresas genera un importante rol en el proceso de innovación y en las perspectivas de éxito internacional de las firmas. Esta rivalidad interior no sólo estimula las ventajas competitivas en el propio país, sino también lleva a las empresas que se enfoquen en mercados externos con el objetivo de continuar su crecimiento a largo plazo.

En cuanto al sector Gobierno, Porter plantea que su rol es el de influir en los determinantes de la ventaja competitiva nacional. Puede afectar las condiciones de los factores por medio de subvenciones, modificar la política de los mercados de capitales (el ingreso y la movilidad, por ejemplo), la política educativa y otras intervenciones por el estilo. También puede influir en afectar las condiciones de la demanda local mediante normas o reglamentos que afecten a los productos, que alteren las necesidades de los compradores, entre otras. También puede influir sobre los sectores conexos y de apoyo, controlando por ejemplo los medios publicitarios o establecimiento de normativas para los servicios de apoyo. O puede tener incidencia en las estrategias, estructuras y rivalidad de las empresas modificando la regulación de los mercados de capitales, la política fiscal y monetario y la legislación específica sobre las empresas.

La tercera vía, de la estructura de gobernanca, presenta como temas centrales: las características de los costos de producción, las asimetrías de información, los costos de monitoreo, el oportunismo, los costos de transacción y los contratos incompletos. Donde el tema central de esta vía es analizar y comprender como reducir los costos de transacción mediante acuerdos institucionales.

El eje central que presenta esta vía, es que la estructura de gobernanca es lo que determina como las transacciones entre los agentes económicos, son organizadas, controladas y consumadas.

Williamson (1996) plantea que la NEI aborda los aspectos macros y que la economía de costos de transacción se ocupa de las micro-instituciones de gobernanca: los mercados (spot), las jerarquías o integración vertical y las formas híbridas (contratos), alternativas de elección de los agentes para buscar resolver los costos de transacción.

Según Ordoñez (2009), el enfoque de la economía de costos de transacción debe realizarse con un abordaje interdisciplinario, donde confluyan las miradas legales, económicas y organizacionales. Donde desde el punto de vista legal, se debe incorporar el conjunto de legislación contractual que da sustento a las transacciones en el mercado, en los contratos o dentro de la firma.

Williamson (1999), desde el punto de vista económico, plantea diferencias con la economía ortodoxa que constituyen el eje central de la Economía de Costos de Transacción:

- los supuestos del comportamiento,
- la transacción como unidad básica de análisis,
- la descripción de la firma como una estructura de gobernanca,
- la complejidad de los derechos de propiedad y los contratos,
- el análisis estructural discreto,
- el criterio de “remediabilidad”.

Aquí solo se mencionarán los conceptos que tienen implicancias directas con el trabajo desarrollado en la presente investigación.

## 2.1. Supuestos de comportamiento

El enfoque de la NEI, centra su aporte en resolver las complejidades presentadas en el oportunismo y la racionalidad limitada, que se presentan como supuestos del comportamiento humano. Por tal motivo, Williamson (1999) enfatiza en tomar al hombre tal cual es y determina los supuestos del comportamiento.

Por un lado, se considera al **hombre como oportunista**, por sus actitudes de auto interés, que lo motivan a mentir, robar y hacer trampa. Este comportamiento oportunista trae consigo información incompleta y confusión. Williamson plantea tres arquetipos: el oportunismo o fuerte propio interés, el auto-interés simple sin oportunismo y la obediencia o ausencia del propio interés. Este autor también relaciona al oportunismo ex-ante con el proceso de selección adversa y al oportunismo ex post con el riesgo moral, asimetrías señaladas en la teoría de la información.

Se considera al hombre con **racionalidad limitada**, debido a que es incapaz de anticipar los hechos y procesar la información en su totalidad, concepto desarrollado por Simon (1962) al definir al comportamiento humano como “intencionalmente racional, pero limitado”; esto conlleva la existencia de contratos incompletos por no poder conocer ex-ante los emergentes contractuales. Williamson (1985), define tres tipos de racionalidad: maximizadora o fuerte, limitada y orgánica o débil. Siendo la racionalidad fuerte la planteada en la economía neoclásica con el fin de maximizar el beneficio por parte de los hombres. La racionalidad débil plantea que las instituciones no son planeadas por ninguna mente, más bien surgen en un contexto donde a veces prevalece la “ignorancia” al “conocimiento”.

Azevedo (1996) agrega que, en virtud de esa limitación, los agentes económicos son conscientes de la necesidad de adaptaciones ex-post para resolver la incompletud de los contratos. Esta situación plantea costos de transacción ex-ante y ex-post de la transacción.

## **2.2. La transacción como unidad básica de análisis**

Williamson (1996), en concordancia con Commons (1932), define a la transacción como unidad básica del análisis, donde relaciona el concepto de fricción con los costos de transacción, que son siempre positivos. Los costos de transacción son todos aquellos costos ex-ante de la negociación y las distintas garantías, y los costos ex-post de mala adaptación y ajuste que surgen en los desvíos de la ejecución de un contrato como consecuencia de las omisiones, errores y perturbaciones no anticipadas. En resumen, son los costos de funcionamiento del sistema económico (Ordoñez, 2009).

Williamson (1996), define tres dimensiones en las transacciones: la frecuencia, la incertidumbre subyacente a la transacción y la inversión requerida por la transacción o la especificidad de activos.

### **1. Frecuencia**

La frecuencia de las transacciones es la regularidad de estas. Es uno de los atributos que predetermina la elección de la estructura de gobernanza. Además, determina el grado de conocimiento que las partes poseen entre sí; se generan procesos de creación de confianza y prestigio que en la continuidad plantean los compromisos creíbles.

Cuando las partes tienen alto conocimiento entre sí y las transacciones se dan con mayor frecuencia, los costos de dichas transacciones se reducen, y el oportunismo está limitado o directamente no tiene lugar (Williamson, 1985; North, 1990).

### **2. Grado y tipo de incertidumbre**

La incertidumbre, planteada como desconocimiento de los eventos futuros, tiene estrecha relación con el supuesto de comportamiento de racionalidad limitada. Williamson (1996) incluye tres aspectos: la incertidumbre ligada a lo contingente, la incertidumbre ligada a la falta de comunicación y la incertidumbre debida a situaciones de comportamiento en relaciones de interdependencia.

### 3. Especificidad de activos.

En la elección de la estructura de gobernanza, Williamson (1996) destaca al atributo de la especificidad de activos como el determinante principal.

Se entiende por especificidad de activos a aquellos activos que no pueden ser reutilizados sin una sensible pérdida de valor. Cuanto más específico sea un activo, mayores serán los riesgos, mayor su pérdida de valor y mayores, en consecuencia, los costos de transacción. Por lo tanto, activos altamente específicos que no pueden ser reutilizables, determinan entonces mayores riesgos y costos de transacción.

Se plantean en la literatura seis tipos de activos específicos, según su especificidad:

1. de localización, relacionada principalmente con aspectos logísticos,
2. de activos físicos, como bienes durables,
3. de los recursos humanos, relacionados con el aprendizaje,
4. de ciertas inversiones enfocadas en algún cliente en particular,
5. de activos intangibles relacionados con la propiedad intelectual como marcas, patentes o Indicaciones Geográficas/Denominaciones de Origen,
6. de tipo temporal, ligada a la duración de la transacción, especialmente significativa en productos perecederos.

### 2.3. Estructura de gobernanza

Coase (Williamson O. E., et al. 1993), comienza a definir la firma como una estructura de gobernanza modificando así la definición de esta como una función de producción, pasando de una construcción tecnológica a una construcción organizacional. Las distintas estructuras de gobernanza –mercados spot, contratos, integración vertical – constituyen elecciones alternativas para reducir los costos de transacción.

Williamson (1996) también plantea que la mayor frecuencia de transacciones, requiere de estructuras de gobernanza más complejas y cuando existen mayores niveles de incertidumbre, como por ejemplo en los contratos, requieren mayores niveles de control.

Joskow (1995) plantea que la estructura de gobernanza determina como las transacciones entre distintos agentes económicos son organizadas, monitoreadas y consumadas. Williamson (1996), plantea distintas estructuras de gobernanza como alternativas para reducir los costos de transacción, el mercado spot, los contratos (formas híbridas), integración vertical (jerarquías) y burocracias públicas y señala que los atributos de las transacciones determinan la elección de la estructura de gobernanza, donde hay una influencia directa de las condiciones del ambiente institucional en la elección de estructuras de gobernanza alternativas.

Asimismo, Williamson (1996) define a la capacidad de adaptación frente a las perturbaciones como uno de los problemas centrales en la organización económica. Además, relaciona la capacidad de adaptación y el nivel de las perturbaciones con la



estructura de gobernanza. Por otro lado, también analiza la relación entre las perturbaciones y la capacidad de adaptación con la dimensión de incentivos y controles. Adaptaciones autónomas se presentan más eficaces cuando los incentivos son fuertes y adaptaciones cooperativas se presentan más eficaces cuando los controles son fuertes. En situaciones de balance entre incentivos y controles las formas intermedias de adaptación aparecen como más eficaces (Ordóñez, 2009).

## **2.4. La complejidad de los derechos de propiedad y los contratos**

Según Williamson (1996), en la economía de los costos de transacción, los derechos de propiedad y los contratos son problemáticos. Y la legislación contractual y el ordenamiento jurídico juegan un rol importante de dos maneras: a) la economía de costos de transacción sostiene que cada modo genérico de gobernanza –mercado, contratos o integración vertical– está sostenido y de alguna manera definido por una forma distintiva de legislación contractual. b) la economía de los costos de transacción suscribe a los contratos como un marco o esqueleto.

Por su parte Ordóñez (2009) plantea que, en determinados ambientes institucionales, el nivel de seguridad jurídica es bajo, ya sea por la carencia de cierto instrumental legal para fortalecer los derechos de propiedad o por la ineficacia de los distintos organismos de aplicación de la ley. En línea a lo mencionado, North (1990) plantea que, en países en desarrollo, la seguridad jurídica es baja y distintos grupos usufructúan de altas ganancias al margen de la ley. Este escenario eleva sensiblemente los costos de gobernanza, por la falta de claridad en la definición y protección del derecho de la propiedad, por una confusa lectura de los compromisos contractuales o peor aún, por una ambigua acción del Estado.

## **2.5. Análisis estructural discreto**

Simon (1962) plantea: “a medida que la economía se expande más allá del núcleo duro del mecanismo de precios... en donde el análisis marginal juega un rol central en el equilibrio, observamos un cambio a un análisis mucho más cualitativo, en donde son comparadas estructuras alternativas discretas.”

Con este planteo, Simon, propone que cuando la economía se aleja de la referencia de los precios como regulador de las transacciones, es preciso pasar de un análisis cuantitativo (márgenes, precios relativos, equilibrio de mercado, etc.) a un análisis más cualitativo de las instituciones, donde se comparan las alternativas estructurales discretas.

Por tal motivo al trabajar en el análisis del ambiente institucional y ver la organización de los actores económicos en el sistema (ambiente) y las estructuras de gobernanza – mercados, híbridos, jerarquías y bureau públicos– que se determinan en función a los costos de transacción, es recomendado estudiar primero las economías de primer orden (estructuras discretas - derivan del correcto diseño del ambiente institucional) antes de estudiar las economías de segundo orden (marginalistas - derivan del correcto diseño organizacional) (Williamson, 1996).

Williamson (1996) argumenta que él confía en el análisis estructural discreto, por las siguientes razones:

- Las firmas no son meras extensiones de los mercados, pero utilizan diferentes medios.
- Las diferencias en la legislación contractual que definen y sostienen las distintas estructuras de gobernanza.
- El análisis marginal es típicamente enfocado para las economías de segundo orden dejando de lado las economías de primer orden.

En resumen, el análisis estructural discreto comparado de las instituciones y de las estructuras de gobernanza facilita la comprensión y permite llevar adelante procesos de mejora en el diseño en pos de lograr una mayor eficiencia.

## **2.6. Criterio de remediabilidad**

Coase (Williamson O. E., et al. 1993), a partir del análisis estructural discreto, evoluciona a formular el criterio de remediabilidad: “de acuerdo con ese criterio, un resultado ante el cual ninguna alternativa superior puede ser descripta o implementada con ganancias netas, se presume de ser eficiente”. De esa manera el análisis comparativo de las distintas estructuras de gobernanza centra el análisis comparativo en las reales condiciones de funcionamiento de las alternativas de gobernanza tal cual se expresan en la realidad y ya no se focaliza en un hipotético patrón ideal.

Así el criterio de remediabilidad presume eficiente la solución expresada en el campo de lo real si es que no se encuentra ninguna formulación superior que pueda ser descripta o implementada como alternativa superadora, lo que permite analizar las distintas “fallas” de todo tipo, de mercados, burocracias o redistribución.

A partir de la aplicación del criterio de remediabilidad se exploran las razones por las cuales alternativas superiores pueden ser descriptas, pero no implementadas. Y el análisis estructural discreto y el análisis institucional comparado facilitan explorar las condiciones de remediabilidad evitando así las situaciones de irremediabilidad. (Ordóñez, 2009).

Williamson (1996), a partir de la economía de los costos de transacción, plantea que el énfasis está en las eficiencias remediabiles que surgen del análisis comparado de alternativas factibles, pero imperfectas y las formas alternativas de gobernanza con un patrón ideal hipotético inexistente solo pueden ser tomadas como un marco de referencia.

Por último, Ordoñez (2009) plantea que el criterio de remediabilidad, a partir del análisis comparativo, permite entender el comportamiento actual de ciertas estructuras de gobernanza a la vez que permite explorar las alternativas viables para remediar ciertas ineficiencias.

## **CAPÍTULO 3 – METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo de investigación**

La metodología utilizada en la investigación es descriptiva, cuantitativa y cualitativa a partir principalmente de información secundaria y primaria sistematizada relevada durante entrevistas a referentes calificados vinculados con la temática de la tesis.

Por tratarse de una investigación vinculada a un estudio de los Agronegocios, el tipo de investigación utilizada es la epistemología fenomenológica ya que da la posibilidad de estudiar el problema sin aislarlo del contexto en el que tiene lugar (Peterson, 2011).

Peterson (2011) presenta en su trabajo “La epistemología de los agronegocios: pares, métodos y rigor en el sistema de los agroalimentos” el concepto de epistemología fenomenológica donde señala la importancia de este abordaje metodológico para realizar un estudio en el campo de los agronegocios.

En el centro de la epistemología fenomenológica se plantea que los fenómenos de interés no pueden ser separados de su contexto y por lo tanto para estudiar un fenómeno humano, el investigador debe entender la naturaleza holística de la situación que lo provocó. La conducta y el contexto son interdependientes. Según esta óptica, la realidad está socialmente construida por los actores involucrados en los fenómenos, donde también plantea que el cambio fundamental de las estructuras comerciales agrícolas y los acuerdos de mercado, es decir, la industrialización actual de la agricultura, sugiere que la estructura subyacente está cambiando drásticamente. El conocimiento fenomenológico se deriva de un proceso iterativo que es tanto inductivo como deductivo. El conocimiento fenomenológico es abstracto en el sentido de que se articula en el medio de palabras e ideas. Puede cumplir con los criterios de objetividad, claridad, coherencia e integridad de los datos (Peterson, 2011).

Bajo esta aproximación se apuntó a un método científico de inducción, deducción y validación de carácter holístico. Buscando comprender el fenómeno en una compleja realidad socioeconómica, desarrollando modelos teóricos no cuantificables y ajustados al contexto a partir de la inducción.

La epistemología fenomenológica tiene mucha aplicación en las situaciones de investigación en donde la teoría establecida es débil o inexistente, los fenómenos de interés no son fácilmente cuantificables ni separables del contexto y la estructura de causa y efecto subyacente es inestable o no se compadece con la teoría general. Al respecto, los fenómenos actuales de mayor interés para los estudiosos de agronegocios y para la gestión se compadecen más con el enfoque fenomenológico. Finalmente, se concluye que los investigadores de los agronegocios pueden servir tanto a sus pares de la gestión real de negocios, como a los académicos de la economía agraria desde la base del conocimiento fenomenológico (Peterson, 2011).

### **3.2 El método de investigación**

En la etapa descriptiva y cuantitativa se desarrolla la problemática de la LBE, a nivel nacional e internacional y se plantean los principales desafíos que presenta la erradicación de la misma. Se describen los principales mercados potenciales para la exportación de una vacuna y los antecedentes de vacunas con similar tecnología existente en el mercado.

### 3.2.1. Método EPESA: Estudio y Planificación Estratégica de los Sistemas de Agronegocios

El método EPESA, construido por Senesi (2009) en base a la combinación metodológica del enfoque de cadenas (Ordóñez, 1999) y al método GESIS (Fava Neves, 2008), se utilizó para alcanzar los objetivos planteados (Figura 1). El método brinda las herramientas para comprender la performance de un sistema de agronegocios, y así poder identificar las restricciones de este en función de un mercado destino.

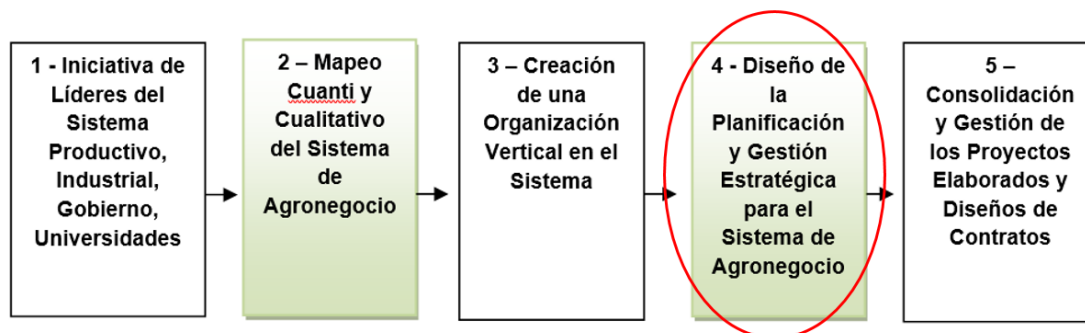


Figura 1. Esquema método EPESA (Fuente: Senesi., 2009).

Según los objetivos planteados en la presente investigación, se utilizó parte de la etapa 4 del método EPESA.

La etapa 4 consta de varias sub-etapas (Tabla 1) y tiene como objetivo brindar una metodología de análisis cualitativa sobre el funcionamiento del sistema económico. A los fines de los objetivos se utilizaron las sub-etapas: 2) Análisis Estructural Discreto y 6) Herramientas de Diagnóstico.

**Tabla 1.** Secuencia detallada de los pasos propuestos de trabajo para la etapa 4 del método EPESA.

| Sub-Etapa                                                                                                                                                 | Qué debe hacerse?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Delimitación y Descripción Cual y Cuantitativa del SAG</b>                                                                                          | Identificación de los actores, procesos, flujo de insumos y productos del (SAG) bajo estudio. En base a la información recopilada, aplicación de la etapa 2 del Método EPESA (Senesi, 2009): Mapeo cualitativo y cuantitativo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>2 – Análisis Estructural Discreto</b>                                                                                                                  | Análisis de los ambientes Institucional (formal e informal), Organizacional y Tecnológico por área de resultado. Estudio de los sectores conexos o de apoyo. Etapa basada en conceptos de la NEI.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3 – Análisis de las transacciones y estructuras de gobernanza:</b><br><b>3a – Espacio de la transacción</b><br><b>3b – Análisis de la Coordinación</b> | Identificar los espacios de transacción, interfaces entre los distintos estamentos del SAG. Descripción de las transacciones, atributos de frecuencia, incertidumbre y especificidad de activos. Estructuras de gobernanza más frecuentes: mercado, contratos integración vertical u horizontal. Mapeo de los contratos y de las formas de coordinación existentes. Incumplimiento y seguridad jurídica. Identificación y análisis de los mercados existentes en las distintas interfaces.<br>Alineación de la transacción. Correspondencia entre las estructuras de gobernanza, las estrategias de negocios y los mecanismos de coordinación y el ambiente institucional. Grado de ajuste. Criterio de remediabilidad. |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | Capacidad de Administrar conflictos. Cooperación y Rivalidad. Mecanismos de distribución de excedentes. Capacidad de Agregar Valor. Alianzas Estratégicas contratos, joint ventures. Nivel de Capital Social.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>4 – El consumo</b>                                                  | Descripción e identificación de tendencias de consumo. Principales oferentes y demandantes actuales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>5 – Análisis del Ambiente Competitivo</b>                           | Escenarios competitivos. Principales oferentes y demandantes. Condiciones básicas del mercado, número de agentes, interacciones competitivas, comportamiento estratégico, información asimétrica, competencia imperfecta y el poder de mercado. Barreras (arancelarias y no arancelarias) existentes. Estructura, número de compradores y vendedores, diferenciación de producto, barreras de entrada, estructura de costos, integración vertical, otros modelos de integración. Patrones de crecimiento y paradigma competitivo. Capacidades dinámicas y creación de recursos singulares. Análisis de los mercados objetivo y de los segmentos de clientes. Comercio Mundial. Principales exportadores e importadores.               |
| <b>6 – Herramientas de Diagnóstico</b>                                 | Estudio de las ventajas competitivas de las naciones. Metodología: Diamante de Porter. Estudio del ambiente externo (Oportunidades y Amenazas) y del ambiente Interno (Fortalezas y Debilidades). Metodología: Matriz FODA y Matriz de ANSOFF. Vinculación entre matrices.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>7 – Escenarios y Estrategias a Futuro, los Objetivos Propuestos</b> | Análisis prospectivo. Analizar los escenarios actuales y proponer el diseño de los escenarios alternativos futuros. Tendencias. Adaptabilidad del sistema. Potencial de cambio y resistencia al cambio de los actores en función de los nuevos cambios en el escenario de negocios local, regional o global.- Listar las principales estrategias de negocios y políticas públicas en el sistema (acciones) que serán usadas para alcanzar los objetivos propuestos; Grado de convergencia entre ambas. Ganadores y perdedores. Ética, confianza, compromisos creíbles. Ambiente institucional formal e informal. Innovación. Innovación institucional, organizacional y tecnológica. Innovación y la capacidad de crear conocimiento. |

Fuente: Senesi (2009)

En el entorno institucional formal se analizaron las reglas de juego que definen el contexto en donde se desenvuelven los actores directos e indirectos del SAG. Se identificaron y analizaron leyes, normas, decretos y/o políticas públicas vigentes vinculadas al SAG de vacunas. En base a este análisis se está en condiciones de evaluar el nivel de “*enforcement*” o grado de cumplimiento y cómo influye en el desarrollo del SAG.

Las principales fuentes de información secundaria provienen de los organismos que regulan la comercialización de este tipo de productos en los distintos mercados sobre los que se centra la investigación.

Para llevar adelante la investigación, primero se identificaron cuáles son los organismos de normalización que intervienen en cada uno de los mercados definidos y se identificaron cuáles son los medios de publicación que se utilizan en cada uno de esos países para informar las normas y exigencias que aplican. Esto requirió la consulta de distintas páginas web y el análisis de como hacían públicas las normativas y que organismos se encargan de su publicación y actualización. De esta manera se pudo identificar cuáles son las instituciones que intervienen y como publica cada una de ellas.

Para alcanzar el **objetivo específico 1** (Identificar los beneficios y desventajas de este tipo de tecnología), se realizó un análisis utilizando de la sub-etapa 6- Herramientas de

Diagnóstico, la matriz FODA. Esta es una herramienta sencilla para obtener una perspectiva general de la situación estratégica de una tecnología en un momento dado, y a partir de ello establecer un diagnóstico para el diseño e implantación de estrategias tendientes a mejorar su competitividad.

El análisis consistió en realizar una evaluación de las principales fortalezas y debilidades que presenta esta tecnología, así como su evaluación de las principales oportunidades y amenazas externas que presenta.

La información necesaria para construir la matriz FODA fue obtenida del Análisis Estructural Discreto (subetapa 2) y de las entrevistas con referentes calificados.

Para dar respuesta al **objetivo específico 2** (Identificar antecedentes de vacunas que utilicen similar tecnología y se encuentren en el mercado a nivel mundial), se realizó un análisis descriptivo de manera de poder recoger, organizar, presentar, analizar, clasificar, generalizar los resultados de las observaciones y caracterizar los antecedentes de vacunas que utilicen similar tecnología.

Para identificar estas vacunas, se mantuvieron entrevistas de tipo informal, donde los investigadores referentes en las temáticas del Centro de Investigación en Ciencias Veterinarias y Agronómicas (CICVyA) del INTA brindaron información en forma libre sobre la evolución de distintas vacunas que utilizan una tecnología similar y ya se encuentran en el mercado. Dentro de los referentes en estos temas se mantuvieron entrevistas con el Dr. Ariel Eduardo Vagnozzi, investigador independiente del CONICET con sede de trabajo en el Instituto de Virología del CICVyA, cuya especialidad son las enfermedades virales de las aves; la Dra. Viviana Parreño, del Instituto de Virología del CICVyA y el Dr. Andrés Wigdorovitz, Director de INCUINTA, del CICVyA.

Este análisis descriptivo conlleva la recopilación y presentación sistémica de datos para describir una determinada situación o evaluar las principales características de una población o situación en particular. Se trata de una metodología que es fácil, de corto tiempo y económica. Este formato de entrevistas con referentes calificados, tiene como ventajas la realización de preguntas de forma precisa y permite solicitar aclaraciones y profundizar en las respuestas, verificando las mismas y observando actitudes y prejuicios (Zorrilla, 1996).

En cuanto al **objetivo específico 3**, identificar y analizar las principales barreras para-arancelarias comerciales (normativas) que establecen los países seleccionados a la importación de este tipo de vacunas, se realizó un análisis del ambiente institucional formal, utilizando parte del análisis propuesto en la sub-etapa 2, tratando de valorar variables que reflejen el grado de complejidad, difusión y accesibilidad de las normativas, nivel de discrecionalidad del estado y de la participación de las instituciones / agencias, que podrían ser usadas como barreras para-arancelarias.

Este último análisis se utilizó para evaluar cada uno de los 4 mercados seleccionados en este trabajo, clasificando a las variables del ambiente institucional en grado Alto, Medio o Bajo según se interprete de la información recabada de las normativas vinculadas con el registro, importación, comercialización y distribución de vacunas para animales de consumo humano (Tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación de valoración de variables del ambiente institucional.

|              | Complejidad de la normativa | Nivel de participación de Instituciones/ agencias | Nivel de discrecionalidad             | Grado de difusión y accesibilidad a la normativa |
|--------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Alto</b>  | Involucra más de 7 normas   | Intervienen más de 4 agencias                     | Existencia de listas de exclusión: Si | Unificado en 1 página                            |
| <b>Medio</b> | Involucra 6 - 7 normas      | Intervienen 3 - 4 agencias                        |                                       | Unificado en 2 - 3 páginas                       |
| <b>Bajo</b>  | Involucra 1 - 5 normas      | Intervienen 1 - 2 agencias                        | Existencia de listas de exclusión: No | Unificado en más de 3 páginas                    |

Fuente: Elaboración propia

## CAPÍTULO 4. CONTEXTO DE LA VACUNA

### 4.1. Características tecnológicas

El control de las enfermedades infecciosas mediante la utilización de vacunas ha tenido un gran éxito para modificar la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad de muchas enfermedades infecciosas tanto en humanos como animales.

Para el desarrollo de vacunas existen técnicas clásicas y moleculares incluyendo vacunas vivas (atenuadas), vacunas no-vivas (muertas o inactivadas), vacunas de ácidos nucleicos, vacunas de subunidades, vacunas a péptidos, entre las de mayor uso.

Aquí solo se hace una breve descripción de las técnicas utilizadas para la obtención de la vacuna contra la LBE.

#### Vacunas vivas

Una vacuna que utiliza una cepa viva contiene un microorganismo que se puede replicar por sí mismo en el individuo o que puede infectar células y actúa como un inmunógeno sin llegar a causar la enfermedad natural. Estas vacunas vivas por lo general producen tanto inmunidad humoral como celular. En cuanto a que sea atenuado, esto significa que la capacidad del microorganismo de causar enfermedad ha sido reducida e idealmente eliminada en aquellos individuos inmunocompetentes para quienes la vacuna ha sido diseñada.

Un aspecto importante para considerar es que los microorganismos atenuados pueden ser transmitidos a otros individuos susceptibles y hasta podrían derivar en sintomatología clínica en individuos con algún tipo de compromiso inmunológico, en quienes eventualmente pueden causar enfermedad.

Si bien la atenuación de cepas virales parece deseable y/o aplicable para todas las vacunas, no es técnicamente posible para la mayoría de las vacunas que se desarrollan actualmente. Existen dos problemas fundamentales en la atenuación de microorganismos. La primera dificultad radica en el mecanismo de atenuación del microorganismo, es decir, como reducir su patogenicidad, sin que pierda las capacidades de multiplicarse en el hospedador y de producir una respuesta inmune apropiada. La segunda dificultad consiste en cómo lograr la estabilidad de la atenuación,

debido a que los microorganismos mantienen su capacidad de multiplicación y pueden eventualmente revertir a la forma original con fenotipo patogénico.

### Técnicas clásicas de atenuación

Las técnicas clásicas para la atenuación de virus son las que no utilizan la metodología del ADN recombinante.

Se utilizan cuatro técnicas de atenuación de agentes virales:

1. Mediante pasajes seriados en cultivos de células para seleccionar las variantes menos virulentas. En este caso no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales se introducen las mutaciones durante la replicación viral. Ejemplo de estas vacunas son para polio, paperas, sarampión, rubeola y varicela.
2. Mediante el uso de virus homólogos causantes de enfermedades veterinarias similares a las observadas en seres humanos.
3. Mediante la generación de virus con un genoma reordenado derivado de una coinfección de dos virus diferentes en un cultivo celular. El virus resultante contiene en su genoma segmentos de los dos virus paternos.
4. Mediante la obtención de mutantes virales que son incapaces de crecer a temperaturas superiores a 37°C (t.s. por su sigla en inglés, temperature sensitive) o que pueden crecer a temperaturas más bajas, e.g. 25°C (c.a. por su sigla en inglés, cold adapted). Se asume que los virus t.s. o c.a. son menos vigorosos en su crecimiento y, por lo tanto, atenuados.

### Técnicas recombinantes de atenuación

Las técnicas de ADN recombinante pueden ser aplicadas en diferentes procesos durante el desarrollo de vacunas:

- La primera aplicación de estas técnicas consiste en manipular el material genético de los microorganismos para introducir modificaciones genéticas y aumentar así la estabilidad de la atenuación, y reducir la probabilidad de una reversión. Estas modificaciones son generalmente mutaciones puntuales, inserciones, deleciones que agregan o remueven porciones de genes, respectivamente, involucrados en procesos metabólicos o que codifican para factores de virulencia.
- La segunda técnica consiste en construir microorganismos recombinantes utilizados como vectores para la expresión de inmunógenos (proteínas o péptidos heterólogos) derivados de otros microorganismos.

### Vacunas de ácidos nucleicos

Una nueva estrategia ha sido el utilizar moléculas de ácidos nucleicos, ADN o ARN, que codifican para un antígeno microbiano, las cuales son utilizadas en vacunación. El caso más reciente es el de las vacunas recientemente registradas contra SARS-CoV2 en ambas modalidades.

Existen al menos dos alternativas para el uso de ADN en la elaboración de vacunas.



1. Expresión de antígenos o proteínas de interés en forma transitoria.
2. La incorporación del ADN en células dianas del hospedador, desde dónde se produce la síntesis proteica, en la mayoría de los casos.

El antígeno puede ser secretario o puede ser localizado en la superficie de la célula, de manera que pueda producir una respuesta inmune, sea humoral, celular o de los dos tipos. Las moléculas de ADN deben contener, además de los genes de interés, todas aquellas secuencias necesarias para que pueda ocurrir la transcripción. Adicionalmente, los dinucleótidos Citosina fosfo Guanina (CpG) presentes en la secuencia de ADN inducen proliferación de células B y la secreción de inmunoglobulinas (Krieg, 1995). El caso del BLV sería diferente, ya que el genoma proviral completo de la cepa atenuada, sería introducido para integrarse en los glóbulos blancos y desde ahí generar una infección de nuevo en el hospedador, replicando los mecanismos de la infección natural y provocando una infección persistente.

Para lograr la internalización del ADN, existen tres estrategias:

1. Inyectar intramuscularmente una solución del ADN desnudo (Wolff et al., 1990). Las células lo incorporan, transcriben la información y sintetizan el antígeno, de manera similar a como ocurre durante una infección viral.
2. Recubrir el ADN con lípidos catiónicos para neutralizar la carga y facilitar la internalización del ADN (Remy et al., 1994).
3. Incluir el ADN en un microorganismo vector que infecte la célula y, una vez dentro libere el ADN. Los microorganismos que son utilizados como vectores deben tener la capacidad de introducirse en la célula y liberar el ADN pero sin multiplicarse intracelularmente. Es el caso de los vectores de Adenovirus.

#### Desarrollo de la Vacuna INTA

Desde el año 2007 el Instituto de Virología de INTA, en colaboración con la Universidad de Liege (Bélgica) vienen desarrollando un proyecto en colaboración con el fin de desarrollar una estrategia que facilite el descenso de la prevalencia y permita progresar hacia la erradicación de la leucosis. Este trabajo consiste en el desarrollo de un sistema profiláctico utilizando una cepa viral atenuada denominada **BLV DX 6073**. Esta premunización se produce mediante una cepa atenuada que infecta al hospedador virgen en forma persistente compitiendo contra la cepa circulante, y de esta manera logra la protección.

La invención pertenece al área médica, especialmente al área veterinaria, y particularmente a vacunas, más particularmente a vacunas contra el VLB. La innovación se refiere más específicamente a virus recombinantes de la leucemia bovina que tienen un fenotipo atenuado, a ácidos nucleicos que codifican dichos virus, vectores que comprenden dichos ácidos nucleicos, células hospedadoras que comprenden dichos ácidos nucleicos o vectores, aplicaciones de estos agentes en medicina, particularmente como vacunas, animales no humanos vacunados con las mismas, materiales derivados de dichos animales no humanos, y usos derivados de dichos materiales.

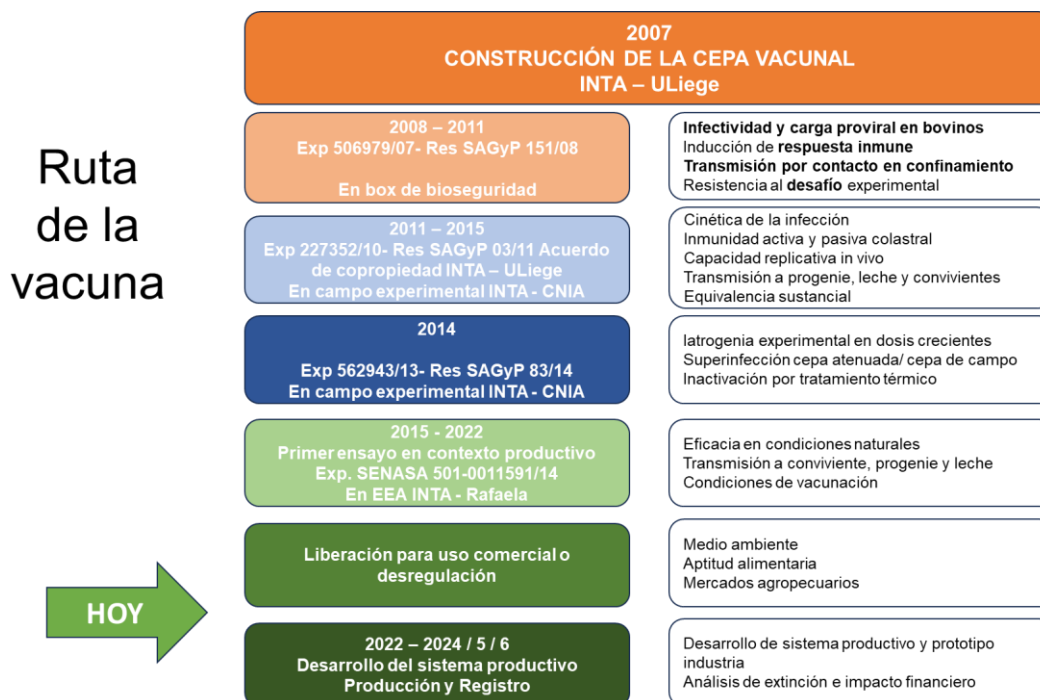
La cepa **BLV DX 6073** fue desarrollada por modificación genética de la cepa natural circulante, y luego de varios ensayos experimentales controlados ha cumplido con los requisitos para ser declarada segura para uso en el ambiente según los requisitos de la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) y se encuentra actualmente en proceso de desregulación, con el objetivo final de liberarla para uso comercial. Asociado a este propósito, se encuentra la necesidad de producir la cepa **BLV DX 6073** de un modo sustentable para poder incorporarla al proceso de elaboración de una vacuna.

**BLV DX 6073** contiene el genoma viral completo, excepto un fragmento de 383 pares de bases en la región regulatoria denominada X, codificante para la proteína viral R3 y parte de la proteína G4, y una mutación puntual en la región del gen de la envoltura viral, codificante para la proteína de transmembrana gp30. No hay genes agregados ni modificación de los marcos de lectura. El genoma de la cepa atenuada contiene las regiones genéticas regulatorias denominadas LTR (por su sigla en inglés, Long Terminal Repeat, o sea repetición terminal larga) en ambos extremos sin modificar, además de todos los elementos que codifican para sus genes estructurales (gag/pol/env) y que regulan e intervienen en la integración celular, la replicación y expresión de los genes virales. Las 2 señales de empaquetamiento viral se encuentran conservadas en el extremo 5' del genoma. Para construir la cepa atenuada, el genoma completo del BLV fue amplificado de un caso natural, clonado en un vector comercial y amplificado en *Escherichia coli*, (Van Den Broeke et al., 2010).

El plásmido original fue manipulado por técnicas de ADN recombinante clásicas para eliminar la región entre los nucleótidos 6614-6997 y modificar la posición puntual 6073 generándose una nueva construcción denominada **BLV DX 6073**. No se incorporaron elementos de selección o marcadores, secuencias de tipo promotor, enhancer de transcripción/traducción o modificadores de expresión de ningún tipo. La región genética R3 (deleteada en la cepa atenuada) codifica para un producto que colabora en el splicing alternativo post-transcripcional para la maduración de las distintas proteínas virales. La región genética G4 (parcialmente deleteada en la cepa atenuada) codifica para un producto que colabora con Tax en la inducción de la transcripción modulada por el LTR. Ninguna de las dos regiones es indispensable para el mantenimiento de la infectividad. La mutación puntual en la posición 6073 modifica un residuo de la proteína transmembrana gp30, en su extremo citoplasmático, que reduce la capacidad de propagación viral. La modificación provoca una deficiencia replicativa *in vivo*, con reducción significativa de la carga proviral y de la capacidad de contagio, tal como ha sido demostrado *in vivo* en bovinos en los expedientes 506979/2007, 227352/2010, 562943/2013 y 11591/2014, realizados por INTA.

Aun cuando las modificaciones se realizaron haciendo uso de la biotecnología (según se describe en la Ley 24375/1994 del Honorable Congreso de la Nación Argentina) la cepa **BLV DX 6073** no se ajusta estrictamente al concepto de Microorganismos Genéticamente Modificados (MGM), ya que la manipulación genética no consiste en el traslado de genes o fragmentos de ADN entre organismos de distintas especies. En este caso, el resultado de la delección en la región X del genoma proviral y de la mutación puntual en el gen de la envoltura viral, ha sido la atenuación del fenotipo replicativo y la reducción del potencial de contagio. Este fenotipo se manifiesta en el hospedador infectado, pero no se transmite a la progenie, ya que las células por las cuales tiene tropismo el virus BLV son los linfocitos B, y no se ha descrito la infección de células de la línea germinal, por lo cual no es considerado un virus de transmisión vertical.

En la Figura 2 se muestra cuál fue el camino recorrido y dónde se encuentra hoy la vacuna.



**Figura 2.** Ruta de la vacuna contra LBE, desarrollada entre INTA y la Universidad de Liege (Bélgica).

#### 4.2. Identificación de los beneficios y desventajas de este tipo de tecnología

El presente análisis para identificar las principales fortalezas y debilidades, así como las amenazas y oportunidades se realizó mediante la matriz de análisis FODA (Tabla 3). Esta herramienta permite analizar el ambiente externo (oportunidades y amenazas) y el ambiente interno (fortalezas y debilidades). Es importante destacar que se puede llegar a intervenir sobre la disminución de las amenazas y la potencialización de las oportunidades, pero no puede intervenir en el ambiente externo que está dado.

A partir del trabajo con la matriz resultante del análisis FODA es posible vincular las fortalezas y debilidades con las oportunidades y amenazas con el objetivo de contar con un diagnóstico y ubicar la vacuna dentro de las siguientes alternativas (Tabla 4):

- Cuadrante débil en ambiente de oportunidades
- Cuadrante fuerte en ambiente de oportunidades
- Cuadrante débil en ambiente de amenazas
- Cuadrante fuerte en ambiente de amenazas

La información para nutrir la matriz FODA (Tabla 3) proviene del análisis realizado sobre este tipo de vacunas existentes y las investigaciones que se están llevando adelante, junto al análisis descriptivo de la tecnología y a entrevistas a investigadores referentes en el desarrollo de estas tecnologías.

**Tabla 3.** Análisis de la vacuna contra LBE usando matriz FODA

| <b>FORTALEZAS</b>                                                                                                                      | <b>DEBILIDADES</b>                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Permite la diferenciación de animales vacunados de infectados                                                                       | 1. Incertidumbre de acceso a los mercados demandantes                                                               |
| 2. Fuerte respuesta inmune anti-BLV                                                                                                    | 2. Tecnología de virus vivo atenuado genéticamente                                                                  |
| 3. No se propaga a los centinelas no infectados (bioseguridad)                                                                         | 3. Posibilidad de reversión al fenotipo oncogénico                                                                  |
| 4. Anticuerpos que se transmiten a los terneros recién nacidos                                                                         | 4. Posibilidad de recombinarse con el virus de LBE salvaje                                                          |
| 5. Cepa viral atenuada no se transmite de las vacas a los terneros y hay una reducción drástica de material genético proviral en leche | 5. Incertidumbre existente en la transacción INTA-productor de vacunas asociada a la transferencia de la tecnología |
| 6. Inmunidad pasiva anti-viral persiste durante varios meses en los terneros                                                           | 6. Requerimiento de desarrollo del sistema productivo para este tipo de vacunas                                     |
| 7. Animales vacunados resisten un desafío con provirus BLV de tipo salvaje                                                             |                                                                                                                     |
| 8. Antecedentes sólidos en el uso experimental del virus atenuado BLV DX 6073                                                          |                                                                                                                     |
| 9. Fuerte articulación con la UNIVERSITE DE LIEGE - Bélgica                                                                            |                                                                                                                     |
| 10. Capitalizar en el mediano plazo los Beneficios Sociales Potencialmente Apropiables (BSPA)                                          |                                                                                                                     |
| 11. Única herramienta para reducir la prevalencia y procurar la extinción de la infección.                                             |                                                                                                                     |
| 12. Se encuentra aprobada la desregulación en Argentina de la Vacuna                                                                   |                                                                                                                     |

| OPORTUNIDADES                                                                                                               | AMENAZAS                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Potencial de innovación en tecnologías asociadas a la producción de vacunas                                              | 1. Baja en los precios de la carne y leche que ponga en riesgo la buena asociación con la producción de vacunas |
| 2. Exportación a mercados demandantes                                                                                       | 2. Incremento de costos de producción de vacunas                                                                |
| 3. Primer caso de virus vivo en el mundo con estas características                                                          | 3. Establecimiento de mayores restricciones normativas a este tipo de vacunas                                   |
| 4. Alta demanda de vacunas a nivel mundial                                                                                  | 4. Establecimiento de barreras arancelarias y para-arancelarias                                                 |
| 5. Aceptación de nuevas tecnologías que permitan el ingreso a otros mercados de nuevas vacunas                              | 5. Lobbies de empresas productoras de vacunas en el mundo                                                       |
| 6. No sé ha podido aún desarrollar un sistema de elaboración viral sustentable a pesar de varios esfuerzos tecnológicos     | 6. Desregulación de vacunas con este tipo de virus                                                              |
| 7. Única herramienta potencial para producir leche y carne libre de virus, que serían productos únicos en cualquier mercado | 7. Percepción desfavorable por parte de la sociedad (Bloom et al., 2016)                                        |
|                                                                                                                             | 8. Primer caso de virus vivo en el mundo con estas características                                              |
|                                                                                                                             | 9. Escasos antecedentes de tecnologías similares en producción bovina a nivel mundial                           |
|                                                                                                                             | 10. Falta de aprobación de la vacuna en Argentina como caso testigo                                             |
|                                                                                                                             | 11. Falta de normativas específicas para desregular                                                             |
|                                                                                                                             | 12. Falta de requisitos específicos para el registro de una vacuna como esta                                    |

**Tabla 4.** Matriz FODA

|                  |               | Análisis Interno |             |
|------------------|---------------|------------------|-------------|
|                  |               | Fortalezas       | Debilidades |
| Análisis Externo | Oportunidades |                  |             |
|                  | Amenazas      | Vacuna INTA      |             |

### **4.3. Oferta de vacunas que utilizan similar tecnología y se encuentran en el mercado a nivel mundial**

Los Organismos Genéticamente Modificados (OGM) son noticia en la prensa de manera regular con una connotación negativa y los consumidores, especialmente en Europa, tienden a rechazar este tipo de productos. Para acompañar esta tendencia, aparecen mayores exigencias legales y normativas que pueden volverse o generar nuevas restricciones para el acceso a estos mercados.

Sin embargo, cuando se trata de productos biofarmacéuticos de uso humano y/o veterinario parece haber una mayor disposición a aceptar los beneficios de los OGM. Su importancia en la investigación farmacéutica es cada vez mayor y existen numerosos ejemplos de casos de éxito.

Por su parte, en la producción de vacunas para uso animal, hay numerosos casos de vacunas que utilizan distintas técnicas de modificación génica para la obtención de los productos veterinarios que cuentan con un éxito reconocido y aceptado en la producción animal.

En cuanto a las vacunas, desde hace años, los métodos de control de la infección se fundamentan en el uso de vacunas no-vivas o inactivadas (cada vez con menos uso) o atenuadas. En la década de los años 80, aparecieron vacunas elaboradas a partir de cepas víricas a las que se les habían eliminado genes que codifican para una o varias proteínas. El uso de estas vacunas, conocidas como vacunas deleteadas, permite la diferenciación serológica entre animales infectados y vacunados.

En aves de corral, la Laringotraqueitis Infecciosa (LTI) es una enfermedad respiratoria importante de los pollos provocada por un virus (VLTi) que anualmente causa pérdidas económicas significativas en la industria avícola en todo el mundo. En el mercado existen distintos tipos de vacunas contra LTI que pueden integrarse en dos grupos: las vacunas vivas atenuadas y las vacunas vectorizadas, comúnmente conocidas como vacunas recombinantes. Para el análisis de similitudes, este trabajo se enfocará en la primera de ellas.

El grupo de vacunas vivas atenuadas está integrado por la vacuna CEO (por su sigla en inglés, Chicken Embryo Origin), la cual es obtenida por pasaje en serie del VLTi en embrión pollo, y por la vacuna TCO (por su sigla en inglés, Tissue Culture Origin) obtenida fundamentalmente por pasaje en cultivo celular. Las vacunas vivas atenuadas replican en el mismo tejido que el virus de campo. Debido a la compartimentalización de la respuesta inmune, ello representa una ventaja, ya que la respuesta inmune local (que es de fundamental importancia en la infección del VLTi) es estimulada más eficientemente con este tipo de vacuna que replica en forma similar al virus de campo. Además, dentro del grupo de vacunas vivas atenuadas, estudios comparativos de protección contra la infección con VLTi demostraron que la protección conferida por la vacuna CEO es significativamente mayor, más uniforme y consistente que la conferida por la vacuna TCO (Vagnozzi et al., 2010; 2012). Una de las vacunas del primer grupo que existe en el mercado es la Nobilis ILT cepa Serva, cuya primera autorización se dio para el mercado español en el año 1981.

Otra enfermedad vinculada con el sector avícola es la enfermedad de Marek que continúa siendo una amenaza mundial para la salud, viabilidad y rendimiento productivo de reproductoras pesadas y el virus continúa evolucionando y ganando virulencia. Esta es una de las enfermedades con mayor presencia en la industria avícola. Se caracteriza

por tumores linfoides, parálisis en alas y patas, así como por una rápida difusión entre los miembros de una parvada. Dado que no existen tratamientos efectivos, el método primordial para el control y prevención de la enfermedad es la vacuna contra Marek.

En este caso la gran mayoría de las vacunas disponibles son a virus vivo y asociadas a células.

Existen tres tipos principales de vacunas para la inmunización contra la enfermedad de Marek son:

1. Herpesvirus del pavo (HVT, por su sigla en inglés, Turkey Herpesvirus), (Meleagrid alphaherpesvirus 3 naturalmente no patogénico).
2. SB-1 o 301 B/1 (Gallid alphaherpesvirus 2 cepa no oncogénica).
3. CVI-988/Rispens (Gallid alphaherpesvirus 1 atenuado).

En el mercado, por ejemplo, se comercializa la vacuna de Nobilis® Rismavac que es una vacuna contra Marek a virus activo de la cepa CVI-988 original asociada a células en una suspensión que contiene virus y fibroblastos de embrión de pollo SPF (por su sigla en inglés, Specific Pathogen Free, o sea libre de patógenos específicos). La vacuna, además, contiene estabilizadores y antibióticos. O la vacuna de la empresa Boehringer Ingelheim, Marek® HVT SB, que es una vacuna a virus vivo vectorizada y congelada en nitrógeno líquido para la prevención de la enfermedad de Gumboro (Infección de la Bolsa de Fabricio) y la enfermedad de Marek serotipo 3 en las aves. Y la Marek CVI-988, una vacuna de virus vivo cepa Rispens CVI-988 (serotipo 1) asociada a células, congelada. La primera vacuna contra Marek a virus activo de la cepa CVI-988 original fue desarrollada en el año 1970 por el laboratorio Merial (ahora parte de Boehringer Ingelheim) y lanzada al mercado en el año 1989. Ya en el año 2021 la empresa Boehringer Ingelheim ha desarrollado la vacuna Prevexxion® RN, siendo la 1ª vacuna de Marek genéticamente diseñada, en la que mediante un proceso de inserción génica, 4 virus distintos aportan su material genético (un virus de Marek virulento, un virus de Marek muy virulento, un virus de Marek vacunal y un Retrovirus); por tanto es la primera vacuna quimérica del mercado.

En la producción de cerdos, también existen vacunas en el mercado que utilizan en su composición virus vivos atenuados. El caso de la enfermedad de Aujeszky (EA), también conocida como Pseudorrabia, es una enfermedad causada por un virus de la familia Herpesviridae. Los cerdos domésticos y silvestres son considerados huéspedes naturales del virus actuando como reservorios y fuente de infección para otros animales susceptibles. Actualmente se encuentra regulada la venta de reproductores y semen, que sólo está permitida desde predios certificados oficialmente como libres de enfermedad.

En cuanto a las vacunas existentes en el mercado contra EA, están por ejemplo la vacuna Suvaxyn Aujeszky 783, del laboratorio Zoetis España, que es una vacuna viva atenuada en liofilizado para emulsión inyectable, que fue aprobada en la UE en el año 1998 o la vacuna Auskipra GN cepa Bartha K61 gE negativa, vacuna viva, de Laboratorios Hipra S.A. cuya autorización de comercialización se realizó en el año 2012.

Otros casos de vacunas similares, son las vacunas Inforce 3 Respiratory® o Cattlemaster 4 de la empresa Zoetis, destinadas a combatir la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR) aprobada en España en el año 1990. Esta enfermedad es causada por el Herpesvirus Bovino Tipo 1 (BHV - 1) y origina infecciones respiratorias o infecciones de la conjuntiva que pueden variar de leves a graves, pústulas vulvares, inflamación de la

mucosa vulvo vaginal que puede extenderse al útero causando un período transitorio de infertilidad. El aborto es otra de las manifestaciones importantes de esta enfermedad. El feto es susceptible a la infección por el BHV – 1 durante todo el período de gestación pudiendo causar la muerte aún dentro de las primeras horas de vida. La infección con BHV – 1 puede causar encefalitis mortal de curso rápido en terneros de pocos meses. En vacas lactantes, produce disminución de la producción e infertilidad.

Uno de los mayores problemas en el control de la infección del BHV- 1 es la capacidad del virus de permanecer en estado latente y persistir así por largos períodos de tiempo o reactivarse periódicamente, como consecuencia de estrés fisiológico del animal o por tratamiento con corticoides (Whetstone et al., 1989). Los animales con infección latente son usualmente identificados por la detección de anticuerpos específicos contra el BHV-1 en muestras de suero (Lemaire, 2000).

Como se puede observar existen en el mercado una serie de vacunas que cuentan en su formulación con virus vivos atenuados.

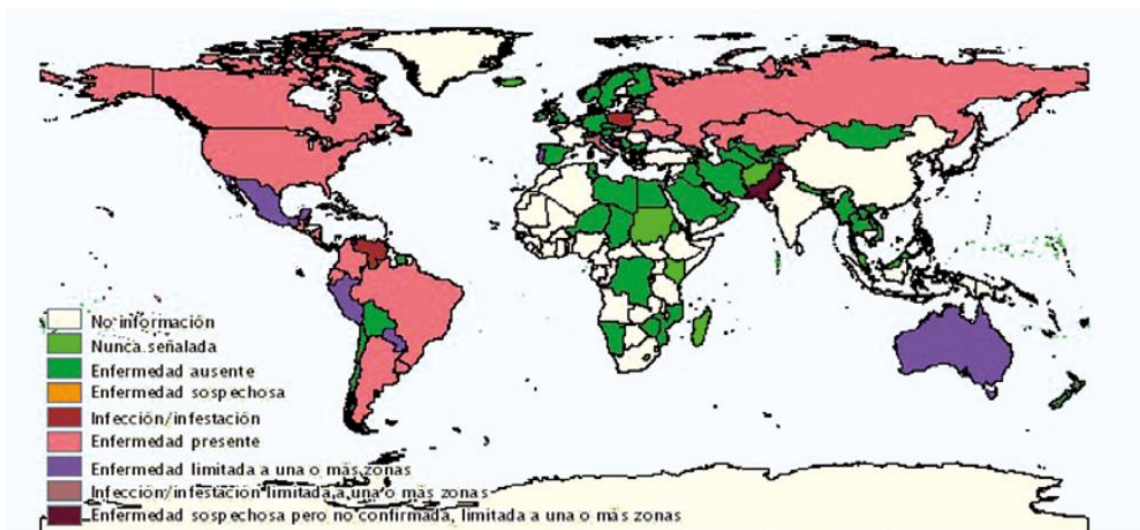
En enero de 2023 se licenció la primera vacuna veterinaria basada en ADN recombinante, Neoleish, del laboratorio Zendal, para hacer frente a la Leishmaniasis canina que utiliza un plásmido, libre de resistencia a antibióticos, para vehicular la proteína inmunogénica. Fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento y ya se encuentra disponible en el mercado.

## CAPÍTULO 5: PRINCIPALES OPORTUNIDADES COMERCIALES

### 5.1. Principales mercados potenciales

Una variable clave para determinar los mercados potenciales de una vacuna contra la LBE es la prevalencia de la enfermedad en los distintos países, lo que va a determinar cuál es la urgencia en que cada país afrontará la problemática.

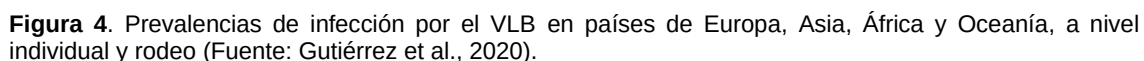
De acuerdo con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA), ex Oficina Internacional de Epizootias (OIE), el estado de situación y afectación de la LBE a nivel internacional en 2019 (Figura 3) es el siguiente:



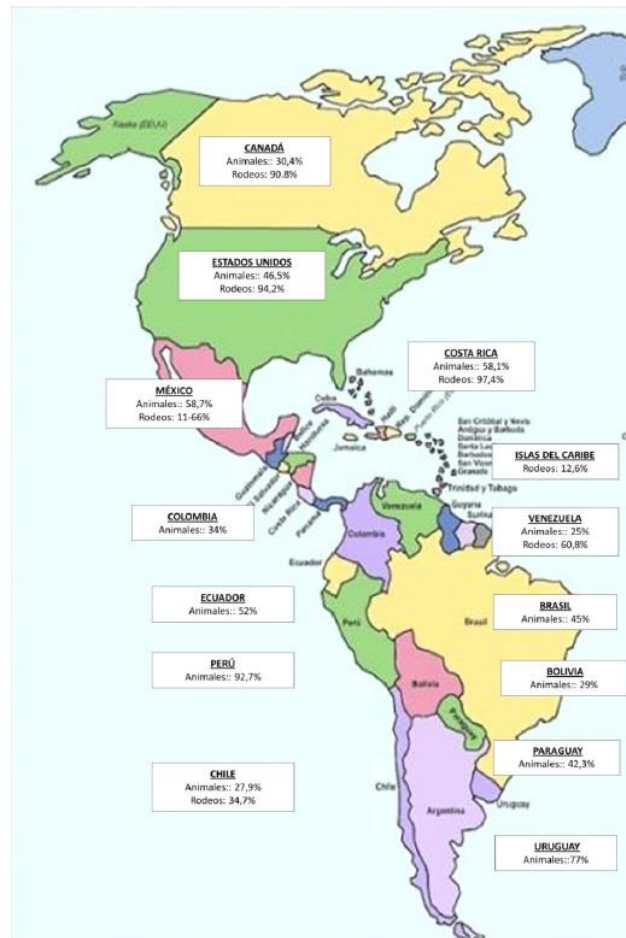
**Figura 3.** Reporte de la identificación de la LBE en el mundo según la OMSA (ex OIE). Primer semestre de 2019.



En la Figura 4 se puede observar la distribución de prevalencia de LBE a nivel individual (animales) y de rodeo en países de los continentes de Asia, Europa, África y Oceanía.



Por otra parte si se contempla en detalle el continente americano, las tasas de prevalencia son muy altas, tanto a nivel individual como de rodeo (Figura 5). La diseminación de la infección por el VLB en estos países posiblemente sea consecuencia de que, durante muchos años, se subestimaron los efectos de la infección sin la implementación de las políticas sanitarias necesarias.



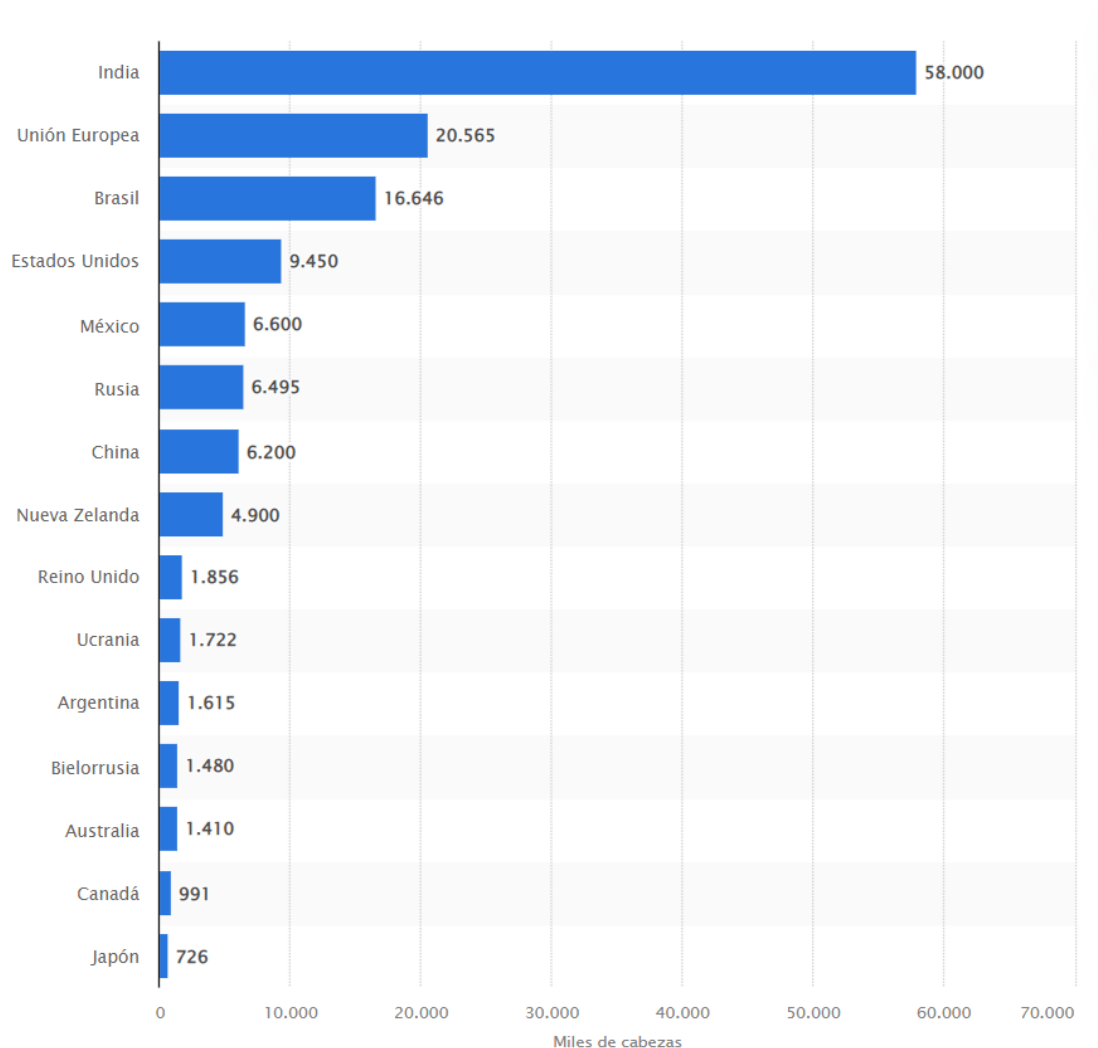
**Figura 5.** Prevalencias de infección por el VLB en países de América, a nivel individual y rodeo (Fuente: Gutiérrez et al., 2020).

La prevalencia de la enfermedad permite identificar aquellos mercados que resultan potencialmente más interesantes para la comercialización de una vacuna.

Por otro lado, si se analiza la cantidad de vacas lecheras en los principales países productores (Figura 6) se puede tener una idea más acabada sobre los potenciales mercados demandantes de una vacuna para controlar la LBE.

La prevalencia de la enfermedad permite identificar aquellos mercados que resultan potencialmente más interesantes para la comercialización de una vacuna.

Por otro lado, si se analiza la cantidad de vacas lecheras en los principales países productores (Figura 6) se puede tener una idea más acabada sobre los potenciales mercados demandantes de una vacuna para controlar la LBE.



**Figura 6.** Ranking de países con mayor número de vacas lecheras a nivel mundial en 2021 (en miles de cabezas). Fuente: <https://es.statista.com/>

La investigación para este trabajo se centró en el estudio de los principales países con altos niveles de prevalencia (entre 30 % y 40 %), tanto en Latinoamérica y el Caribe, e.g. Argentina, Brasil y México, y en un país de Eurasia, Rusia. Estos países dadas sus características e incidencia de la enfermedad pueden ser los principales demandantes de la vacuna para el control y erradicación de LBE.

## CAPÍTULO 6. ANÁLISIS DEL AMBIENTE INSTITUCIONAL

En este Capítulo se realizó el análisis de las normativas vinculadas con el registro, importación, comercialización y distribución de vacunas para animales de consumo humano en los 4 mercados bajo estudio, tratando de identificar en cada uno de ellos, variables que permitan llegar a inferencias sobre el grado de establecimiento o las posibilidades de establecer barreras para-arancelarias (normativas) en la comercialización de este tipo de productos.

Para ello resulta importante hacer un análisis exhaustivo de la normativa vinculada e ir identificando la cantidad de agentes normativos que intervienen, el grado de complejidad de la normativa, el nivel de organización, difusión y acceso a las normativas por parte de los agentes económicos y el margen de intervención en forma discrecional por las instituciones del estado.

### Argentina

En la República Argentina los avances y desarrollos en biotecnología agropecuaria están regulados desde el año 1991, a fin de garantizar que los OGM pertenecientes a especies de uso agropecuario o que potencialmente pudieran emplearse en un contexto agropecuario, con los que se realizan ensayos experimentales en una primera instancia y los que eventualmente obtengan un permiso de comercialización, sean seguros para el agroecosistema y posean aptitud para el consumo humano y animal.

Mediante la Resolución 124/1991 de la Secretaría de Agricultura Ganadería y Pesca (SAGyP) de la Nación, se plantea que el desarrollo de la biotecnología agropecuaria produce un impacto considerable en la actividad del sector y en el medio ambiente y que dicho impacto se genera mediante la incorporación de materiales genéticos novedosos que concurren a mejorar la calidad y cantidad de los alimentos disponibles y se debe llevar a cabo dentro de un sistema de bioseguridad que garantice el equilibrio agroecológico. Para ello se crea la CONABIA que reúne a los principales expertos nacionales en biotecnología, estatales y privados, para brindar asesoramiento a la SAGyP.

La CONABIA tiene en sus funciones:

1. Asesorar a la Secretaría sobre los requisitos técnicos y de bioseguridad que deberán reunir los materiales genéticos obtenidos por procedimientos biotecnológicos, en forma previa a que los mismos sean incorporados por cualquier procedimiento o método y en cualquier carácter (ensayos, difusión, etc.) al biosistema.
2. Proponer normas y emitir opinión en los temas de su competencia.
3. Colaborar con los organismos oficiales que se lo soliciten en el marco de las normas legales vigentes.
4. Dictar su Reglamento Interno.
5. Habilitar y coordinar comités para el tratamiento de temas específicos, los cuales podrán tener carácter permanente y se integrarán de acuerdo con lo que establezca su Reglamento Interno.

Mediante la Resolución 656/1992 de la SAGyP, se definen las condiciones y requisitos para otorgar permisos de liberación de OGM. Tiene por objeto definir las normas relativas al procedimiento a seguir para obtener permisos de liberación al medio de OGM. En particular, aprueba los formularios de solicitud e instrucciones para el diligenciamiento de los permisos para experimentación o liberación al medio de organismos vegetales genéticamente modificados.

En el año 2011 mediante la Resolución 763 del ex - Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación, se plantea que resulta necesario establecer los recaudos procedimentales que deben regir tales actividades, conforme a las mejores prácticas y estándares de bioseguridad y manejo del riesgo, a fin de contar con una normativa ágil que permita fortalecer dichas actividades en el territorio nacional.

En su Artículo 1 se establece que el ámbito de aplicación de las actividades que involucren OGM pertenecientes a especies de uso agropecuario —entendiéndose como tal los usos agrícola, pecuario, ictícola/acuícola, pesquero, forestal— o que potencialmente pudieran emplearse en un contexto agropecuario, deberán ajustarse a lo establecido en la presente medida.

Por otra parte, el Artículo 3 establece que la evaluación de riesgo, el diseño de las medidas de bioseguridad y del manejo de riesgos, en las distintas fases de evaluación estará a cargo de la CONABIA y que la fiscalización del desarrollo de las actividades se encontrará a cargo del SENASA para los temas vinculados con animales.

La autorización comercial habilitará la libre comercialización y uso del OGM, conforme a los términos de la autorización otorgada, lo que podrá incluir el eventual recupero del producto, por cualquier persona física o jurídica de conformidad con los regímenes aplicables a cada actividad.

En el año 2012 por medio de la Resolución 112 de la ex - Secretaría de Agregado de Valor del entonces Ministerio de Agroindustria, cita la Resolución 763/2011 donde se encomienda a la CONABIA “La evaluación de riesgo, el diseño de las medidas de bioseguridad y del manejo de riesgos, en las distintas fases de evaluación” para en su Artículo 6 establecer que es función de la CONABIA asesorar en “la evaluación de riesgo, el diseño de las medidas de bioseguridad y del manejo de riesgos, en las distintas fases de evaluación, autorización y liberación al medio agropecuario de OGM” y también asesorar en “todos los temas o cuestiones relativas a la biotecnología agropecuaria que dicha Secretaría someta a su evaluación científico-técnica”. Con lo cual, ahora la CONABIA tiene como función la de asesorar en los temas inherentes a los interesados en realizar presentación para su aprobación.

En la Resolución 79-E/2017 de la Secretaría de Agregado de Valor, se realiza una actualización normativa donde se establece que las autorizaciones para la realización de actividades que involucren la liberación experimental o la producción de Organismos Animales Genéticamente Modificados y/o de material biológico GM con capacidad reproductiva (OAGM regulados) en condiciones de confinamiento pertenecientes a especies de uso agropecuario o que potencialmente pudieran emplearse en un contexto agropecuario serán otorgadas en forma previa a su realización por la Secretaría de Agregado de Valor del Ministerio de Agroindustria, con el asesoramiento de la CONABIA y la intervención de la Dirección de Biotecnología del Ministerio de Agroindustria, las que efectuarán una evaluación caso por caso.

También en dicha Resolución se aprueba el “Reglamento para la solicitud de autorización para la liberación confinada de OAGM y/o de material biológico GM con

capacidad reproductiva” identificado como Anexo I y también aprueban el “Formulario para la solicitud de autorización para la liberación confinada de OAGM y/o de material biológico GM con capacidad reproductiva” y también se aclara en el Artículo 8 que quedan excluidos del ámbito de aplicación de la presente medida la realización de experiencias de laboratorio-bioterio que no involucren la generación de OAGM (producción y/o experimentación “*in vitro*” de/con gametas o embriones GM).

En el año 2018, por medio de la Resolución 5 de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía, se establece que las autorizaciones para la realización de actividades experimentales en condiciones controladas que involucren MGM, ya sea que se encuentren vivos o muertos y para ser utilizados con fines agroindustriales o en el contexto agropecuario serán otorgadas en forma previa a su realización por la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía de la Secretaría de Gobierno de Agroindustria del Ministerio de Producción y Trabajo, con el asesoramiento de la CONABIA, el Comité Asesor en Bioinsumos de Uso Agropecuario (CABUA) y la Dirección de Biotecnología de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía de la precitada Secretaría de Gobierno, las que efectuarán una evaluación caso por caso.

En la misma Resolución, también se aprueba el “Reglamento para la solicitud de autorización para la liberación experimental en condiciones controladas de MGM con fines agroindustriales o usos en el contexto agropecuario” y el “Formulario de solicitud de autorización para la liberación experimental en condiciones controladas de MGM con fines agroindustriales o usos en el contexto agropecuario”.

En el año 2019 surge la necesidad de establecer una normativa que contemple las nuevas tecnologías de mejoramiento genético que han surgido en estos años y sus aplicaciones y a tal fin, se hace necesario ampliar el alcance original de la regulación, para incorporar la liberación comercial de MGM regulados a la luz de los desarrollos de estas nuevas tecnologías y su potencial de beneficio para el agregado de valor en el sector agroindustrial y que dada la alta diversidad de microorganismos y sus características, la evaluación de riesgo de un MGM se realiza caso por caso.

En virtud de esto, surge la Resolución 52/2019 de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía, donde se establecen los procedimientos de presentación de solicitudes para la evaluación de liberación comercial de MGM, ya sea que se encuentren vivos o muertos, y para ser utilizados con fines agroindustriales o en el contexto agropecuario. Se aprueba el “Reglamento para la solicitud de evaluación de bioseguridad de MGM con fines agroindustriales o usos en el contexto agropecuario” y se aprueba el Formulario “Solicitud de evaluación de bioseguridad de MGM con fines agroindustriales o usos en el contexto agropecuario”.

La Resolución 63/2019 de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía, plantea el objetivo de la evaluación del riesgo, según lo establecido de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía, que es determinar y evaluar los posibles efectos adversos de la liberación al agroecosistema de los OAGM, incluyendo los efectos en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica, y teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana por exposición no alimentaria. Se basa en los principios de que la evaluación del riesgo deberá realizarse de forma transparente y científicamente competente, y al realizarla deberán tenerse en cuenta el asesoramiento de los expertos y las directrices elaboradas por las organizaciones internacionales pertinentes.

La evaluación del riesgo deberá realizarse caso por caso, sobre la base de la formulación de hipótesis de riesgo y tomando en cuenta el peso de la evidencia. La

naturaleza y el nivel de detalle de la información requerida puede variar de un caso a otro, dependiendo del OGM de que se trate.

La evaluación del riesgo entraña, según proceda, las siguientes etapas:

- a) Una identificación de cualquier característica genotípica y fenotípica nueva relacionada con el organismo vivo modificado que pueda tener efectos adversos.
- b) Una evaluación de la probabilidad de que esos efectos adversos ocurran realmente, teniendo en cuenta el nivel y el tipo de exposición del probable medio receptor al organismo vivo modificado.
- c) Una evaluación de las consecuencias si esos efectos adversos ocurriesen realmente.
- d) Una estimación del riesgo general planteado por el organismo vivo modificado basada en la evaluación de la probabilidad de que los efectos adversos determinados ocurran realmente y las consecuencias en ese caso.
- e) Una recomendación sobre si los riesgos son aceptables o gestionables o no, incluida, cuando sea necesaria, la determinación de estrategias para gestionar esos riesgos.
- f) Cuando haya incertidumbre acerca del nivel de riesgo, se podrá tratar de subsanar esa incertidumbre solicitando información adicional sobre las cuestiones concretas motivo de preocupación, o poniendo en práctica estrategias de gestión del riesgo apropiadas y/o vigilando al organismo vivo modificado en el medio receptor.

Según el caso, el análisis de riesgo tiene en cuenta los datos técnicos y científicos pertinentes sobre las características de los siguientes elementos:

1. Especie receptora u organismos parentales.
2. Organismo u organismos donantes.
3. Vector. Características.
4. Inserto o insertos y/o características de la modificación.
5. OGM.
6. Detección e identificación del OGM.
7. Información sobre el uso previsto.
8. Medio receptor.

A la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía de la Secretaría de Gobierno de Agroindustria del Ministerio de Producción y Trabajo, según lo normado por el Decreto 174/2018, sus modificatorios y complementarios, le corresponde “Entender en la aprobación de eventos biotecnológicos y en la aplicación de los marcos regulatorios y políticas relativas a los productos biotecnológicos, y en particular en el otorgamiento de

las autorizaciones de liberación al medio y comercialización de productos biotecnológicos para el uso agropecuario”

Y plantean en la Resolución 52/2019 de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía del Ministerio de Producción y Trabajo, que en virtud de la experiencia recogida en la gestión de autorizaciones para la liberación al agroecosistema de MGM, así como de los avances científicos que se han verificado en la materia, se advierte la necesidad de establecer una normativa que contemple las nuevas tecnologías de mejoramiento genético que han surgido en estos años y sus aplicaciones. Siendo esta la normativa que regula este tipo de productos donde se definen los procedimientos para la presentación de solicitudes para la evaluación de liberación comercial de MGM, ya sea que se encuentren vivos o muertos, y para ser utilizados con fines agroindustriales o en el contexto agropecuario.

Y también se establece que las evaluaciones serán efectuadas por la CONABIA con la intervención de la Dirección de Biotecnología de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía de la Secretaría de Gobierno de Agroindustria del Ministerio de Producción y Trabajo, utilizando el criterio de caso por caso.

Además, se aprueba el “Reglamento para la solicitud de evaluación de bioseguridad de MGM con fines agroindustriales o usos en el contexto agropecuario”.

En el mencionado reglamento, se establece que las personas humanas o jurídicas interesadas en solicitar la evaluación de bioseguridad de MGM deberán contar con al menos una liberación experimental previa autorizada por la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía de la Secretaría de Gobierno de Agroindustria del Ministerio de Producción y Trabajo conforme el procedimiento que se detalla en la Resolución 5/2018 de la precitada Secretaría o anteriores, o autorizaciones de uso del MGM en cuestión otorgadas en otros países.

En cuanto a la evaluación propiamente dicha, previo a la evaluación técnico-científica, la Dirección de Biotecnología de la referida Secretaría verificará el cumplimiento formal en lo que hace a la presentación de la Solicitud y documentación conexas. Una vez cumplido los aspectos formales, la Dirección de Biotecnología, supervisada por la CONABIA, procederá a la evaluación de los aspectos científico-técnicos involucrados.

En conjunto con la evaluación de bioseguridad de cada evento, la CONABIA clasifica los genes involucrados como de alta o baja probabilidad de establecer efectos sinérgicos con otros genes, lo cual se consignará en el documento de decisión respectivo.

Una vez finalizada la evaluación, la Dirección de Biotecnología y la CONABIA tienen a su cargo la emisión de un Documento de Decisión en el que se describen los aspectos relevantes del OGM animal, el resultado de la evaluación de riesgos y, de encontrarse riesgos nuevos o incrementados, sobre el manejo y comunicación de riesgos. Este documento es un dictamen técnico no vinculante que no confiere permiso o derecho alguno ni modifica el estado regulado de los OGM animales, pero es un requisito que se debe cumplir para continuar con la aprobación correspondiente (Resolución 63/2019 de la Secretaría de Alimentos y Bioeconomía).

La etapa siguiente para que el nuevo producto llegue al mercado, está definida por la Resolución 1642/2019 del SENASA donde se encuentra el Registro Nacional de Productos Veterinarios. Esta normativa, plantea la necesidad de que los requisitos de Registro y evaluación se encuentren acordes a normas y directrices internacionales y



aprueba el Marco Regulatorio para la Importación, Exportación, Elaboración, Tenencia, Fraccionamiento, Distribución y/o Expendio de Productos Veterinarios en la República Argentina.

En su Artículo 4, clasifica los productos veterinarios en:

- a) Medicamento de Uso Veterinario, a su vez, en:
  - I. Medicamento de Uso Veterinario Innovador: medicamento de uso veterinario que contiene un principio activo que se presenta por primera vez a Registro.
  - II. Medicamento de Uso Veterinario Genérico: medicamento de uso veterinario que contiene el/los mismo/s principio/s activo/s que un producto innovador registrado con anterioridad.
  - III. Medicamento de Uso Veterinario Nuevo: medicamento de uso veterinario que no pertenece a ninguna de las categorías anteriores (innovador o genérico) que contiene en su composición otro producto ya registrado.
- b) Productos para Diagnóstico
- c) Productos Veterinarios de Registro Simplificado

En función de la descripción de la clasificación de los productos veterinarios, la vacuna contra la LBE, entraría en la clasificación de Medicamento de Uso Veterinario Innovador.

En esta normativa también se definen los requisitos y condiciones para la inscripción de la Empresa elaboradora y la habilitación de los establecimientos incluyendo los requerimientos técnicos y de infraestructura de las instalaciones y la responsabilidad profesional ante el SENASA, que será de un Director Técnico.

Para el Registro de los productos veterinarios se establece que debe efectuarse utilizando la versión vigente de los formularios de inscripción aprobados por el Comité de la Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) de la OMSA (ex - OIE) y dentro de estos se encuentra el Formulario de Inscripción para Productos Biológicos de Uso Veterinario - Apéndice B del mentado Anexo III de la resolución. Y en el caso de la vacuna, por ser de un medicamento de uso veterinario innovador, especifica que para evaluarse la calidad, eficacia y seguridad se utilizarán los lineamientos de las Guías del CAMEVET o las Guías de la Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) aplicables a cada caso particular.

Una vez obtenido el registro y su aprobación, el mismo tiene una vigencia de 10 años a partir de su inscripción.

Un punto clave para el INTA que establece la Resolución 1642/2019 del SENASA es la extensión del Certificado de Uso y Comercialización de Productos Veterinarios. La Dirección de Productos Veterinarios (DPV) puede autorizar a las personas humanas y/o jurídicas titulares de Certificados de Uso y Comercialización de Productos Veterinarios, a que parte o la totalidad de la producción de los mismos sea cedida a otra persona humana y/o jurídica que haya dado cumplimiento a las normativas vigentes, a fin de que

ésta lo comercialice bajo otro nombre registrado, manteniendo el número de Certificado de Uso y Comercialización de Productos Veterinarios original. El trámite se debe hacer mediante la presentación de un formulario (Anexo IV) del titular del Registro, acompañada de una nota de aceptación del receptor de la extensión y las artes de impresión que acompañarán la comercialización del producto en extensión. Si el producto original cuenta con el Certificado de Uso y Comercialización de Productos Veterinarios en estado vigente y el receptor está debidamente inscripto, la DPV emitirá un Certificado de Uso y Comercialización de Productos Veterinarios de la extensión que autoriza el receptor a comercializar el producto en el país y su exportación. La vigencia de la extensión será igual a la del producto original y el titular del Registro puede revocarla con la sola presentación de una nota al efecto.

En el Artículo 28 de la Resolución 1642/2019 del SENASA se establecen los controles de la producción local, donde se define que toda elaboración de productos veterinarios debe ser llevada adelante cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura, conforme normativa vigente; debe ser registrada en protocolos de producción con clara identificación y cumpliendo con las condiciones de prueba, controles y caracterizaciones, que indique la reglamentación vigente. Dicho protocolo debe estar a disposición de la DPV, toda vez que lo solicite. Donde también la DPV se encuentra facultada a efectuar la toma de muestras del producto final y de las materias primas, cuando así lo estime pertinente.

Un anexo importante para la registración de un producto veterinario es el Anexo V de la Resolución 1642/2019 del SENASA donde se definen los requisitos generales para el registro de un producto veterinario, los cuales deben cumplir con los parámetros de calidad, eficacia y seguridad.

A. Contenidos referidos a Calidad:

- I. Se deberá describir con exactitud su composición y de forma resumida el método de elaboración contemplando los puntos críticos de control.
- II. De las materias primas usadas.
  - a. Exigencias según Farmacopeas, tanto de principios activos como de excipientes.
  - b. Cuando los compuestos no estén incluidos en Farmacopeas, se deberán presentar las especificaciones técnicas completas.
- III. Del producto terminado. Los controles del producto terminado deben demostrar la calidad física, química y microbiológica, según corresponda a su formulación y especificaciones.
  1. Productos farmacológicos (no se describen porque no se trata de un producto de este tipo).
  2. Productos biológicos. Toda partida de producto biológico debe, después de fabricada y antes de su comercialización, ser sometida, conforme el caso y la legislación vigente que aplique, a los siguientes controles:
    - i. esterilidad,
    - ii. pureza,
    - iii. inocuidad,
    - iv. eficacia,

- v. potencia,
- vi. otros considerados necesarios complementados con pruebas químicas, físico-químicas y biológicas (serología e inmunogenicidad), que aseguren los patrones exigidos por la reglamentación de cada tipo y característica del producto.

IV. Condiciones de estabilidad: dentro de los requisitos de control de calidad deben presentarse las metodologías aplicables para cada tipo de producto que determine el mantenimiento de las características farmacológicas y biológicas durante todo el plazo de validez y de acuerdo con normas específicas. Los estudios de estabilidad deben realizarse y ser presentados en un todo de acuerdo con lo dispuesto en el Anexo VI de la Resolución 1642/2019 del SENASA.

B. Contenidos referidos a eficacia:

- I. Productos Farmacológicos. (no se describen porque no se trata de un producto de este tipo).
- II. Productos Biológicos. La solicitud de registro debe presentar información que satisfaga la reglamentación exigida para cada tipo y característica del producto, en relación a su eficacia, pudiendo presentarse pruebas directas o indirectas como por ejemplo ensayos de potencia, de inmunogenicidad, seroconversión u otros complementadas con pruebas químicas, físico-químicas y biológicas de ser necesario.

C. Contenidos referidos a seguridad:

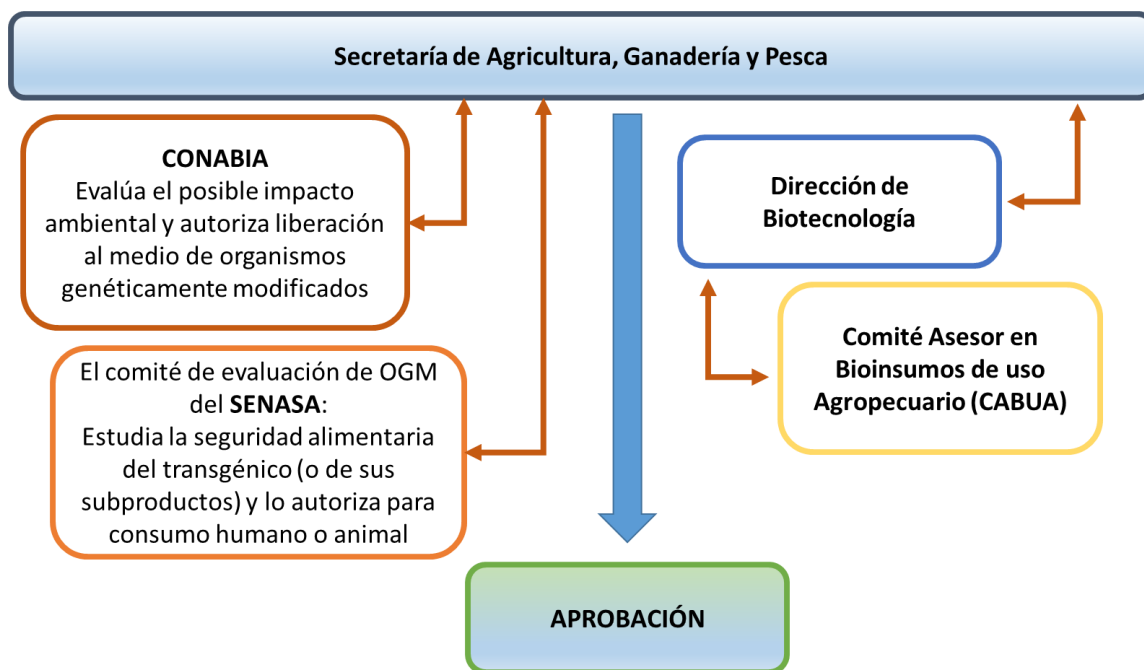
- I. La solicitud de registro debe establecer los márgenes de seguridad entre los niveles de uso y los de aparición de síntomas tóxicos en la especie diana más sensible o buscando la correlación con animales de control o con otros métodos científicamente reconocidos y debe ser contemplado en los formularios respectivos.
- II. Cada solicitud de registro de Productos Veterinarios, cuando corresponda, debe incluir la información sobre la Ingesta Diaria Admisible (IDA), Límites Máximos de Residuos (LMR) y períodos de restricción de uso debidamente justificados mediante la realización de pruebas de depleción de residuos, cuando la DPV lo considere necesario, que garanticen que el consumo de los alimentos derivados de los animales tratados, sea seguro para los consumidores.

D. De las etiquetas y folletos: los Productos Veterinarios deben ser rotulados de acuerdo a lo que establece el Anexo VII de la Resolución 1642/2019 del SENASA.

E. Los ensayos que se realicen en el país y que se utilicen para fundamentar las indicaciones o restricciones de uso de un producto a ser registrado, deben ser aprobados y autorizados previamente por la DPV.

- F. Los trabajos técnicos y bibliografía necesarios para dar soporte a las afirmaciones incluidas en la solicitud de registro, deben estar preferentemente en idioma español. Se pueden aceptar trabajos en portugués o inglés. En estos últimos casos, cuando la DPV lo considere necesario, podrá requerirse la traducción del resumen y las conclusiones.
- G. Las informaciones técnicas presentadas por las Empresas registrantes, en particular aquellas que se refieren a los métodos de fabricación, análisis y otros datos considerados confidenciales, deben permanecer en custodia de la DPV, que velará por el mantenimiento de la confidencialidad de las mismas.
- H. Las Empresas debidamente inscriptas pueden, solicitar el registro de productos a elaborar destinados exclusivamente a la exportación, debiendo cumplir con los siguientes requisitos:
  - (i) Las solicitudes de registro deben ser presentadas utilizando los formularios correspondientes para cada categoría que obran en el Anexo III de la Resolución 1642/2019 del SENASA.
  - (ii) Quedan eximidas las Empresas solicitantes, de la presentación de trabajos bibliográficos o pruebas técnicas efectuadas, ya que estos requisitos, si bien son obligatorios en los productos de uso veterinario que se comercializan en el Territorio Nacional, quedan librados a ser exigidos por las autoridades sanitarias de los países a donde estén destinados.
  - (iii) Los proyectos de rótulos y/o prospectos que se presenten acompañando las solicitudes de inscripción de productos destinados a su exportación exclusivamente, deben presentar sus textos en forma consecuente con la Declaración Jurada respectiva, quedando eximidos de cumplir o declarar normas obligatorias en el Territorio Nacional.
  - (iv) Los productos registrados como lo prevé el Punto H no pueden ser comercializados en el Territorio Nacional y serán destinados exclusivamente a la exportación. La constatación de comercialización de estos productos en el mercado nacional, puede dar lugar a la cancelación inmediata y aquellas sanciones previstas por la legislación vigente.

En la Figura 7 se representa mediante un esquema el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna contra leucosis bovina en Argentina.



**Figura 7.** Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en Argentina.

## México

En los Estados Unidos Mexicanos rige la Ley Federal de Sanidad Animal que fue publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 25 de julio de 2007, derogando la Ley Federal de Sanidad Animal publicada en el DOF el 18 de junio de 1993, y su última reforma se realizó el 11 de mayo de 2022.

La misma tiene por objeto según el Artículo 1: fijar las bases para: el diagnóstico, prevención, control y erradicación de las enfermedades y plagas que afectan a los animales; procurar el bienestar animal; regular las buenas prácticas pecuarias aplicables en la producción primaria, en los establecimientos dedicados al procesamiento de bienes de origen animal para consumo humano, tales como rastros y unidades de sacrificio y en los establecimientos Tipo Inspección Federal; fomentar la certificación en establecimientos dedicados al sacrificio de animales y procesamiento de bienes de origen animal para consumo humano, coordinadamente con la Secretaría de Salud de acuerdo al ámbito de competencia de cada secretaría; regular los establecimientos, productos y el desarrollo de actividades de sanidad animal y prestación de servicios veterinarios; regular los productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.

En su texto se definen entre otros puntos:

Certificado Zoosanitario para Importación: documento oficial en el que se hace constar el cumplimiento de los requisitos establecidos en la Hoja de Requisitos Zoosanitarios, en las normas oficiales mexicanas o en disposiciones de salud animal, mediante el cual

se autoriza la introducción de mercancías reguladas por riesgo zoonosanitario en esta Ley, del punto de ingreso al país a un punto de destino específico en territorio nacional.

Hoja de Requisitos Zoonosanitarios: documento mediante el cual la Secretaría da a conocer al importador los requerimientos a cumplir para la importación de mercancías reguladas por esta Ley, tendientes a asegurar el nivel adecuado de protección que considere necesario para la protección de la salud animal en el territorio nacional.

Insumo: producto natural, sintético, biológico o de origen biotecnológico utilizado para promover la producción pecuaria, así como para el diagnóstico, prevención, control, erradicación y tratamiento de las enfermedades, plagas y otros agentes nocivos que afecten las especies animales o a sus productos. Se incluyen alimentos para animales y aditivos.

Prevalencia: número de casos nuevos y preexistentes de una enfermedad, presentes en una población determinada, durante un periodo específico y en un área geográfica definida.

Productos biológicos: los reactivos biológicos, sueros, vacunas, que puedan utilizarse para diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades de los animales, así como hormonas y material genético de origen animal que sirva para fines reproductivos.

Tratamiento: procedimiento de naturaleza química, física o de otra índole, para eliminar, remover o inactivar a los agentes que causan las enfermedades o plagas que afectan a los animales o para erradicar cualquier fuente de contaminación alimentaria.

Donde también se determina en el Artículo 5, que la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación es la unidad responsable de la aplicación de la Ley, donde se establecen las atribuciones de la misma y se menciona entre otras:

- Prevenir la introducción al país de enfermedades y plagas que afecten a los animales y ejercer el control zoonosanitario en el territorio nacional sobre la movilización, importación, exportación, reexportación y tránsito de animales, bienes de origen animal y demás mercancías reguladas.
- Regular las características, condiciones, procedimientos y especificaciones zoonosanitarias y de buenas prácticas pecuarias, que deberán reunir y conforme a las cuales deberán operar los diferentes tipos de establecimientos y servicios a que se refiere esta Ley.
- Regular y controlar la operación de organismos de certificación, unidades de verificación, laboratorios de pruebas aprobados, laboratorios autorizados y terceros especialistas autorizados, en las materias objeto de esta Ley.
- Establecer y aplicar las medidas zoonosanitarias de la producción, industrialización, comercialización y movilización de mercancías reguladas.
- Regular y controlar la producción, importación, comercialización de sustancias para uso o consumo de animales.

- Aprobar unidades de verificación, organismos de certificación o laboratorios de pruebas con apego a lo establecido en esta Ley y en la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
- Registrar o autorizar los productos biológicos, químicos, farmacéuticos, plaguicidas y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos, así como kits de diagnóstico, que constituyan un riesgo zoonosanitario en los términos de lo previsto en esta Ley.
- Dictaminar la efectividad de los productos biológicos, químicos, farmacéuticos y alimenticios.
- Ejercer el control zoonosanitario en la movilización, importación, exportación, tránsito internacional y comercialización de bienes de origen animal.

En el Artículo 24, establece que la importación de las mercancías listadas queda sujeta a la inspección de acuerdo a las disposiciones de sanidad animal aplicables y a la expedición del Certificado Zoonosanitario para importación en el punto de ingreso al país. Dentro de la lista figura la importación de agentes biológicos para cualquier uso incluyendo OGM de acuerdo con la Ley correspondiente, así como los materiales y equipos utilizados para su manejo, uso o aplicación.

Asimismo, en el Artículo 32, define que para importar cualquiera de las mercancías enunciadas en esta Ley, se deberá cumplir con la Hoja de Requisitos Zoonosanitarios o las disposiciones de sanidad animal que previamente establezca la Secretaría para la importación. Y específicamente para el caso de productos para uso o consumo animal, se deberá cumplir además con el Certificado de libre venta del país de origen y proporcionar información con respecto al uso, dosificación y aquella que la Secretaría determine.

El Artículo 89 establece que será parte del sistema de trazabilidad de los animales y bienes de origen animal, productos para uso o consumo animal nacionales, de importación o exportación regulados por esta Ley y de acuerdo a lo establecido en el Reglamento o en las disposiciones de sanidad animal, la información que entre otra defina:

- I. el Origen;
- II. la Procedencia;
- III. el Destino;
- IV. el Lote;
- V. la Fecha de producción o la fecha de sacrificio, la fecha de empaque, proceso o elaboración, caducidad o fecha de consumo preferente; y
- VI. la Identificación o en grupo de acuerdo a la especie de los animales vivos en específico.

Por otro lado, la Ley en su Artículo 91 establece que la Secretaría estará facultada para determinar, evaluar, dictaminar, registrar, autorizar o certificar:

- I. Las características y especificaciones de los productos para uso o consumo animal y materias primas, así como las recomendaciones sobre su prescripción, aplicación, uso y consumo por animales.

- II. Las especificaciones zoosanitarias que deberán observarse en la fabricación, formulación, almacenamiento, importación, comercialización y aplicación de productos para uso o consumo animal registrados o autorizados.
- III. Los factores de riesgos zoosanitarios asociados con el manejo y uso de los productos biológicos o inmunógenos en general; entre los destacados para el tema que se analiza en el presente trabajo.

También define en el Artículo 92 que, por medio del Reglamento de esta Ley, la Secretaría determinará aquellos productos para uso o consumo animal que por sus condiciones de inocuidad, eficacia y riesgo requieran de registro o autorización. Los productos registrados deberán contar con un tarjetón con el número de registro, los productos autorizados deberán contar con un oficio de autorización, ambos documentos serán expedidos por la Secretaría.

Asimismo, se encuentra regulado por la Ley en su Artículo 95 que la Secretaría expedirá disposiciones de sanidad animal en las que determinará las características y especificaciones zoosanitarias que deberán reunir:

- I. La fabricación, importación, almacenamiento, distribución, comercialización y aplicación de los productos para uso o consumo animal;
- II. los productos elaborados a base de OGM cuando representen riesgo zoosanitario;
- III. los envases y embalajes, así como la información zoosanitaria que deben contener las etiquetas, instructivos y recomendaciones sobre aplicación, uso y manejo de productos para uso o consumo animal; y
- IV. el tiempo de retiro de antibióticos, antimicrobianos, compuestos hormonales, químicos, plaguicidas y otros en animales vivos, los límites máximos de residuos permitidos de los mismos en bienes de origen animal, así como el Programa de Monitoreo de Residuos Tóxicos.

En el Artículo 96 prohíbe la importación, producción, almacenamiento o comercialización de cualquier material biológico de enfermedades o plagas exóticas, sin autorización específica de la Secretaría.

Resulta importante para el presente trabajo el Artículo 98 donde se define que la aplicación, uso o manejo de OGM en programas experimentales, pilotos, comerciales o en el control y erradicación de enfermedades o plagas, requerirá de la autorización correspondiente que expida la Secretaría y estará sujeta a los procedimientos de verificación e inspección previstos en esta Ley y en las disposiciones de sanidad animal respectivas, sin perjuicio de lo que establezcan otros ordenamientos. Cuando la aplicación de una medida zoosanitaria implique el uso de productos biológicos, químicos, farmacéuticos o plaguicidas, éstos deberán ser productos registrados o productos autorizados y permitidos por la Secretaría, para ser utilizados en las zonas geográficas que para tal efecto se autoricen. La aplicación de productos mencionados deberá realizarse de conformidad con las recomendaciones emitidas por el laboratorio productor y autorizadas por la Secretaría.



También en la normativa de México se encuentra la Reglamentación de la Ley Federal de Sanidad Animal, 21 de mayo de 2012, donde se define que su aplicación corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, a través del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA).

Este reglamento, modifica y amplía las definiciones planadas en la Ley, ya mencionadas anteriormente, donde incluye:

**Fármaco:** Sustancia química purificada de origen natural, sintética o biotecnológica, utilizada en la prevención, diagnóstico, tratamiento y mitigación de una enfermedad; para evitar un proceso fisiológico no deseado o para modificar condiciones fisiológicas con fines específicos, que en los preparados farmacéuticos o medicamentos representa el ingrediente o principio activo.

SENASICA.

El SENASICA se encarga de aprobar organismos de certificación, laboratorios de pruebas y unidades de verificación, así como dar autorización a médicos veterinarios responsables, terceros especialistas y laboratorios, para funcionar como colaboradores en las actividades en salud animal.

A su vez, promueve la regulación de los establecimientos de elaboración, importadores y comercializadores de productos veterinarios, de materias primas, de productos químicos, farmacéuticos, biológicos, kits de diagnóstico y alimentos para uso o consumo pecuario, así como a las plantas de rendimiento.

Lo anterior, para garantizar que se cuente con empresas que suministren mercancías pecuarias confiables y de alta calidad que permitan mantener y mejorar la producción animal e inocuidad alimentaria, para que el consumidor tenga alimentos libres de plagas, enfermedades y contaminantes.

Para la importación de agentes biológicos para cualquier uso incluyendo OGM de acuerdo con la Ley correspondiente, así como los materiales y equipos utilizados para su manejo, uso o aplicación; el Artículo 61 de la Reglamentación establece que el interesado en la importación de mercancías señaladas en el Artículo 24 de la Ley, deberá de solicitar a la Secretaría, el Certificado Zoosanitario para importación, el cual contendrá la siguiente información:

- I. Nombre del proveedor, éste debe ser el que esté indicado en las certificaciones zoosanitarias internacionales.
- II. Domicilio del importador.
- III. Fracción arancelaria.
- IV. Descripción de la mercancía, en caso de animales, la identificación individual o en grupo de acuerdo a la especie de los animales vivos.
- V. País de origen y de procedencia.
- VI. Cantidad y unidad de medida.
- VII. Descripción de los requisitos que se cumplieron para su emisión.
- VIII. Número de certificado internacional del país de origen, cuando así lo requiera la hoja de requisitos zoosanitarios.

- IX. Número de planta exportadora.
- X. Fecha de sacrificio, de producción, de empaque, de caducidad o de elaboración, de acuerdo a las características del producto y a las disposiciones de sanidad animal que la Secretaría emita para tal efecto.
- XI. Número de Lote.
- XII. Uso de la mercancía.
- XIII. Nombre completo del destinatario.
- XIV. Domicilio del destino final de la mercancía y puntos de verificación e inspección por donde deberá circular.
- XV. Número telefónico del importador.
- XVI. Medio de transporte, número de placas y matrícula, y
- XVII. Empresa transportista.

También en el Artículo 62 establece que los interesados deberán anexar a la solicitud los siguientes documentos en original y copia:

- I. La Hoja de Requisitos Zoosanitarios y la documentación que acredite el cumplimiento de la misma.
- II. Guía aérea, en su caso.
- III. Para el caso de productos para uso o consumo animal, el Certificado de Libre Venta del país de origen, deberá presentarse conforme al Artículo 155, fracciones I y II del presente Reglamento.

Para el registro de productos biológicos, que incluyen las vacunas, bacterias, toxoides, autógenos, a base de protozoarios o de ingeniería genética o biotecnológica; el Artículo 153 establece que previo al ingreso de las solicitudes de registro de productos el interesado deberá proceder a lo siguiente:

Solicitar a la Secretaría la constatación, adjuntando los siguientes documentos:

- a) Ficha técnica del producto de acuerdo al formato, instructivo y guías técnicas que la Secretaría publique para tal efecto en el Diario Oficial de la Federación, y
- b) Documento de análisis emitido por la empresa elaboradora.

El particular sólo podrá iniciar el proceso de registro de productos, una vez que haya recibido el dictamen de constatación a que se refiere las fracciones anteriores y siempre que sea satisfactorio de acuerdo a la garantía y las especificaciones del producto.

Específicamente en el Artículo 159 define que para el registro de los productos biotecnológicos, el solicitante deberá presentar la información descrita en los Artículos 153, 154, 155 y 156 del presente Reglamento y otras disposiciones de sanidad animal que en su caso determine la Secretaría.

La reglamentación de la Ley, introduce mayor especificidad en cuanto al registro de productos que se pretendan comercializar en el territorio nacional de México, donde es el Artículo 154 el que describe la documentación que se deberá presentar a la Secretaría para la solicitud y anexar lo siguiente:

- I. Formato de tarjetón de registro por duplicado.
- II. Proyecto del texto de la etiqueta y empaque del producto por duplicado.
- III. Documento de análisis que garantice la calidad del producto con base en sus especificaciones, excepto cuando ya se hubiere entregado para el caso de biológicos.

Los resultados deberán concordar con las especificaciones del producto terminado y con lo señalado en el tarjetón de registro y deberán tener claramente el nombre, el cargo y firma autógrafa del responsable del área de control de calidad de la empresa.

Los documentos de análisis emitidos electrónicamente, deberán incluir claramente el nombre y cargo del responsable de control de calidad de la empresa. Este deberá estar respaldado por un escrito libre en hoja membretada de la empresa solicitante con el nombre, cargo y firma autógrafa del responsable de control de calidad que avale el certificado electrónico;

- IV. Dictamen de constatación del producto, expedido en términos del artículo anterior.
- V. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura expedido por la Secretaría o por un organismo de certificación, con base en las normas oficiales mexicanas, lineamientos e instructivos técnicos que emita la Secretaría, sólo para productos elaborados en México.
- VI. Ficha técnica del producto, cuando no se hubiere entregado previamente a la Secretaría.
- VII. Expediente del producto para registro, conforme al Artículo 156 de este Reglamento.

Y para obtener el registro de productos importados el Artículo 155 establece que el solicitante deberá proporcionar, además de los requisitos señalados en el artículo anterior, la siguiente documentación:

- I. Certificado de Libre Venta o documento equivalente, expedido o avalado por la autoridad sanitaria competente del país de origen legalizado, o en su caso, apostillado. La vigencia de este documento corresponderá a la que determine la autoridad competente del país de origen o de un máximo de veinticuatro meses, a partir de la fecha de emisión del documento.
- II. En el caso de que el producto a registrar esté exento de regulación en el país de origen y no cuente con Certificado de Libre Venta o documento equivalente, el interesado presentará un certificado para exportación o documento equivalente, expedido o avalado por la autoridad sanitaria competente del país de origen, legalizado o en su caso apostillado. En los casos en los que la Secretaría así lo determine, con base en el riesgo zoonosanitario del producto, el requisito podrá ser cubierto con copia simple del ordenamiento legal del país de origen en donde se indique que el producto en cuestión está exento de regulación.

- III. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o documento equivalente expedido por la autoridad sanitaria competente del país en donde se elabora el producto, legalizado o apostillado, o en su caso emitido por un organismo de certificación internacional reconocido por la Secretaría. La Secretaría realizará la verificación de planta en el país de origen, cuando la situación zoonosanitaria del país de origen o las regulaciones de elaboración y comercialización de los productos veterinarios se desconozcan. Los gastos que se generen correrán a cargo del importador, o en su caso, por la empresa elaboradora en el extranjero.
- IV. Carta apostillada o legalizada donde la empresa elaboradora extranjera otorga la autorización para el registro y la distribución del producto o copia legalizada cuando aplique del contrato de maquila o distribución en su caso, sólo cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz de la empresa solicitante del registro.

Según el Artículo 156, el contenido del expediente de producto para registro deberá también incluir la siguiente información y documentación, atendiendo al tipo de producto que corresponda:

- I. Especificaciones del producto terminado describiendo la fórmula cualitativa y cuantitativa, así como las características físicas, químicas y biológicas del o los ingredientes activos o antígenos, según la naturaleza del producto.
- II. Descripción del envase primario y secundario.
- III. Protocolo de fabricación, en el que se indiquen las etapas del proceso de fabricación.
- IV. Técnica analítica empleada para determinar el o los ingredientes activos del producto terminado.
- V. Para el caso de biológicos:
  - Agente inmunizante empleado, el cual deberá indicar la descripción de las cepas, serotipos, variedades y otras características que identifican al agente.
  - Certificado de origen o documentación que avala la procedencia del agente inmunizante.
  - Características de la semilla maestra.
  - Características de la semilla de producción.
  - Prueba de esterilidad o pureza.
  - Prueba de potencia y/o inmunogenicidad.
  - Prueba de seguridad o inocuidad en la especie a la que se destina.
  - Documentos que acrediten los resultados de las pruebas de campo efectuadas con el producto.
  - Pruebas de control fisicoquímico al producto en proceso y terminado.
  - Pruebas de control biológico al producto en proceso y terminado.
  - Deberán indicarse claramente los estándares analíticos, procedimientos de prueba, resultados e interpretaciones.

VI. No aplica.

VII. Pruebas de estabilidad, que deberán detallar el método analítico utilizado, el desarrollo, las conclusiones y las referencias de la metodología de las pruebas realizadas.

Se entiende por pruebas de estabilidad, las que se efectúan a un producto químico, farmacéutico y biológico para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. Esta prueba se realizará para el caso de productos alimenticios cuando tengan un porcentaje mayor al 12% de humedad;

VIII. Información técnica de usos, dosis y vías de administración, así como especies en las que se recomienda el producto.

Se deberá presentar información científica que sustente lo siguiente:

- a) Usos: La información que se presente debe ser congruente con el uso para el que se pretenda recomendar el producto. La empresa podrá extender la indicación de uso del producto a otra especie, siempre y cuando proporcione la información de soporte experimental para la recomendación.
- b) Dosis y vía de administración: Las dosis se deberán indicar en mg/kg, ppm, UI u otros que la Secretaría determine y de acuerdo al tipo de producto:
  - i) En productos químicos y farmacéuticos: La dosis deberá indicarse de acuerdo a las recomendaciones del elaborador. En farmacéuticos, debe tener relación entre la indicación terapéutica y la farmacocinética del producto, lo que incluye datos de vías de administración, frecuencia de administración y duración del tratamiento.
  - ii) Para el caso de los productos biológicos, la dosis deberá indicarse de acuerdo a las recomendaciones del elaborador especificando las edades de vacunación y señalando las vías de administración del producto.
  - iii) En ningún caso se deberán extrapolar los datos de una especie animal a otra.

IX. Información sobre toxicidad del producto en la especie o especies a la cual se va a destinar, incluyendo los reportes de las pruebas de seguridad del producto conducidas por la empresa elaboradora. En caso de tener efectos adversos, éstos deberán ser indicados en las advertencias, así como sus antídotos en la etiqueta.

- X. Información técnica de tiempo de eliminación de residuos en carne, leche, huevo y miel para consumo humano, tiempo en que éstos pueden consumirse después de suministrar el producto, así como los LMR o metabolitos en los tejidos animales destinados para el consumo humano: hígado, riñón, músculo y grasa y la información sobre la IDA.

La información que se presente sobre los tiempos de eliminación de un principio activo o una formulación específica, debe estar avalada por organismos e instituciones de referencia nacionales o internacionales.

- XI. Para el caso de productos de nuevo desarrollo adicionalmente se deberán presentar las técnicas analíticas para la determinación y cuantificación del principio activo o sus metabolitos en tejidos animales y productos destinados al consumo animal.
- XII. No aplica.
- XIII. En el caso de moléculas nuevas, formulaciones que impliquen la alteración o modificación de la liberación y absorción de la sustancia activa, formulaciones de dos o más activos sin que exista un producto precedente de referencia, nuevas vías de administración o nuevas especies de los cuales no haya referencias, se deberá presentar la información desarrollada por el elaborador mediante estudios de farmacocinética de residuos, con base en lo siguiente:
- a) Estudios que deben presentarse en caso de registro de cualquier producto farmacéutico que tenga absorción desde el punto de aplicación. Los estudios deben cumplir los siguientes requisitos:
    - i. Realizarse con el producto terminado a registrar, es decir, con la forma farmacéutica final, y
    - ii. utilizar la misma dosis y vía de administración que las indicadas para la efectividad terapéutica. Los estudios contemplarán la detección de los ingredientes activos y, cuando proceda, de sus metabolitos. En caso de que no exista una razón farmacológica para no realizarse los estudios, deberá justificarse técnicamente.
  - b) La empresa elaboradora deberá proporcionar la información técnica para soportar los tiempos de retiro.
  - c) En relación a los LMR, estos podrán ser extrapolados dentro de la misma familia animal, de una especie mayor a una menor, siempre y cuando se cuente con información avalada por organismos internacionales reconocidas científicamente.
  - d) Deberán presentar los estudios de eficacia y seguridad del producto en cada especie animal en la que se indica su uso.

XIV. Los que determine la Secretaría.

La información contenida en este artículo se deberá presentar en idioma español o en su caso en idioma inglés acompañada de su traducción al idioma español.

El Reglamento de la Ley también plantea en el Artículo 164 que la Secretaría, en los casos en que se trate de un producto innovador, de alto riesgo zoonosanitario, y que la información técnica y científica no clarifique su uso, dosis en las especies que se

recomiendan, deberá remitir para opinión el expediente de registro, a un comité técnico de acuerdo a las disposiciones que emita para tal efecto.

Dicho comité deberá dictaminar en un periodo de sesenta días hábiles contados a partir de que se integre el comité debiéndose observar lo siguiente:

- I. Los integrantes serán personas, preferentemente del ámbito académico, investigación o industrial con experiencia en los productos en análisis y dirigido por un servidor público de la Secretaría;
- II. los expertos serán elegidos por el área técnica que ha revisado el expediente para el registro o autorización;
- III. los integrantes que no pertenezcan a la Secretaría, deberán firmar un acuerdo de confidencialidad;
- IV. cuando al comité le surja una duda sobre la información técnica, podrá solicitarla por escrito a la empresa interesada a través de la Secretaría;
- V. los expertos entregarán al área técnica sus recomendaciones o conclusiones por escrito, y
- VI. si se genera algún costo por la formación de este comité, correrá por cuenta de la empresa que ha sometido su expediente para el registro o autorización correspondiente.

Como se mencionó al inicio del análisis de la Reglamentación de la Ley Federal de Sanidad Animal, es la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, a través del SENASICA a quien le corresponde la aplicación de la Ley.

Para ello se analizó la normativa establecida por el SENASICA en el marco de la Ley Federal y su Reglamentación.

Dentro del sistema de consultas se encuentra el Módulo de consulta de requisitos para la importación de mercancías zoosanitarias, donde se establecen los requisitos para la importación de mercaderías a nivel de cada país. En el caso de Argentina los requisitos establecidos a cumplir por el importador son:

1. Presentar original o copia simple del certificado de control de calidad, o del certificado de análisis del producto a importar, o certificado obtenido por medios electrónicos, emitido por la empresa fabricante. Para el caso de presentar la copia de cualquiera de los documentos referidos, esta deberá venir con firma autógrafa por el Representante Legal y/o por el Gerente de Control de Calidad de la empresa importadora; en cualquiera de los dos casos de las personas que firman, se debe especificar claramente: nombre, cargo, firma y fecha, acompañada del sello en original de la empresa importadora. El personal de la Oficina de Inspección de Sanidad Agropecuaria retendrá únicamente la copia después de cotejarla.
2. Deberá presentar los resultados originales de las pruebas adicionales "pruebas de virus contaminante", donde señalen que el producto no fue contaminado con otro virus como la fiebre aftosa.

Presentar Certificado Sanitario Oficial original expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.

3. Certificado Sanitario de Exportación de Producto Veterinario original expedido por la autoridad federal correspondiente del país de origen en el cual se indique:
- a. Nombre del producto.
  - b. Que el producto se encuentra registrado por (nombre de la empresa titular de registro), establecida en (dirección completa del titular) y es elaborado por el establecimiento habilitado N°, propiedad de (dirección del establecimiento elaborador), el cual ha sido inspeccionado y ha obtenido una licencia bajo las leyes y regulaciones vigentes de la República Argentina y se encuentra habilitado para elaborar, fraccionar y depositar productos biológicos.
  - c. Forma farmacéutica.
  - d. Formula cualicuantitativa completa.
  - e. Indicaciones de uso.
  - f. Especies y categorías de destino.
  - g. Plazo de validez del producto.
  - h. Número de registro: (número de certificado de uso y comercialización).
  - i. Fecha de caducidad del registro.
  - j. Cantidad y Lote/Serie.
  - k. Que la comercialización del producto está autorizada en la República de Argentina.
  - l. Que el producto ha sido inspeccionado, ensayado o analizado y se le ha otorgado la licencia de acuerdo con las leyes y regulaciones vigentes de la República de Argentina.
  - m. Que la República de Argentina, de acuerdo a la Organización de Sanidad Animal (ex OIE), se encuentra clasificada como de riesgo insignificante respecto a la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB).

Otros requisitos a cumplir en la Oficina de Inspección de Sanidad Agropecuaria (OISA) a la presentación del embarque:

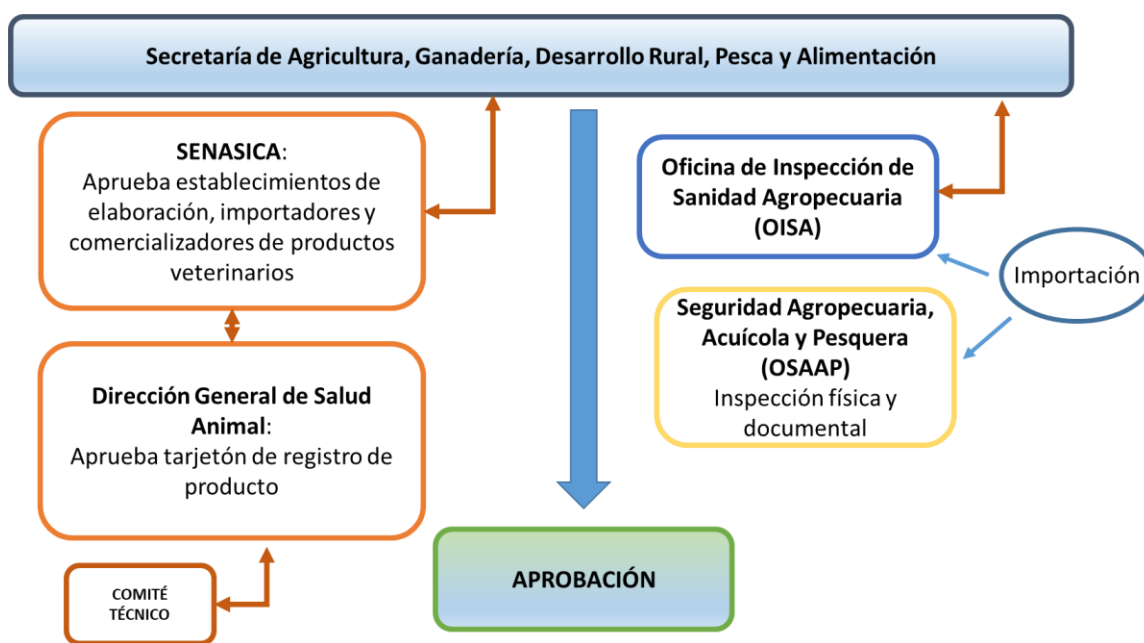
- 4. El Oficial de Seguridad Agropecuaria, Acuícola y Pesquera (OSAAP) realizará la inspección física y documental del embarque.
- 5. Deberá presentar copia del tarjetón (Regulación de Producto) que ampara el registro del mismo, en el que señala: el número de regulación y fecha de aprobación, el cual es expedido por la Dirección de Servicios y Certificación Pecuaria (DSCP) adscrita a la Dirección General de Salud Animal (DGSA), o bien presentar documento emitido por la DSCP adscrita a la DGSA donde se autoriza al Elaborador Alterno. En caso de que el registro tenga más de un año de haber sido expedido, también deberá presentar con fundamento en el numeral 9.1 de la Norma Oficial Mexicana (NOM-012-ZOO-1993) "Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos" copia del Dictamen Anual que indique el cumplimiento de esta NOM, emitido por una Unidad de Verificación Aprobada o un Médico Veterinario Tercero Especialista Autorizado en el área de



establecimientos Industriales; el OSAAP deberá verificar la validez del mismo ya que éste tendrá una vigencia de un año a partir de la fecha de expedición.

6. Los productos deberán cumplir con lo establecido con el punto 8.2.5 de la NOM-012-ZOO-1993 "Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos".
7. El embarque y la documentación de los productos importados deberán cumplir con las disposiciones establecidas en los Artículos 24, 32 y 89 fracciones I, II, III, IV y disposiciones que le apliquen de la fracción V, de la Ley Federal de Sanidad Animal, publicada el 25 de julio de 2007 en el DOF.
8. Queda expresamente prohibida la importación de material que contenga en cualquier forma los agentes causales de las enfermedades citadas en el Artículo 6 Grupo 1 del "Acuerdo mediante el cual se dan a conocer en los Estados Unidos Mexicanos las enfermedades y plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos", publicado el 29 de noviembre de 2018 en el DOF.
9. Estos requisitos no eximen al importador de cumplir con documentos, procedimientos y/o trámites requeridos por otras autoridades.

En la Figura 8 se representa mediante un esquema el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna contra leucosis bovina en México



**Figura 8.** Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en México.

## Brasil

En la República Federativa de Brasil, el organismo que interviene en la aprobación de la producción y comercialización de productos veterinarios es el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Abastecimiento (MAPA).

En su página web, se puede obtener toda la legislación brasileña sobre productos veterinarios.

Inicia con el Decreto-Ley 467/1969, que dispone sobre la inspección de productos de uso veterinario, establecimientos que los fabrican y otras medidas vinculadas.

Este Decreto-Ley fue ampliamente modificado por la Ley 12689/2012 que se presentará a continuación, pero sigue estando vigente el Artículo 3 donde se establece que todos los productos de uso veterinario, elaborados en el país o importados, así como los establecimientos que los elaboren o fraccionen, los que vendan o almacenen productos de carácter biológico y otros que requieran cuidados especiales, están obligados a registrarse ante el MAPA, para fines de licenciamiento. También el Artículo 10, donde se crea en el MAPA la Comisión de Biofarmacia Veterinaria, dependiente del Servicio de Defensa de la Salud Animal del Departamento de Defensa e Inspección Agropecuaria, cuya organización y atribuciones se definen en el reglamento del presente Decreto-Ley y el Artículo 11 que establece que le corresponde al MAPA, a través del Servicio de Defensa de Salud Animal del Departamento de Defensa e Inspección Agropecuaria, dar cumplimiento al Decreto-Ley, así como a los reglamentos respectivos.

La Ley 12689/2012 define como producto de uso veterinario a cualquier sustancia química, biológica, biotecnológica o preparación manufacturada cuya administración se aplique individual o colectivamente, directamente o mezclada con alimentos, destinada a la prevención, diagnóstico, cura o tratamiento de enfermedades animales, incluidos los aditivos, la promoción de suministros, mejoradores de la producción animal, medicamentos, vacunas, antisépticos, desinfectantes para uso o equipamiento ambiental, pesticidas y todos los productos que, al ser utilizados en los animales o en su hábitat, protegen, restablecen o modifican sus funciones orgánicas y fisiológicas, así como los productos destinados a el embellecimiento de los animales. Y como medicamento de referencia para uso veterinario lo define como un medicamento veterinario innovador registrado en el órgano federal competente y comercializado en el país, cuya eficacia, seguridad y calidad hayan sido comprobadas científicamente en ese órgano, en el momento del registro.

El Decreto 5053/2004, aprueba el Reglamento para la Inspección de Productos de Uso Veterinario y Establecimientos que los fabriquen o comercialicen. En su Artículo 2 establece que le corresponde al MAPA dictar normas complementarias en materia de fabricación, control de calidad, comercialización y uso de productos veterinarios, y otras medidas relevantes para la normalización del Reglamento, incluidas las aprobadas en el ámbito del Mercosur.

Todas las empresas que fabriquen, manipulen, fraccionen, embotellen, etiqueten, controlen la calidad, comercialicen, almacenen, distribuyan, importen o exporten se deben regir por este reglamento según lo establecido en el Artículo 1 que figura en el Anexo del Reglamento. También establece que la responsabilidad en la ejecución y fiscalización del Reglamento, según el Artículo 2 del Anexo le corresponde al MAPA, donde habilita, por delegación de autoridad, también a que la inspección y fiscalización de los productos veterinarios sea realizada por los Departamentos de Agricultura del

Estado y del Distrito Federal. Dentro de las definiciones, también nombra que las materias primas, son sustancias activas o inactivas utilizadas para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios y otros productos contemplados en el Reglamento, aunque permanezcan inalteradas, sufran modificaciones o se elimine durante el proceso de fabricación (esto fue incluido por Decreto 8448/2015).

Las modificaciones introducidas en el Reglamento por el Decreto 8840/2016 son importantes para el presente trabajo ya que define que es un “producto para uso veterinario: cualquier sustancia química, biológica, biotecnológica o preparado manufacturado cuya administración se aplique individual o colectivamente, directamente o mezclada con alimentos, destinado a la prevención, diagnóstico, cura o tratamiento de enfermedades animales, incluidos aditivos, promoción de suplementos, mejoradores de la producción animal, medicamentos, vacunas, antisépticos, desinfectantes ambientales y de equipos, pesticidas y todos los productos utilizados en animales o sus hábitat, proteger, restaurar o modificar sus funciones orgánicas y fisiológicas, o también productos destinados al embellecimiento de animales”.

En su Artículo 4 establece que todo establecimiento que fabrique, manipule, fraccione, llene, etiquete, controle la calidad, comercialice, almacene, distribuya, importe o exporte productos veterinarios para sí o para terceros deberá, obligatoriamente, estar registrado en el MAPA, para fines de concesión de licencias. El Decreto 8840/2016 amplía esta obligación a los establecimientos que venden o almacenan productos de naturaleza biológica y otros que requieren cuidados especiales.

Para el caso que el fabricante esté establecido en el exterior y que pretenda exportar producto veterinario a Brasil, el Artículo 10 establece que cualquiera que sea su naturaleza, deberá contar con un representante exclusivo y legalmente calificado.

En el Artículo 24 establece que el producto de uso veterinario, producido en el país o importado, para efectos de licencia, deberá estar registrado en el MAPA. La inscripción debe ser solicitada por la empresa propietaria del producto o, en el caso de un producto importado, por su representante legal en Brasil (Artículos 26 y 64 del Decreto 8448/2015). Dada la importancia de los productos veterinarios en el diagnóstico, prevención, tratamiento y erradicación de enfermedades animales, en la producción de alimentos y en las preguntas sobre su impacto en la salud pública, todo producto debe cumplir con los más exigentes estándares de calidad, materias primas, procesos productivos y productos terminados, para lo cual se tomarán como referencia los reconocidos internacionalmente.

En cuanto a productos importados en Brasil, el Artículo 56 establece que, para obtener el registro de un producto importado, el MAPA realizará una inspección previa en el establecimiento fabril del país de origen, a fin de evaluar las condiciones de producción previstas, además de lo relacionado con los estándares de buenas prácticas de fabricación brasileñas y con las regulaciones específicas de los productos (Decreto 6296/2007).

Además de las leyes y los decretos que norman los productos de uso veterinario, también en Brasil tienen las Instrucciones Normativas que dictan los ministerios y que son parte de las regulaciones necesarias para la importación de este tipo de productos.

Por su parte la Instrucción Normativa 13/2003, establece las reglamentaciones obligatorias en materia de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Veterinarios y el desarrollo de los puntos que deben cumplir las empresas en cuanto a Personal de la empresa, Instalaciones y Edificios, Higiene, Saneamiento y Medio Ambiente,

Documentación, Contrato con Terceros, Materiales (Materias primas, Materiales de embalaje primario y secundario, etc.), Producción, Productos Terminados, Control de Calidad, Estudios de Estabilidad, Auto-inspección y Auditoría de Calidad, Quejas y Desviaciones de Calidad, Recogida del Mercado, Materiales y Productos Reemplazados, Devoluciones, entre los principales ítems.

Inclusive en la Instrucción Normativa 15/2005 se establece el reglamento técnico para realizar los test de estabilidad de productos farmacéuticos de uso veterinario.

La Instrucción Normativa 4/2006, aprueba las Directrices para la realización de inspecciones de establecimientos que fabrican productos veterinarios en el extranjero. Se establece que todo establecimiento que fabrique productos para uso veterinario ubicado en el extranjero, que pretenda exportar para Brasil, está sujeto a una inspección técnica con el fin de obtener una licencia para importar productos o mantener los mismos. Dicha inspección será determinada por la Coordinación de Inspección de Productos Veterinarios del Departamento de Inspección de Insumos Pecuarios y será realizada por un equipo integrado por lo menos por 2 (dos) Inspectores Agropecuarios Federales definidos por dicha Coordinación. Y la empresa titular del registro del producto o representante legal se hacen cargo de los gastos relacionados con el transporte, alojamiento y manutención de los inspectores y la empresa representante en Brasil debe proporcionar un técnico para acompañar al equipo durante la inspección.

La Instrucción Normativa 29/2010 del MAPA, que fue actualizada por la Instrucción Normativa 44/2015, reglamenta los procedimientos para la importación de productos destinados a la alimentación animal y uso veterinario, con el objetivo de garantizar la seguridad y la trazabilidad en su comercialización en Brasil. Establece que la importación de insumos pecuarios deberá cumplir con las normas para su registro en el Sistema Integrado de Comercio Exterior (SISCOMEX) y da definiciones sobre:

- I. OGM: organismo cuyo material genético - ADN/ARN haya sido modificado por cualquier técnica de ingeniería genética.
- II. Derivado de OGM: producto obtenido de OGM y que no tiene capacidad de replicación autónoma o que no contiene una forma viable de OGM.
- III. Sustancia farmacoquímica o sustancia activa o principio activo utilizada en la fabricación de un producto de uso veterinario que ejerza actividad o efecto farmacológico en el diagnóstico, cura, tratamiento o prevención de enfermedades o que modifique las funciones orgánicas o fisiológicas después de su administración.

Para el caso de que el producto importado contenga OGM o derivados, se debe informar el nombre común, el nombre científico y, cuando esté disponible, el nombre comercial y el evento de transformación genética del OGM o, cuando esté disponible, el identificador único.

Para la importación de insumos pecuarios con OGM y sus derivados, en cuanto a los aspectos de bioseguridad, se deben considerar la decisión técnica de la Comisión Técnica Nacional de Bioseguridad (CTNBio), las deliberaciones del Consejo Nacional de Bioseguridad (CNBS) y las normas establecidas en el Decreto 5591/2005.

Según el Artículo 30 de la Instrucción Normativa 29/2010 del MAPA, para el despacho de la importación de un producto de uso veterinario debidamente autorizado, con fines

de comercialización, la empresa importadora deberá presentar ante la Oficina Fiscal Federal Agropecuaria (OFFA) de la Unidad del Sistema Vigiaagro (Vigilancia Agrícola Internacional), en el lugar de despacho de las mercancías, los siguientes documentos:

- I. copia de la licencia de establecimiento en el MAPA o de la renovación de la licencia dentro de su período de vigencia; y
- II. copia de la licencia del producto en MAPA o de la renovación de la licencia dentro de su período de vigencia.

En la Instrucción Normativa 50/2019 del MAPA, se define la modificación del Artículo 19 de la Instrucción Normativa 29/2010, donde establece que para la importación de producto semielaborado de uso veterinario o sustancia sujeta a control especial cuando se destinen a la fabricación de un producto de uso veterinario o de un producto de uso veterinario que lo contenga, el importador o representante legal deberá solicitar autorización previa importación ante el MAPA de su jurisdicción, en la Unidad encargada de la inspección de productos veterinarios, previa presentación de la solicitud de importación.

Asimismo, dentro del MAPA se dictan Ordenanzas para incorporar mayor especificidad sobre la presentación para la aprobación de las inscripciones de productos como por ejemplo la Ordenanza 74/1996 que detalla la guía para la elaboración de informes técnicos para el registro de productos biológicos, farmacéuticos, farmoquímicos y de higiene y/o embellecimiento de uso veterinario.

Incluso en la Ordenanza 72/2017, se establece en el ámbito del MAPA, los criterios para priorizar el análisis de los procesos de registro y alteración del registro de productos de uso veterinario. Donde se definen:

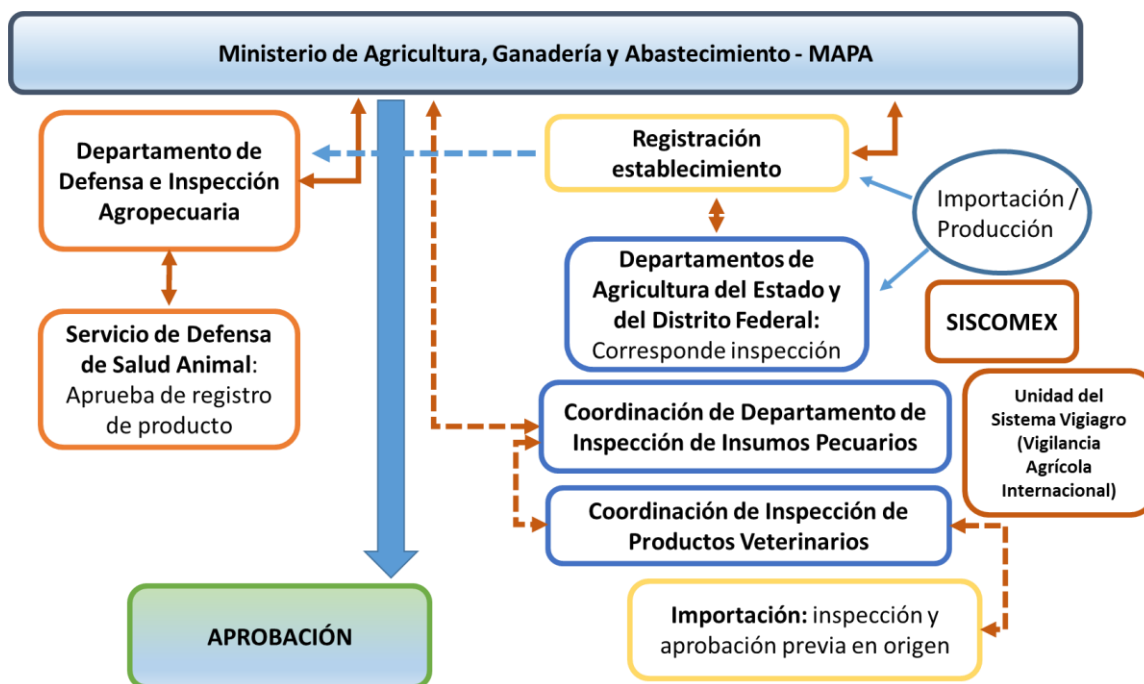
- I. Innovación Radical: innovación que resulte en un nuevo principio activo no registrado en el país.
- II. Innovación Incremental: innovación que resulte en una nueva forma farmacéutica, nueva concentración, nueva vía de administración o nueva indicación para un principio activo ya registrado en el país.

En esta ordenanza se establece un orden de prioridad para el análisis técnico de las solicitudes independiente del orden cronológico de presentación. Así se establece el orden de prioridad:

1. Registro de productos para uso veterinario con innovación radical.
2. Registro o cambio en el registro de productos veterinarios para atender situaciones de emergencia sanitaria.
3. Registro o alteración del registro de productos de uso veterinario para el cumplimiento de los Programas Oficiales de Salud.
4. Registro o alteración del registro de productos para uso veterinario con innovación incremental, siempre que tengan por objeto indicar una nueva especie u otra enfermedad para la cual no exista alternativa terapéutica.
5. Primera solicitud de registro de productos para uso veterinario, incluidos medicamentos similares o genéricos, para los cuales existe un solo principio activo en el mercado.

6. Cambios de registro determinados por este Ministerio, que involucren cuestiones relacionadas con la seguridad o eficacia del producto.

En la Figura 9 se representa mediante un esquema el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna contra leucosis bovina en Brasil.



**Figura 9.** Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en Brasil.

## Rusia

El Consejo de la Federación Rusa aprobó el 31 de marzo de 2010 la Ley Federal 61-FZ sobre la circulación de medicamentos, que regula todo lo referente al desarrollo, estudios preclínicos, ensayos clínicos, examen, registro estatal, normalización y control de calidad, producción, fabricación, almacenamiento, transporte, importación a la Federación de Rusia, exportación desde la Federación de Rusia, publicidad, liberación, venta, transferencia, uso, destrucción de medicamentos tanto para humanos como para uso veterinario (modificado por la Ley Federal 409-FZ/2011). Esta Ley Federal establece la prioridad de la regulación estatal de la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos en el territorio de la Federación (Ley Federal 93-FZ/2012).

En su Artículo 4 (Ley 61/2010), donde realiza las definiciones de los conceptos básicos utilizados en la Ley va desde lo que se entiende por medicamento, calidad de los mismos, materias primas, medicamentos biotecnológicos, inmunobiológicos, hasta los ensayos y los efectos secundarios entre otros conceptos aplicados en la Ley. (Sufrió varias actualizaciones: Leyes Federales 409-FZ/2011, 93-FZ/2012, 317-FZ/2013, 241-FZ/2015, 242-FZ/2017 y 297-FZ/2019).

También en el Artículo 5 (Ley 61/2010), del Capítulo 2, define las facultades de los órganos ejecutivos federales en la circulación de medicamentos, donde en este capítulo se define la aprobación de artículos de farmacopea general, artículos de farmacopea,

publicación de la farmacopea estatal, creación y mantenimiento de un registro de muestras estándar de farmacopea; la implementación del control estatal federal (supervisión); la concesión de licencias para la producción de medicamentos y algo muy importante que es el registro estatal de medicamentos y su mantenimiento. Así como el procedimiento para expedir un permiso para la importación de medicamentos, tanto para personas como animales. En el capítulo también define que los órganos ejecutivos federales son los que intervienen en la aprobación de las normas de buenas prácticas de laboratorio, normas de buenas prácticas clínicas, normas de prácticas correctas de fabricación, normas de buenas prácticas de almacenamiento y transporte de medicamentos, normas de buenas prácticas de distribución, normas de buenas prácticas farmacéuticas, normas de buena fármaco-vigilancia de medicamentos y el establecimiento del procedimiento para la elaboración de un expediente de registro de un medicamento y requisitos de documentación en su composición. (Modificada por las Leyes Federales: 93-FZ/2012, 429-FZ/2014, 233-FZ/2015, 241-FZ/2015, 242-FZ/2017, 449-FZ/2018 y 297-FZ/2019).

El Capítulo 4 de la Ley agrupa los artículos relacionados con la concesión de licencias para la producción de medicamentos y actividades farmacéuticas, y temas del control estatal (supervisión) en el ámbito de la circulación de medicamentos. En el Artículo 8, define que un requisito previo para otorgar una licencia para la producción de medicamentos es un apéndice de una lista de formas de dosificación y tipos de sustancias farmacéuticas que el fabricante de medicamentos pretende producir. Donde en su Artículo 9 se define que el control estatal (supervisión) en el campo de la circulación de medicamentos incluye:

- a) control de licencias en el campo de la producción de medicamentos y en el campo de actividades farmacéuticas;
- b) supervisión del estado federal en el campo de la circulación de medicamentos;
- c) control selectivo de la calidad de los medicamentos (indicadores de calidad, eficacia y seguridad).

Y estas actividades de control incluyen:

- inspecciones documentales;
- inspecciones *in situ*.

El control actúa también sobre la supervisión sobre la lista de medicamentos vitales y esenciales que es aprobada por el órgano ejecutivo supremo del poder estatal de la entidad constitutiva de la Federación de Rusia y sobre el control de licencias estatales federales de actividades para la producción de medicamentos. (Este capítulo fue actualizado por las Leyes Federales: 294-FZ/2008, 99-FZ/2011, 93-FZ/2012, 429-FZ/2014, 511-FZ/2018 y 297-FZ/2019).

El Capítulo 5, agrupa los artículos vinculados con el desarrollo, estudios preclínicos de medicamentos, así como ensayos clínicos de medicamentos de uso veterinario.

Y el Capítulo 6 describe la implementación del registro estatal de medicamentos, donde en el Artículo 13 define que, en la Federación de Rusia, se permitirá la producción, fabricación, almacenamiento, transporte, importación a la Federación de Rusia, exportación desde la Federación de Rusia, publicidad, liberación, venta, transferencia, uso, destrucción de medicamentos, si están registrados por el órgano ejecutivo federal

autorizado correspondiente. Y estarán sujetos a registro estatal todos los medicamentos que se pongan en circulación por primera vez en la Federación de Rusia.

También menciona que los medicamentos para uso veterinario incluirán un examen de la calidad del medicamento y un examen de la relación entre el beneficio esperado y el posible riesgo de uso del medicamento, cuyo examen será efectuado por una comisión de expertos de una institución experta designada.

En el Artículo 17 habla específicamente de la solicitud de registro estatal de un medicamento de uso veterinario y define que para el registro estatal de un medicamento de uso veterinario, el desarrollador de dicho medicamento u otra entidad jurídica autorizada por él deberá presentar al organismo ejecutivo federal autorizado que lleve a cabo el registro estatal de medicamentos para uso veterinario, en formato electrónico o en papel, una solicitud de registro estatal de un medicamento para uso veterinario, así como en la forma establecida por el órgano ejecutivo federal autorizado correspondiente, en formato electrónico o en papel, los documentos necesarios a partir de los cuales se forme un expediente de registro para un medicamento de uso veterinario. En dicha solicitud se especificará (sólo los principales se enumeran):

- Denominación del medicamento de uso veterinario (no propietario internacional, agrupación o nombre químico y comercial).
- Lista de activos y excipientes que forman parte del medicamento de uso veterinario, indicando la cantidad de cada uno de ellos.
- Forma farmacéutica, posología, métodos de administración y uso, período de validez del medicamento de uso veterinario.

Y a los efectos del examen se deberá incluir los siguientes documentos e información:

- Información sobre la fecha de concesión y número de registro de la licencia para la producción de medicamentos facilitada al fabricante del medicamento registrado para uso veterinario para los fabricantes rusos.
- Información sobre la fecha de concesión y número de registro de la licencia para la producción de medicamentos proporcionada al fabricante de la sustancia farmacéutica incluida en el medicamento registrado para uso veterinario para fabricantes rusos.
- Una copia del documento expedido por el organismo autorizado del país del fabricante para cada centro de producción del medicamento registrado para uso veterinario y que confirme la conformidad del fabricante del medicamento con los requisitos de las normas de prácticas correctas de fabricación, y su traducción al ruso, certificada de conformidad con el procedimiento establecido, así como una copia de la conclusión sobre la conformidad del fabricante de medicamentos con los requisitos de las normas de producción adecuada; de la práctica expedida por el órgano ejecutivo federal autorizado para cada centro de producción del medicamento registrado para uso veterinario, o una copia de la decisión de realizar una inspección del fabricante de medicamentos adoptada por el órgano ejecutivo federal autorizado para cada centro de producción del medicamento registrado para uso veterinario. Estos documentos se presentan si la producción del medicamento se lleva a cabo fuera de la Federación de Rusia.
- Una copia del documento emitido por el organismo autorizado del país de fabricación de la sustancia farmacéutica y que confirme la conformidad del fabricante de la sustancia farmacéutica que forma parte del medicamento



registrado para uso veterinario con los requisitos de las normas de buenas prácticas de fabricación, y su traducción al ruso, certificada de acuerdo con el procedimiento establecido, si la producción de la sustancia farmacéutica se lleva a cabo fuera de la Federación de Rusia.

- Un documento que contenga la siguiente información sobre la sustancia o sustancias farmacéuticas incluidas en el medicamento de uso veterinario:
  - el nombre de la sustancia farmacéutica, su estructura, propiedades generales;
  - tecnología de producción con una descripción de las etapas de producción y los métodos de control;
  - una descripción de las técnicas de control de calidad;
  - una lista de muestras o sustancias normalizadas utilizadas en la aplicación del control de calidad;
  - datos sobre estabilidad;
  - vida útil, condiciones de almacenamiento;
- Un informe sobre los resultados de un estudio preclínico, incluida una descripción de los métodos para determinar las cantidades residuales del principio activo (principios activos) que alcanzan el flujo sanguíneo sistémico en los productos de origen animal después del uso de dicho medicamento, así como la confirmación documental (validación) de dichos métodos.
- Un informe sobre los resultados de un ensayo clínico de un medicamento de uso veterinario en cada especie animal especificada en las instrucciones de uso veterinario.
- Proyecto de instrucciones para el uso veterinario del medicamento, que contenga la siguiente información:
  - la denominación del medicamento de uso veterinario (denominación internacional no patentada, agrupación o denominación química y comercial);
  - forma farmacéutica con indicación de los nombres y la composición cuantitativa de los principios activos y la composición cualitativa de los excipientes;
  - una descripción de la apariencia del medicamento de uso veterinario;
  - farmacodinamia y farmacocinética (con excepción de la farmacocinética de los medicamentos homeopáticos y los medicamentos a base de plantas) o una descripción de las propiedades inmunobiológicas del medicamento;
  - indicaciones de uso;
  - contraindicaciones de uso;
  - posibles efectos adversos;
  - interacción con otros medicamentos;
  - los nombres y direcciones de los lugares de producción del fabricante del medicamento de uso veterinario.

- Incluir el detalle de esquemas de envases primarios y envases secundarios de un medicamento de uso veterinario.
- Una copia de un documento que contenga información sobre la presencia o ausencia de hechos de registro de un medicamento de uso veterinario fuera de la Federación de Rusia.
- Información sobre el registro estatal de OGM destinados a ser liberados en el medio ambiente (con el registro estatal de medicamentos de uso veterinario obtenidos con el uso de OGM o que contengan dichos organismos).
- El titular del certificado de registro de un medicamento de uso veterinario presentará al órgano ejecutivo federal autorizado un informe sobre los resultados de la fármaco-vigilancia una vez cada seis meses durante dos años después del registro estatal del medicamento en la Federación de Rusia, luego anualmente durante los tres años siguientes y, posteriormente, una vez cada tres años.

Asimismo, en el Artículo 29 se establece que la solicitud de confirmación del registro estatal de un medicamento de uso veterinario deberá ir acompañada de documentos que contengan los resultados del control de la eficacia y seguridad de un medicamento de uso veterinario realizado por el titular del certificado de registro del medicamento de uso veterinario.

Este capítulo de la Ley fue modificado y actualizado por las Leyes Federales: 317-FZ/2013, 313-FZ/2014, 429-FZ/2014, 241-FZ/2015, 425-FZ/2017, 140-FZ/2018 y 297-FZ/2019.

El Capítulo 9 regula sobre la importación y exportación de medicamentos de la Federación de Rusia. En su Artículo 47, define que la importación de medicamentos se llevará a cabo de conformidad con el procedimiento establecido por el Gobierno de la Federación de Rusia, de conformidad con la legislación aduanera de la Unión Aduanera en el marco de la Comunidad Económica Euroasiática (EurAsEC) (denominada en lo sucesivo "la Unión Aduanera") y/o la legislación de la Federación de Rusia en materia aduanera. Y que los medicamentos importados en la Federación de Rusia se incluirán en el registro estatal de medicamentos.

Define que podrán importarse medicamentos en la Federación de Rusia cuya calidad esté confirmada por el certificado del fabricante de medicamentos que certifique la conformidad de los medicamentos importados con los requisitos de los artículos de farmacopea o en ausencia de documentación reglamentaria o reglamentaria.

En el Artículo 48 menciona que las entidades jurídicas autorizadas a importar medicamentos en la Federación de Rusia son:

- Fabricantes de medicamentos para su propia producción de medicamentos.
- Organizaciones comerciales al por mayor de medicamentos.
- Organizaciones de investigación, organizaciones educativas de educación superior, fabricantes de medicamentos para el desarrollo, investigación, control de seguridad, calidad, eficacia de medicamentos con el permiso del organismo ejecutivo federal autorizado.
- Organizaciones médicas.
- Empresas unitarias estatales.

El Capítulo 9 fue actualizado por las siguientes normas: Leyes Federales 192-FZ/2010, 409-FZ/2011, 262-FZ/2012, 317-FZ/2013, 33-FZ/2014, 429-FZ/2014, 160-FZ/2015, 305-FZ/2016, 449-FZ/2018 y 297-FZ/2019.

El decreto 450/2008 del gobierno de la Federación Rusa (modificado el 30 de septiembre de 2022) aprueba el Reglamento sobre el funcionamiento del Ministerio de Agricultura de la Federación Rusa, donde establece las funciones y define que debe entender en lo referente a:

- medicina veterinaria;
- la circulación de medicamentos para uso veterinario;
- definir normas en el ámbito de la medicina veterinaria;
- supervisar la eficacia y la calidad de la aplicación de las normas y procedimientos establecidos, registros en el campo de la medicina veterinaria,
- dictar normas para la realización de un estudio preclínico de un medicamento de uso veterinario, un ensayo clínico de un medicamento de uso veterinario, un estudio de la bioequivalencia de un medicamento de uso veterinario;
- dictar normas para el examen de los medicamentos de uso veterinario y características del examen de determinados tipos de medicamentos de uso veterinario;
- el procedimiento de presentación de documentos a partir de los cuales se elabora un expediente de registro de un medicamento de uso veterinario a efectos de registro estatal;
- formulario del certificado de registro del medicamento de uso veterinario;
- formulario de documento que contenga los resultados del control de la eficacia y la seguridad de un medicamento de uso veterinario con el fin de confirmar su registro estatal;
- el procedimiento para llevar el registro estatal de medicamentos de uso veterinario;
- reglas para la fabricación y liberación de medicamentos para uso veterinario por organizaciones de farmacia veterinaria, empresarios individuales que tienen una licencia para actividades farmacéuticas, así como la forma de los requisitos de la organización veterinaria;
- establecimiento del procedimiento para la elaboración de un expediente de registro de un medicamento de uso veterinario y requisitos para los documentos en su composición; entre los principales relacionados con la temática bajo estudio.

También define el Decreto, que el Ministerio de Agricultura de la Federación Rusa coordinará y controlará las actividades del Servicio Federal de Vigilancia Veterinaria y Fitosanitaria (Rosselkhoznadzor) y de la Agencia Federal de Pesca subordinada al Ministerio.

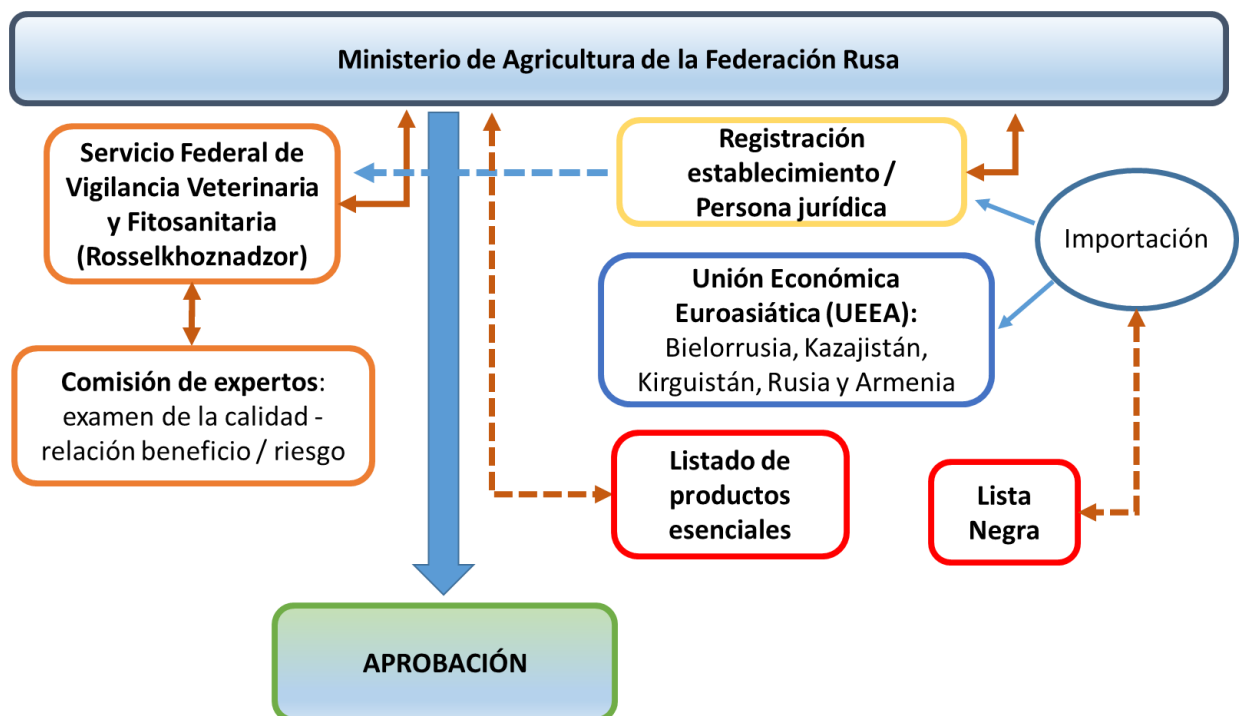
El 10 de enero de 2021 el Rosselkhoznadzor aprobó el Reglamento sobre la Oficina de Supervisión Veterinaria Estatal del Servicio Federal de Vigilancia Veterinaria y Fitosanitaria donde se define que dicha oficina es una subdivisión estructural de la oficina central del Rosselkhoznadzor, y tiene dentro de sus competencias:

- Garantizar que el Rosselkhoznadzor desempeñe las funciones de control (supervisión) en el ámbito de la medicina veterinaria, la circulación de medicamentos de uso veterinario, las funciones de protección de la población

contra enfermedades comunes a los seres humanos y los animales, el control de laboratorio y el seguimiento de la seguridad veterinaria, así como el cumplimiento de los requisitos de seguridad y calidad de los productos sujetos al control veterinario del Estado federal (supervisión), los aditivos para piensos para animales y los piensos, obtenidos con el uso de OGM o que contengan dichos organismos, OGM utilizados para la producción de piensos y aditivos para piensos para animales, OGM utilizados para la producción de medicamentos de uso veterinario, piensos y aditivos para piensos para animales obtenidos utilizando OGM o que contengan dichos organismos (en adelante: mercancías supervisadas).

- Registro de medicamentos de uso veterinario.
- Registro estatal de OGM utilizados para la producción de piensos y aditivos para piensos para animales, OGM utilizados para la producción de medicamentos de uso veterinario, así como piensos y aditivos para piensos para animales obtenidos con el uso de OGM o que contengan dichos organismos.
- La concesión de licencias para actividades farmacéuticas en el ámbito de la circulación de medicamentos de uso veterinario.
- La concesión de licencias para la producción de medicamentos de uso veterinario.
- Emitir conclusiones sobre la conformidad del fabricante de medicamentos de uso veterinario con los requisitos de las normas de prácticas correctas de fabricación.

En la Figura 10 se representa mediante un esquema el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna contra leucosis bovina en Rusia.



**Figura 10.** Esquema que resume y señala el proceso normativo que involucra la obtención del registro de una vacuna en Rusia.

## 6.1 Análisis de variables del ambiente Institucional

Como se observa en la Tabla 5, tanto Argentina como Brasil presentan un nivel de complejidad de la normativa Alto, mientras para México el nivel de complejidad es Medio y para Rusia Bajo. Este grado menor de complejidad no implica necesariamente que sea sencillo el cumplimiento de la normativa, solo que en principio resulta menos engorroso o la información y los trámites necesarios están más explicitados en los respectivos organismos.

**Tabla 5.** Valoración de variables del ambiente institucional

| País      | Ambiente Institucional      |                                                   |                           |                                                  |
|-----------|-----------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
|           | Complejidad de la normativa | Nivel de participación de Instituciones/ agencias | Nivel de discrecionalidad | Grado de difusión y accesibilidad a la normativa |
| Argentina | Alto                        | Medio                                             | Bajo                      | Bajo                                             |
| México    | Medio                       | Alto                                              | Bajo                      | Alto                                             |
| Rusia     | Bajo                        | Bajo                                              | Alto                      | Bajo                                             |
| Brasil    | Alto                        | Alto                                              | Bajo                      | Alto                                             |

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, si consideramos la cantidad de Instituciones gubernamentales o agencias del estado que intervienen en las distintas etapas, se observa que Argentina y Rusia son los mercados donde menos pasos burocráticos entre agencias existen, dando la idea que debería ser más ágil el proceso de la aprobación de la comercialización de vacunas, mientras que Brasil y México muestran mayor intervención de agencias, dándole al proceso un nivel mayor de burocracia.

Si analizamos el nivel de discrecionalidad por parte de los organismos estatales encargados de la aprobación de los registros necesarios, descriptos en el principio de este capítulo, se concluye que, si bien en todos los mercados existe la posibilidad de que un producto no sea registrado por cuestiones que exceden los aspectos técnicos, es en Rusia donde se da esta mayor discrecionalidad, ya que existe una lista negra de medicamentos de uso veterinario que el propio Estado establece la prohibición de comercializar dentro de las fronteras de la Federación. Esta prohibición se puede dar inclusive si el medicamento se encuentra aprobado para ser comercializado y no existen criterios informados para determinar cuáles son los productos que se prohíben y cuáles no.

Por último, se analizó el grado de difusión y accesibilidad a la normativa, siendo un nivel Bajo indicativo de una alta dificultad en encontrar la normativa o que la misma no se encuentra tan ampliamente disponible y lo opuesto para el nivel Alto, i.e. baja dificultad de encontrar la normativa o que la misma se encuentra ampliamente disponible. Para esta variable, los mercados de Brasil y México son los que presentan un nivel Alto de difusión y accesibilidad a la normativa, mientras que en Argentina y Rusia sucede lo contrario.

## **CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

Durante el desarrollo del trabajo de investigación se realizó un análisis de posibles restricciones y/o oportunidades comerciales para la adopción de una vacuna de cepa viva atenuada por modificación genética contra la LBE en los países analizados (Argentina, México, Brasil y Rusia).

El primer análisis que se realizó consistió en ver si existían productos con similar tecnología, una cepa viva atenuada, registrados en los distintos mercados, lo que habilitó continuar con el estudio del ambiente institucional. La existencia de otras vacunas, si bien no son para el tratamiento de la misma enfermedad, implica que no existe una restricción para la comercialización de estos productos en forma expresa. Inclusive, ya en las actualizaciones de las normativas se puede observar que se comenzaron a regular los productos medicinales veterinarios que contienen cepas vivas y provienen de OGM en sus distintas variantes o formas de obtención.

Del análisis de la matriz FODA (Tabla 3) se pudo identificar que existe una gran cantidad de amenazas, siendo las principales las que se encuentran relacionadas con la tecnología propiamente dicha y la incertidumbre que trae aparejada una nueva forma de obtener una vacuna para uso veterinario. También una amenaza importante es la vinculada con la percepción que puede tener la sociedad al utilizar una vacuna que fue obtenida mediante modificación genética para ser aplicada a un animal del cual se obtienen productos que se consumen en forma directa por las personas.

También al analizar las amenazas identificadas, se observa que la variación de precios tanto internos como internacionales de los productos bovinos puede actuar como un desincentivo a la hora de implementar un plan sanitario contra la BLE en los distintos países. Los precios de producción también pueden afectar significativamente la demanda y las barreras para-arancelarias, son un factor decisivo en cuanto a amenazas identificadas.

Las oportunidades identificadas se relacionan fundamentalmente con el potencial de innovación existente. Esta innovación tecnológica permitiría generar un salto cuanti y cualitativo en producción de vacunas y en la erradicación de la LBE en importantes regiones del mundo. También las oportunidades de exportación no solo están vinculadas a las propias vacunas, sino a la exportación de los productos derivados del sector bovino, con acceso a nuevos mercados que tengan la exigencia de estar libres de BLV.

Si bien se pudieron identificar muchas amenazas, también se puede observar que tienen muchas fortalezas, que vienen dadas por la tecnología utilizada para la obtención de la vacuna. Siendo una fortaleza para este tipo de productos, la fuerte respuesta inmune que genera la vacuna anti-BLV, donde a su vez permite la identificación de los animales vacunados y los infectados, lo que brinda la oportunidad de diferenciar aquellos que se encuentran inmunizados. Esto genera una nueva posibilidad de segmentar mercados donde se valore contar en forma segura con animales que fueron vacunados contra la leucosis. Pero resulta de interés destacar dentro de las fortalezas los antecedentes sólidos en investigaciones sobre el desarrollo de virus atenuado que existe en estas instituciones, el INTA y la Universite de Liege, que permite a su vez contar con un fuerte capital relacional entre las mismas.

Por otro lado muchas de las debilidades identificadas están relacionadas con la tecnología propiamente dicha y el acceso a los mercados y la incertidumbre que puede dar una vacuna con virus vivo atenuado genéticamente.

Por este análisis en el cual se observa que existen muchas fortalezas y también muchas amenazas, es oportuno afirmar que la vacuna BLV DX 6073 desarrollada entre INTA y la Universidad de Liege se ubica en el cuadrante donde se cruzan las fortalezas internas y las amenazas externas (Tabla 4).

En cuanto al análisis del ambiente institucional en la revisión de las distintas normativas se puede observar la complejidad que implica la registración de un nuevo producto en los distintos mercados donde se pretenda comercializar el mismo.

Incluso en Argentina donde se está realizando el desarrollo de la vacuna, existe mucha normativa que fue actualizándose durante el transcurso de la investigación, que implicó la adaptación de la investigación para ir cumpliendo lo establecido en las mismas. Como conclusión para el estudio de Argentina se puede decir que los avances y desarrollos tecnológicos en biotecnología agropecuaria están regulados desde el año 1991, siendo la SAGyP de la Nación junto con la CONABIA los que intervienen en las autorizaciones correspondientes. Pero en términos de actividades vinculadas con animales, también interviene el SENASA. A lo largo de estos años, las normas fueron actualizadas y las exigencias y registros para la aprobación de este tipo de vacunas hacen que el futuro registro tenga que estar constantemente revisado y adecuado a las nuevas normativas para cumplir los pasos exigidos por los distintos organismos, muchos de los cuales fueron cambiando su dependencia institucional e incluso han desaparecido, por ejemplo, la Secretaría de Agregado de Valor del entonces Ministerio de Agroindustria, o la creación del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación, y posterior paso a SAGyP, con dependencia del Ministerio de Economía. Situaciones similares se dan también en los otros países analizados y hacen que el seguimiento de la normativa sea confusa y difícil de identificar. Asimismo, la publicación de algunas normas del SENASA que aplican específicamente al caso de estudio, identificación y acceso resulta de mucha complejidad.

En Argentina, las normativas que se deben tener en cuenta, están en principio relacionadas con la investigación y una vez avanzada esa etapa se deben considerar las que tienen que ver con la registración de la vacuna propiamente dicha, con lo cual se vuelve aún más compleja la normativa que se aplica a cada uno de los casos. Un antecedente interesante es el planteado en la Disposición 1/2019 de la Dirección de Biotecnología del Ministerio de Producción y Trabajo, donde se establece el “Formulario para la presentación de Instancias de Consulta Previa” que permite tener un procedimiento sobre instancias y alcances para avanzar con el registro.

Para el caso de México, como en el resto de los países, se analizó la normativa que aplica a la importación y/o producción de este tipo de vacunas para ese país. Las que tienen un grado menor de complejidad comparado con Argentina, donde se está desarrollando la vacuna.

México cuenta con una Ley Federal de Sanidad Animal del año 2007 cuya última actualización se realizó en mayo de 2022, y que básicamente regula los establecimientos, productos y el desarrollo de actividades de sanidad animal y prestación de servicios veterinarios, incluyendo los productos biológicos. La ley define claramente distintos conceptos de aplicación y quienes son los organismos intervinientes y sus funciones. También establece los procedimientos para la importación de productos para uso o consumo animal y el sistema de trazabilidad exigido. Incluso en la Ley en su Artículo 95 hace mención expresa a los productos elaborados a base de OGM.

También, dentro de la normativa, se encuentra la Reglamentación de la Ley Federal de Sanidad Animal, del 21 de mayo de 2012, donde se define que su aplicación corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, a través del SENASICA. Este reglamento, modifica y amplía las definiciones planteadas en la Ley, ya mencionados. En dicha normativa, se expresan los principales requisitos que se deben informar para la importación de agentes biológicos para cualquier uso y los documentos necesarios.

El SENASICA, quien interviene en estos procesos, tiene un buscador específico para consultar requisitos para la importación de mercancías zoosanitarias. Por lo tanto,

cualquiera puede acceder a este buscador donde se detallan los requisitos a cumplimentar para este mercado, lo que resulta en un sistema claro de consulta sobre las normativas de aplicación exigidas.

La normativa de la República Federativa de Brasil, establece que el organismo interviniente en la aprobación de la producción y comercialización de productos veterinarios es el MAPA, según el Decreto-Ley 467/1969 (que fue ampliamente modificado por la Ley 12689/2012), y se define qué se entiende por un producto de uso veterinario. Pero en las distintas normativas que regulan la comercialización existe la obligación en el caso que el fabricante esté establecido en el exterior y que pretenda exportar producto veterinario a Brasil, de que cuente con un representante exclusivo y legalmente calificado en Brasil (Artículo 10 Decreto 8840/2016). Esto sumado a que el Artículo 56 del Decreto 6296/2007 establece que el MAPA realizará una inspección previa en el establecimiento fabril del país de origen para poder exportar productos a este país.

Estas normativas, ya imponen una serie de restricciones que hacen que la importación no sea un trámite sencillo y económico y que siempre está sujeta a la inspección técnica con el fin de obtener una licencia para importar productos.

Para el caso de Rusia el 31 de marzo de 2010 se aprobó la Ley Federal sobre la circulación de medicamentos (61-FZ) y sus modificatorias. Estas regulan todos los aspectos que involucren medicamentos tanto para humanos como para uso veterinario. Donde se definen los conceptos claves y los órganos ejecutivos federales que tienen intervención. También en la normativa definen que existen medicamentos vitales y esenciales y que sobre estos se debe hacer supervisión y control de precios ya que son determinados por el Estado. Además, todos los medicamentos están sujetos a registro estatal en la Federación de Rusia.

También menciona que la importación de medicamentos en la Federación de Rusia se llevará a cabo de conformidad con el procedimiento establecido por el Gobierno de la Federación de Rusia, de conformidad con la legislación aduanera de la Unión Aduanera en el marco de la EurAsEC, que se transformó en la Unión Económica Euroasiática (UEEA). Esta unión está integrada por Bielorrusia, Kazajistán, Kirguistán, Rusia y Armenia, y permite el libre movimiento de capitales, mercancías, servicios y mano de obra entre los países. Este acuerdo entre países hace que la vía de ingreso a Rusia de muchos laboratorios europeos sea vía el registro de sus productos en alguno de los países integrantes de la unión, de esta manera evitan la registración de sus productos en Rusia y la complejidad y costos asociados. Pero a su vez existe en Rusia una “lista negra” de medicamentos para uso veterinario donde se prohíbe el ingreso al país como una medida para proteger su propio mercado.

Cuando se analizó el ambiente institucional considerando las variables estudiadas, se pudo observar que no existe un mercado ideal para el registro, la habilitación y la comercialización de una vacuna como la que se estudia en este trabajo de investigación. Algunos mercados, como el de México, presentan menor complejidad normativa pero alto nivel de burocracia. O como el caso de Rusia, que presenta un aparente bajo nivel de burocracia porque concentra todo en un ministerio, pero presenta un alto nivel de discrecionalidad, sumado a un bajo nivel de difusión y accesibilidad a las normativas. La situación en el mercado de Brasil es semejante a la de México en niveles de burocracia, baja discrecionalidad y alta difusión de las normativas, pero difiere de este en la mayor complejidad de las normativas. Argentina presenta bajos niveles de difusión y accesibilidad, lo que ha ido mejorando con los años, y alto nivel de complejidad en la normativa y en su aplicación, sumado a un nivel medio de burocracia. Pero resulta sumamente importante para la comercialización en cualquier mercado que se encuentre aprobado su registro en el país donde se desarrolló la vacuna y que las instituciones que



aprueban su registro cuentan con prestigio internacional, como es el caso de Argentina donde la CONABIA y el SENASA son los que participan en el proceso de aprobación para su comercialización. Se debe destacar que, para el caso del registro en Argentina, la normativa relacionada se fue elaborando a medida que iba avanzando con los ensayos y se contaba con evidencia de seguridad y eficacia de la cepa atenuada. Esto mostró un elevado compromiso de instituciones como la SAGyP y el SENASA para acompañar el proyecto y adecuar el marco regulatorio. Los primeros ensayos comenzaron en el año 2008 donde no existía una normativa específica para MGM y se finalizó en el año 2022 desregulando la vacuna con una normativa aplicable específicamente.

En base al análisis de investigación realizado y contemplando la hipótesis planteada para el presente trabajo, se llegó a la conclusión de que se debe rechazar la hipótesis ya que se pudo demostrar que no existen evidencias normativas que se presenten como restricciones y se transformen en barreras para-arancelarias.

### **Agenda futura de investigación**

En base a lo desarrollado a lo largo del trabajo, que implicó el análisis de la normativa de distintos mercados, con formas diferentes de organización y con idiomas distintos, resulta un aporte a la academia y al mundo científico de los agronegocios. Se profundizó en cada uno de los mercados en toda la normativa que se encuentra disponible, pero seguramente existen diferencias en la aplicación de las normas y los usos y costumbres de cada una de las instituciones regulatorias de cada mercado. Por ello, se plantea como agenda futura de investigación:

- ✓ Realizar un análisis comparativo de otros posibles mercados que también tienen una alta incidencia de la LBE, como Estados Unidos, China o India y la caracterización de sus respectivos mercados.
- ✓ Profundizar un análisis económico de los reales beneficios para los productores de utilizar la vacuna y controlar o erradicar la enfermedad en sus rodeos.
- ✓ Explorar antecedentes de reconocimiento mutuo en bloques o asociaciones de países.
- ✓ Realizar un análisis de los distintos laboratorios a nivel mundial que tengan productos propios registrados en los mercados analizados u otros de interés.
- ✓ Formular estrategias de vinculación o licenciamiento de la vacuna a empresas, laboratorios, que tengan registrado productos en distintos mercados y tengan ya conocidos los procedimientos fuera de lo expresado en las normativas.

## CAPÍTULO 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arrow, K. (1963). Uncertainty and the welfare economics of medical care. *American Economic Review*, 53(5): 941-973.

Arrow, K. (1968). The economics of moral hazard: Further comment. *American Economic Review*, 58: 537-539.

Assandri Gatti, M. (2007). Leucosis bovina, enfermedad de gran importancia y limitante para la exportación de ganado en pie. Laboratorios Santa Helena. Uruguay. <https://www.studocu.com/es-ar/document/universidad-de-rio-cuarto/botanica-i/67-leucosis-enfermedad-leucosis-bovina/22752372>.

Azevedo, P.F. (1996). Integração Vertical e Barganha. São Paulo: USP, Tesis de Doctorado en Economía de la Facultad de Economía, Administración y Contabilidad.

Bloom, B.R., & Lambert, P.H. (2016). *The Vaccine Book* (2nd ed.). Elsevier Science. 508–516 p.

Castellano, A. y Goizueta, M. (2014). Valor Agregado Institucional: Captación de Valor Económico de Innovaciones Tecnológicas. IV Congreso Regional de Economía Agraria y XLV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Economía Agraria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Coase, R. (1937). The nature of the firm. *Economica*, 4(16): 386-405.

Commons, J. R. (1932). Institutional economics: Its place in political economy. Macmillan. Pp. 73-74, 161-162, 166

Davis, J. & Goldberg, R. (1957). A concept of agribusiness. *American Journal of Agricultural Economics*, 39(4): 1042-1045.

Demzsetz, H. (1967). Toward a theory of property rights. *American Economic Review*, 57(2): 347-359.

Fava Neves, M. (2008). Planejamento e gestão estratégica de sistemas produtivos visando competitividade: O método GESIS. *Revista de Administração da Universidade de São Paulo*, 43(4): 331-343.

Ghezzi, P.C., Dolcini, G.L., Gutierrez, S.E., Bani, P.C., Torres, J.O., Arroyo, G., Esteban E.N. (1997). Prevalence of bovine leukaemia virus (BLV) in the “Mar y Sierra” dairy production area of Argentina between 1994 and 1995. *Revista Argentina de Microbiología*, 29(3): 137-146.

Giraudó, J., Bérghamo, E., Schneider, M., Magnano, G., Macías, A., Sticotti, E. y Mació, M. (2010). Leucosis enzoótica bovina. [https://www.produccion-animal.com.ar/sanidad\\_intoxicaciones\\_metabolicos/infecciosas/bovinos\\_en\\_general/24-leucosis\\_enzootica.pdf](https://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/24-leucosis_enzootica.pdf)

Gutiérrez, S., Lützel Schwab, C.M., Barrios, C.N., & Juliarena, M.A. (2020). Leucosis bovina: una visión actualizada. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 31(3): e16913.

- Huici, N., Segade, G., Ramirez, V., Gonzalez Gentile, A. (1996). Diagnosis of enzootic bovine leukosis in dairy cattle for export during the period 1989-1993. *Veterinaria Argentina*, 12(121): 16-22.
- Huici, N., Segade, G., Ramirez, V. (1997). Diagnosis of bovine leukosis in beef cattle for export: 1989-1994. *Veterinaria Argentina*, 14: 26-31.
- Jensen, M.C. & Meckling, W.H. (1976). Theory of the firm: Managerial behavior, agency costs and ownership structure. *Journal of Financial Economics*, 3(4): 305-360.
- Joskow, P.L. (1995). The new institutional economics: alternative approaches: concluding comment. *Journal of Institutional and Theoretical Economics (JITE)/Zeitschrift für die gesamte Staatswissenschaft*, 151(1): 248-259.
- Krieg, A.M., Yi, A.K., Matson, S., Waldschmidt, T.J., Bishop, G.A., Teasdale, R., ... & Klinman, D.M. (1995). CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature*, 374(6522): 546-549.
- Lemaire, M., Meyer, G., Baranowski, E., Schynts, F., Wellemans, G., Kerkhofs, P., & Thiry, E. (2000). Production of bovine herpesvirus type 1-seronegative latent carriers by administration of a live-attenuated vaccine in passively immunized calves. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(11): 4233-4238.
- Mariño, B., Nogues, M., Iguzquiza, I., Gutierrez, S., Rodriguez, N., Esteban, E., y Occhi, H. (2003). Prevalencia de tambos infectados con el Virus de la Leucosis Bovina (BLV) mediante determinación de anticuerpos en leche por ELISA 108. *Revista FAVE-Ciencias Veterinarias*, 2(2), 117-121.
- North, D.C. (1990). *Institutions, institutional change and economic performance*. Cambridge: Cambridge University Press. 3-10, 27-35, 61-70 p.
- Ordóñez, H. (1999). El capital social clave competitivo: El desarrollo del capital social desafío crítico en la construcción de ventajas competitivas sostenibles. Programa de Agronegocios y Alimentos. Facultad de Agronomía –UBA. Buenos Aires, Argentina. 31 p.
- Ordóñez, H. (2009). *La Nueva Economía y los Negocios y Agroalimentarios*. Editorial Facultad de Agronomía –UBA. Buenos Aires, Argentina. 160p. ISBN 978-950-29-1142-7.
- Palau, H. y Senesi, S. (2013). *Nueva Economía Institucional y Sistemas Agroalimentarios (NEISA)*. Cátedra de Agronegocios – Facultad de Agronomía, UBA. Buenos Aires – Argentina.
- Peterson, H.C. (2011). An epistemology for agribusiness: peers, methods, and engagement in the agri-food bio. *International Food and Agribusiness Management Review*, 14(5): 11-26.
- Porter, M. (1990). The competitive advantage of nations. *Harvard Business Review*- pp. 73-93, March - April.
- Porter, M. E. (1980). *Competitive strategy: Techniques for analyzing industries and competitors*. Free Press. 34-54 p.

- Remy, J.S., Sirlin, C., Vierling, P., & Behr, J.P. (1994). Gene transfer with a series of lipophilic DNA-binding molecules. *Bioconjugate Chemistry*, 5(6): 647-654.
- Rhodes, J.K., Pelzer, K.D., Johnson, Y.J. (2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(3): 346-352.
- Senesi, S.I. (2009). Estudio y Planificación Estratégica del Sistema Agroalimentario Método EPESA. Programa de Agronegocios y Alimentos. Facultad de Agronomía-UBA. Buenos Aires, Argentina. 1-7 p.
- Simon, H.A. (1962). New Developments in the Theory of the Firm. *The American Economic Review*, 52(2): 1-15.
- Trono, K.G., Perez-Filgueira, D.M., Duffy, S., Borca, M.V., Carrillo, C. (2001). Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: Comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. *Veterinary Microbiology*, 83: 235-248.
- Vagnozzi, A., García, M., Riblet, S.M., & Zavala, G. (2010). Protection induced by infectious laryngotracheitis virus vaccines alone and combined with Newcastle disease virus and/or infectious bronchitis virus vaccines. *Avian diseases*, 54(4): 1210-1219.
- Vagnozzi, A., Zavala, G., Riblet, S.M., Mundt, A., & García, M. (2012). Protection induced by commercially available live-attenuated and recombinant viral vector vaccines against infectious laryngotracheitis virus in broiler chickens. *Avian Pathology*, 41(1): 21-31.
- Van den Broeke, A., Oumouna, M., Beskorwayne, T., Szynal, M., Cleuter, Y., Babiuk, S., ... & Griebel, P. (2010). Cytotoxic responses to BLV tax oncoprotein do not prevent leukemogenesis in sheep. *Leukemia Research*, 34(12): 1663-1669.
- Whetstone, C.A., Miller, J.M., Bortner, D.M., & Van Der Maaten, M.J. (1989). Changes in the bovine herpesvirus 1 genome during acute infection, after reactivation from latency, and after superinfection in the host animal. *Archives of Virology*, 106: 261-279.
- Williamson, O. (1985). *The Economic Institutions of Capitalism: Firms, Markets, Relational Contrats*. The Free Press. New York. 29, 53-76 p.
- Williamson, O. (1996). *The Mechanism of Governance*. Oxford University Press. NY. ISBN 0-19-507824-1
- Williamson, O. (1999). *Strategic Management Journal*, 20(12): 1087-1108.
- Williamson, O. E., & Winter, S. G. (Eds.). (1993). *The nature of the firm: Origins, evolution, and development*. Oxford University Press.
- Wolff, J.A., Malone, R.W., Williams, P., Chong, W., Acsadi, G., Jani, A., & Felgner, P.L. (1990). Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*, 247(4949): 1465-1468.
- Zorrilla, S. (1996). *Guía para elaborar LA TESIS*. McGraw- Hill 2ª edición. México. 111 p.

Páginas Web visitadas:

<https://www.gob.mx/senasica/documentos/importacion-111189>

<https://catalogonacional.gob.mx/>

<https://www.gob.mx/>

<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1>

<https://rulaws.ru/>

<http://www.infoleg.gob.ar/>

<https://www.argentina.gob.ar/senasa/tramites>

<https://old.fsvps.gov.ru/fsvps>

<https://fsvps.gov.ru/ru>

<https://avinews.com/prevexxion-la-proxima-generacion-de-vacunas-de-marek/>