

DECISIÓN DE LA COMISIÓN**de 27 de septiembre de 2000****referente a las notas de orientación para la evaluación del riesgo descrita en el anexo III de la Directiva 90/219/CEE relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente**

[notificada con el número C(2000) 2736]

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(2000/608/CE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 90/219/CEE del Consejo, de 23 de abril de 1990, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 98/81/CE ⁽²⁾, y, en particular, el apartado 2 de su artículo 5,

Considerando lo siguiente:

- (1) De conformidad con el apartado 2 del artículo 5 de la citada Directiva, el usuario debe realizar una evaluación de las utilizaciones confinadas de microorganismos modificados genéticamente (MMG), tomando en consideración como mínimo los principios establecidos en el anexo III, que se completarán con notas de orientación.
- (2) El anexo III establece que la Comisión debe elaborar dichas notas de orientación con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 21.
- (3) Las medidas previstas en la presente Decisión se ajustan al dictamen del Comité creado en virtud del artículo 21 de la Directiva 90/219/CEE.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DECISIÓN:

Artículo 1

Cuando se efectúe una evaluación de las utilizaciones confinadas de microorganismos modificados genéticamente de conformidad con el artículo 5 de la Directiva 90/219/CEE, deberán utilizarse las notas de orientación para la evaluación del riesgo que figuran en el anexo de la presente Decisión como complemento de los principios establecidos en el anexo III de la Directiva.

Artículo 2

Los destinatarios de la presente Decisión serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 27 de septiembre de 2000.

Por la Comisión

Margot WALLSTRÖM

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 117 de 8.5.1990, p. 1.

⁽²⁾ DO L 330 de 5.12.1998, p. 13.

ANEXO

NOTAS DE ORIENTACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DESCRITA EN EL ANEXO III DE LA DIRECTIVA 90/219/CEE RELATIVA A LA UTILIZACIÓN CONFINADA DE MICROORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

1. INTRODUCCIÓN

Los elementos de la evaluación del riesgo descritos en los puntos 1 y 2 del anexo III requieren el estudio de los efectos potencialmente nocivos para la salud humana y el medio ambiente. Por efectos potencialmente nocivos se entiende aquellos que pueden dar lugar a enfermedades, hacer ineficaces la profilaxis o el tratamiento, o facilitar asentamientos y/o difusiones en entornos donde produzcan efectos nocivos para los organismos y poblaciones naturales de éstos, o efectos nocivos debidos a la transferencia de genes a otros organismos. La evaluación incluye el estudio del riesgo de dichos efectos en cada actividad y la clasificación de éstas según lo definido en el artículo 5 en función de las características y la escala de las operaciones, a fin de determinar las instalaciones de confinamiento definitivas requeridas. El grado de riesgo derivado de las utilizaciones confinadas con microorganismos modificados genéticamente (MMG) y su construcción se determina tanto en función de la gravedad de los efectos nocivos potenciales para la salud humana y el medio ambiente como de las probabilidades de que dichos efectos lleguen a producirse. La evaluación del riesgo incluye el estudio de la exposición de las personas y el medio ambiente a MMG durante la realización de actividades en instalaciones de utilización confinada o debido a una posible liberación involuntaria. La clasificación establecida mediante la evaluación del riesgo sirve para definir los requisitos de confinamiento de las actividades con MMG según lo establecido en el anexo IV.

2. EVALUACIÓN DEL RIESGO

El proceso completo de evaluación del riesgo consta de dos procedimientos, que se resumen a continuación:

2.1. **Procedimiento 1**

Comprende los dos aspectos siguientes:

Determinación de las propiedades nocivas potenciales (peligro) del MMG y clasificación del MMG en un tipo inicial (tipos 1-4) a la luz de la gravedad de los efectos nocivos potenciales,

y

Evaluación de las probabilidades de que se den efectos nocivos, estudiando la exposición (tanto de personas como del medio ambiente) a la luz de las características y la escala de los trabajos con medidas de confinamiento adecuadas al tipo inicialmente asignado.

2.2. **Procedimiento 2**

Determinación de la clasificación definitiva y las medidas de confinamiento requeridas para la actividad. Confirmación, mediante un reexamen del procedimiento 1, de que la clasificación definitiva y las medidas de confinamiento son adecuadas.

3. PROCEDIMIENTO 1

3.1. **Determinación de las propiedades nocivas (peligro) del MMG**

El proceso de evaluación del riesgo requiere determinar toda propiedad potencialmente nociva del MMG derivada de la modificación genética o de cualquier alteración de las propiedades iniciales de los organismos receptores. Las propiedades potencialmente nocivas asociadas con el MMG deben determinarse, estudiando el organismo receptor, el organismo donante, las características y la situación del material genético insertado y todos los vectores. Conviene tener muy presente que la modificación genética de un microorganismo puede alterar su potencial nocivo para la salud humana y el medio ambiente reduciéndolo, manteniéndolo o aumentándolo.

3.2. **Aspectos que deben estudiarse:**3.2.1. *Organismo receptor*

- naturaleza de la patogenicidad, virulencia, infecciosidad, alergenicidad, toxicidad y vectores de transmisión de enfermedades,
- naturaleza de los vectores autóctonos y los agentes adventicios en los casos en que puedan movilizar el material genético insertado, y frecuencia de movilización,
- naturaleza y estabilidad de las mutaciones inactivadoras, si se producen,
- toda modificación genética previa,
- gama de hospedadores (si procede),
- todo rasgo fisiológico significativo que pueda alterarse en el MMG final y, si procede, su estabilidad,
- hábitat natural y distribución geográfica,
- participación significativa en procesos ambientales (tales como fijación del nitrógeno o regulación del pH),

- interacción con otros organismos del entorno y efectos sobre éstos (incluyendo las probables propiedades competitivas, patogénicas o simbióticas),
 - capacidad de formar estructuras de supervivencia (como esporas o esclerocios).
- 3.2.2. *Organismo donante (para experimentos de fusión o experimentos en perdigonada (shotgun) en los que el inserto no está bien caracterizado)*
- naturaleza de la patogenicidad, virulencia, infecciosidad, toxicidad y vectores de transmisión de enfermedades,
 - naturaleza de los vectores autóctonos:
 - secuencia,
 - frecuencia de movilización y especificidad,
 - presencia de genes que confieren resistencia a las sustancias antimicrobianas, incluidos los antibióticos,
 - gama de hospedadores,
 - otros rasgos fisiológicos pertinentes.
- 3.2.3. *Inserto*
- identidad y función específicas del inserto (genes),
 - nivel de expresión del material genético insertado,
 - fuente del material genético e identidad del organismo u organismos donantes y características, si procede,
 - historia de las modificaciones genéticas previas, si procede,
 - situación del material genético insertado (posibilidad de activación o desactivación de los genes del hospedador debido a la inserción).
- 3.2.4. *Vector*
- naturaleza y fuente del vector,
 - estructura y cantidad de todo ácido nucleico del vector y/o donante que quede en la construcción final del microorganismo modificado,
 - si está presente en el MMG final, frecuencia de movilización del vector insertado y/o capacidad de transferencia de material genético.
- 3.2.5. *MMG resultante*
- 3.2.5.1. Aspectos de salud humana
- efectos tóxicos o alergénicos previstos del MMG y/o sus productos metabólicos,
 - comparación de la patogenicidad del microorganismo modificado con la del receptor o (en su caso) del organismo parental,
 - capacidad de colonización prevista,
 - si el microorganismo es patógeno para personas inmunocompetentes:
 - enfermedades causadas y mecanismos de transmisión, incluidas la capacidad de invasión y la virulencia,
 - dosis infecciosa,
 - posible alteración de la ruta de infección o de la especificidad tisular,
 - posibilidad de supervivencia fuera del hospedador humano,
 - estabilidad biológica,
 - pautas de resistencia a los antibióticos,
 - alergenicidad,
 - toxigenicidad,
 - disponibilidad de terapias apropiadas y de medidas profilácticas.
- 3.2.5.2. Aspectos ambientales
- ecosistemas a los que el microorganismo podría pasar accidentalmente a partir de la utilización confinada,
 - supervivencia, multiplicación y grado de diseminación previstos para el microorganismo modificado en los ecosistemas correspondientes,
 - resultados previstos para la interacción entre el microorganismo modificado y los organismos o microorganismos que pudieran verse expuestos en caso de liberación accidental al entorno,
 - efectos conocidos o previstos sobre plantas y animales como, por ejemplo, patogenicidad, toxicidad, alergenicidad, vector de patógenos, pautas alteradas de resistencia a los antibióticos, alteraciones de tropismos o especificidad de hospedador, y colonización,
 - implicaciones conocidas o previstas en procesos biogeoquímicos,

3.3. Clasificación inicial del MMG

En los puntos 3 a 5 del anexo III se indica que la primera etapa del proceso de evaluación del riesgo de un MMG consiste en determinar las propiedades nocivas potenciales del MMG, a fin de establecer una clasificación inicial del mismo. Esta labor se realiza detallando los peligros asociados con el receptor, el organismo donante, el vector y, en su caso, el inserto. Este proceso puede facilitarse, partiendo de las características generales del tipo 1 establecidas en el punto 4 del anexo III o ajustarse a sistemas de clasificación nacionales e internacionales actualizados y adecuados [como la Directiva 90/679/CEE ⁽¹⁾ y sus modificaciones]. El conjunto correspondiente de medidas de confinamiento y otras medidas de protección indicado en el anexo IV es la referencia para determinar si, a fin de controlar los efectos nocivos determinados, son necesarias medidas de confinamiento y control más rigurosas.

El riesgo de daños derivado de las propiedades nocivas del MMG se calcula en función de la gravedad de los daños y de las propiedades biológicas (por ejemplo, las mutaciones inactivadoras) que limiten la posibilidad de que dichos daños se produzcan. La valoración de la gravedad de los efectos nocivos debe realizarse independientemente de la posibilidad de que éstos lleguen a producirse. La gravedad de los posibles daños se establece en función de cuáles podrían ser sus consecuencias, no de si es probable que se den en un caso concreto. Así, por ejemplo, en el caso de un organismo patógeno se sopesaría la gravedad de la enfermedad, partiendo de que la especie susceptible resultase infectada. La asignación del MMG a un tipo inicial comprende el estudio de la gravedad. Los sistemas de clasificación como el de la Directiva 90/679/CEE tienen en cuenta la gravedad, pero muchos de ellos se basan únicamente en la salud humana o en consideraciones ambientales. Conviene asegurarse de que se han tenido plenamente en cuenta la gravedad de los efectos nocivos del MMG para la salud humana y el medio ambiente.

3.4. Evaluación de las probabilidades de que se produzcan efectos nocivos

El factor determinante de las probabilidades de que llegue a darse un acontecimiento con efectos nocivos es el grado y las características de la exposición de las personas y el medio ambiente a un MMG concreto. En la mayoría de los casos, la exposición es de importancia primordial para la evaluación del riesgo, ya que en general determinará si pueden darse efectos nocivos. La posibilidad de que personas o el medio ambiente resulten expuestos a un MMG depende de qué operaciones se realizan (y la escala de las mismas) y de que se hayan adoptado medidas de confinamiento adecuadas a la clasificación inicial aplicada a las actividades según lo establecido en los puntos 5 y 6.

En los incisos ii) y iii) del punto 7 del anexo III se establece la obligación de estudiar las características de la operación al realizar la clasificación definitiva y establecer las medidas de control. Las características y la escala de las actividades deben tenerse en cuenta tanto al calcular la posibilidad de exposición de personas y del medio ambiente como al elegir los procedimientos de gestión del riesgo adecuados.

Las características de la operación que pueden influir en la evaluación del riesgo y que, por lo tanto, deben tenerse en cuenta son las actividades reales que vayan a realizarse, las prácticas de trabajo, la escala y las medidas de confinamiento aplicadas.

La evaluación deberá prestar especial consideración la cuestión de la eliminación de los residuos y efluentes. En caso necesario deberán tomarse las medidas de seguridad necesarias de protección de la salud humana y el medio ambiente.

3.4.1. Características de las actividades que vayan a realizarse

El grado de riesgo de un MMG y la aplicación de medidas de control para reducir el mismo a un nivel apropiado estarán en función de las características de las actividades que vayan a realizarse, ya que son éstas las que determinarán la exposición humana y ambiental y, por lo tanto, la posibilidad de que se produzcan daños.

Las características de las actividades también determinarán la selección del cuadro del anexo IV con las medidas de confinamiento y control más apropiadas.

En la práctica, cuando se trate de trabajos a escala de laboratorio en los que los efectos de los procedimientos estándar de laboratorio sobre la exposición son bien conocidos, es poco probable que se requiera una evaluación del riesgo detallada de cada procedimiento, a menos que se utilice un organismo altamente peligroso. Sin embargo, sí puede ser necesario el estudio detallado de los procedimientos no rutinarios o que puedan afectar significativamente al grado de riesgo como ocurre, por ejemplo, con los procedimientos que generan aerosoles.

3.4.2. Concentración y escala

La densidad de un cultivo puede suponer un riesgo de exposición a altas concentraciones del MMG, particularmente en las operaciones posteriores de transformación. Esto hace que deban estudiarse los efectos de la concentración en la posibilidad de que se produzcan efectos nocivos.

La escala es también un factor que debe tenerse en cuenta en la evaluación del riesgo. La escala puede expresarse en términos del volumen total de una sola operación o de la repetición frecuente de un proceso, ya que ambos pueden suponer un aumento de la posibilidad de exposición en caso de fallo de las medidas de confinamiento y control, y por tanto afectan a las probabilidades de que se produzcan daños.

⁽¹⁾ DO L 374 de 31.12.1990, p. 1.

Aunque una gran escala no equivale necesariamente a un riesgo elevado, el aumento de la cantidad puede suponer un aumento de la posibilidad de exposición tanto en cuanto al número de personas como a las dimensiones de la exposición ambiental que pudiera darse en caso de fallo del confinamiento.

La escala también influye en la determinación de qué cuadro del anexo IV contiene las medidas más adecuadas de confinamiento y control.

3.4.3. Condiciones de cultivo

En muchas actividades de utilización confinada las condiciones de cultivo están rigurosamente confinadas, a fin de proteger las labores. Sin embargo, las características y el diseño de los recipientes de cultivo y otros equipos de cultivo también influyen en el grado de riesgo para la salud humana y el medio ambiente. Los recipientes de fermentación con ingeniería y sellado sofisticados pueden reducir considerablemente la exposición y, por tanto, los riesgos de un MMG. Estudiar la fiabilidad y la tasa de posibles averías de dichos equipos es importante en los casos en que un fallo puede suponer altos niveles de exposición a MMG nocivos. En los casos en que los escapes sean razonablemente previsibles, pueden ser necesarias medidas de confinamiento adicionales. La normalización del empleo de métodos operativos como el centrifugado o la sonicación por parte de quienes trabajan con cultivos de MMG influirá significativamente en la eficacia de las medidas de confinamiento aplicadas.

El empleo de medidas biológicas y químicas, en combinación con condiciones de cultivo físicas que actúan como medidas de confinamiento, para proteger las labores también puede suponer una contribución importante a las medidas de confinamiento requeridas. Como ejemplos de confinamiento biológico pueden citarse los mutantes auxótrofos que, para crecer, requieren el suministro de factores de crecimiento específicos. Como ejemplos de medidas químicas de confinamiento puede mencionarse el alojamiento de soluciones desinfectantes en los sistemas de desagüe.

El apartado i) del punto 7 del anexo III requiere que, al evaluar la posibilidad de que se produzcan efectos nocivos y su gravedad, se tengan en cuenta las características del entorno que pudiera verse expuesto así como la gravedad de los efectos.

En esta consideración hay varios aspectos importantes como, por ejemplo, el grado y las características de la exposición ambiental y si hay flora y fauna que pueda verse afectada desfavorablemente por un MMG concreto en el área expuesta.

Al evaluar los efectos de las características del entorno receptor sobre la posibilidad de que los efectos potencialmente nocivos lleguen a concretarse y, por tanto, establecer el nivel de riesgo y las medidas de control, deberán tenerse en cuenta, según los casos, los factores que se mencionan a continuación.

3.4.3.1. Entorno potencialmente expuesto

Es probable que el entorno potencialmente expuesto se limite en la mayoría de los casos al entorno del lugar de trabajo y al área que rodea directamente las instalaciones, pero dependiendo de las características específicas de la utilización confinada y las instalaciones, puede ser necesario considerar un entorno más amplio. El grado de exposición ambiental puede verse influido por el carácter y la escala de las actividades, pero también deben tenerse en cuenta las posibles formas de transmisión al medio ambiente general. Entre éstas puede haber medios físicos (desagües locales, corrientes de agua, vertidos de residuos, corrientes de aire, etc.) y vectores biológicos (como desplazamientos de insectos u otros animales infectados).

3.4.3.2. Presencia de especies susceptibles

La posibilidad de que los daños lleguen a producirse realmente dependerá de si en el entorno potencialmente expuesto hay especies susceptibles sean seres humanos, animales o plantas.

3.4.3.3. Si el entorno puede apoyar la supervivencia del MMG

La medida en que el MMG puede sobrevivir y persistir en el entorno es un factor importante de la evaluación del riesgo. La posibilidad de que se produzcan daños se reducirá considerablemente si el MMG no puede sobrevivir en el entorno al que pudiera acceder.

3.4.3.4. Efectos sobre el entorno físico

Además de los efectos nocivos directos de un MMG, también deben estudiarse los efectos nocivos indirectos derivados de la alteración significativa de las propiedades fisicoquímicas y/o del equilibrio ecológico de los componentes edáficos y acuáticos del entorno.

4. PROCEDIMIENTO 2

4.1. Determinación de la clasificación definitiva y las medidas de confinamiento

Una vez examinadas la gravedad y las probabilidades de que lleguen a darse todas las características potencialmente nocivas, y tras estudiar el efecto de las medidas de confinamiento y control indicadas por la clasificación inicial del receptor, puede pasarse a establecer la clasificación definitiva y las medidas de confinamiento del MMG. Al estudiar ambos elementos, debe revisarse la clasificación inicial y establecer su adecuación a las actividades y características de las operaciones propuestas. La comparación de la clasificación inicial y de las correspondientes medidas de confinamiento con el tipo asignado y los requisitos de confinamiento definitivos puede arrojar tres resultados:

- Algunos efectos nocivos no se han valorado adecuadamente en la clasificación inicial y no estarían convenientemente confinados mediante las medidas provisionales aplicadas según el procedimiento 1. Esto requeriría la aplicación de medidas de confinamiento adicionales y posiblemente la revisión de la clasificación de la actividad.
- La clasificación inicial era correcta y las consiguientes medidas de confinamiento previenen o minimizan en la medida adecuada los daños para la salud humana y el medio ambiente.
- La clasificación inicial es de nivel superior a lo que la actividad exige, por lo que convendrá clasificarla en un nivel inferior con las condiciones de confinamiento correspondientes.

4.2. **Confirmación de la idoneidad de las medidas de confinamiento definitivas**

Una vez establecidas la clasificación definitiva y las condiciones de confinamiento propuestas, deberá volver a evaluarse el nivel de exposición humana y ambiental (procedimiento 1). Esto debería confirmar que las probabilidades de que se produzcan efectos nocivos, teniendo en cuenta las características y la escala de los trabajos y las condiciones de confinamiento propuestas son suficientemente bajas. Hecho esto, el proceso de evaluación del riesgo habrá finalizado.

De conformidad con el apartado 2 del artículo 6 de la Directiva, la evaluación del riesgo se revisará en cuanto se produzca un cambio significativo en las características o la escala de las actividades objeto de la misma o haya motivos para suponer que, a la luz de los conocimientos científicos y técnicos nuevos, la evaluación ya no es adecuada. Toda modificación de las condiciones de confinamiento requerida a raíz de la revisión de la evaluación del riesgo deberá aplicarse inmediatamente, a fin de mantener la protección adecuada de la salud humana y el medio ambiente.

La clasificación y las medidas de confinamiento y control establecidas en la evaluación del riesgo para confinar adecuadamente el MMG durante las operaciones propuestas suponen la clasificación de las actividades de utilización confinada en los tipos 1 a 4. Las medidas de confinamiento y control aplicadas a cada tipo de utilización confinada se detallan en el anexo IV de la Directiva.

Los requisitos administrativos estarán en función de la clasificación de las actividades confinadas realizadas con el MMG.

De existir incertidumbre en la clasificación definitiva y las condiciones de confinamiento, es aconsejable ponerse en contacto con la autoridad competente.
