



Convenio sobre la Diversidad Biológica

Distr. general
13 de marzo de 2024

Español
Original: inglés

**Órgano Subsidiario de Asesoramiento
Científico, Técnico y Tecnológico
26ª reunión**
Nairobi, 13 a 18 de mayo de 2024
Tema 6 del programa provisional*
Evaluación del riesgo y gestión del riesgo

Materiales de orientación voluntaria adicionales para apoyar evaluaciones del riesgo caso por caso de organismos vivos modificados que contengan impulsores genéticos modificados

Nota de la Secretaría

1. La presente adición contiene el proyecto de materiales de orientación voluntaria adicionales para apoyar la evaluación caso por caso de organismos vivos modificados que contengan impulsores genéticos modificados, elaborado por el Grupo Especial de Expertos Técnicos sobre Evaluación del Riesgo en su segunda reunión, celebrada del 27 de febrero al 1 de marzo de 2024, conforme a la decisión CP-10/10 de la Conferencia de las Partes que actúa como reunión de las Partes en el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología.
2. El presente proyecto se publica sin edición formal, debido al poco tiempo entre la segunda reunión del Grupo Especial de Expertos Técnicos sobre Evaluación del Riesgo y el plazo para la presentación de los documentos de la 26ª reunión del Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico. Está previsto que se edite luego de la presente reunión y se publique nuevamente en todos los idiomas oficiales como documento para que sea considerado por la Conferencia de las Partes que actúa como reunión de las Partes en el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología en su 11ª reunión.

* CBD/SBSTTA/26/1.

Materiales de orientación voluntaria adicionales para apoyar evaluaciones del riesgo caso por caso de organismos vivos modificados que contengan impulsores genéticos modificados

Índice

Índice.....	3
Lista de figuras y cuadros	5
Lista de recuadros.....	6
Agradecimientos.....	7
1. Objetivo y ámbito.....	8
1.1. Estructura.....	8
2. Introducción	10
2.1. Enfoque de precaución	11
2.2. Establecimiento del contexto.....	11
3. Impulsores genéticos modificados	15
3.1. Estrategias con impulsores genéticos modificados.....	17
3.2. Oportunidades e inquietudes por posibles riesgos	20
3.2.1. Oportunidades.....	20
3.2.2 Inquietudes por posibles riegos	21
4. Consideraciones generales de las evaluaciones del riesgo de organismos vivos modificados que contengan impulsores genéticos modificados	23
4.1. Formulación del problema	23
4.1.1. Determinación y operacionalización de las metas de protección.....	24
4.1.2. Identificación de posibles efectos adversos en los puntos finales de la evaluación	27
4.1.3. Elaboración de vías de daño plausibles.....	30
4.1.4. Formulación de hipótesis de riesgo	31
4.1.5. Participación de los interesados y colaboración con los interesados.....	35
4.2. Comprobación de las hipótesis de riesgo para caracterizar el o los riesgos (generales).....	36
4.2.1. Fuentes y calidad de la información.....	37
4.2.2. Modelización	38
4.2.3. Comparadores.....	40
4.2.4. Pruebas por niveles.....	42
4.2.5. Límites de alerta	43
4.2.6. Ponderación de las pruebas	43
4.2.7. Incertidumbres.....	43
5. Recomendación de aceptabilidad del riesgo y determinación de estrategias de gestión del riesgo	45
6. Vigilancia	45
6.1. Consideraciones para la vigilancia	47
6.1.1. Qué vigilar	47
6.1.2. Cómo vigilar	48
6.1.3. Dónde vigilar	48
6.1.4. Duración de la vigilancia.....	49

6.1.5. Cómo informar sobre los datos y resultados	49
7. Cuestiones relacionadas	51
7.1. Evaluación del riesgo y valoración de los beneficios como componentes del proceso de toma de decisiones	51
7.2. Consideración de los beneficios para la salud humana	51
7.3. Consideraciones socioeconómicas, culturales y éticas	52
7.4. Consentimiento libre, previo e informado de los pueblos indígenas y las comunidades locales	53
7.5. Consideración de aspectos de concienciación, educación y participación del público (por ej., participación plena y efectiva de los pueblos indígenas y las comunidades locales) y acceso a la información y comunicación de riesgos	53
7.6. Comparación de estrategias innovadoras y alternativas	54
7.7. Movimientos transfronterizos	54
7.8. Consideración de elementos de responsabilidad y compensación	55
8. Bibliografía	56
Anexo I	74
Anexo II	77
Anexo III	81
Anexo IV	82
Anexo V	83
Anexo VI	86
Anexo VII	89
Lista de términos	92

Lista de figuras y cuadros

Figura 1. Pasos de la evaluación del riesgo presentados en esta orientación y su relación con los párrafos 8 a) a 8 f) del anexo III del Protocolo	14
Figura 2. Vía de daño ilustrativa y cómo poner a prueba las hipótesis de riesgo subyacente	32
Cuadro 1. Posibles elementos para la caracterización de las estrategias de impulsores genéticos modificados.....	18
Cuadro 2. Selección de ejemplos de enfoques de impulsores genéticos modificados en mosquitos	20
Cuadro 3. Matriz para una definición operacional de daño ambiental con una selección de ejemplos de su aplicación.....	26
Cuadro 4. Ejemplo de matriz de riesgo utilizada para estimar el nivel de riesgo	37

Lista de recuadros

Mosquitos.....	15
Mosquitos: Enfermedades transmitidas por mosquitos.....	16
Mosquitos: Sistemas de impulsores genéticos modificados para mosquitos vivos modificados.....	18
Mosquitos: Caracterización de los mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados y sus posibles medios receptores.....	28
Mosquitos: Efectos adversos postulados de los mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados	29
Mosquitos: Vía de daño ilustrativa y cómo poner a prueba las hipótesis de riesgo subyacente	32
Mosquitos: Ejemplos ilustrativos de algunos posibles efectos adversos de mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados	33
Flujo génico	35
Mosquitos: Elección de comparadores para mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados.....	40
Mosquitos: Pruebas por etapas.....	42
Mosquitos: Estrategias de gestión del riesgo	45
Mosquitos: Consideraciones para la vigilancia.....	47
Mosquitos: Orientación específica para la vigilancia de liberaciones de mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados	50

Agradecimientos

El trabajo sobre el que se basa el presente documento contó con el generoso apoyo de donaciones de la Unión Europea y del Gobierno de Finlandia.

La Secretaría desea agradecer también a los integrantes del Grupo Especial de Expertos Técnicos sobre Evaluación del Riesgo por sus amplias aportaciones con respecto al esquema detallado y la redacción del presente documento.

1. Objetivo y ámbito

En su decisión [CP-10/10](#), la Conferencia de las Partes que actúa como reunión de las Partes en el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología aprobó la elaboración de materiales de orientación voluntaria adicionales para apoyar la evaluación del riesgo caso por caso en relación con los organismos vivos modificados (OVM) que contengan impulsores genéticos modificados (IGM; OVM-IGM) de conformidad con el anexo III del Protocolo^{1,2}. La Conferencia de las Partes decidió que dichos materiales se centrarían en particular en mosquitos vivos modificados (MVM) que contengan IGM (MVM-IGM), teniendo en cuenta la experiencia actual con tales organismos, el tipo de IGM y las cuestiones específicas de la evaluación del riesgo indicadas en el anexo I de la decisión [CP-9/13](#), incluidos los informes existentes, las consideraciones generales sobre OVM-IGM y las experiencias nacionales y regionales existentes en materia de evaluación del riesgo. La decisión [CP-10/10](#) también estableció un Grupo Especial de Expertos Técnicos (GEET) sobre evaluación del riesgo encargado de elaborar los materiales de orientación voluntaria adicionales y pidió que se convocara al Foro en línea sobre evaluación del riesgo y gestión del riesgo para que aportara a este proceso. En su 26ª reunión (13 a 18 de mayo de 2024), el Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico examinará el proyecto de materiales de orientación elaborado por el GEET.

En respuesta a estas decisiones, y con el apoyo financiero del Gobierno de Finlandia y la Unión Europea, la Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica encargó al Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIIGB) la preparación de un esquema detallado para apoyar la elaboración de materiales de orientación voluntaria adicionales sobre la evaluación del riesgo de OVM-IGM. El GEET revisó el esquema y elaboró el contenido detallado de los materiales de orientación. El objetivo es facilitar un proceso de evaluación del riesgo caso por caso para los OVM-IGM, de manera de complementar el anexo III y las orientaciones existentes, teniendo en cuenta a la vez la hoja de ruta establecida³.

1.1. Estructura

Los materiales de orientación voluntaria adicionales fueron elaborados de conformidad con el anexo III del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, en particular el párrafo 8, que plantea los pasos secuenciales del proceso de evaluación del riesgo.

Estos materiales están organizados en las siguientes secciones:

- a) La sección 1 se refiere al objetivo y al ámbito de aplicación y brinda un resumen de la decisión CP-10/10;
- b) La sección 2 presenta a los OVM-IGM, explica el enfoque de precaución y establece el contexto del documento;
- c) La sección 3 brinda detalles sobre estrategias de impulsores genéticos modificados, así como oportunidades y preocupaciones referidas a posibles riesgos;
- d) En la sección 4 se exponen las consideraciones generales en materia de evaluación del riesgo para los OVM-IGM y se consideran los pasos del enfoque de formulación del problema y la puesta a

¹ Decisión CP-10/10: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cp-mop-10/cp-mop-10-dec-10-es.pdf>

² Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, 2003: <https://bch.cbd.int/protocol/>

³ Véanse las decisiones BS-IV/11 y BS-V/12, referidas a evaluación del riesgo y gestión del riesgo, de la Conferencia de las Partes que actúa como reunión de las Partes en el Protocolo de Cartagena, que sirven de apoyo para la elaboración y descripción de los objetivos de la orientación sobre evaluación del riesgo de organismos vivos modificados y vigilancia en el contexto de la evaluación del riesgo.

- prueba de las hipótesis de riesgo, incluidas las fuentes y la calidad de la información, la modelización, los comparadores, las pruebas por niveles, los límites de alerta, la ponderación de las pruebas y la incertidumbre;
- e) En la sección 5 se considera una recomendación referida a la aceptabilidad del riesgo y la determinación de estrategias de gestión del riesgo;
 - f) La sección 6 aborda la vigilancia de los OVM-IGM, tomando en cuenta la vigilancia en general y la vigilancia caso por caso;
 - g) En la sección 7 se describen cuestiones relacionadas con la evaluación del riesgo;
 - h) En la sección 8 se brindan referencias bibliográficas;
 - i) Los anexos contienen una visión general de la elaboración de modelos, la incertidumbre, el marco de orientación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar mosquitos genéticamente modificados, la clasificación taxonómica de los Culicidae, los mosquitos vectores de enfermedades, el panorama actual del desarrollo de OVM-IGM para el control de vectores de enfermedades y los sistemas de impulsores genéticos modificados; y
 - j) Se incluye también una lista de términos con referencias para ayudar al lector, pero que no establece definiciones ni constituye un glosario de términos.

2. Introducción

Los avances actuales en biología molecular y sintética hacen posible la modificación de organismos vivos con impulsores genéticos modificados. Se puede definir a los IGM como elementos genéticos que son transmitidos sexualmente a generaciones subsiguientes con una frecuencia mayor al 50 % esperado por herencia mendeliana (Burt, 2003; Burt et al., 2018; Champer et al., 2021; Hay et al., 2021; Wang et al., 2022; Raban et al., 2023), lo que resulta en un sesgo en su propia herencia. Esta herencia preferencial podría permitir a los sistemas de IGM (esto es, el impulsor genético modificado junto con cualquier gen de carga útil vinculado genéticamente) propagarse rápidamente en poblaciones de reproducción sexual⁴, aumentando su prevalencia. Los sistemas de IGM pueden ser diseñados ya sea para suprimir o reducir poblaciones objetivo que se hibridan o para modificarlas con un genotipo alterado. Dependiendo del diseño del sistema de IGM, una modificación genética de interés podría potencialmente propagarse por las poblaciones o especies objetivo y persistir indefinidamente, o podría restringirse su propagación o persistencia.

Debido a la naturaleza de los IGM, los OVM-IGM pueden ser significativamente diferentes a los OVM sin IGM en términos de su potencial para propagarse, aumento de frecuencia y persistencia y/o supresión de poblaciones objetivo que se hibridan. Los OVM-IGM pueden también ser diferentes a los OVM usados en la agricultura, dado que los IGM son diseñados generalmente para ser aplicados a organismos silvestres (tales como plagas, vectores de enfermedades, especies invasoras o en peligro de extinción), que tienen comúnmente una variabilidad genética más alta que los organismos domesticados, y que podrían estar presentes en medios receptores que están caracterizados con menos precisión y/o no gestionados por seres humanos (Legros et al., 2021). Asimismo, se ha observado que algunos OVM-IGM pueden pertenecer a complejos de especies que contienen tanto especies vectoras como especies no vectoras, y que algunas combinaciones de estas son capaces de producir híbridos interespecíficos fértiles. Tales fronteras de especies “semipermeables” o “porosas” facilitan la introgresión y podrían conducir plausiblemente a la transferencia vertical de IGM entre especies hermanas (Courtier-Orgogozo et al., 2018; Connolly et al., 2023b). Dependiendo del sistema de IGM, el efecto previsto de una liberación intencional puede abarcar varias generaciones del organismo receptor. Comparado con los OVM sin IGM, otra diferencia podría tener que ver con la posible incapacidad para detener la propagación del IGM (y el OVM-IGM) o de revertir sus acciones y efectos.

Si bien avanzan las investigaciones sobre IGM y sus aplicaciones en organismo vivos, las aplicaciones podrían requerir algunos años de desarrollo tecnológico antes de que puedan llegar a ser aplicaciones prácticas para la liberación intencional en el medio ambiente. Algunos insectos vivos modificados que contienen un IGM (OVM-IGM) han sido sometidos a pruebas experimentales en el laboratorio, así como en jaulas (por ej., Raban et al., 2020; Hammond et al., 2021), pero hasta la fecha (febrero de 2024) ninguno ha sido liberado en pruebas sobre el terreno de liberación al aire libre o confinadas a pequeña escala.

Independientemente de las aplicaciones previstas, se han planteado inquietudes respecto de los posibles efectos adversos, inesperados y/o irreversibles que podría tener la liberación intencional de OVM-IGM en el medio ambiente. Tales efectos podrían incluir tanto efectos directos e inmediatos como efectos indirectos, acumulativos y/o a largo plazo. Por lo tanto, el tema se ha tratado a distintos niveles, entre pueblos indígenas y comunidades locales y diversos interesados, entre ellos encargados de la toma de decisiones, evaluadores

⁴ También se han desarrollado sistemas de impulsores genéticos análogos en una bacteria de reproducción asexual con miras a, por ejemplo, controlar la resistencia a los antimicrobianos (Valderrama et al., 2019).

del riesgo, gestores del riesgo, desarrolladores y posibles solicitantes, con el fin de determinar si es necesario elaborar orientaciones nuevas o adicionales para la evaluación del riesgo de OVM-IGM destinados a liberación intencional en el medio ambiente (Simon et al., 2018; Keiper y Atanassova, 2020; Devos et al., 2020, 2021).

En general, se ha reconocido que existen áreas específicas en las que se requeriría orientaciones adicionales para la evaluación del riesgo de OVM-IGM a fin de garantizar niveles adecuados de seguridad. En 2016, la Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica publicó una orientación general para la evaluación del riesgo de OVM⁵, en la que se incluía a los mosquitos entre los ejemplos de tipos y rasgos específicos de OVM. Sin embargo, no contenía orientación específica sobre OVM-IGM. Existen además otros materiales de orientación disponibles que pueden brindar también información pertinente para los OVM-IGM (NASEM, 2016; EFSA, 2020; OMS, 2021b).

2.1. Enfoque de precaución

El Principio 15 de la Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (Naciones Unidas, 1992) establece que: “Con el fin de proteger el medio ambiente, los Estados deberán aplicar ampliamente el criterio de precaución conforme a sus capacidades. Cuando haya peligro de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para postergar la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del medio ambiente”.

Por consiguiente, en el artículo 1 del Protocolo de Cartagena se dispone lo siguiente: “De conformidad con el enfoque de precaución que figura en el Principio 15 de la Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, el objetivo del presente Protocolo es contribuir a garantizar un nivel adecuado de protección en la esfera de la transferencia, manipulación y utilización seguras de los organismos vivos modificados resultantes de la biotecnología moderna que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, y centrándose concretamente en los movimientos transfronterizos”.

Además, en el artículo 10, párrafo 6, del Protocolo de Cartagena se dispone que el “hecho de que no se tenga certeza científica por falta de información o conocimientos científicos pertinentes suficientes sobre la magnitud de los posibles efectos adversos de un organismo vivo modificado en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica en la Parte de importación, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, no impedirá a la Parte de importación, a fin de evitar o reducir al mínimo esos posibles efectos adversos, adoptar una decisión, según proceda, en relación con la importación del organismo vivo modificado de que se trate como se indica en el párrafo 3 *supra*”.

2.2. Establecimiento del contexto

En la mayoría de las jurisdicciones del mundo, la liberación intencional de OVM en el medio ambiente está sujeta a evaluación del riesgo y aprobación normativa. En ese proceso, la función de los evaluadores del riesgo es evaluar y prestar asesoramiento científico a los gestores del riesgo sobre los posibles riesgos que podría suponer para la diversidad biológica y la salud humana y animal la utilización de un OVM. Las evaluaciones del riesgo evalúan los diversos efectos adversos posibles y su respectiva probabilidad,

⁵ Orientación sobre la evaluación del riesgo de los organismos vivos modificados y vigilancia en el contexto de la evaluación del riesgo, UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1, 14 de septiembre de 2016: www.cbd.int/doc/meetings/bs/mop-08/official/bs-mop-08-08-add1-es.pdf.

tomando en cuenta los tipos y niveles de exposición, para determinar los riesgos que podrían estar asociados con el uso de un OVM para un fin determinado. El objetivo central de una evaluación del riesgo es determinar y evaluar los posibles riesgos de los OVM, a la vez que se consideran las incertidumbres y carencias de conocimiento pertinentes. El resultado de la evaluación del riesgo sirve como base para la adopción de decisiones informadas sobre el uso y la liberación prevista de OVM en el medio ambiente.

El proceso de evaluación del riesgo comienza con el establecimiento del contexto y el alcance de manera coherente con las metas de protección del país⁶ (esto es, el componente de valor que debe ser protegido), el nivel específico de protección que se debe alcanzar y las políticas pertinentes. El establecimiento del contexto y el alcance de una evaluación del riesgo, en consonancia con las políticas y normativas nacionales, así como con las obligaciones internacionales, puede implicar un proceso de intercambio de información y consultas con evaluadores del riesgo, gestores del riesgo, encargados de la adopción de decisiones, pueblos indígenas y comunidades locales y diversos interesados, previo a la realización de la evaluación del riesgo en sí.

En varias publicaciones se ha profundizado sobre los desafíos relacionados con la evaluación del riesgo de OVM-IGM destinados a liberación intencional en el medio ambiente (por ej., NASEM, 2016; CSS–ENSSER–VDW, 2019; AHTEG, 2020⁷; Dolezel et al., 2020; Then et al., 2020a,b; EFSA, 2021; OMS, 2021b).

Pueden surgir complicaciones en la evaluación del riesgo de los OVM-IGM debido a la gran escala espacial y temporal, así como a la heterogeneidad en factores clave como los genotipos de la población objetivo y probables medios receptores, lo que hace más difícil caracterizar la variabilidad. Por otra parte, la evaluación podría dificultarse si se dispone de conocimientos y comprensión limitados sobre el comportamiento en el laboratorio frente al comportamiento sobre el terreno en un espacio amplio y un período de tiempo extenso. Las interacciones genotipo por ambiente y los efectos evolutivos pueden contribuir a los desafíos que pueden surgir en una evaluación del riesgo de OVM-IGM.

En los párrafos 3 a 6 del anexo III del Protocolo se establecen principios generales para la evaluación del riesgo de los OVM. A saber, la evaluación del riesgo se caracteriza por lo siguiente:

- Es de base *científica*. Según el Protocolo, las evaluaciones del riesgo de OVM se llevarán a cabo con arreglo a procedimientos científicos sólidos, de conformidad con el anexo III y teniendo en cuenta las técnicas reconocidas de evaluación del riesgo. Tales evaluaciones del riesgo se basarán, como mínimo, en la información facilitada de conformidad con el párrafo 9 del anexo III del Protocolo y otras pruebas científicas disponibles para determinar y evaluar los posibles efectos adversos de los OVM para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana;
- Se lleva a cabo *caso por caso*, lo que significa que varía en función de la biología y la ecología de las especies consideradas, las modificaciones y rasgos introducidos, los usos previstos para el OVM (la escala y frecuencia de la liberación prevista); los probables medios receptores (que abarcan los probables medios receptores donde se liberará y propagará el OVM) y las interacciones entre estas variables. Por lo tanto, los posibles efectos adversos causados por un OVM en las metas de

⁶ También se conocen como metas generales o puntos finales genéricos de protección.

⁷ CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4

protección variarán en función de las características del OVM, de cómo se utilice y del medio en el que esté presente, y variará también a lo largo del tiempo.

- Emplea un enfoque **comparativo**, por el cual el nivel de riesgo se calcula mediante la comparación con el organismo receptor o parental no modificado en el probable medio receptor; y
- Es **transparente e iterativa** en el examen de conclusiones anteriores a la luz de información nueva. De ahí que una evaluación del riesgo pueda ser revisada cuando surja información nueva o se produzca un cambio en las circunstancias que pudiera significar una modificación en sus conclusiones.

Hay algunos enfoques adicionales que también se usan en la práctica y que suelen incluir:

- La aplicación, cuando proceda, del principio **paso a paso**, según el cual el despliegue de un OVM se hace de manera iterativa a través de múltiples etapas, ampliándose con cada etapa la escala espacial y temporal y aumentándose el grado de exposición y realismo humano, animal y ambiental. La información pertinente recabada en condiciones contenidas y controladas aportaría seguridad de que el OVM puede avanzar sin peligro a la siguiente etapa de prueba y liberación (NASEM, 2016; Hayes et al., 2018b; James et al., 2018; OMS, 2021b);
- Consideración de la **familiaridad**, dado que esta cumple una función clave en el establecimiento del contexto para la evaluación del riesgo (OCDE, 2023). La familiaridad surge del conocimiento y la experiencia con la biología del no OVM, el rasgo introducido y el medio receptor (OCDE, 1992);
- Evaluación de las hipótesis de riesgo mediante un sistema de pruebas **por niveles**, porque la probabilidad de detectar posibles peligros es mayor en estudios en niveles inferiores bien controlados que en estudios sobre el terreno más complejos (véase la sección 4.2.4; Sanvido et al., 2012). Según este enfoque, los ensayos se realizan inicialmente representando los peores escenarios de exposición y/o consecuencias y luego se hacen progresivamente más realistas, según proceda. De este modo, se evalúan los peligros dentro de los distintos niveles, que van desde condiciones de peor escenario de exposición y/o consecuencias (por ej., enmarcado en medios de laboratorio altamente controlados) hasta escenarios más plausibles (por ej., en condiciones de semicampo o de campo). Esto se fundamenta en que cuando los riesgos son aceptables en condiciones de exposición alta, lo serán también en niveles de exposición más realistas (por ej., si las pruebas de toxicidad en un laboratorio con dosis altas no arrojan toxicidad, no es necesario realizar más pruebas a mayor escala donde las dosis serían mucho más bajas) (EFSA, 2010);
- Empleo de la **formulación del problema** como forma de enmarcar el proceso de evaluación del riesgo; esto se hace especificando los objetivos de políticas y los criterios científicos para la evaluación del riesgo y la formulación de hipótesis que cumplan esos criterios. Permite a los evaluadores del riesgo identificar un espectro de posibles efectos adversos derivados del despliegue de un OVM e idear una o más vías de daño plausibles, y definir la información real que se necesita para evaluar la probabilidad de que ocurran esos posibles efectos adversos y su gravedad.

Los materiales de orientación voluntaria adicionales introducen la formulación del problema como el primer paso de la evaluación del riesgo, que actualmente es aplicado ampliamente por gobiernos y organizaciones internacionales pertinentes (por ej., NASEM, 2016; Unión Europea, 2018; EFSA, 2020b; OMS, 2021b; CCA, 2023; OCDE, 2023). La verificación de las hipótesis de riesgo de las vías de daño plausibles se realizaría en pasos posteriores de la evaluación del riesgo, de conformidad con el

párrafo 8 del anexo III del Protocolo, como se indica en la figura 1. En cada paso de la vía de daño plausible se obtiene información más detallada sobre probabilidades e incertidumbres. Además, la participación y colaboración de interesados y pueblos indígenas y comunidades locales se puede incluir en todos los puntos del proceso, según proceda.

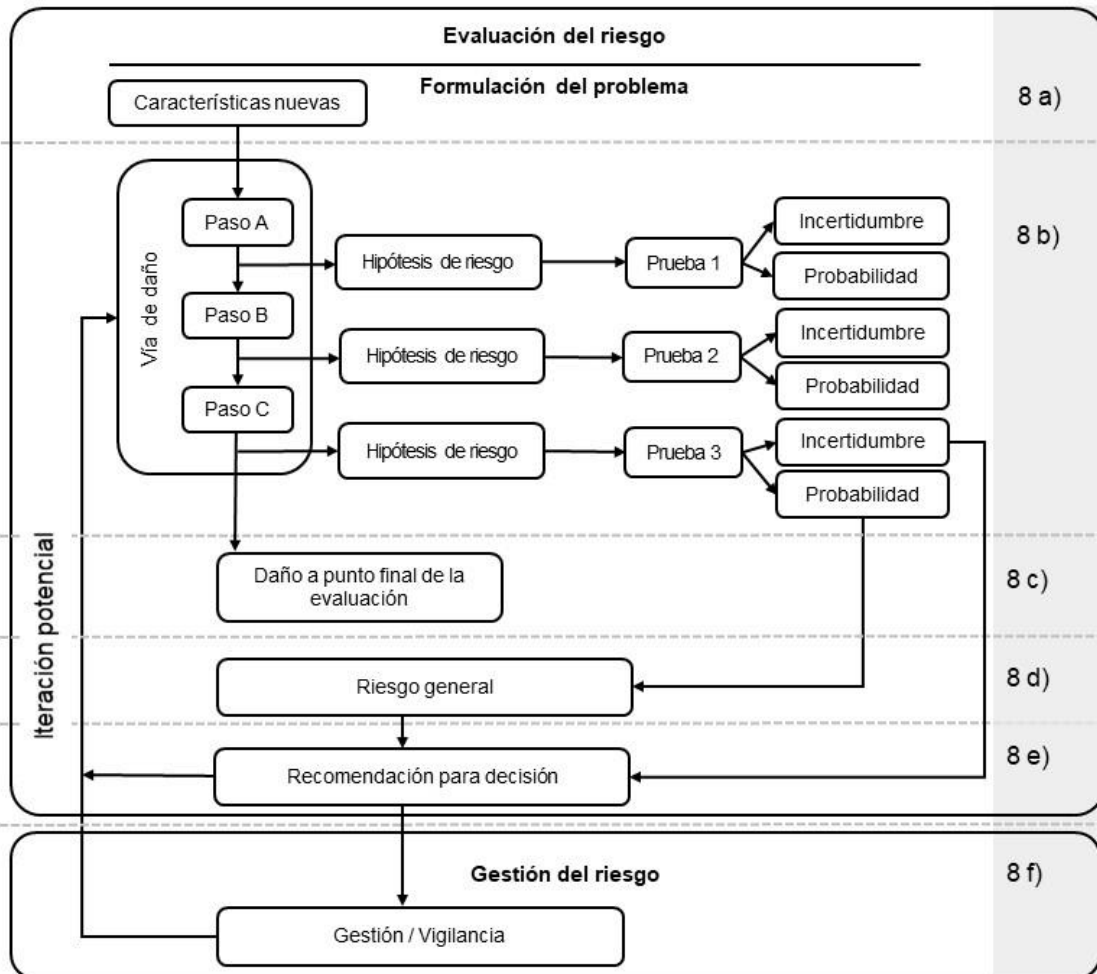


Figura 1. Pasos de la evaluación del riesgo presentados en esta orientación y su relación con los párrafos 8 a) a 8 f) del anexo III del Protocolo (indicados en gris). Para apoyar la adopción de decisiones, se pueden realizar iteraciones a la luz de la información nueva que surja. Los pasos A a C representan una única vía de daño.

3. Impulsores genéticos modificados

Avances recientes en biología molecular y sintética, entre ellos el descubrimiento de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR, por su sigla en inglés) y sistemas de proteínas asociadas a CRISPR (Cas) (en adelante, CRISPR-Cas, siendo la proteína CRISPR-Cas9 un ejemplo específico), han proporcionado herramientas moleculares, en combinación con herramientas informáticas, que permiten el diseño y desarrollo de una amplia gama de sistemas de IGM en diversos organismos, centrados inicialmente sobre todo en insectos y roedores (Sanz Juste et al., 2023).

Se están llevando a cabo investigaciones científicas que buscan utilizar impulsores genéticos, ya sea mediante la modificación, el rediseño y la reconversión para distintos fines de sistemas de impulsores que ocurren naturalmente, o mediante el diseño y la modificación genética de sistemas nuevos, lo cual da lugar a IGM. La utilización de OVM-IGM se propone para resolver problemas relacionados con vectores de enfermedades y mejora de la salud humana y animal (por ej., mosquitos y garrapatas), producción agrícola y plagas (por ej., diversas moscas de la fruta, gusanos barrenadores y escarabajos) y especies invasoras (por ej., roedores), y conservación de especies, así como para ayudar a rescatar especies en peligro de extinción (Raban et al., 2020; Devos et al., 2022; Wells y Steinbrecher 2023a,b). Los sistemas de IGM pueden clasificarse en dos grandes categorías de mecanismos, a saber: mecanismos de sobrerreplicación y mecanismos de interferencia.

Mosquitos:

Los mosquitos pertenecen a la familia de los culícidos (Culicidae) del orden de los dípteros (Diptera). Existen por lo menos 3 722 especies de culícidos (Harbach, 2023), dentro de los 41 géneros reconocidos (Foster y Walker, 2019). Actualmente, la familia de los culícidos se divide en dos subfamilias (anexo IV, a saber, Anophilineae (3 géneros) y Culicinae (38 géneros). Los mosquitos tienen cuatro etapas de desarrollo: huevo, larva, pupa y adulto. Su ciclo de vida se completa en un medio acuático (huevos, larvas y pupas) y un medio terrestre (mosquito adulto).

En varias especies, las hembras adultas de mosquito necesitan alimentarse de sangre (los machos no pican) para obtener los nutrientes necesarios para el desarrollo de huevos viables. Dependiendo de la especie, se alimentan de sangre de vertebrados, tales como anfibios, aves, mamíferos, incluidos seres humanos, y reptiles (Clements, 1992). Este comportamiento implica graves riesgos para la salud de los seres humanos, el ganado y los animales silvestres, ya que puede contribuir a la transmisión de patógenos de hospedantes infectados (Foster y Walker, 2019). En el anexo V se brinda una lista no exhaustiva de mosquitos que se sabe que transmiten patógenos.

Una vez que emergen los adultos, estos se alojan en vegetación, cavidades y lugares de descanso o forrajeo a unas pocas decenas de metros de sus hábitats larvarios (Foster y Walker, 2019). Varios factores influyen en la dispersión de los adultos, tales como el riesgo de depredación de las larvas (Alcalay et al., 2021), la luz (Wellington, 1974; Bailey et al., 1965), la temperatura (Reinhold et al., 2018; Marinho et al., 2016) y la vegetación (Dufourd y Dumont, 2013). Dependiendo de la especie, los mosquitos pueden trasladarse cientos de kilómetros por dispersión del viento (Yaro et al., 2022), transporte humano (Eritja et al., 2017) o migración masiva (Hume et al., 2003; Talapko et al., 2019) y comercio internacional (Swan et al., 2022).

Si bien la mayoría de las investigaciones se han centrado en el papel de los mosquitos como vectores de enfermedades, estudios más recientes han investigado sus funciones en el ecosistema (Collins et al., 2019).

Mosquitos:**Enfermedades transmitidas por mosquitos**

El paludismo (o malaria) y el dengue están entre las principales enfermedades transmitidas por mosquitos (University of Washington, 2024). La dinámica de estas enfermedades surge de una compleja interacción entre diversos factores biológicos, demográficos, ambientales, culturales y socioeconómicos, tales como, la resistencia a los insecticidas, el uso de la tierra, la urbanización, la globalización, el cambio climático y el acceso limitado a la atención de salud.

Paludismo

Casi la mitad de la población mundial está expuesta al paludismo. Un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022 indica que el mayor porcentaje de los 247 millones de casos nuevos de paludismo y las 619 000 muertes por esa enfermedad en 2021 en todo el mundo correspondió a África. El 77 % de los casos mortales registrados fueron niños y el promedio diario de muertes fue de aproximadamente 1 000 niños menores de cinco años. En 2022, casi la mitad de todos los casos de paludismo del mundo se produjeron en cuatro países de la región africana, a saber, Nigeria (26,8 %), República Democrática del Congo (12,3 %), Uganda (5,1 %) y Mozambique (4,2 %) (OMS, 2023a).

De las 500 especies de mosquitos del género *Anopheles* descritas en el mundo, más de 30 están registradas como vectores de las 5 especies de patógenos causantes del paludismo en humanos (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*) (OMS, 2023a). Estos vectores *Anopheles* suelen preferir a los seres humanos para alimentarse (Jeyaprakasam et al., 2022, Piedrahita et al., 2022, Massey et al., 2016).

Dengue

La OMS (2022b) informó que 3 900 millones de personas están en riesgo de contraer dengue. Entre enero y noviembre de 2023 se registraron más de 4,5 millones de casos de dengue y más de 4 000 muertes relacionadas con esa enfermedad en 80 países o territorios, según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (2023). Hay por lo menos 11 especies de *Aedes* registradas que operan como vectores del virus del dengue (anexo V).

El principal vector del virus del dengue es el mosquito *Aedes aegypti* (anexo V). Su distribución actual abarca los trópicos y varias regiones subtropicales, el sudeste de los Estados Unidos, Oriente Medio, Asia Sudoriental, las islas del Pacífico y el Océano Índico y Australia Septentrional (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, 2023). El *Aedes albopictus* es considerado el vector secundario de los virus del dengue y fue incluido recientemente por el Grupo de Especialistas en Especies Invasoras en su lista de las 100 especies invasoras más dañinas (UICN, 2024). Ambos se alimentan de manera oportunista, pero prefieren alimentarse de sangre humana (Takken y Verhulst, 2013).

El control y la reducción de las enfermedades transmitidas por mosquitos es un objetivo de salud pública reconocido y actualmente hay una gama de estrategias innovadoras que están en proceso de desarrollo. Una de ellas es el desarrollo de mosquitos *Anopheles* y *Aedes* portadores de IGM diseñados para reducir la transmisión de enfermedades.

3.1. Estrategias con impulsores genéticos modificados

Las estrategias de OVM-IGD pueden clasificarse en función de: 1) el resultado buscado; y 2) el potencial de la modificación genética para propagarse en las poblaciones objetivo a través del apareamiento y la persistencia en el medio ambiente luego de la liberación (cuadro 1). Las estrategias dirigidas a modificar poblaciones requieren que la modificación genética de interés persista en la población durante un período prolongado de tiempo (James et al., 2018).

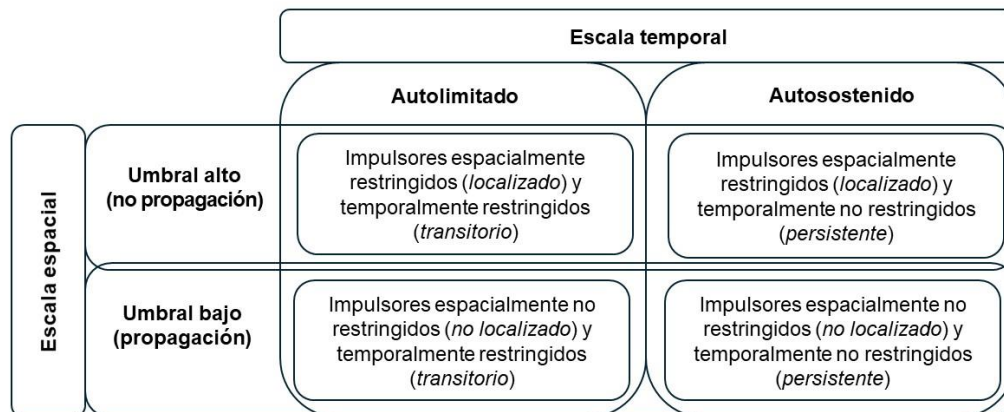
Dependiendo del diseño del sistema de IGM (cuya composición y modo de acción son diversos), la modificación genética de interés podría propagarse a través de poblaciones objetivo que se hibridan (no localizada) y persistir indefinidamente (autosostenida), o verse restringida en su propagación (localizada) o persistencia (autolimitada) (EFSA, 2022; OMS, 2021b; CCA, 2023) (cuadro 1). Si bien las divisiones binarias localizada / no localizada y autosostenida / autolimitada resultan ilustrativas, es importante tener presente que hay un espectro de propagación y persistencia dentro y entre cada categoría (Alphey, 2014), que puede verse afectado por factores ecológicos (Dhole et al., 2018, 2020; Backus y Delbourne, 2019). Por otra parte, algunos tipos de IGM no están claramente diferenciados y pueden ser usados solos o en combinación con otros tipos de IGM. Es probable que se sigan ampliando los enfoques y aplicaciones de OVM-IGM a medida que se perfeccionan las herramientas de edición genética (NASEM, 2016; Guichard et al., 2019; Holman, 2019). Por consiguiente, los “prototipos” iniciales de IGM que se describen en la literatura científica pueden no ser necesariamente representativos de los sistemas de IGM que se están desarrollando actualmente o que avanzan hacia la etapa de pruebas sobre el terreno, que pretenden ser sistemas más específicos, estables y controlables (NASEM, 2016; Friedman et al., 2020; Raban et al., 2020).

Investigaciones científicas en curso también se centran en el desarrollo de IGM que serían confinables (esto es, limitados en su propagación y/o persistencia) y reversibles (esto es, que pueden ser retirados del medio ambiente) (por ej., Backus y Delborne, 2019; Li et al., 2020; Maselko et al., 2020; Sánchez et al., 2020b; Webster et al., 2020; Buchman et al., 2021; Hay et al., 2021; Kandul et al., 2021; Oberhofer et al., 2021; Terradas et al., 2021; Willis y Burt, 2021). Se han propuesto varios enfoques – algunos de los cuales ya han sido probados experimentalmente en condiciones de laboratorio – para restringir ya sea la propagación de IGM dentro de una región geográfica o población objetivo determinadas, o su persistencia (Raban et al., 2020). Algunos ejemplos de estos son los sistemas de IGM de umbral alto, por ejemplo, los IGM de subdominancia (inferioridad de heterocigotos), los IGM de base homing anclados y los IGM de rescate divididos (Hay et al., 2021).

Otros enfoques de localización que se están desarrollando y/o son objeto de investigaciones son los sistemas de IGM dirigidos a alelos que solo están presentes en una subpoblación (local) de la especie objetivo que está aislada genéticamente, o que están fijos en dichas subpoblaciones aisladas (Sudweeks et al., 2019; Willis y Burt, 2021), y los IGM de base homing divididos, en los que la nucleasa Cas9 se separa del ARN guía en distintos loci en cromosomas o líneas de insectos que tendrían que cruzarse (Li et al., 2020; Kandul et al., 2021; Terradas et al., 2021). Nash et al. (2019) evaluaron el concepto de IGM integrales que se basan en componentes de interacción múltiple, cada uno de los cuales podría ser sometido a prueba por separado o en forma combinada. La modularidad e interdependencia de los componentes de impulsores genéticos integrales podría permitir la realización de pruebas a partir de componentes autolimitados o autosostenidos en el terreno mediante la modulación de la propensión a propagarse en poblaciones objetivo (Nash et al., 2019).

Cuadro 1

Posibles elementos para la caracterización de las estrategias de impulsores genéticos modificados



Mosquitos:

Sistemas de impulsores genéticos modificados para mosquitos vivos modificados

Actualmente se están estudiando dos usos intencionales distintos para el control de enfermedades transmitidas por vectores de mosquitos. Los IGM para uso en mosquitos transmisores de enfermedades están diseñados ya sea para suprimir poblaciones objetivo, y potencialmente especies objetivo, o para modificarlas con un nuevo genotipo (véase el cuadro 2).

- Las estrategias de supresión de población buscan reducir una población objetivo imponiendo un costo de aptitud sustancial a través de la inactivación de importantes genes que participan en la supervivencia (descendencia no desarrollada) o en la reproducción de la población objetivo (por ej., reducción de la fertilidad de la descendencia, sesgo de la proporción de los sexos hacia los machos), o mediante la introducción de uno o más genes nuevos que reduzcan la esperanza de vida o sesguen la proporción de sexos (Galizi et al., 2014, 2016; Buchman et al., 2018b; Simoni et al., 2020; James et al., 2018; Kyrou et al., 2018; Leitschuh et al., 2018). Se espera que estas estrategias de supresión provoquen el declive/reducción de la población o incluso su colapso (eliminación local) en el transcurso de unas pocas generaciones y, en algunos casos, pueden estar dirigidas a la erradicación (mundial) de una especie vectora de enfermedades (Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies, 2017). En el caso de los mosquitos transmisores de enfermedades, las predicciones basadas en modelos sugieren que es poco probable que las estrategias de supresión de población puedan eliminar por completo una especie en el terreno (North et al., 2019). Las estrategias que buscan suprimir poblaciones a partir de una única liberación requerirían que la modificación genética de interés persistiera, a pesar de que se prevé que los OVM-IGM disminuirán a cantidades bajas a medida que se reduce la población objetivo en general. Alternativamente, sería necesario la repetición de liberaciones a lo largo del tiempo a fin de alcanzar y mantener la supresión.
- Las estrategias de modificación de población se utilizan para modificar un genotipo actual con otro que está diseñado para ser menos capaz de transmitir enfermedades (competencia vectorial deteriorada), o que es más resistente a infección por patógenos (refractario respecto a enfermedades) (Franz et al., 2006; Mathur et al., 2010; Hedge y Hughes, 2017; Jupatanakul et al., 2017; Carballar-Lejarazú y James, 2017; Carballar-Lejarazú et al., 2020; Buchman et al., 2019, 2021; Pham et al., 2019). Estas estrategias pueden basarse en la inactivación de uno o más genes que son necesarios para que el organismo objetivo transmita el patógeno (por ej., una tendencia a alimentarse con sangre de seres humanos en el caso de los mosquitos), o que participan en la supervivencia del patógeno en el mosquito. También pueden consistir en la introducción de uno o más genes

nuevos, como los genes que producen moléculas que bloquean el desarrollo del patógeno, o que matan al patógeno en el mosquito (Gantz et al., 2015; Lejarazú y James, 2017; James et al., 2018; Hoermann et al., 2021). Para ser propagados por un IGM, los genes de carga útil deben ser coheredados con el IGM (es decir, ligados genéticamente a él). Las estrategias dirigidas a modificar la población requieren que la modificación genética de interés persista (James et al., 2018).

Dependiendo del diseño del sistema de IGM (cuya composición y modo de acción son diversos), la modificación genética de interés podría propagarse en las poblaciones objetivo que se hibridan (no localizado) y persistir indefinidamente (autosostenido), o verse restringida en su propagación (localizado) o persistencia (autolimitado).

- Los sistemas de impulsores genéticos modificados autosostenidos pueden definirse como aquellos en los que se busca que la modificación se vuelva estable en las poblaciones objetivo. Pueden ser diseñados para propagar una modificación genética de interés en poblaciones objetivo de manera rápida, amplia y por un tiempo indeterminado o hasta que se elimine la población objetivo (Alphey, 2014). Dado que los IGM autosostenidos pueden ser modificados genéticamente para que no tengan restricciones espaciales ni temporales (no localizados y persistentes, respectivamente), podrían trasladarse a cualquier población objetivo que se hibrida que tenga un flujo génico vertical con la población objetivo en la que se liberan los MVM-IGM, dentro de un período de tiempo pertinente (Noble et al., 2018). Se busca que, una vez establecida la modificación, estos enfoques autosostenidos sean relativamente estables y requieran solo liberaciones secundarias más pequeñas y poco frecuentes.
- Los sistemas de impulsores genéticos modificados autolimitados pueden describirse como aquellos en los que se busca que la modificación genética de interés tenga límites temporales (transitorios) y desaparezca de la población objetivo en ausencia de liberaciones periódicas adicionales. El número de generaciones en las que la modificación genética de interés permanecerá aparente variará dependiendo del sistema de control genético empleado. Conceptualmente, los IGM podrían ser modificados de manera tal de aumentar la frecuencia de la modificación genética de interés en una población durante un número limitado de generaciones, luego de las cuales la frecuencia de la modificación genética de interés en la población decrecerá hasta desaparecer de la población objetivo. Las modificaciones genéticas de interés podrían ser o bien modificaciones que cambian características nocivas de una población o modificaciones que suprimen la densidad de la población (Gould et al., 2008; Noble et al., 2019).

Inherente a muchos sistemas de IGM es el requisito de que la liberación de individuos debe superar una determinada frecuencia umbral, antes de que impulsen la modificación genética de interés en la población objetivo (Alphey, 2014; Leftwich et al., 2018; Backus y Delborne, 2019; Dhole et al., 2020). Este umbral se refiere a la proporción de individuos de OVM-IGM con respecto a población objetivo total con la que se iniciará de manera fiable la propagación de la modificación genética de interés. El umbral se determina mediante una combinación de la acción del sistema de IGM y su carga de aptitud (Alphey, 2014; Leftwich et al., 2018).

- Los IGM de umbral bajo (no localizados) pueden propagarse a partir de frecuencias iniciales de población muy bajas, requiriendo solo la liberación de un número pequeño de individuos de OVM-IGM para propagarse (Noble et al., 2018). Tales tipos de IGM tienen un potencial mayor de propagación a poblaciones vecinas durante un tiempo indeterminado (Alphey, 2014; Champer et al., 2016). Cuanto más bajo sea el umbral, más probabilidad habrá de que la dispersión de cantidades reducidas de individuos de MVM-IGM alcance para iniciar la propagación de la modificación genética de interés en poblaciones objetivo vecinas.
- Los impulsores genéticos modificados de umbral alto (localizados) solo se propagan si el número de individuos de MVM-IGM alcanza una proporción elevada en la población objetivo, lo que requiere una introducción (o proporción) mayor de individuos de MVM-IGM para que sea eficaz, comparado con los IGM que no dependen de umbrales. Estos tipos de IGM pueden permitir el confinamiento local. Modelos simples de población prevén la propagación a una frecuencia alta en zonas conectadas con la zona objetivo (donde los individuos de MVM-IGM se liberarían ampliamente), pero se inhibirían niveles bajos de dispersión, a medida que la modificación genética de interés no alcance la frecuencia umbral necesaria para el impulso (Marshall y Hay, 2012). Sin embargo, a medida que aumenta la dispersión a poblaciones vecinas, puede que no se pueda asegurar la restricción espacial a la población objetivo (por ej., Marshall y Hay, 2012; Dhole et al., 2018, 2020; Champer et al., 2020c).

El grado de persistencia y, en particular, la propagación de un IGM específico en las poblaciones de mosquitos objetivo representan consideraciones clave en la evaluación del riesgo de MVM-IGM caso por caso, dadas sus

implicaciones inherentes para las caracterizaciones de exposición y peligro. En el anexo VII se brindan ejemplos actuales de MVM-IGM, incluido su efecto previsto en términos de propagación y persistencia.

Cuadro 2.

Selección de ejemplos de enfoques de impulsores genéticos modificados en mosquitos

Potencial para que el IGM se propague y persista en poblaciones objetivo					
		Autolimitado (<i>transitorio</i>)		Autosostenido (<i>persistente</i>)	
Resultados previstos	Umbral alto (<i>localizado</i>)	Umbral bajo (<i>no localizado</i>)	Umbral alto (<i>localizado</i>)	Umbral bajo (<i>no localizado</i>)	
Supresión de población			Impulsores de subdominancia	Impulsores de base homing e impulsores de interferencia meiótica	
Modificación de población	Impulsores de base homing divididos		Impulsores de subdominancia	Impulsores de base homing y "rescate" tipo Medea (toxina-antídoto)	

3.2. Oportunidades e inquietudes por posibles riesgos

La posibilidad de modificar impulsores genéticos ha suscitado tanto entusiasmo como inquietud (Esvelt et al., 2014; Brossard et al., 2019; Deplazes-Zemp et al., 2020). A continuación se brindan algunos ejemplos de oportunidades y preocupaciones con respecto a riesgos.

3.2.1. Oportunidades

El uso de IGM podría servir para lograr metas que de otro modo sería difícil alcanzar, como llegar a partes de las poblaciones objetivo a las que no se puede llegar por métodos convencionales, garantizar una alta especificidad en el objetivo en comparación con la mayoría de los métodos convencionales y brindar efectos continuos con una cantidad relativamente pequeña o nada de insumos adicionales.

El uso de IGM podría aplicarse al logro de objetivos de protección y conservación de la diversidad biológica, para la gestión agrícola o para influir positivamente en la salud humana y animal (Neve, 2018; Leitschuh et al., 2018; Kelsey et al., 2020; Preston et al., 2019). Los impulsores genéticos modificados podrían ser una de las herramientas más prometedoras para el control de especies invasoras, que son importantes factores impulsores de las extinciones de especies (Bellard et al., 2016; Clavero y Garcia-Berthou, 2005). Por ejemplo, podrían usarse IGM para limitar las capacidades reproductivas de especies invasoras que tienen efectos adversos en un ecosistema, donde podrían brindar una solución más sostenible o dirigida que los métodos tradicionales como el control químico o físico.

Los impulsores genéticos modificados también pueden ser aprovechados con fines de control de vectores de enfermedades, incluidas enfermedades no autóctonas con efectos adversos significativos en especies nativas, entre ellos la extinción (por ej., la malaria aviar en Hawaii). En lo que respecta específicamente a

plagas de insectos, algunas otras estrategias de control, como la técnica de insectos estériles, suelen requerir múltiples liberaciones con un gran número de organismos para saturar a la plaga objetivo y ser eficaces, lo cual puede no ser realizable. En cambio, con los impulsores genéticos autosostenidos se busca permitir la liberación de un número pequeño de individuos en la población. Así, el uso de IGM busca reducir las poblaciones de insectos transmisores de enfermedades, lo cual podría ser beneficioso en términos de resultados ecológicos y de salud humana.

Los impulsores genéticos podrían también ser beneficiosos para la gestión de plagas agrícolas. Las plagas son el causante de la destrucción de más del 40 % del suministro mundial de alimentos (Oerke et al., 1994; Pimentel, 1997). Los métodos comunes de control de estas plagas emplean plaguicidas químicas, que pueden ser tóxicas para la flora y fauna silvestres y para los seres humanos. Los impulsores genéticos modificados pueden ofrecer una oportunidad singular para alterar plagas a fin de reducir su aptitud o su potencial de plaga, requiriendo a la vez una liberación limitada de individuos (dependiendo del tipo de IGM) y con niveles bajos de toxicidad fuera del objetivo en comparación con enfoques químicos (Legros et al. 2021). Ante el aumento de la proliferación de plagas de roedores a raíz de la tendencia reciente hacia la agricultura de conservación, los roedores son organismos en los que los impulsores genéticos podrían resultar útiles y ya están siendo objeto de investigación y desarrollo (Ruscoe et al., 2023, 2022). El desarrollo de impulsores genéticos también es prometedor para el control de maleza e insectos y podría contribuir a reducir las disrupciones en el suministro de alimentos. Por ejemplo, el uso de IGM podría también permitir un control eficaz de los áfidos (que son plagas, además de vectores de fitovirus) de plantas agrícolas en muchos países (Legros et al., 2021; Guo et al., 2022).

Por último, el uso de IGM ofrece una oportunidad clave en la lucha contra el paludismo y otras enfermedades transmitidas por vectores. Esta oportunidad podría ayudar a mejorar la salud humana en muchos países y economías en desarrollo, en particular la salud de niños menores de cinco años. Habida cuenta de las dificultades enfrentadas en intervenciones de control de vectores dirigidas a reducir la mortalidad asociada a la propagación de enfermedades como el paludismo y el dengue, se reconoce ampliamente la necesidad de contar con métodos adicionales para combatir enfermedades transmitidas por mosquitos. Los métodos disponibles actualmente para controlar mosquitos vectores se basan en el uso de insecticidas, mosquiteros, liberación masiva de machos estériles, mejoras en viviendas, atención a los determinantes sociales de la salud y eliminación de sitios de reproducción de larvas de mosquitos. Por lo tanto, por razones tanto operativas como económicas, se reconoce la necesidad de incorporar nuevas herramientas de control de vectores que sean sostenibles y eficaces en función de los costos. Investigaciones recientes ofrecen la posibilidad de usar MVM, incluidos MVM-IGM como herramienta complementaria para prevenir la transmisión de patógenos (OMS, 2021b; Fouet et al., 2020).

3.2.2 Inquietudes por posibles riesgos

A diferencia de otros OVM, los OVM-IGM están diseñados específicamente para dispersarse más allá de sus sitios de liberación iniciales y para persistir en poblaciones objetivo por largos períodos y generaciones a fin de controlar vectores de enfermedades, plagas agrícolas y especies invasoras, o rescatar especies en peligro de extinción.

Se han planteado inquietudes respecto a que los IGM podrían afectar adversamente a la diversidad biológica y a la salud humana y animal, provocar efectos secundarios no buscados y una propagación descontrolada y alterar organismos, poblaciones o especies y ecosistemas de maneras no deseadas, no previstas e irreversibles, sin que exista por el momento la capacidad para retirarlos (por ej., Esvelt, 2014; Simon et al.,

2018; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Cotter et al., 2020; Dolezel et al., 2020; Then et al., 2020a,b). Esas características singulares plantean la necesidad de realizar evaluaciones exhaustivas de los riesgos ecológicos en una escala espacio-temporal más amplia (AHTEG, 2020⁸; Connolly et al., 2022).

Una de las preocupaciones planteadas es que la liberación de un número reducido de OVM-IGM, dependiendo de su diseño, podría dar lugar a que la modificación genética de interés se propague a toda la población de las especies objetivo en la naturaleza. Por consiguiente, las posibles consecuencias ecológicas y sanitarias de ciertos OVM-IGM podrían ser de gran envergadura (Kuzma et al., 2019). Por otra parte, algunos IGM podrían plantear nuevos desafíos para la evaluación del riesgo y la gestión del riesgo (NASEM, 2016; Hayes et al., 2018a; Simon et al., 2018; CSS–ENSSER–VDW, 2019; AHTEG, 2020⁹; Devos et al., 2020, 2021; Dolezel et al., 2020; Then et al., 2020a,b; Connolly et al., 2021; EFSA, 2022). También hay evidencia que sugiere que algunos IGM estarían funcionando conforme a mecanismos o comportamientos moleculares distintos a lo previsto en su diseño. Por ejemplo, los IGM de reducción de población podrían potencialmente generar poblaciones mixtas con una dinámica de persecución impredecible¹⁰ (Champer et al., 2021a). Sistemas de IGM homing diseñados para operar a través del proceso de homing basado en CRISPR podrían en vez funcionar a través de un mecanismo meiótico no previsto, al menos en parte, y, en algunos estudios, exclusivamente, a través de la disminución no intencional de la herencia del cromosoma receptor no impulsor (Verkujil et al., 2022; Terradas et al., 2021; Xu et al., 2020; Liet al., 2020). Ciertos diseños de IGM buscan reducir riesgos en términos de controlabilidad mediante comportamientos intencionales autolimitados o dependientes de umbrales. Según las condiciones ecológicas y la población receptora, estos objetivos de diseño podrían no materializarse en la naturaleza, lo que daría lugar a IGM ilimitados o de umbral bajo. Por lo tanto, para ser eficaces los protocolos de evaluación del riesgo y gestión del riesgo deben ser capaces de atender estas preocupaciones, garantizando una evaluación exhaustiva de los posibles efectos de los OVM-IGM.

Estas inquietudes por posibles riesgos y la incertidumbre que generan han dado lugar a que algunos científicos y organizaciones científicas y no gubernamentales reclamen la aplicación estricta del enfoque de precaución en las investigaciones sobre impulsores genéticos, incluidas las pruebas sobre el terreno (NASEM, 2016; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Cotter et al., 2020). También se ha pedido que se profundice en la comprensión de los posibles efectos ecológicos y evolutivos asociados a la liberación intencional de OVM-IGM, de manera de aportar fundamentos para las evaluaciones del riesgo (por ej., NASEM, 2016; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Giese et al., 2019; Rode et al., 2019; Dolezel et al., 2020). Paralelamente a este diálogo, la orientación establecida para mosquitos vivos modificados proporcionó una base para la formulación de recomendaciones adicionales para la realización de pruebas por etapas de los OVM-IGM (por ej., OMS, 2014, 2021b; NASEM, 2016; Hayes et al., 2018a; James et al., 2018, 2020), así como recomendaciones para el despliegue responsable y sostenible de la tecnología (James et al., 2018, 2020; Warmbrod et al., 2020), y la participación de todas las Partes, interesados y pueblos indígenas y comunidades locales afectados (NASEM, 2016; OMS, 2021b).

La herencia preferencial de un constructo transgénico, junto con la escala espacial y temporal deseada de la propagación de la o las modificaciones genéticas de interés, podría dar lugar en casos específicos a posibles efectos adversos a escalas espaciales y/o temporales grandes. Los IGM podrían además posibilitar

⁸ (CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4)

⁹ (CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4)

¹⁰ Un resultado de una liberación de un impulsor de supresión que ha sido pronosticado mediante un modelo en el que individuos de tipo silvestre recolonizan un área donde el impulsor eliminó localmente a la población (Champer et al., 2021).

la modificación de poblaciones objetivo en el terreno y ampliar los medios para lograr la modificación de la población (incluido el espectro y la naturaleza de genes de carga útil nuevos, junto con la diversidad de los organismos objetivo). En futuras evaluaciones del riesgo, se deberá realizar un examen más a fondo para determinar si estos aspectos (u otros) son posibles efectos adversos nuevos, y si podrían implicar la introducción de factores adicionales en la evaluación del riesgo de ciertos OVM-IGM. El potencial de peligro de cualquier aspecto nuevo identificado deberá evaluarse caso por caso empleando el enfoque de formulación del problema.

4. Consideraciones generales de las evaluaciones del riesgo de organismos vivos modificados que contengan impulsores genéticos modificados

4.1. Formulación del problema

Una formulación explícita del problema es un punto de partida clave para una sólida evaluación del riesgo. Sirve como análisis riguroso de base científica que define los parámetros generales de una evaluación del riesgo y facilita la identificación sistemática de posibles efectos adversos, así como las rutas de exposición o vías de daño, siendo a la vez transparente con respecto a los supuestos adoptados durante el proceso (OCDE, 2023). La formulación del problema aborda características novedosas, así como comportamientos tanto previstos como no previstos, de los OVM-IGM.

Puede ponerse en práctica a través de un proceso de cinco pasos, a saber:

- a) La determinación de las metas de protección y su operacionalización para su uso en evaluaciones del riesgo a través de la definición de puntos finales de la evaluación;
- b) La identificación de posibles efectos adversos en los puntos finales de la evaluación (identificación de peligros);
- c) La deducción de vías de daño plausibles¹¹ que describan cómo la liberación intencional de un OVM-IGM podría ser nociva;
- d) La formulación de hipótesis de riesgo sobre la probabilidad y las consecuencias de tales sucesos; y
- e) La participación y colaboración de interesados y pueblos indígenas y comunidades locales, que se puede incorporar en todos los puntos del proceso, según proceda.

Para más información, véanse, por ej., U.S. EPA, 1998; Raybould, 2006, 2010; EFSA 2010; Wolt et al., 2010; Raybould y Macdonald, 2018; Devos et al., 2019; y OCDE, 2023.

Si bien la formulación del problema es conceptualmente sencilla, su implementación puede presentar dificultades si no se definen claramente las metas de protección y los criterios científicos para la evaluación de los riesgos. Por lo tanto, acordar las metas de protección y los criterios científicos pertinentes es un prerrequisito para la realización de una evaluación del riesgo. La recolección e interpretación de los datos pueden entonces enfocarse en la evaluación del impacto de cualquier efecto que se observe en lo que se quiere proteger.

La transparencia en cuanto a la manera en que se aplica un enfoque de formulación del problema es importante. Por lo tanto, deben brindarse suficientes detalles sobre los métodos, datos, supuestos e incertidumbres para garantizar la transparencia, facilitar una evaluación adecuada de la calidad de la formulación del problema, garantizar la pertinencia y posibilitar la reproducibilidad. La formulación del

¹¹ También conocidas como vías de resultados adversos.

problema es, además, un proceso iterativo, por lo que permite la revisión de cada paso del proceso a medida que surgen nuevas evidencias. Este proceso debe contar también con una mayor colaboración con los interesados, como, por ejemplo, las comunidades afectadas en los pasos pertinentes, para complementar las metas de protección y nutrirse de conocimientos (CCA, 2023).

4.1.1. Determinación y operacionalización de las metas de protección

Un paso vital en la formulación del problema es la determinación de metas de protección y más precisamente aquellas que podrían verse perjudicadas a causa del despliegue de OVM-IGM. Las metas de protección pueden variar de una jurisdicción a otra, pero la finalidad general que se persigue es reducir o evitar posibles daños causados por actividades humanas al medio ambiente y a la salud humana, animal, vegetal y de los suelos, así como a la calidad del agua (OCDE, 2023). Según lo dispuesto por las políticas nacionales y especificado en el anexo I del Convenio sobre la Diversidad Biológica¹², las metas de protección abarcan diversos aspectos, tales como la diversidad biológica, la diversidad genética, la salud humana y animal, los ecosistemas, las funciones y los servicios de los ecosistemas, la salud de los suelos, la calidad del agua y los hábitats. Entre las metas de protección que se centran en la conservación de la diversidad biológica están las especies con valor de conservación o valor cultural, incluidos los de los pueblos indígenas y las comunidades locales, las especies de la Lista Roja de la UICN y los hábitats y paisajes protegidos. Entre las metas de protección que se centran en funciones ecológicas están los suelos fértiles, el agua limpia y suficiente diversidad biológica para soportar cambios ambientales. Entre las metas de protección que se centran en ecosistemas sostenibles están tanto la conservación de la diversidad biológica como las funciones ecológicas.

Las políticas y marcos legislativos nacionales generalmente definen las metas de protección a grandes rasgos. Por consiguiente, es necesario afinarlas para que puedan utilizarse en las evaluaciones del riesgo. Hay que traducirlas a metas específicas y operativas (en adelante, puntos finales de la evaluación) (Suter II, 2006; Nienstedt et al., 2012; Garcia-Alonso y Raybould, 2014; Devos et al., 2015, 2019; OCDE, 2023). Este proceso requiere delinear qué se debe proteger, dónde y durante cuánto tiempo, así como definir el impacto máximo tolerable, también conocido como límites de alerta. Pueden seguirse tres pasos secuenciales para definir los puntos finales de la evaluación: 1) identificar especies (unidades de ecosistema), hábitats/ecosistemas y servicios de los ecosistemas pertinentes que podrían correr riesgo ante la liberación intencional de un OVM-IGM; 2) identificar unidades proveedoras de servicios (poblaciones o comunidades) – componentes estructurales y funcionales de diversidad biológica – que brinden estos servicios de los ecosistemas o los apoyen; y 3) especificar el nivel de protección para hábitats/ecosistemas y estas unidades proveedoras de servicios. El nivel de protección es definido entonces por la entidad ecológica de la unidad proveedora de servicios y sus atributos, así como por el impacto máximo tolerable (EFSA, 2010a,b; Nienstedt et al., 2012; Devos et al., 2015, 2019). Se parte del supuesto de que la meta de protección general, representada por puntos finales de la evaluación específicos, se logrará a través de la protección de los hábitats/ecosistemas y las unidades proveedoras de servicios de los ecosistemas.

A continuación, se establecen hipótesis de riesgo para los puntos finales de la evaluación identificados, y luego se determinan puntos finales de la medición que definen los datos o evidencias experimentales pertinentes que se requieren para la evaluación (Sanvido et al., 2012; Devos et al., 2015). Los puntos finales de la medición determinan la información que debe recabarse para poner a prueba las hipótesis de riesgo

¹² Convenio sobre la Diversidad Biológica, 1992, anexo I. Identificación y seguimiento: www.cbd.int/convention/articles/?a=cbd-a1.

formuladas. Así, los puntos finales de la medición se utilizan como indicadores de posible daño, pero no forman parte de una definición de daño. Los puntos finales de la medición son más bien una característica biológica mensurable (cuantificable) que puede relacionarse con un punto final de la evaluación particular (véase el cuadro 3; Sanvido et al., 2012).

Cuadro 3

Matriz para una definición operacional de daño ambiental con una selección de ejemplos de su aplicación (adaptado de Sanvido et al., 2012).

1. Metas de protección		2. Puntos finales de la evaluación					3. Puntos finales de la medición			
		Criterios para una definición operacional de la meta de protección					Criterios para el tipo de efecto que se medirá			
Áreas de protección		Entidad ecológica	Atributo	Unidad de protección	Escala espacial de protección	Escala temporal de protección	Definición de efecto nocivo	Indicador	Parámetros Niveles tempranos	Parámetros Niveles más altos
Conservación de la diversidad biológica	Especies de la Lista Roja Especies de alto valor de conservación / cultural	Mamíferos	Abundancia	Población	Hábitats no agrícolas	10 años	Disminución relevante en abundancia	Especies seleccionadas		
		Aves								
		Anfibios								
		Insectos (valorados) (por ej. mariposas)								
	Hábitats protegidos	Hábitats protegidos en legislación						Hábitats seleccionados		
Servicios de los ecosistemas	Polinización	Insectos polinizadores	Función ecológica	Gremio	Hábitats de tierra cultivable y hábitats no agrícolas	Luego de la cosecha	Alteración relevante en una función ecológica	Indicador directo o indirecto capaz de demostrar fallas en una función del ecosistema	Mortalidad	Abundancia
	Regulación de plagas	Depredadores y parasitoides								
	Descomposición de materia orgánica	Invertebrados terrestres, microorganismos del suelo		Gremio	Tierras de cultivo	Luego de la cosecha			Tasa de descomposición	Abundancia
	Ciclo de nutrientes del suelo (N, P)	Microorganismos del suelo								
	Estructura del suelo	Invertebrados terrestres								
	Regulación y purificación del agua	Peces Invertebrados acuáticos Algas								

La finalidad de las metas de protección y los puntos finales de la evaluación es definir y orientar los procesos iniciales de la evaluación del riesgo ayudando a enmarcar preguntas pertinentes, especialmente durante la etapa de formulación del problema. Una definición precisa de los puntos finales de la evaluación es fundamental para centrar la evaluación del riesgo y guiar los análisis posteriores. La elección de las metas de protección y los puntos finales de la evaluación puede modificarse tras un análisis objetivo de las características del OVM-IGM o a medida que avance la evaluación del riesgo y surja información nueva.

Dado que algunos OVM-IGM pueden propagarse más allá de fronteras jurisdiccionales, se han sugerido enfoques regionales que facilitarían la supervisión normativa y la gobernanza a nivel internacional o entre múltiples países (James et al., 2018; Rabitz, 2019; Kelsey et al., 2020). Un punto que requeriría probablemente mayor consideración es si la evaluación del riesgo debería entonces estar enmarcada únicamente por las metas de protección específicas establecidas por las jurisdicciones que acogerían la liberación intencional, o si debería abordar las de toda la zona de posible propagación para cubrir posibles movimientos transfronterizos.

4.1.2. Identificación de posibles efectos adversos en los puntos finales de la evaluación

Este paso consiste en la identificación de cualquier característica del OVM-IGM que pudiera tener posibles efectos adversos en la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica en el probable medio receptor, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana. Además, puede incluir la identificación de posibles efectos adversos en la salud de plantas y animales. Los posibles efectos adversos causados por la liberación intencional de un OVM-IGM variarán en función de sus características, de cómo se utilice y del medio en el que esté presente. Lo que los asesores del riesgo se plantean en este paso es “¿qué podría salir mal, por qué y cómo?” Este paso es muy importante en el proceso de evaluación del riesgo dado que las respuestas a esas preguntas determinarán los escenarios de riesgo que se considerarán en todos los pasos posteriores. En esta etapa, los asesores del riesgo postulan y determinan escenarios de riesgo científicamente plausibles para predecir si el OVM-IGM podría tener un efecto adverso en los puntos finales de la evaluación. Esto se hace examinando si cualquiera de las características nuevas o alteradas del OVM-IGM y/o su uso previsto podrían dar lugar a posibles efectos adversos en el probable medio receptor. Entre las características nuevas del OVM-IGM que han de considerarse se debe incluir cualquier cambio en el OVM-IGM, tales como cambios a nivel de ADN, cambios a nivel de expresión génica y cambios morfológicos y de comportamiento. Los cambios se consideran entonces en el contexto de los comparadores (por ej., los organismos receptores o parentales no modificados, véase la sección 4.2.3) en el probable medio receptor usando como valores de referencia las condiciones ambientales previas a la liberación intencional del OVM-IGM.

Los posibles efectos adversos pueden ser directos o indirectos, inmediatos o retardados, acumulativos, locales o de larga distancia y, también, pronosticados o no pronosticados. Los efectos directos o indirectos en organismos individuales que el OVM-IGM mismo genera pueden ser causados por depredación, competencia, alteración de hábitat, hibridación (flujo génico) e introducción de nuevos parásitos y enfermedades.

La capacidad del OVM-IGM para 1) afectar organismos no objetivo; 2) causar efectos no previstos en organismos objetivo; 3) desarrollar cambios no intencionales en aptitud; 4) transferir genes a otros organismos/poblaciones, tales como especies silvestres sexualmente compatibles; 5) volverse genotípica o fenotípicamente inestable; 6) dar lugar a fenotipos no previstos; y 7) afectar la red alimentaria, podría causar posibles efectos adversos.

Mosquitos:

Caracterización de los mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados y sus probables medios receptores

La finalidad de la caracterización de los MVM-IGM es identificar cualquier característica genotípica y fenotípica nueva que pudiera tener efectos adversos en la diversidad biológica en el probable medio receptor, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana. Dependiendo del caso, la evaluación del riesgo tiene en cuenta los datos técnicos y científicos pertinentes sobre las características de los elementos indicados en los párrafos 9 a) a 9 h) del anexo III del Protocolo.

En el caso de los MVM-IGM, esto incluye: el mosquito objetivo no modificado y el o los patógenos asociados; el MVM-IGM (incluida la modificación genética); y el probable medio receptor (incluidas las interacciones entre el MVM-IGM y sus probables medios receptores) en el que se liberará el MVM-IGM y donde se propagará.

En la caracterización del MVM-IGM pueden surgir dificultades debido a carencias en el conocimiento de la biología de las especies parentales, como el ciclo vital, las estrategias reproductivas, la dinámica de las poblaciones y sus posibles especies compatibles entre sí. El acceso a información sobre el papel funcional del organismo objetivo en los diversos ecosistemas y la posible diversidad genética y de comportamiento de la especie objetivo puede ser limitado.

Pueden surgir dificultades en la caracterización de los probables medios receptores debido a su diversidad, la escasez de datos ambientales y ecológicos y las carencias de conocimientos sobre las interacciones ecológicas del MVM-IGM.

A continuación se brindan ejemplos de características que podrían requerir mayor consideración caso por caso.

- a) Características del mosquito objetivo no modificado y del patógeno o patógenos asociados
 - i) Biología, diversidad genética, estado de las especies (existencia de un complejo de especies, barreras de especies, anatomía, fisiología) y comportamiento de la población de mosquitos objetivo
 - ii) Nichos ecológicos ocupados por una especie en distintas etapas de desarrollo
 - iii) Contribución de las especies a la biodiversidad, las funciones y servicios de los ecosistemas y las redes alimentarias
 - iv) Dinámica estacional de la población de mosquitos objetivo
 - v) Hábitats acuáticos y terrestres
 - vi) Biología reproductiva de las poblaciones de mosquitos objetivo
 - vii) Interacciones con otros organismos
 - viii) Contribución de la población objetivo a la transmisión de enfermedades
 - ix) Características biológicas (incluidas características genotípicas y fenotípicas) del patógeno
 - x) Interacciones patógeno-hospedante
- b) Características del MVM-IGM y el patógeno o patógenos asociados
 - i) Especies vectoras y enfermedad objetivo
 - ii) Meta entomológica prevista (por ej., supresión o modificación de las poblaciones de mosquitos objetivo)
 - iii) Grado de propagación del IGM en las poblaciones de mosquitos objetivo, de localizado a no localizado
 - iv) Grado de persistencia del IGM en las poblaciones de mosquitos objetivo, de autolimitado a autosostenido
 - v) Proporción umbral de MVM-IGM que se liberarán en relación con las poblaciones de mosquitos objetivo en la naturaleza, de baja a alta
 - vi) Mecanismos moleculares y biológicos que sustentan el IGM en el MVM, tales como
 - a. Naturaleza de la secuencia genómica objetivo (por ej., dentro de un dominio conservado)
 - b. El IGM y su diseño, lo que abarca tanto los mecanismos de base que participan como sus componentes
 - c. Estabilidad y especificidad de expresión del sistema del IGM

- d. Características de cualquier gen o genes de carga útil vinculados al IGM, y la función que cumplen
- e. Tasa de homing y/o transmisión del IGM (por ej., eficacia de la proporción del IGM de unión de extremos no homólogos a reparación homóloga y eficiencia de clivaje de la secuencia objetivo)
- vii) Efectos de la modificación genética en la biología (por ej., genotipo, fenotipo) del MVM-IGM
- viii) Efectos de la modificación genética en el patógeno, en términos de genotipo y fenotipo, en el MVM-IGM
- ix) Efectos del contexto genético del IGM, incluido en especies hermanas
- c) Características del probable medio receptor (incluidas las interacciones entre el MVM-IGM y su probable medio receptor)
 - i) Características geográficas, demográficas, entomológicas, estacionales y climáticas del probable medio receptor
 - ii) Efectos del probable medio receptor (por ej., factores abióticos) en el MVM-IGM
 - iii) Efectos de la modificación genética en las interacciones con los patógenos objetivo y no objetivo

Mosquitos:

Efectos adversos postulados de los mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados

Diversas publicaciones ya han postulado efectos adversos en grandes metas de protección (como el medio ambiente y la salud humana y animal) asociados con la liberación intencional de MVM-IGM (por ej., EFSA, 2013; NASEM, 2016; Roberts et al., 2017a; James et al., 2018, 2020; Collins et al., 2019; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Rode et al., 2019; Teem et al., 2019; Dolezel et al., 2020; Smets y Rüdelsheim, 2020; Then et al, 2020a,b; EFSA, 2020; OMS, 2021b). A continuación, se resumen algunos de los efectos adversos en la salud humana y animal y el medio ambiente asociados con la liberación intencional de MVM-IGM que ya se han postulado.

La identificación de efectos adversos es inevitablemente hipotética hasta cierto punto, dado que, a febrero de 2024, aún no se había presentado ninguna solicitud de aprobación normativa de MVM-IGM en ninguna jurisdicción.

A. Entre los efectos adversos en la salud humana y animal que se han postulado están:

- a) Aumento de la transmisión de enfermedades
 - i) Aumento de la abundancia de mosquitos transmisores de enfermedades
 - ii) Aumento de la competencia para la transmisión del patógeno u otros patógenos transmitidos por vectores y, por lo tanto, de la prevalencia de otras enfermedades transmitidas por mosquitos
 - iii) Alteración de los comportamientos de apareamiento, de búsqueda de hospedantes o de alimentación, o el área de distribución geográfica (mayor tolerancia a la temperatura) de los mosquitos transmisores de enfermedades
 - iv) Reducción de la capacidad para controlar la especie objetivo mediante métodos convencionales
- b) Mayor potencial de resistencia a evolucionar en el organismo objetivo
 - i) Disminución de la eficacia del MVM-IGM en la población o poblaciones objetivo
- c) Aumento de la toxicidad y/o alergenidad
 - i) Transmisión de sustancias tóxicas o alergénicas (relacionadas con los componentes de un IGM) ya sea directamente por picadura o indirectamente mediante exposición a tales sustancias liberadas en el medio ambiente (por ej., exposición incidental por inhalación o ingestión) y
 - ii) Mayor virulencia del patógeno en el caso de modificación de la población.

B. Entre los efectos adversos en el medio ambiente (diversidad biológica, redes alimentarias, ecosistemas y servicios de los ecosistemas) que se han postulado están:

- a) Aumento del potencial de persistencia e invasividad
 - i) Una ventaja competitiva de los MVM-IGM frente al tipo silvestre, que causa una mayor persistencia e invasividad y provoca el desplazamiento de otras especies de mosquitos
- b) Mayor potencial de resistencia a evolucionar en el organismo objetivo
 - i) Respuestas de gestión a la disminución de la eficacia de los MVM-IGM
- c) Aumento del potencial de transferencia génica vertical y horizontal
 - i) Propagación de la modificación genética de interés a organismos no objetivo a través de transferencia génica vertical y horizontal que da lugar a daños en el ecosistema más amplio
- d) Aumento de la toxicidad
 - i) Transmisión de sustancias (relacionadas con los componentes de un IGM) que son tóxicas para organismos no objetivo que consumen el MVM-IGM
- e) Efectos adversos asociados con la supresión del organismo objetivo
 - i) Supresión del organismo objetivo que sirve de fuente de alimento (por ej., presa) a organismos no objetivo (por ej., depredador)
 - ii) La supresión del organismo objetivo podría perjudicar a organismos no objetivo que dependen de las especies para la provisión de servicios de los ecosistemas (como polinización, control biológico, descomposición)
 - iii) Invasión del nicho ecológico desocupado, debido a la supresión del organismo objetivo, por otras especies de mosquito (sustitución de nicho)
- f) Disminución de la calidad del agua
 - i) Supresión del organismo objetivo que da lugar a una disminución del consumo de algas por larvas, provocando un aumento de los niveles de algas y sus toxinas asociadas producidas por el florecimiento de algas. Esto podría, a su vez, dar lugar a efectos adversos en organismos no objetivo en el hábitat acuático, y efectos negativos en la calidad del agua
- g) Disminución de la diversidad genética en las poblaciones objetivo

Estos efectos adversos postulados representan áreas de interés que requieren mayor consideración en las evaluaciones del riesgo. Todo efecto adverso deberá identificarse caso por caso utilizando el enfoque de formulación del problema y evaluarse como parte del proceso de caracterización de riesgos (esto es, poniendo a prueba las hipótesis de riesgo). También se sabe que mediadores ambientales más amplios influyen en la capacidad vectorial y podrían tenerse en cuenta, en el contexto de conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica, considerando la capacidad de los MVM-IGM de propagarse y persistir en el tiempo y en el espacio.

4.1.3. Elaboración de vías de daño plausibles

En el proceso de evaluación del riesgo, es importante definir vínculos o vías claras entre el OVM-IGM y posibles efectos adversos a fin de centrarse en la generación de información que sirva para la adopción de decisiones. En el proceso de formulación del problema se construyen vías de daño plausibles¹³ a partir de la información disponible sobre la biología y la ecología de las especies consideradas, el diseño y la estrategia de IGM, los rasgos introducidos, los usos previstos para el OVM-IGM (la escala y frecuencia de la liberación prevista), los probables medios receptores (que abarcan los probables medios receptores donde se liberará y propagará el OVM-IGM) y las interacciones entre estas variables. Las vías de daño se utilizan como modelo conceptual para describir cómo la liberación intencional de un OVM-IGM podría conducir a posibles daños en los puntos finales de la evaluación.

Describe los pasos plausibles y necesarios que tendrían que darse para que la liberación de un OVM-IGM en el medio ambiente produzca un efecto adverso en el punto final de la evaluación (OCDE, 2023). Se requiere, en efecto, una cadena causal de sucesos para que un peligro se materialice. Esa vía puede ser la función de una cadena de sucesos lineal simple, o de una cadena compleja que se ramifica. Una

¹³ También conocidas como vías de resultados adversos. Una vía de daño es una cadena causal o condicional de sucesos que deben ocurrir para que se produzca un daño.

evaluación del riesgo incluye típicamente muchas vías (Connolly et al., 2021), ya sea porque la actividad propuesta puede afectar a distintas metas de protección y puntos finales de la evaluación, y podría dar lugar a distintos daños, o porque un peligro particular puede surgir de diferentes maneras, o ambos. Además, puede ser que haya múltiples vías interconectadas que deben tenerse en cuenta y que pueden coincidir en algunos de los mismos pasos.

En la planificación de la evaluación del riesgo, pueden postularse una o más vías de daño para cada posible efecto adverso identificado para un punto final de la evaluación (OCDE, 2023). Se pueden emplear distintas técnicas para postular vías de daño (por ej., Wolt et al., 2010; Roberts et al., 2017a; Hayes et al., 2018b; Teem et al., 2019). La naturaleza y la formalidad de este ejercicio, que puede hacerse con participación de los interesados, puede reflejar prioridades sobre la base de políticas y enfoques de las autoridades encargadas. En la elaboración de vías de daño, las posibles vías de daño deberán explorarse sistemáticamente de manera amplia. En principio, solo deben incluirse en el análisis posterior aquellas vías de daño que sean plausibles según los conocimientos existentes y la opinión de los expertos y que sean al menos potencialmente consecuentes. No obstante, si la validez o las consecuencias de una vía de daño no pueden definirse adecuadamente, se pueden ampliar los esfuerzos para considerar conocimientos existentes y/o incluir esa vía en el análisis posterior. Debe procurarse que para la identificación de posibles vías de daño se cuente con información y conocimientos especializados, tanto generales como detallados, de distintas disciplinas.

Dado que puede ser difícil concebir adecuadamente múltiples vías de daño complejas que se extiendan por períodos largos de tiempo, en un área amplia y/o en medios heterogéneos, es importante que se informe de manera transparente sobre todas las posibles vías. Debe también fundamentarse de manera transparente por qué ciertas posibles vías de daño no se consideran suficientemente plausibles y/o consecuentes.

La finalidad principal del enfoque de vías de daño es focalizar el proceso de evaluación del riesgo y mejorar la transparencia en la evaluación del riesgo explicitando estas vías y haciéndolas así susceptibles de comparación y examen independiente. Esto suele lograrse empleando diagramas de bloques para ilustrar las vías de daño. Varios autores (por ej., Roberts et al., 2017a; Teem et al., 2019; Romeis et al., 2020; Alcalay et al., 2021; Connolly et al., 2021; Kormos et al., 2023) han indicado algunas vías de daño pertinentes asociadas con la liberación intencional de OVM-IGM (mayoritariamente insectos) que pueden considerarse más a fondo para concebir tales vías. Entre otros tipos de modelos conceptuales que también pueden ser útiles están los árboles de fallos y los árboles de eventos (Hayes et al., 2018a,b; Hosack et al., 2023). Los modelos conceptuales pictóricos, como los diagramas de bloque, que ilustran vías de daño, tienen muchas ventajas que van más allá de una mayor transparencia. Son relativamente fáciles de armar, lo que permite desarrollar múltiples modelos y recomendar un enfoque para resolver la incertidumbre profunda (sección 4.2.7. “Incertidumbres”), sin comprometer recursos excesivos. Además, no se requieren aptitudes especializadas para su elaboración o comprensión, por lo que pueden emplearse para dar participación en la evaluación del riesgo a interesados, que pueden tener distintas experiencias y formaciones, captando las opiniones y creencias sobre puntos finales de la evaluación y vías pertinentes.

4.1.4. Formulación de hipótesis de riesgo

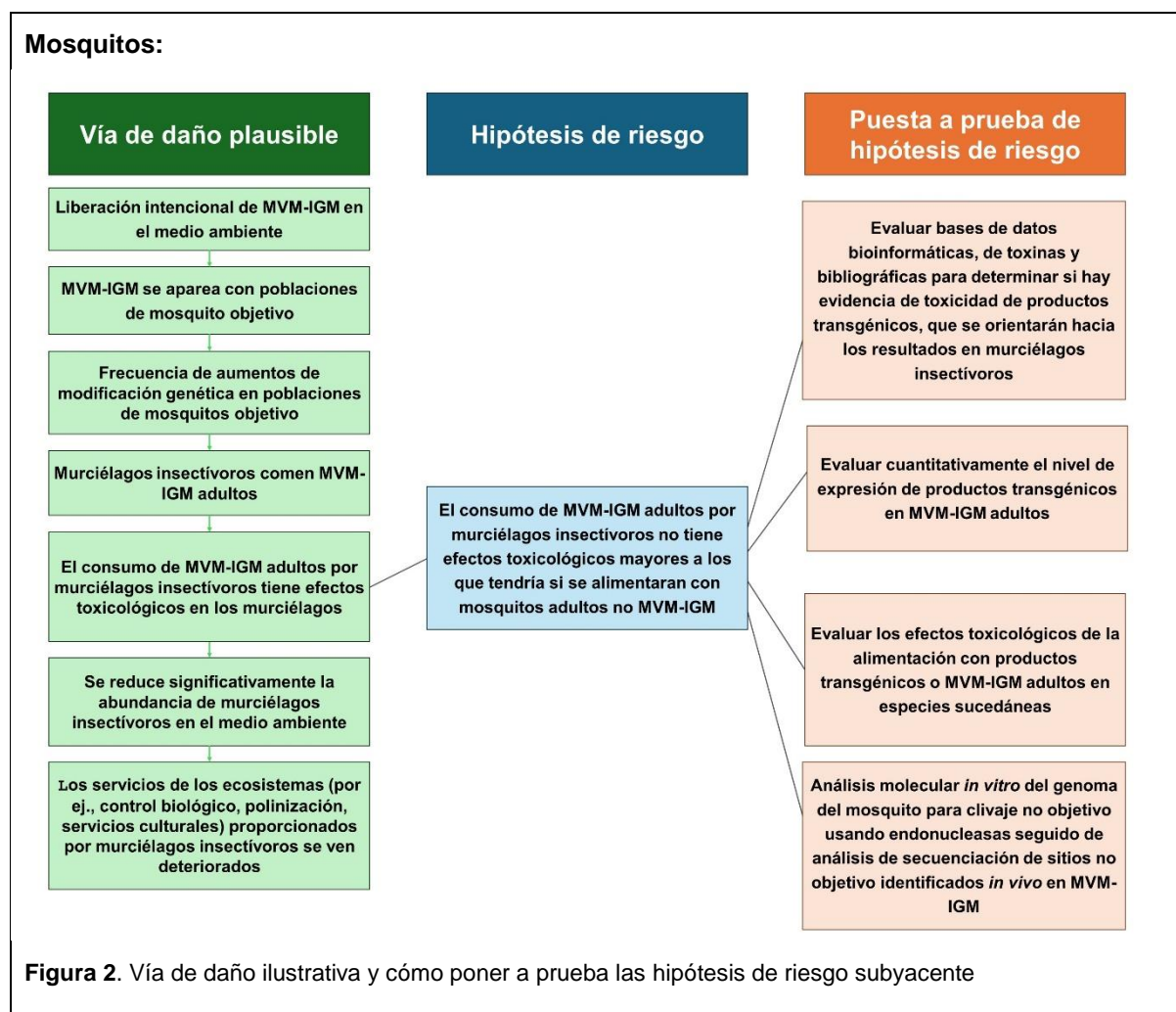
Cada paso en una vía de daño permite formular hipótesis de riesgo que luego pueden ponerse a prueba para caracterizar el riesgo. Por ejemplo, si la meta de protección es la diversidad biológica, una hipótesis de riesgo podría evaluar cómo ciertas características específicas del OVM-IGM podrían afectar distintos puntos finales de la evaluación relacionados con la diversidad biológica. Esto podría incluir la evaluación de las consecuencias de la reducción de la abundancia de OVM-IGM en depredadores,

competidores o presas, así como la posible sustitución de nichos ecológicos por otros organismos dentro del probable medio receptor.

En la práctica, un primer examen detenido de las vías de riesgo puede ayudar generalmente a determinar cuál de las hipótesis de riesgo puede ser la más decisiva o la más fácil de comprobar, a la vez que se reduce al mínimo la incertidumbre. Una característica particularmente útil de este análisis es que determina de manera concluyente y con suficiente certeza si un paso crítico es altamente improbable o no. Si hay un paso en la vía que es altamente improbable, eso significará que toda la vía de daño es igualmente improbable.

Puede haber casos en los que la evidencia disponible no sea suficiente para demostrar que la vía está bloqueada en algún paso. Poner a prueba cada paso en la vía de daño ayudará a evaluar la probabilidad que tiene cada paso de ocurrir, la gravedad de los resultados y el nivel asociado de incertidumbre, y por lo tanto el peligro que se materializaría con la vía de daño postulada. En algunos casos, si se toma conjuntamente la evidencia recabada a partir de una serie de hipótesis de riesgo se puede obtener una ponderación de las pruebas que indica que se debe descartar o aceptar esa vía, o bien la incertidumbre puede ser tan alta que no se pueden sacar conclusiones fiables.

Algunas vías de daño pueden requerir que se las reexamine caso por caso, ya que pueden surgir vías de daño nuevas o alteradas a medida que se amplía la evidencia científica. Por lo tanto, es probable que algunas vías de daño se revisen y actualicen periódicamente, con las opiniones e información aportadas por los interesados y la comunidad científica más amplia.



Esta figura ilustra una vía de daño por la cual el consumo de MVM-IGM adultos por murciélagos insectívoros podría tener propiedades tóxicas para los murciélagos. En este ejemplo, murciélagos insectívoros se alimentan de MVM-IGM adultos lo que provoca potencialmente efectos toxicológicos agudos o crónicos en los murciélagos, y a su vez reduce significativamente su abundancia, dando lugar a una disminución de los servicios de los ecosistemas que estos brindan, tales como control biológico (de plagas), polinización (Connolly et al., 2021; Ramírez-Fráncel et al., 2022) y servicios culturales (por ej., el valor de la diversidad biológica para los pueblos indígenas y las comunidades locales y su relación con la tierra, el agua y los territorios).

La meta de protección que se eligió a efectos ilustrativos fue los servicios de los ecosistemas (esto es, control biológico (de plagas), polinización y servicios culturales) y más específicamente dentro de estos, la abundancia de murciélagos como punto final de la evaluación. La vía plausible describe los pasos por los que la liberación intencional de MVM-IGM podría afectar adversamente este punto final de la evaluación mediante toxicidad aguda o crónica causada por el consumo de MVM-IGM adultos.

Se elaboró una hipótesis de riesgo en torno a este paso de la vía y se buscaron métodos para obtener datos e información que permitieran ponerla a prueba. Los métodos propuestos son ejemplos ilustrativos. Para poner a prueba la hipótesis de riesgo podrían considerarse métodos alternativos caso por caso.

Mosquitos:

Ejemplos ilustrativos de algunos posibles efectos adversos de mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados

En los apartados A a C siguientes se exponen los ejemplos ilustrativos de algunos posibles efectos adversos. Estos ejemplos no son exhaustivos y reflejan elementos que podrían considerarse en la construcción de una vía de daño.

A. Posibles efectos adversos en la diversidad biológica y los servicios de los ecosistemas (sustitución de nichos, competencia, transmisión de enfermedades)

Interacciones competitivas

En el caso de supresión de población (que podría llegar a ser parcial y dar lugar a poblaciones mixtas duraderas de mosquitos silvestres y MVM-IGM), cuando la población objetivo compite con una especie no objetivo, su nicho, en particular su hábitat acuático que es un recurso limitante para las poblaciones de mosquitos, podría ser ocupado por otra especie no objetivo, en un proceso conocido como expansión de nicho, o sustitución de nicho (Connolly et al., 2021). Si esa especie no objetivo está en competencia, o depreda, o es una especie que proporciona servicios de los ecosistemas, entonces esto podría llevar a una disminución de esos servicios de los ecosistemas. Si esa especie no objetivo es otro vector de enfermedades, esto podría provocar un aumento de la transmisión de enfermedades o una nueva transmisión de enfermedades. La sustitución del nicho de una especie de *Anopheles* por otra se ha observado en diversas instancias en las que se han aplicado medidas de control de vectores basadas en insecticida (Qureshi y Connolly, 2021).

En el caso del reemplazo de población, las disminuciones en la abundancia de las especies de patógenos en las poblaciones de mosquitos objetivo podrían dar lugar a la expansión o sustitución de nichos por especies de patógenos no objetivo. Esto podría potencialmente dar lugar a un aumento de la transmisión de enfermedades o a una nueva transmisión de enfermedades.

Interacciones con depredadores

En los casos en que las poblaciones de mosquitos objetivo constituyen un componente sustancial de la dieta de un depredador, ante una supresión de la población que daría lugar a una menor disponibilidad de presas, o ante una supresión y modificación de la población, en la que un depredador podría evitar consumir poblaciones de mosquitos objetivo que contienen el IGM, el depredador tendría niveles reducidos de nutrición de su fuente predominante habitual. Esto podría dar lugar a un consumo compensatorio por parte del depredador, y, por consiguiente, una menor abundancia de especies no objetivo que aportan valiosos servicios de los ecosistemas, lo que llevaría a la disminución de los servicios de los ecosistemas (Connolly et al., 2021).

En el caso de la supresión de población, una disminución de la abundancia de las poblaciones de mosquitos objetivo tendría también efectos indirectos en la abundancia o densidad de especies no objetivo del ecosistema con las que comparten un depredador, como resultado de una ‘competencia aparente’ (Holt y Bonsall, 2017). En este caso, el depredador consume tanto la población de mosquitos objetivo como otra especie no objetivo que tiene efectos negativos en la diversidad biológica. Una disminución de la abundancia de la población de mosquitos objetivo lleva a una disminución de la abundancia del depredador debido a la reducción de sus recursos alimentarios. Esta disminución del depredador también va acompañada de aumentos en la densidad de las especies no objetivo con el consiguiente aumento de efectos negativos en la diversidad biológica.

Los depredadores podrían, no obstante, verse expuestos a impulsores de supresión cuando el impulsor no logra suprimir poblaciones sistemáticamente, por ej. , si se da una dinámica de persecución, en la que la eliminación local provocaría lagunas en las poblaciones y rebotes de los tipos silvestres para llenar los nichos vacíos localizados (Champer et al., 2021).

B. Posibles efectos tóxicos adversos en la calidad del agua o la salud humana

Los componentes expresados del IGM o los productos endógenos de expresión nueva en los OVM-IGM podrían causar efectos toxicológicos agudos o crónicos en poblaciones no objetivo. Por ejemplo, un depredador podría comer MVM-IGM que tienen efectos toxicológicos agudos o crónicos en esa especie, lo que a su vez reduciría su abundancia, dando lugar a una reducción de los servicios de los ecosistemas brindados por ese depredador. Alternativamente, la acumulación de productos expresados del IGM podría causar toxicidad en detritívoros, que consumen detritos en hábitats acuáticos de mosquitos, lo que tendría efectos negativos en la calidad del agua para la flora y fauna acuáticas. Un aumento de la mortalidad de larvas o pupas de los MVM-IGM en hábitats acuáticos podría dar lugar a la acumulación de detritos y una disminución en la calidad del agua para otras especies, incluidos seres humanos y otros animales (Connolly et al., 2021).

Aparte de esa posible toxicidad directa, alteraciones del genoma no previstas podrían dar lugar a una producción aberrante de proteínas (Tuladhar et al., 2019). Además, dado que los efectos no previstos de las tecnologías de edición genómica varían según el contexto genético, podrían cambiar en el tiempo y en el espacio (Cancellieri et al., 2023), lo que pone de relieve la necesidad de considerar los impactos en las próximas generaciones.

C. Posible aumento de la transmisión de enfermedades humanas y de animales, ya sea por el aumento de la capacidad vectorial o por liberaciones competitivas de otras especies de mosquitos vectores

El IGM podría afectar directamente la capacidad vectorial del MVM-IGM ya sea a) afectando su competencia vectorial para un patógeno concreto, b) provocando un aumento de la tasa de picadura del MVM-IGM en hospedantes mamíferos, c) prolongando la longevidad de las hembras del MVM-IGM o d) disminuyendo el período de incubación extrínseco del MVM-IGM.

El impacto buscado del IGM en las poblaciones de mosquitos objetivo podría provocar también posibles efectos adversos a través de un aumento de la transmisión de enfermedades o una nueva transmisión de enfermedades. Por ejemplo, en el caso de supresión de población, los MVM-IGM podrían dar lugar a liberaciones competitivas de una especie no objetivo. Si esa especie no objetivo fuera otro vector de enfermedades, esto podría provocar un aumento de la transmisión de enfermedades o una nueva transmisión de enfermedades. La sustitución del nicho de una especie de *Anopheles* por otra se ha observado en diversas instancias en las que se han aplicado medidas de control de vectores basadas en insecticida (Qureshi y Connolly, 2021).

En el caso del reemplazo de población, las disminuciones en la abundancia de las especies de patógenos en las poblaciones de mosquitos objetivo podrían dar lugar a la expansión o sustitución de nichos por especies de patógenos no objetivo. Esto podría potencialmente dar lugar a un aumento de la transmisión de enfermedades o a una nueva transmisión de enfermedades.

Flujo génico

Existen dos mecanismos principales de flujo génico, que se detallan a continuación. Otros mecanismos podrían incluir, por ejemplo, la depredación, la competencia y la alteración de hábitats.

Transferencia génica vertical

El término transferencia génica vertical (TGV) se refiere a la transmisión sexual de material genético entre poblaciones genéticamente diferentes, incluido el movimiento de genes de una población a otras poblaciones de la misma especie o de otras especies sexualmente compatibles. Algunos mosquitos (por ej., la mayoría de los vectores del paludismo) pertenecen a complejos de especies que contienen tanto especies vectoras como especies no vectoras, algunas de cuyas combinaciones son capaces de producir híbridos interespecíficos fértiles, lo que hace que la TGV a especies hermanas sea biológicamente plausible (Connolly et al., 2023b).

La transferencia génica vertical es un proceso natural mediado por la reproducción sexual a través de la cual se pueden transferir (trans)genes de padres a descendencia. Si bien la TGV no es un efecto adverso propiamente dicho, podría servir como "vía de exposición" que dé lugar a posibles efectos adversos. Por lo tanto, una consideración para la evaluación del riesgo de un MVM-IGM incluiría la evaluación del potencial de transferencia de transgenes vía TGV a mosquitos sexualmente compatibles dando lugar a posibles efectos adversos en seres humanos, animales y el medio ambiente, en relación con el comparador.

Una consecuencia plausible del uso de algunos MVM-IGM en complejos de especies es la TGV de los transgenes a especies hermanas tanto vectoras como no vectoras. Dependiendo de la definición del organismo objetivo y las metas de protección, los posibles efectos adversos causados por la TGV podrían variar a lo largo del espectro de tal complejo. Esto requeriría mayor consideración en la evaluación del riesgo (Connolly et al., 2023b).

Transferencia génica horizontal

Además de la transferencia génica vertical, también puede transferirse material genético naturalmente de una especie a otra (Houck et al., 1991) a través de un fenómeno conocido como transferencia génica horizontal, lo que hace que su consideración sea pertinente en el caso de los OVM-IGM (Courtier-Orgogozo et al., 2018).

4.1.5. Participación de los interesados y colaboración con los interesados

Es lógico que ante nuevas tecnologías como los IGM surjan nuevas preguntas, expectativas e inquietudes entre los interesados y los pueblos indígenas y las comunidades locales, cuyos conocimientos tradicionales, innovaciones, prácticas, medios de vida y usos de la tierra y las aguas pueden verse afectados por esas tecnologías. Por lo tanto, los evaluadores del riesgo deberían anticiparse y planificar para dar lugar a un proceso de participación ampliada que garantice que la evaluación del riesgo tenga un alcance adecuado y amplias aportaciones de los interesados¹⁴.

La percepción que puede tener un interesado en particular sobre el riesgo planteado por la liberación intencional de un OVM-IGM puede depender también de la relación personal y cultural que tiene ese interesado con el medio ambiente, por ejemplo, si considera al medio ambiente como un recurso que se consume o como un recurso que debe gestionarse (Hartley et al., 2023).

La participación activa de los interesados, incluidas consultas y colaboración, en la formulación del problema (entre otras cosas en la identificación tanto de las metas de protección que son pertinentes para el caso específico como de los puntos finales de la evaluación), puede aumentar el valor de la

¹⁴ Orientación sobre la evaluación del riesgo de los organismos vivos modificados y vigilancia en el contexto de la evaluación del riesgo, UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1, 14 de septiembre de 2016: www.cbd.int/doc/meetings/bs/mop-08/official/bs-mop-08-08-add1-es.pdf.

evaluación del riesgo, ya que puede ayudar a garantizar que el proceso sea significativo e informativo para las decisiones ambientales que los afectan (NASEM, 2016).

La experiencia adquirida en consultas entre desarrolladores y/o potenciales solicitantes y organismos de evaluación del riesgo ha demostrado que esto podría ser potencialmente útil para enmarcar la formulación del problema, al aclarar los objetivos de políticas (incluidas las metas de protección), los criterios de la adopción de decisiones y los requerimientos de información, prestar asesoramiento sobre los diseños de los estudios y transitar el proceso de regulación. Dado que la evaluación del riesgo se refiere a una tecnología que está evolucionando, en una etapa temprana del proceso de colaboración debería incluirse la elaboración y distribución de materiales explicativos para asegurarse de que los interesados y los pueblos indígenas y las comunidades locales estén bien informados sobre la tecnología, sus posibles riesgos y cómo funcionará en el medio ambiente.

Los reguladores y/u otras autoridades gubernamentales deben emplear una gama amplia de métodos y medios de colaboración para garantizar que se ponga información a disposición de los interesados, los pueblos indígenas y las comunidades locales y otros grupos, de manera que dicha información sea suficiente, precisa, fácil de entender, accesible y culturalmente apropiada (Kokotovich et al., 2022).

4.2. Comprobación de las hipótesis de riesgo para caracterizar el o los riesgos (generales)

Con la comprobación de la hipótesis de riesgo, la evaluación del riesgo pasa de la formulación del problema a la caracterización de los riesgos a fin de estimar el riesgo general planteado por el OVM-IGM sobre la base de la evaluación de la probabilidad de que se materialicen los efectos adversos identificados y sus consecuencias. Esto se logra mediante la puesta a prueba de las hipótesis de riesgo de las vías de daño plausibles, ya que permiten caracterizar y analizar los posibles efectos adversos que se están materializando, así como su probabilidad y consecuencias, y combinarlos para tener una estimación del riesgo general, teniendo en cuenta cualquier incertidumbre pertinente que se haya identificado en cada paso de la vía de daño plausible y cómo podría afectar la estimación del daño general del OVM-IGM. A tales efectos se suelen usar matrices de riesgo e índices o modelos de riesgo (véase el cuadro 4 más adelante).

La probabilidad debe expresarse cuantitativamente, por ejemplo, como un porcentaje, o, si eso no fuera posible, cualitativamente. Por ejemplo, como términos cualitativos se pueden usar “altamente probable”, “probable”, “improbable” y “altamente improbable”. La evaluación de la consecuencia de los posibles efectos adversos puede expresarse cualitativa o cuantitativamente. Por ejemplo, pueden usarse términos cualitativos como “importante”, “intermedia”, “leve” o “mínima”.

Una caracterización del riesgo podría también expresarse cuantitativamente, o, si esto no fuera posible cualitativamente. Como términos cualitativos se pueden usar calificativos tales como “alto”, “moderado”, “bajo”, “insignificante”, si se definen en detalle, junto con las incertidumbres asociadas a la evaluación del riesgo en particular (Mastrandrea et al., 2011; Spiegelhalter y Hauke, 2011). Una descripción de la caracterización del riesgo debe incluir siempre los supuestos de ciertos escenarios o brindar un espectro de estimaciones y no un único número o valor ordinal que se haya utilizado para caracterizar el riesgo general de un OVM-IGM.

Cuadro 4

Ejemplo de una matriz de riesgo utilizada para estimar el nivel de riesgo

		EVALUACIÓN DE CONSECUENCIA			
		Mínima	Leve	Intermedia	Importante
EVALUACIÓN DE PROBABILIDAD	Altamente probable	Bajo	Moderado	Alto	Alto
	Probable	Bajo	Bajo	Moderado	Alto
	Improbable	Insignificante	Bajo	Moderado	Moderado
	Altamente improbable	Insignificante	Insignificante	Bajo	Moderado
		NIVEL DE RIESGO			

Algunas hipótesis de riesgo pueden ser pertinentes para las metas de protección y los puntos finales de la evaluación asignados pero difíciles de poner a prueba, o bien si se ponen a prueba con la información disponible los resultados que arrojan esas pruebas sobre la probabilidad de un paso particular en una vía de daño pueden no tener el grado de fiabilidad deseado. Como parte de la evaluación del riesgo, esa incertidumbre puede abordarse y reducirse a través de un enfoque de pruebas iterativo y por niveles, considerando múltiples líneas de evidencia (incluidas predicciones basadas en modelos) en un enfoque de ponderación de las pruebas, y/o mediante la realización de nuevos estudios (NASEM, 2016; Hayes et al., 2018b; James et al., 2018; EFSA, 2020; Romeis et al., 2020; OMS, 2021b). En general, los gestores del riesgo y los responsables de la adopción de decisiones tendrán que hacer frente, de todos modos, a cierto grado de incertidumbre.

4.2.1. Fuentes y calidad de la información

Para la puesta a prueba de las hipótesis de riesgo se utiliza información procedente de diversas fuentes, entre las que se incluyen, sin carácter taxativo, el uso de información existente, evaluaciones del riesgo anteriores, información presentada por desarrolladores en solicitudes, literatura de publicaciones arbitradas, modelización, investigaciones empíricas nuevas, opiniones de expertos, pueblos indígenas y comunidades locales, conocimientos tradicionales, innovaciones y prácticas indígenas o cualquier combinación de estos. Es probable que la información requerida para poner a prueba las hipótesis de riesgo sea específica en función de las distintas especies, rasgos y/o medios, y variará dependiendo de la hipótesis de riesgo y los puntos finales de la medición.

La fiabilidad de los datos depende de los métodos que se emplearon para obtener la información, especialmente la idoneidad de los métodos experimentales para arrojar conclusiones claras y plausibles. Se puede obtener información fiable empleando estándares y directrices de prueba reconocidas a nivel internacional. Como fuente de información fiable, también pueden emplearse datos revisados por homólogos. Por lo tanto, es importante determinar el riesgo de sesgo, que se refiere a la probabilidad de que características del diseño del estudio o la realización del estudio arrojen resultados erróneos. La introducción de sesgos en estudios puede deberse a deficiencias metodológicas en la prevención de

sesgos relacionados con intereses creados, tales como intereses financieros, intereses académicos, influencias de grupos de interés o industriales, u otros sesgos relacionados con la generación de los datos.

La pertinencia se refiere a la capacidad de la información de poner a prueba las hipótesis de riesgo, y por lo tanto al grado en que la información y/o las pruebas son apropiadas para una determinada identificación de peligros o caracterización de riesgos. La información se considera pertinente si está relacionada con las metas de protección, los puntos finales de la evaluación y la identificación y evaluación de posibles efectos adversos del OVM-IGM. La información que se considera pertinente para una evaluación del riesgo variará de un caso a otro en función del organismo que se modifica, el rasgo, la naturaleza de la modificación del OVM-IGM, su uso previsto, el medio receptor previsto y/o la escala y duración de la introducción en el medio ambiente.

En algunos marcos normativos, los criterios para evaluar la calidad de la información científica están estipulados en políticas formuladas por las autoridades competentes. Además, los evaluadores del riesgo aportarán su pericia profesional y serán capaces de determinar la calidad y pertinencia de la información aplicando su propia experiencia y/o la de expertos científicos reconocidos, conforme a las políticas nacionales.

Si se dispone de suficientes datos pertinentes y fiables para poner a prueba las hipótesis de riesgo, el evaluador del riesgo podrá concluir que hay datos adecuados para completar la evaluación del riesgo. Los datos pueden considerarse adecuados si son técnicamente aptos para ser incluidos en el análisis y permiten comprobar las hipótesis con la certeza deseada. Si se requieren más datos, porque los datos existentes corroboran inadecuadamente las hipótesis del riesgo identificado o las rechazan, en ese caso los mismos criterios empleados para evaluar los datos existentes podrán utilizarse para diseñar nuevos estudios (Raybould, 2020).

En algunos casos, información derivada de estudios experimentales que no son directamente aplicables, totalmente concluyentes o que tienen una fiabilidad menor puede servir de evidencia complementaria como parte del enfoque de ponderación de las pruebas que puede contribuir a la comprensión del riesgo.

Un requisito previo para la valoración de la evidencia es que la información se comunique de manera suficientemente detallada y transparente.

4.2.2. Modelización

Es probable que los modelos desempeñen un papel importante en la evaluación de los OVM-IGM, dado que pueden utilizarse para predecir los efectos de OVM-IGM específicos en condiciones de laboratorio o fuera de ellas, y a escalas espacio-temporales que son demasiado grandes como para realizar estudios empíricos previo a su liberación intencional (Golnar et al., 2021). Los modeladores pueden tomar información recolectada en un paso de una estrategia de liberación en etapas y utilizarla para predecir los resultados del siguiente paso y, por lo tanto, ayudar a orientar estudios experimentales y estrategias de vigilancia dentro de un proceso iterativo de recolección de datos dirigida por modelos y predicciones basadas en modelos dirigidas por datos (Restif et al., 2012). Sin embargo, emplear resultados observados en un paso (por ej., laboratorio confinado físicamente) para predecir resultados en el siguiente paso (por ej., prueba sobre el terreno a pequeña escala) da lugar inevitablemente a incertidumbre que debe reconocerse y dentro de lo posible explicarse (Ickowicz et al., 2021).

En la evaluación del riesgo de un OVM-IGM, las dificultades que pueden surgir de la evaluación de cambios evolutivos de largo plazo, sus posibles consecuencias en el organismo objetivo, incluido en

distintos contextos genéticos, y la predicción de efectos fuera del objetivo en poblaciones silvestres pueden abordarse mediante modelización.

Los modelos pueden ayudar a abordar la incertidumbre poniendo de relieve la manera en que las distintas estructuras de los modelos, o la variación en los parámetros de los modelos, influyen en las predicciones de riesgos, y de ese modo delinear los impulsores de resultados (in)aceptables para puntos finales de la evaluación específicos. Los modelos pueden permitir a los analistas: 1) identificar los parámetros que más influyen en la persistencia, propagación y efectos del IGM; 2) poner a prueba y afinar las hipótesis de riesgo; 3) simular resultados en distintos escenarios futuro, para ayudar a anticipar los efectos evolutivos y ecosistémicos a largo plazo. De esta manera, los modelos pueden usarse para predecir potencialmente el comportamiento y los riesgos de OVM-IGM, orientar los esfuerzos de vigilancia ambiental posterior a la liberación y contribuir a la ponderación de las pruebas en una evaluación del riesgo (EFSA, 2020; Golnar et al., 2021; OMS, 2021b).

Una contribución clave de la modelización es su capacidad para predecir la dinámica de poblaciones de OVM-IGM en el terreno (Eckhoff et al., 2017; North et al., 2019; North et al., 2020; Sanchez et al., 2020b; Beeton et al., 2022) y para abordar algunas de las dificultades derivadas de posibles efectos evolutivos en organismos objetivos (Morozov, 2013). Al considerar parámetros tales como las tasas de reproducción, los patrones de dispersión y las interacciones genéticas, los modelos pueden aportar información sobre la propagación y persistencia del OVM-IGM dentro de poblaciones y medios objetivo. Además, la modelización podría permitir la evaluación de potenciales impactos ecológicos y evolutivos. Al simular interacciones entre el OVM-IGM y especies no objetivo, así como posibles alteraciones en los ecosistemas, los modelos pueden cuantificar los riesgos y las incertidumbres asociados a esos posibles impactos (Golnar et al., 2021). Además, mediante simulaciones que incorporan diversos enfoques de intervención, tales como diferentes mecanismos de IGM o variaciones de parámetros, los modelos ayudan a identificar estrategias óptimas que pueden reducir al mínimo los riesgos a la vez que se considera la eficacia del sistema de IGM (Connolly et al., 2021; Zapletal et al., 2020; Devos et al., 2022b). Esta información podría entonces servir de apoyo a los procesos de adopción de decisiones y contribuir a la formulación de planes de gestión del riesgo.

En la modelización de la propagación de un OVM-IGM, debe procurarse incluir – caso por caso – todos los procesos ecológicos pertinentes. Para que las predicciones basadas en modelos sean realistas puede ser necesario incluir una serie de consideraciones ecológicas, tales como confinamiento por interacción con otras especies, migración de largo alcance, heterogeneidad de hábitat en el espacio, complejidad de apareamiento, estivación y estructura de la población local (Frieß et al., 2023; Combs et al., 2023; Kim et al., 2023; Olejarz y Nowack, 2024; Verma et al., 2023). Por otra parte, hasta la fecha la mayoría de los modelos se han centrado en la propagación de diferentes IGM para evaluar y predecir la eficacia de IGM, y no cómo afectan los OVM-IGM al medio. Por lo tanto, es posible que se precise más modelización para predecir dinámicas de poblaciones de la diversidad biológica potencialmente afectada por el OVM-IGM (Frieß et al., 2023). Véase información adicional en el anexo I.

Los modelos utilizan supuestos para simplificar sistemas del mundo real con el fin de ayudar a entender y predecir resultados en lo que, de otra manera, serían situaciones abrumadoramente complejas. Estos supuestos, junto con el uso de valores de parámetros inapropiados, pueden limitar la capacidad del modelo para predecir resultados con precisión o recrear los patrones completos de comportamiento de los componentes individuales de un sistema. La precisión de las predicciones de un modelo puede ponerse a prueba contrastándolas con datos independientes, esto es, resultados observados que no fueron utilizados para alimentar o parametrizar el modelo. Es importante que los supuestos utilizados

para guiar la estructura del modelo y los valores de sus parámetros estén claramente documentados, de modo que los usuarios puedan medir sus limitaciones y las circunstancias en las que el modelo puede o no ser adecuado para el fin buscado. Sin embargo, para apreciar plenamente los límites o la utilidad de un modelo puede ser necesario un enfoque interdisciplinario, que incluya capacitación matemática o estadística. Los usuarios deben también ser conscientes de que ciertos tipos de modelos pueden requerir recursos computacionales significativos para su ejecución, lo que puede limitar su aplicación en ciertas circunstancias, como el apoyo a la adopción de decisiones en tiempo real.

4.2.3. Comparadores

Al poner a prueba hipótesis de riesgo, a menudo se utiliza un enfoque comparativo mediante el cual el nivel de riesgo se estima a través de la comparación, casi siempre con un homólogo no OVM u organismo parental que posee un historial de uso (seguro) para los seres humanos y/o animales y/o familiaridad para el ambiente. El enfoque comparativo tiene por objeto identificar los cambios fenotípicos y genotípicos que pueden conducir a posibles efectos adversos y cambios en la naturaleza y niveles de riesgo asociados al OVM. Las diferencias identificadas entre un OVM en particular y un comparador proporcionan un punto de partida para determinar si la liberación intencional del OVM podría dar lugar a posibles efectos adversos en el medio ambiente. Cuando se identifica una diferencia pertinente entre el OVM y un comparador, se evalúa para determinar si es significativa y tiene pertinencia biológica en relación con las metas de protección.

La elección de los comparadores puede tener efectos importantes en la pertinencia, interpretación y conclusiones del proceso de evaluación del riesgo. Por lo tanto, los comparadores deberán seleccionarse según su capacidad para generar información coherente y pertinente para la evaluación del riesgo. Generalmente, el OVM se compara con un organismo que no es OVM y tiene un genotipo relacionado lo más estrechamente posible con el OVM. Sin embargo, no existe un concepto único de comparador apropiado que se haya acordado internacionalmente (OCDE, 2023). En algunos casos, cuando el marco normativo lo permite, un comparador apropiado puede ser otro OVM. Además, en una evaluación del riesgo se puede utilizar más de un comparador. Para una determinada liberación intencional de un OVM-IGM, puede existir una variedad de comparadores pertinentes (tales como el OVM no IGM de la misma especie con un antecedente genético lo más cercano posible y

Mosquitos:

Elección de comparadores para mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados

La línea/cepa de mosquito utilizada como organismo receptor para la transformación puede servir como comparador para la evaluación del riesgo de IGM en mosquitos Anopheles. Cuando se utilicen pasajes sucesivos para desarrollar una cepa del mosquito vivo modificado que contiene impulsores genéticos modificados (MVM-IGM), la cepa viva modificada parental podrá utilizarse como comparador adicional (Connolly et al., 2021).

A medida que avanzan las tecnologías de modificación genética y aumenta la variedad de organismos sujetos a modificación genética, los evaluadores del riesgo deben considerar la necesidad de ampliar su concepto de lo que constituye un comparador útil para la evaluación del riesgo. Hasta ahora, la atención se ha centrado en los organismos comparadores, pero también se pueden necesitar actividades de comparación. Por ejemplo, los MVM-IGM diseñados para el control del paludismo tienen modos de acción que carecen de comparadores exactos fuera del ámbito de la modificación genética, como la supresión de especies o el reemplazo de especies.

Sin embargo, existen actividades de comparación, como las aplicaciones de insecticidas a gran escala, la liberación de mosquitos autolimitados infectados por Wolbachia o la liberación de una especie depredadora, que pueden generar información coherente y pertinente para el proceso de evaluación del riesgo de los MVM-IGM y que los evaluadores del riesgo podrían tener en cuenta. Tales comparadores pueden proporcionar información sobre los impactos de los objetivos previstos de supresión o modificación de la población. Sin embargo, existen limitaciones en el uso de estos comparadores en lo que

pertinente en relación con el OVM-IGM, el organismo objetivo, u otros sistemas de control de vectores de enfermedades/plagas) a fin de aportar información para una evaluación del riesgo y contextualizar los riesgos.

Diferentes comparadores pueden ser pertinentes para diferentes propiedades de los componentes de un OVM-IGM. Por lo tanto, podría ser necesario un mayor énfasis en la finalidad de los estudios de evaluación del riesgo y las comparaciones al seleccionar comparadores pertinentes. Dado que algunos OVM-IGM operarán a nivel de los ecosistemas, tal vez sea necesario ampliar la definición del comparador más allá de los puntos finales que solamente consideran los cambios genéticos y fenotípicos para incluir aquellos que pueden ser indicativos de posibles impactos perjudiciales en los ecosistemas. A nivel de poblaciones y sistemas, se podrían necesitar múltiples comparadores para realizar comparaciones sólidas entre una variedad de factores que no estén suficientemente contemplados por un solo comparador (EFSA, 2022).

La elección de los comparadores dependerá de la hipótesis de riesgo que se debe poner a prueba y de otros factores, tales como la disponibilidad de comparadores adecuados y requisitos reglamentarios específicos (OCDE, 2023). En el caso de OVM-IGM dirigidos a especies no domesticadas o silvestres, la información disponible sobre posibles comparadores puede ser limitada. Además, décadas de experiencia e investigación sobre especies invasoras y agentes de control biológico han permitido comprender las complejidades, dinámicas y efectos que pueden tener los nuevos organismos en el ecosistema, así como la baja predictibilidad de estos efectos.

Es importante considerar que quizás se necesite una alternativa al enfoque comparativo cuando se consideren OVM-IGM donde no existan comparadores apropiados. En tales situaciones, la caracterización de un OVM-IGM puede ser similar a la realizada para especies exóticas, donde todo el organismo es considerado un genotipo nuevo en el medio receptor.

respecta a los efectos no previstos. Por ejemplo, la aplicación de plaguicidas podría aportar información sobre los efectos de la reducción de población, pero no sobre el riesgo de exposición de los organismos no objetivo a los impulsores de la supresión. Del mismo modo, las aplicaciones de *Wolbachia* pueden aportar cierta información pertinente, pero su pertinencia es limitada si se tiene en cuenta que *Wolbachia* es un enfoque de umbral alto. Además, no permite evaluar cuestiones como el riesgo potencial de evolución de patógenos en respuesta a un impulsor de modificación de la población. Tales comparadores tampoco son pertinentes en la evaluación de los efectos de próxima generación de las tecnologías de impulsores genéticos y el potencial de respuestas evolutivas posteriores a la liberación.

Dependiendo del resultado previsto de la aplicación del MVM-IGM y del enfoque de la comparación, los comparadores pertinentes pueden incluir: 1) el MVM (sin un IGM) de la misma especie con un antecedente genético que sea lo más cercano posible al del MVM-IGM; 2) el organismo objetivo (no modificado); y 3) otros sistemas de control de vectores de enfermedades/plagas (por ejemplo, métodos de control genético específicos de una especie que impliquen la liberación de insectos, insecticidas, mosquiteros tratados con insecticidas) para permitir comparaciones tanto a nivel del organismo como de los sistemas (de gestión).

Para la selección de comparadores puede ser necesario considerar cuestiones pertinentes para la descendencia de los MVM-IGM e incluir comparaciones con heterocigotos y homocigotos del MVM-IGM, cuando proceda.

Mosquitos:**Pruebas por etapas**

El enfoque de pruebas por etapas puede dejar cierta incertidumbre antes de las pruebas a campo abierto o de la implementación sobre el terreno de algunos OVM, incluidos algunos MVM-IGM, ya que puede ser difícil recopilar datos de sistemas experimentales que sean plenamente aplicables a las condiciones en el terreno. La modelización matemática puede ayudar a subsanar esta carencia de datos. Además, puede ser necesario un mayor uso de modelos para abordar la larga escala temporal y la amplia escala espacial de aplicaciones específicas de MVM-IGM, así como su seguimiento.

El marco de la OMS (OMS, 2021b, sección 1.5; véase también el anexo III del presente documento) promueve un enfoque de pruebas por etapas para los MVM:

- a) Etapa 1: Estudios de laboratorio a pequeña escala para determinar la eficacia y la seguridad, seguidas de pruebas en jaulas con poblaciones más grandes en un ambiente interior;
- b) Etapa 2: Conduce a pruebas sobre el terreno confinadas desde el punto de vista físico, ecológico o genético, o liberaciones aisladas a pequeña escala;
- c) Etapa 3: Liberaciones escalonadas a campo abierto; y
- d) Etapa 4: Vigilancia posterior a la implementación.

La OMS reconoce que las características de persistencia y propagación de los MVM-IGM autosostenidos, no localizados y de umbral bajo podrían dificultar la distinción de la transición específica entre las Etapas 2 a 4 (OMS 2021b, sección 1.5.1). Además, para los MVM-IGM autosostenidos, no localizados y de umbral bajo, la OMS no considera que las pruebas de semicampo en la etapa 2 sean un paso necesario en la vía de desarrollo (OMS, 2021b, sección 3.8.2). Esto significa que los datos obtenidos en las etapas 1 o 2 se convierten en un estímulo importante para la decisión de proceder a las pruebas sobre el terreno o a la liberación (OMS, 2021b, sección 3). La OMS recomienda que las liberaciones iniciales a pequeña escala de MVM-IGM se centren en la evaluación de la función biológica y las actividades de los MVM-IGM, incluidos sus posibles efectos sobre los mosquitos autóctonos y el ecosistema local. Aunque señala que en el caso de los MVM-IGM no puede garantizarse una contención ecológica absoluta, aconseja que en las liberaciones iniciales a pequeña escala se busque un cierto nivel de aislamiento (OMS, 2021b, sección 1.5.1).

La recopilación de datos pertinentes para IGM autosostenidos y de umbral bajo (independientes) en pruebas de liberación abierta puede constituir un desafío debido a su naturaleza sin restricciones espaciales ni temporales y a la imposibilidad de ser recuperados. Dado que los IGM autosostenidos están diseñados para un control generalizado y prolongado, restringir su propagación espacial y/o temporal no sería necesariamente acorde al resultado previsto de su liberación intencional. Por lo tanto, la utilidad de las pruebas sobre el terreno previas de una cepa autolimitada relacionada puede considerarse un paso intermedio para reducir las incertidumbres en la evaluación del riesgo (por ejemplo, Benedict y Robinson, 2003; James et al., 2018). Los sistemas de IGM autolimitados pueden permitir la propagación localizada y temporalmente restringida de la modificación genética de interés, a semejanza de otros enfoques autolimitados para el control de vectores de enfermedades/plagas.

4.2.4. Pruebas por niveles

Las pruebas por niveles comienzan probando hipótesis de riesgo conservadoras (donde la probabilidad de detectar posibles peligros es alta) y solo pasan a pruebas más realistas si se superan los valores de activación (Romeis et al., 2008; Sanvido et al., 2012). Según el enfoque por niveles, la información recopilada en los niveles inferiores orienta el alcance y la naturaleza de cualquier experimentación realizada en los niveles superiores: los peligros se evalúan dentro de diferentes niveles que progresan desde las condiciones del peor escenario de exposición, enmarcadas en entornos de laboratorio altamente controlados, hasta escenarios más realistas en condiciones de semicampo o de campo. La progresión hacia experimentos a mayor escala en niveles superiores tiene como objetivo proporcionar estimaciones cada vez más refinadas de la exposición. Dentro de cada nivel, se recopila toda la información pertinente para determinar si existen pruebas suficientes para concluir la evaluación del riesgo en ese nivel. La conclusión solo puede extraerse si se ha definido cualquier incertidumbre

residual; de lo contrario, se llevan a cabo investigaciones adicionales para generar más información en uno o varios niveles superiores. En caso de que se detecten posibles peligros en las pruebas de nivel inicial o si persisten incertidumbres inaceptables en relación con posibles peligros, se requiere información adicional para confirmar si el efecto observado podría seguir detectándose con tasas y vías de exposición más realistas (Devos et al., 2019).

4.2.5. Límites de alerta

Para lograr un avance integral y coherente de un nivel a otro es necesario definir límites de alerta que determinen la realización de estudios adicionales (si la evaluación inicial indica la posibilidad de que se produzcan daños) o la decisión de suspender las pruebas (Raybould, 2011). Los límites de alerta pueden establecerse de forma conservadora y categórica (más, menos, no más de, no menos de, etc.) al comienzo de la evaluación del riesgo. Solo se fijan con precisión (cuantitativamente) si una evaluación conservadora indica la posibilidad de daño. Los límites de alerta están directamente relacionados con el hecho de que los estudios se realicen en un laboratorio o sobre el terreno. Para los estudios de laboratorio, los límites de alerta son valores de activación conservadores (es decir, valores bajos) que si se superan indican un daño potencial y la necesidad de realizar evaluaciones de la exposición y determinar los efectos a escala de campo (Raybould, 2011). En el caso de los estudios sobre el terreno, el límite inferior suele estar definido por un efecto umbral, es decir, el efecto más bajo que puede causar daños ambientales (Perry et al., 2009). Conocer de antemano la magnitud del efecto que se va a determinar es crucial porque esta información permitirá evaluar la capacidad del estudio para detectar daños. Los límites de alerta se estiman a partir de la bibliografía, los modelos y los conocimientos existentes (Perry et al., 2009; Dolezel et al., 2017, 2018).

4.2.6. Ponderación de las pruebas

El enfoque de ponderación de las pruebas puede definirse como un proceso en el cual la información se integra para determinar el apoyo relativo a las posibles respuestas a una pregunta (EFSA, 2017). Más concretamente, significa utilizar una combinación de información procedente de varias fuentes independientes con el fin de obtener pruebas suficientes para satisfacer un requisito de información. Este enfoque es útil cuando: 1) la información de una prueba por sí sola no es suficiente para satisfacer un requisito de información; y 2) estudios individuales que utilizan metodologías similares proporcionan conclusiones diferentes o contradictorias. La ponderación de las pruebas disponibles depende de factores como la calidad de los datos, la coherencia de los resultados, la incertidumbre y variabilidad epistémica, la naturaleza y gravedad de los efectos y la pertinencia de la información. El enfoque de ponderación de las pruebas requiere el uso del pensamiento científico y, por lo tanto, es esencial proporcionar documentación adecuada y confiable.

4.2.7. Incertidumbres

La incertidumbre es un elemento inherente al análisis científico y a la evaluación del riesgo, y es especialmente importante en la evaluación del riesgo relacionado con tecnologías, como las aplicaciones de OVM-IGM. La liberación intencional propuesta de OVM-IGM puede plantear cuestiones de incertidumbre e imprevisibilidad, incluidas aquellas relativas a sus posibles efectos no previstos en la diversidad biológica. En consecuencia, la cautela y la evaluación de la incertidumbre son imprescindibles para una evaluación eficaz del riesgo de los OVM-IGM (Devos et al., 2021b; Connolly et al., 2022; Rabitz et al., 2022).

La incertidumbre en la evaluación del riesgo surge del lenguaje, los datos de entrada, los modelos y los parámetros de la evaluación. También puede surgir en el contexto del problema y en los valores,

intenciones y comportamiento de los seres humanos. Los evaluadores del riesgo pueden enfrentar tres tipos de incertidumbre:

- a) Incertidumbre lingüística: la incertidumbre creada por un lenguaje que es impreciso deliberada o inadvertidamente;
- b) Incertidumbre epistémica: la incertidumbre creada por el conocimiento imperfecto de algo que en principio es conocible y, por tanto, se puede reducir con investigación y observación adicionales;
- c) Variabilidad: la incertidumbre causada por la aleatoriedad que suele asociarse a la diversidad o heterogeneidad inherente a una población a través del espacio y del tiempo.

Cada incertidumbre identificada debe clasificarse en función de su *naturaleza*, a saber: 1) falta de información o conocimientos incompletos; y/o 2) variabilidad biológica o experimental. La incertidumbre derivada de la falta de información o de conocimientos incompletos incluye, por ejemplo, una comprensión incompleta de los efectos no previstos, los impactos ecológicos a largo plazo, la posibilidad de que el IGM evolucione y desarrolle resistencia a las medidas de control o un conocimiento limitado de la persistencia del IGM en las poblaciones naturales (Frieß et al., 2019; Cisnetto et al., 2020; Kuzma, 2019; Frieß et al., 2023). Por último, las incertidumbres derivadas de la variabilidad biológica o experimental pueden abarcar variaciones en la eficiencia y la estabilidad del IGM, así como discrepancias en las respuestas ecológicas o intergeneracionales (Then et al., 2020b; Rabitz, 2022).

Las diversas formas de incertidumbre deben considerarse y describirse para cada riesgo identificado y en el marco de la estimación del riesgo general. Además, cuando se informa sobre los resultados de una evaluación del riesgo, es importante describir, cuantitativa o cualitativamente, aquellas incertidumbres que puedan tener un impacto en el riesgo general, así como en las conclusiones y recomendaciones de la evaluación del riesgo de manera pertinente para la toma de decisiones.

Las incertidumbres que se originan en la falta de información pueden reducirse o eliminarse con más o mejores datos obtenidos por medio de pruebas adicionales, o solicitando información adicional a los desarrolladores del OVM-IGM. Sin embargo, en aquellos casos donde el conocimiento está incompleto o la variabilidad es inherente, el aporte de información adicional no necesariamente reducirá la incertidumbre. Una mayor cantidad de información no contribuirá necesariamente a una mejor comprensión de los posibles efectos adversos.

En aquellos casos donde la incertidumbre no pueda subsanarse con más información, podrán emplearse medidas adecuadas de gestión del riesgo y de vigilancia ambiental posterior a la comercialización del OVM-IGM en el posible medio receptor, tal como se indica en el párrafo 8 e) y f) del anexo III del Protocolo. Además, las incertidumbres asociadas a efectos adversos específicos pueden impedir la estimación del riesgo general y por tanto complicar la recomendación final sobre la aceptabilidad del riesgo.

La consideración y comunicación de la incertidumbre pueden mejorar la comprensión de los resultados de la evaluación del riesgo, reforzar la validez científica de la evaluación y aportar transparencia al proceso de toma de decisiones. Entre las consideraciones pertinentes se incluyen la fuente y la naturaleza de las incertidumbres, centrándose en aquellas que pueden afectar significativamente las conclusiones de la evaluación del riesgo.

Véase información adicional en el anexo II.

5. Recomendación de aceptabilidad del riesgo y determinación de estrategias de gestión del riesgo

Tras la caracterización del riesgo, los evaluadores del riesgo preparan un informe que resume el proceso de evaluación del riesgo, los riesgos individuales identificados y las incertidumbres relacionadas, así como el riesgo general estimado. Además, formulan una o varias recomendaciones sobre si los riesgos son aceptables o gestionables y, de ser necesario, identifican las opciones de gestión del riesgo que podrían implementarse para gestionar los riesgos asociados al OVM-IGM. Esta recomendación se basa en el riesgo general identificado en el contexto de los criterios científicos para los riesgos identificados en la formulación del problema de la evaluación del riesgo, teniendo en cuenta las metas de protección establecidas, los puntos finales de evaluación y los umbrales de riesgo, así como la incertidumbre restante tras la posible gestión de los riesgos.

Al formular una recomendación sobre el riesgo general de un OVM-IGM, es importante incluir, cuando sea necesario, la identificación de estrategias para gestionar estos riesgos e información sobre la incertidumbre con respecto al nivel de riesgo. Estas medidas se adoptarán con el alcance necesario. La necesidad, viabilidad y eficacia de las opciones de gestión, que incluyen la capacidad para ponerlas en práctica, se considerarán caso por caso. Si se identifican tales medidas, quizás sea necesario revisar las etapas anteriores de la evaluación del riesgo para evaluar cómo la aplicación de las medidas de gestión del riesgo propuestas cambiaría el resultado de las etapas, incluida la capacidad de llevarlas a cabo.

Además, si bien el evaluador del riesgo elabora una recomendación sobre si los riesgos son aceptables o gestionables, la decisión final de aprobar o no la liberación del OVM-IGM es una prerrogativa de los responsables de la toma de decisiones (véase también la sección 7).

6. Vigilancia

La incertidumbre, en sus diversas formas, es una consideración importante en la evaluación del riesgo de las biotecnologías modernas, tales como las aplicaciones de OVM-IGM. De conformidad con el párrafo 8 f) del anexo III del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, “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”. Además, el artículo 16 del Protocolo y, en particular, los párrafos 2 (que trata de la gestión del riesgo) y 4 (que trata de los requisitos de observación) son pertinentes para la implementación de la gestión del riesgo. Asimismo, el artículo 7 (Identificación y seguimiento) del Convenio sobre la Diversidad Biológica establece que las Partes, en la medida de lo posible y según proceda, deberán

Mosquitos:

Estrategias de gestión del riesgo

Cuando se haya detectado un riesgo que justifique una respuesta mediante la mitigación del MVM-IGM, los evaluadores del riesgo podrán considerar la recomendación de estrategias como la vigilancia del MVM-IGM para garantizar que la tecnología esté funcionando según lo previsto e identificar efectos adversos no previstos. La viabilidad de cualquier estrategia para detener liberaciones adicionales o destruir los MVM-IGM que se hayan liberado, así como los métodos de mitigación en caso de que se produzca un efecto adverso no previsto, deben considerarse antes de llevar a cabo cualquier liberación no contenida.

Asimismo, se podrá considerar la planificación de medidas de mitigación (como un conjunto alternativo de medidas de control que podrían emplearse) y la integración de otros métodos de control de población. La vigilancia durante y después de la liberación del MVM-IGM en el medio ambiente también puede contemplarse para estimar si la mitigación reduce los riesgos identificados (véase la sección 6).

Además de la vigilancia, la gestión del riesgo podría tener que considerar la retirada o supresión del impulsor. La cuestión de las contramedidas ha sido tratada por Rode et al. (2020).

realizar un seguimiento de los componentes de la diversidad biológica que sean importantes para su conservación y utilización sostenible, e identificarán los procesos y categorías de actividades que tengan, o sea probable que tengan, efectos perjudiciales importantes, y procederán al seguimiento de esos efectos mediante muestreo y otras técnicas.

Las incertidumbres restantes en la evaluación del riesgo a causa de cambios evolutivos a largo plazo, sus posibles consecuencias en el organismo objetivo, incluidos los de diferentes antecedentes genéticos, y la predicción de efectos no previstos en las poblaciones silvestres podrían abordarse mediante la vigilancia.

La vigilancia de OVM se refiere a la observación sistemática, recopilación de datos y análisis de datos durante y después de la liberación intencional de un OVM en el medio ambiente y de conformidad con los objetivos del Protocolo. Cabe señalar que los esfuerzos de vigilancia deben exigirse en la medida necesaria para prevenir efectos adversos. Además, cuando exista incertidumbre acerca del nivel de riesgo, podrá abordarse mediante una vigilancia adecuada del OVM-IGM en el medio receptor.

La vigilancia puede clasificarse en vigilancia de casos específicos y vigilancia general. La vigilancia de casos específicos se basa en hipótesis y debe centrarse en los puntos finales de la evaluación y metas de protección identificadas en las conclusiones de la evaluación del riesgo como en situación de riesgo, o cuando se hayan identificado niveles de incertidumbre sin resolver en relación con los posibles riesgos asociados al OVM-IGM. Mientras que la vigilancia de casos específicos puede realizarse para abordar la incertidumbre en el nivel de riesgo de los efectos previstos en la evaluación del riesgo, la vigilancia general se utiliza para tener en cuenta los efectos, especialmente los riesgos residuales o no resueltos o no previstos, y suele constituir la base del plan de vigilancia. La vigilancia general se lleva a cabo sin ninguna hipótesis preconcebida para detectar efectos no previstos en la evaluación del riesgo. En caso de que se observen tales efectos, se estudiarán con más detalle para determinar si el efecto es adverso y si está asociado al despliegue de un OVM-IGM.

En determinadas situaciones, pueden utilizarse modelos estadísticos o basados en procesos para simular los resultados con un diseño de muestreo propuesto y de este modo calcular su potencia estadística (Arnold et al., 2011). En este sentido, se pueden considerar desencadenantes claros para las respuestas de gestión, basados en modelos, para determinados resultados/eventos de vigilancia.

Pueden implementarse medidas de vigilancia para rastrear e identificar cualquier efecto adverso directo o indirecto, inmediato, retardado o imprevisto sobre el medio ambiente, teniendo en cuenta la salud humana, de los OVM como productos o componentes de productos tras su liberación intencional en el medio ambiente. Además, esto también puede incluir posibles efectos adversos sobre la salud vegetal y animal. En este sentido, los datos de vigilancia pueden retroalimentar el proceso de evaluación del riesgo.

La vigilancia ambiental puede ser un medio para:

- a) Abordar/reducir incertidumbres;
- b) Confirmar los supuestos establecidos durante la evaluación del riesgo, incluidas la eficacia y la seguridad para la salud humana, animal y vegetal y para el medio ambiente;
- c) Validar las conclusiones de la evaluación en un nivel de aplicación más amplia, tanto espacial como temporal;
- d) Determinar la relación causal entre un cambio ambiental observado y el uso específico de un OVM-IGM;

- e) Evaluar si las estrategias de gestión del riesgo son eficaces y se están implementando de manera efectiva;
- f) Detectar efectos no previstos en la evaluación del riesgo, tales como efectos adversos acumulativos y a largo plazo; y
- g) Establecer una relación causal entre los OVM-IGM y los efectos adversos observados.

Además, puede considerarse que la vigilancia también sirve como sistema de alerta temprana que podría conducir a la activación de medidas adicionales de gestión del riesgo. Por lo tanto, los resultados de la vigilancia aportan información para la adopción de decisiones sobre la continuación de las pruebas y la implementación del OVM-IGM, y sobre su uso y gestión en curso.

6.1. Consideraciones para la vigilancia

Las autoridades nacionales competentes elaboran un plan de vigilancia basándose en las leyes, reglamentos y políticas nacionales de bioseguridad pertinentes y en las recomendaciones derivadas de la evaluación del riesgo, o bien lo elabora el desarrollador/solicitante y es evaluado y acordado por las autoridades nacionales. Este plan debe ser pertinente para las incertidumbres identificadas en la evaluación del riesgo y el nivel de riesgo que representa el OVM-IGM específico. El plan debe estar relacionado con el contexto y el alcance de la evaluación del riesgo y puede utilizar datos y actividades de vigilancia relacionados, incluso de otros países o zonas, según proceda.

Mosquitos:

Consideraciones para la vigilancia

Existe una amplia experiencia en la liberación de insectos para el control genético y biológico de vectores de enfermedades y plagas, incluida su vigilancia. Puede ser aconsejable/apropiado aprovechar la experiencia de las estrategias actuales de control de insectos vectores de enfermedades y plagas que implican la liberación de insectos, buscar precedentes para situaciones más o menos similares y utilizar esta experiencia para aportar información a la vigilancia de los MMG-IGM. No obstante, es preciso actuar con cautela, ya que los sistemas comparados difieren en varios aspectos.

6.1.1. Qué vigilar

Los indicadores (por ejemplo, especies, suelo, agua, persistencia no prevista) y los parámetros (componentes de un indicador dado, como la densidad de especies) deben ser capaces de señalar de forma fiable un cambio lo más próximo posible al efecto adverso que se esté produciendo. La priorización de parámetros puede estar relacionada con la facilidad de muestreo y recolección del material necesario, así como con la determinación del parámetro. Debe tenerse en cuenta la interrelación del indicador con una vía de daño, es decir, el indicador debe señalar un efecto adverso pertinente para una o más etapas dentro de una vía causal considerada en la evaluación del riesgo y, por tanto, vincularse a los puntos finales de la evaluación y a las metas de protección. Los datos de referencia previos a la exposición y los puntos de referencia pueden estar disponibles o recopilarse para los indicadores y parámetros elegidos.

Otras consideraciones pueden incluir el tiempo para desarrollar la señal, la variabilidad temporal y espacial de los indicadores (por ejemplo, la estacionalidad de la aparición), la sensibilidad de la señal (es decir, la relación señal-ruido adecuada para la verificación y determinación tempranas y efectivas del efecto adverso), el rendimiento, el costo y el impacto de los cambios naturales y antropógenos en el medio ambiente. Dependiendo de la estrategia para el IGM, puede ser necesario evaluar la estabilidad genética y fenotípica a través de múltiples generaciones en condiciones confinadas como parte de la evaluación del riesgo, así como sobre el terreno como parte de la vigilancia.

Podrían considerarse métodos donde los datos de vigilancia existentes recogidos para otros fines, como la gestión integrada de vectores, o la gestión de ecosistemas o de fauna silvestre, se analicen en busca de fuentes de determinación de señales.

En particular para las vías de daño relativas a la salud humana, el desarrollo de resistencia al mecanismo impulsor y la resistencia de patógenos podrían tenerse en cuenta en el plan de vigilancia, según proceda.

6.1.2. Cómo vigilar

Los métodos dependen de los indicadores específicos de cada caso y los parámetros elegidos (véase la sección anterior sobre “qué vigilar”), así como su variabilidad, especificidad, sensibilidad y capacidad inherente para señalar cambios que den lugar a un efecto adverso, y son directamente aplicables a ellos. La metodología de vigilancia debe describir información suficiente sobre el muestreo, la recolección y el análisis de las muestras, así como los datos resultantes de la aplicación del método. Los datos de vigilancia pueden obtenerse de diversas fuentes, como encuestas, cuestionarios, observaciones sobre el terreno, vigilancia en curso/existente por otros motivos, tales como salud pública, especies invasoras, control biológico, vigilancia de enfermedades, gestión integrada de vectores, resistencia a los plaguicidas, etc. La metodología de recopilación y análisis podría diferir según se trate de áreas situadas fuera de la zona de propagación y dispersión prevista o dentro del medio de liberación previsto. Además, la metodología de vigilancia también debería tener en cuenta la identificación y detección eficaces de OVM-IGM en el posible medio receptor.

Las consideraciones podrían incluir:

- a) La naturaleza del efecto que se mide (por ejemplo, agudo/corto plazo, crónico/largo plazo, inmediato o retardado, directo o indirecto);
- b) El rango o la amplitud del cambio necesario para señalar un efecto adverso;
- c) Metodología analítica (por ejemplo, métodos moleculares, métodos de captura / muestreo / recolección, métodos adaptativos);
- d) Metodología estadística (por ejemplo, tamaño de la muestra, potencia, etc.);
- e) Ponderación de las pruebas del tipo de datos;
- f) Reproducibilidad y normalización de los estudios, cuestionarios y métodos;
- g) Facilidad de uso en diversos entornos y/o países (incluidas consideraciones sobre recursos como capacidad, formación del personal, equipamiento, logística, disponibilidad y transporte de muestras y reactivos);
- h) Potencial de escala y uso de métodos de alto rendimiento;
- i) Costo y tiempo de ejecución de las actividades de vigilancia, incluida la identificación de quién cubrirá los costos;
- j) Potencial de mejora del método, capacidad de incluir nuevas técnicas o métodos a través del tiempo;
- k) Capacidad de retroalimentación en tiempo real a los modelos, futuras evaluaciones del riesgo y/o toma de decisiones para detener la vigilancia o alterar el plan de vigilancia; y
- l) Valores de referencia previos a la exposición que sirvan de base para la vigilancia.

6.1.3. Dónde vigilar

Los puntos de vigilancia deben elegirse en función del caso específico y los indicadores y parámetros que son objeto de muestreo y medición, así como de las características específicas del medio receptor previsto y las prácticas vigentes de uso y gestión de la tierra. Los puntos iniciales deben reunir las condiciones necesarias para que los indicadores puedan estar expuestos o verse afectados por la

presencia del OVM-IGM y sean pertinentes para la vía de daño. La ubicación, tamaño, densidad/distribución y plazos de los puntos de vigilancia deberán determinarse antes de la liberación en base a la biología y ciclo de vida del OVM-IGM, su posible propagación, dispersión y establecimiento; el posible medio receptor incluyendo la geografía, el uso de la tierra y el tamaño, densidad y distribución de la población silvestre local; la estacionalidad (migración, impacto de la lluvia o temperatura), etc.

En los casos en que se utilicen especies como indicadores, deberán tenerse en cuenta su biología, ciclo de vida, abundancia, estacionalidad e interacciones con otras características del ecosistema, incluidos los OVM-IGM y otros organismos. Además, puede ser necesario realizar una vigilancia específica de los efectos ambientales en zonas representativas donde se libere intencionalmente el OVM-IGM. La escala espacial y temporal de la vigilancia específica deberá adaptarse en función de la distribución espacial y temporal del OVM-IGM en el medio ambiente.

Deberán tenerse en cuenta las zonas protegidas, las zonas críticas para la biodiversidad, las reservas de vida silvestre, los centros de origen genético y el acceso y la disponibilidad durante toda la vigilancia, es decir, a través de las distintas épocas del año y durante todos los años que sean necesarios (a largo plazo).

Entre otras consideraciones, cabe mencionar la posibilidad de que se produzcan cambios en las prácticas de gestión o uso de la tierra y su impacto en el indicador/parámetro durante el período de vigilancia, la potencia estadística basada en la cantidad y densidad de los lugares de medición, las fuentes de datos de referencia o los lugares de control/referencia comparados con los lugares de tratamiento, y el impacto de los enfoques de modelización en la elección, densidad y duración con respecto a los lugares.

6.1.4. Duración de la vigilancia

La duración de la vigilancia estaría relacionada con factores como la frecuencia, la cantidad y la periodicidad de las observaciones o mediciones necesarias para encontrar de forma fiable el cambio en un parámetro (tiempo hasta la observación de la señal), el tipo de cambios que se pretende medir (por ejemplo, a corto o largo plazo, de aparición inmediata o tardía; es decir, el tiempo hasta la generación de la señal), el ciclo de vida, el tiempo de generación y la biología del OVM-IGM, así como del indicador (de una especie), la duración de la liberación y el efecto de la liberación en el medio ambiente a través del tiempo. La duración debe ser suficiente para proporcionar datos que apoyen la toma de decisiones (es decir, proporcionar datos para evaluar más a fondo la incertidumbre identificada y el nivel de riesgo). La escala temporal prevista del efecto del OVM-IGM es un parámetro adicional que debe tenerse en cuenta. Las condiciones para detener, extender o alterar el plan de vigilancia, incluida la duración, deben describirse *a priori*.

6.1.5. Cómo informar sobre los datos y resultados

Es preciso informar sobre los datos y resultados de la vigilancia con la frecuencia acordada, a las partes acordadas y en el formato adecuado que se describe en un plan de vigilancia. En general, los objetivos de la presentación de informes incluyen la comunicación de posibles efectos adversos, la verificación de observaciones y conclusiones previas, la reafirmación de la seguridad y eficacia del producto, la resolución de cualquier incertidumbre restante en las vías de daño, el suministro de datos para la reevaluación de modelos o evaluaciones del riesgo, la resolución de cualquier necesidad de cambiar, extender o detener los procedimientos existentes de mitigación del riesgo, y el apoyo a la toma de decisiones en cualquiera de estas áreas, incluida la necesidad de medidas de emergencia.

Los requisitos relativos a la presentación de informes son descritos por las autoridades nacionales competentes en base a la legislación aplicable y deben indicar la frecuencia y el formato de la información que debe comunicarse, así como las medidas de mitigación utilizadas.

Los resultados y los datos pueden compartirse con otros interesados en formatos apropiados para los destinatarios con fines de transparencia. La confidencialidad de los datos y la información debe ajustarse a las leyes y acuerdos nacionales e internacionales.

Mosquitos:

Orientación específica para la vigilancia de liberaciones de mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados

La vigilancia de los MVM-IGM comienza antes de la liberación y continúa durante y después de la misma. Esta vigilancia debe considerarse en múltiples niveles: en relación a la presencia de los MVM-IGM liberados y el constructo transgénico en la población local de la especie de mosquito objetivo; y en relación a los efectos ambientales, teniendo en cuenta la salud humana, en lo que respecta a los puntos finales de evaluación y las metas de protección y las vías de daño identificadas en la evaluación del riesgo. Es posible que se necesite algún tipo de vigilancia independientemente de la especie de mosquito y de la modificación genética empleada; sin embargo, el mecanismo subyacente al IGM y las modificaciones genéticas específicas utilizadas para implementar ese mecanismo pueden requerir tipos adicionales de vigilancia. El plan de vigilancia debe tener en cuenta estas necesidades de información tanto genéricas como específicas (Rasic et al., 2022).

Una descripción clara de la vigilancia específica es aún más importante para los MVM-IGM que para los que no son MVM-IGM, ya que los posibles efectos adversos de las liberaciones intencionales pueden no estar limitados espacial o temporalmente y cualquier cambio en el constructo transgénico puede requerir una rápida intervención de gestión. Las escalas espaciales y temporales serán más amplias en la mayoría de las aplicaciones de MVM-IGM que en las aplicaciones que no son de MVM-IGM, y la reversibilidad puede depender de la naturaleza del IGM. El impacto a gran escala y a largo plazo es especialmente importante en el caso de los IGM autosostenidos, ya que aumentan las escalas temporales y espaciales. Por consiguiente, los IGM requerirán una vigilancia dinámica y espacialmente explícita, que rastree la propagación y la persistencia en el espacio y el tiempo, incluso en áreas fuera del alcance previsto de la liberación y, posiblemente, traspasando los límites jurisdiccionales.

Liberación y vigilancia posterior a la liberación

Durante la liberación de MVM-IGM, la vigilancia o la inspección deberán garantizar el cumplimiento de las condiciones de liberación establecidas en la autorización. La vigilancia también proporcionará datos sobre la eficacia del sistema IGM, así como sobre las vías de daño identificadas en la evaluación del riesgo y cualquier otro requisito determinado por las autoridades reguladoras para la liberación. Los datos posteriores a la liberación también pueden utilizarse en la generación de datos de referencia para la vigilancia posterior a la liberación.

La vigilancia de las poblaciones de mosquitos y el cambio fenotípico previsto dentro de la zona designada de liberación y dispersión respaldará la indicación principal de que el producto (por ejemplo, el MVM-IGM) se ha establecido dentro de la zona de liberación y el tamaño de la población autóctona de mosquitos vectores objetivo está disminuyendo (para aplicaciones de supresión de la población), o que el constructo se está propagando en la población objetivo (para aplicaciones de modificación de la población). La vigilancia de MVM-IGM fuera de la zona de liberación designada podría identificar el rango de dispersión (temporal y espacial) de los MVM-IGM. Estos datos podrían servir de orientación para posibles medidas de mitigación, así como para validar y actualizar los modelos utilizados en la evaluación del riesgo.

Una vez finalizada la liberación o liberaciones previstas de los MVM-IGM, se espera que el plan de vigilancia incluya datos que respalden la información sobre propagación y dispersión que figura en la evaluación del riesgo, así como la seguridad y eficacia del producto en función de su uso previsto (incluyendo fallos del producto tales como pérdida del impulsor, desacoplamiento del elemento impulsor o fallo del efector). Además, proporcionará datos sobre cualquier inquietud pendiente relacionada con el riesgo que hayan señalado las autoridades competentes en el plan de vigilancia inicial. Los resultados de la vigilancia inicial posterior a la liberación deben evaluarse para determinar la frecuencia y duración de cualquier vigilancia adicional y el período de presentación de informes en caso de que se amplíe, y si el plan de vigilancia y mitigación del riesgo debe actualizarse.

7. Cuestiones relacionadas

7.1. Evaluación del riesgo y valoración de los beneficios como componentes del proceso de toma de decisiones

Un elemento crítico en la conclusión de la evaluación del riesgo es una recomendación sobre si los riesgos, incluidas las estrategias para gestionarlos, son aceptables o gestionables, como se indica en el párrafo 8 e) del anexo III del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología. Los párrafos 3 a 6 proporcionan principios generales de evaluación del riesgo, pero no se incluyen orientaciones específicas sobre cómo decidir si el riesgo es aceptable y evaluar los posibles beneficios.

Una adecuada evaluación del riesgo y análisis de los beneficios también deberían tener en cuenta los posibles beneficios y los posibles riesgos asociados a otras alternativas existentes para controlar los mosquitos vectores que se basan en el uso de insecticidas y la eliminación de los criaderos de larvas de mosquitos. Al considerar el potencial de las nuevas tecnologías, es necesario evaluar sus posibles riesgos y beneficios en el contexto de la situación actual. Por lo tanto, a la hora de probar nuevas estrategias, éstas deben ponderarse en relación con los riesgos para la salud humana y el medio ambiente derivados del mantenimiento del *statu quo*, que incluye tanto la exposición continuada a enfermedades como a insecticidas. Esto incluye las prácticas y hábitos actuales de los usuarios, como el uso de plaguicidas y la gestión integrada de plagas, así como otros que pueden no afectar directamente el tamaño de la población del organismo objetivo. Estas medidas incluyen campañas de vacunación, distribución de mosquiteros tratados con insecticida, campañas de información sobre las aguas estancadas como criaderos de mosquitos y el uso de repelentes, entre otras.

7.2. Consideración de los beneficios para la salud humana

De acuerdo con el marco de orientación para la evaluación de mosquitos genéticamente modificados publicado por la OMS (2021b), un nuevo producto debe evaluarse en el proceso de revisión reglamentaria teniendo en cuenta tanto los beneficios como los riesgos (véase también el anexo III). El mayor beneficio potencial de un mosquito genéticamente modificado (MGM)/mosquito vivo modificado (MVM) sería una mejora de la salud humana. En este sentido, los datos de eficacia serán una parte integral de la toma de decisiones con respecto a los beneficios a fin de garantizar reducciones mensurables en la incidencia o prevalencia de infecciones o enfermedades en comparación con el control convencional.

Los responsables de la adopción de decisiones pueden considerar que también deben tenerse en cuenta otros factores contextuales, como la gravedad del problema sanitario que se aborda con la nueva tecnología y la disponibilidad y eficacia de métodos o medidas alternativos de control de enfermedades. Algunos de estos factores se analizan en detalle en el marco de orientación de la OMS de 2021 para la evaluación de mosquitos genéticamente modificados.

Según la OMS, el riesgo de las nuevas tecnologías, como los MGM, puede considerarse en el contexto de las alternativas pertinentes, como el riesgo de no actuar o el riesgo de los métodos de control convencionales. “Causa más daño” que la práctica actual se ha propuesto como un punto de referencia razonable para la toma de decisiones sobre los sistemas de control de vectores basados en MGM. Además, otras consideraciones pueden incluir la realización de un “análisis de eficacia en función de los costos”, que expresa el beneficio como una medición de un beneficio concreto para la salud.

La utilización de MGM en la lucha contra el paludismo y el dengue puede resultar beneficiosa, dada la carga que suponen para la salud pública. El número de muertes debidas al paludismo, especialmente en

el África subsahariana, pone de manifiesto que el uso de los enfoques actuales (pesticidas, mosquiteros tratados con insecticida, etc.) no han eliminado completamente esta carga. En 2022, el Informe mundial sobre el paludismo de la OMS señala que el número de casos confirmados de paludismo en África Occidental fue de 67,1 millones, con un total de 28 200 muertes, de las cuales 20 600 correspondieron a niños menores de cinco años. En 2023, la OMS registró más de 4,5 millones de casos de dengue y más de 4 000 muertes relacionadas con esta enfermedad.

7.3. Consideraciones socioeconómicas, culturales y éticas

Los organismos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados pueden conllevar inquietudes socioeconómicas, culturales, tradicionales, religiosas o éticas que pueden tenerse en cuenta en el proceso de adopción de decisiones. El párrafo 1 del artículo 26 del Protocolo de Cartagena aborda las consideraciones socioeconómicas y establece que “Las Partes, al adoptar una decisión sobre la importación con arreglo a las medidas nacionales que rigen la aplicación del presente Protocolo, podrán tener en cuenta, de forma compatible con sus obligaciones internacionales, las consideraciones socioeconómicas resultantes de los efectos de los organismos vivos modificados para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, especialmente en relación con el valor que la diversidad biológica tiene para las comunidades indígenas y locales”. Sobre este particular, las Partes pueden considerar sus propias medidas nacionales a la hora de identificar los posibles beneficios y los posibles efectos adversos de los OVM-IGM en la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, centrándose también en el valor de la diversidad biológica para los pueblos indígenas y las comunidades locales. La “Orientación para la evaluación de consideraciones socioeconómicas en el contexto del artículo 26 del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología” que se adoptó en el anexo 1 del documento [CBD/CP/MOP/9/10](#) proporciona orientación voluntaria para apoyar la adopción de decisiones. Estas cuestiones pueden ser económicas (por ej., efectos en los ingresos); sociales (por ej., efectos en la seguridad alimentaria); ecológicas (por ej., efectos en las funciones de los ecosistemas); culturales/tradicionales/religiosas/éticas (por ej., efectos en las prácticas de conservación e intercambio de semillas); y relacionadas con la salud humana (por ej., efectos en el estado nutricional).

Las Directrices voluntarias (Directrices Akwé: Kon) para la realización de evaluaciones sobre el impacto cultural, ambiental y social de proyectos de desarrollo que hayan de realizarse en lugares sagrados o en tierras o aguas ocupadas o utilizadas tradicionalmente por pueblos indígenas y comunidades locales, o que puedan afectar esos lugares, fueron adoptadas por las Partes en el Convenio en la decisión [VII/16](#) y proporcionan orientación útil. En particular, podrían considerarse los posibles efectos adversos de los OVM-IGM en la tierra, las aguas y los territorios, los lugares sagrados, las especies silvestres de fauna y flora, y en la relación de los pueblos indígenas y las comunidades locales con la Madre Naturaleza y la reciprocidad entre ellos. La evaluación de estas cuestiones podría basarse en los protocolos comunitarios bioculturales y las leyes consuetudinarias de los pueblos indígenas y las comunidades locales, que tienen en cuenta las identidades comunitarias, las historias, las territorialidades, los conocimientos tradicionales o indígenas, las prácticas, las innovaciones y las tecnologías tradicionales en función de las circunstancias nacionales de los pueblos indígenas y las comunidades locales. Los sistemas de conocimientos y valores de los pueblos indígenas y las comunidades locales son útiles a la hora de considerar el comportamiento de las especies pertinentes y su interacción con otras especies.

Los organismos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados pueden aumentar la dependencia con respecto a la tecnología, alterar los componentes biológicos y causar efectos adversos a largo plazo en la diversidad biológica, los valores culturales y éticos de los pueblos indígenas

y las comunidades locales, las situaciones socioeconómicas y la relación recíproca con la Madre Naturaleza. Antes de liberar OVM-IGM en el medio ambiente, debe evaluarse la posibilidad de conflictos con especies no objetivo, como especies silvestres valiosas para los pueblos indígenas y las comunidades locales.

7.4. Consentimiento libre, previo e informado de los pueblos indígenas y las comunidades locales

En la decisión [14/19](#), las Partes en el Convenio tomaron nota de las conclusiones del Grupo Especial de Expertos Técnicos sobre Biología Sintética “en cuanto a que, considerando las incertidumbres actuales con respecto a los impulsores genéticos modificados, puede que sea necesario obtener el consentimiento libre, previo y fundamentado de los pueblos indígenas y las comunidades locales al considerar la posible liberación de organismos que contienen impulsores genéticos modificados que pueden afectar sus conocimientos tradicionales, innovaciones y medios de vida y el uso de la tierra y el agua”. Por consiguiente, se recomienda enfáticamente obtener el consentimiento previo e informado, o sus equivalentes nacionales, de los pueblos indígenas y comunidades locales potencialmente afectados antes de considerar la introducción de OVM-IGM en el medio ambiente, por ejemplo, para liberaciones experimentales y con fines de investigación y desarrollo. Las orientaciones pertinentes para el desarrollo de mecanismos, legislación u otras iniciativas adecuadas para garantizar el “consentimiento previo e informado”, el “consentimiento libre, previo e informado” o la “aprobación y participación” de los pueblos indígenas y las comunidades locales para el acceso a sus conocimientos, innovaciones y prácticas, para la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de sus conocimientos, innovaciones y prácticas, y para denunciar e impedir la apropiación ilegal de los conocimientos tradicionales, han sido adoptadas como Directrices voluntarias Mo’otz Kuxtal por las Partes en el Convenio en la decisión [XIII/18](#).

Por lo tanto, es importante garantizar la participación plena y efectiva de los pueblos indígenas y las comunidades locales potencialmente afectados y garantizar que se obtenga el consentimiento libre, previo e informado cuando se considere la posible liberación de OVM-IGM de acuerdo con la legislación nacional y las obligaciones internacionales, según proceda.

7.5. Consideración de aspectos de concienciación, educación y participación del público (por ej., participación plena y efectiva de los pueblos indígenas y las comunidades locales) y acceso a la información y comunicación de riesgos

La concienciación, educación y participación del público, y el acceso a la información sobre la evaluación del riesgo de los OVM-IGM y sus posibles efectos o actividades adversas, incluida la comunicación relacionada con la seguridad de la biotecnología, son esenciales para garantizar la participación efectiva de los pueblos indígenas y las comunidades locales.

Los conocimientos, innovaciones y prácticas indígenas integrados con una ciencia accesible y comprensible para la comunicación efectiva, incluido el uso de lenguas locales e indígenas para la comunicación de riesgos, pueden ser útiles para los científicos y los responsables de la toma de decisiones en la regulación de los OVM-IGM. Además, cabe añadir que la comunicación debe realizarse de una manera transparente que evite crear una brecha de comunicación entre, por ejemplo, los científicos y el público (el concepto de modelo del déficit).

Son elementos importantes la concienciación del público y el proceso participativo, incluida la participación plena y efectiva de los pueblos indígenas y las comunidades locales en el proceso de

evaluación del riesgo al tiempo que se garantiza la inclusión de sus sistemas de conocimientos y valores. También es importante considerar los medios adecuados para que los datos estén disponibles a fin de facilitar un análisis independiente de la evaluación del riesgo. El párrafo 1 a) del artículo 14 del Convenio establece que: “cada Parte contratante, en la medida de lo posible y según proceda, establecerá procedimientos apropiados por los que se exija la evaluación del impacto ambiental de sus proyectos propuestos que puedan tener efectos adversos importantes para la diversidad biológica con miras a evitar o reducir al mínimo esos efectos y, cuando proceda, permitirá la participación del público en esos procedimientos”. La concienciación, educación y participación del público se aborda en el artículo 23 del Protocolo.

7.6. Comparación de estrategias innovadoras y alternativas

El control de enfermedades humanas transmitidas por vectores, especies invasoras y plagas (agrícolas) exige el desarrollo de una amplia variedad de estrategias complementarias, actualmente en uso o en fase de desarrollo. Estas estrategias pueden servir de base para la evaluación del riesgo, el análisis de beneficios, el análisis de riesgos en función de los beneficios y la toma de decisiones en materia de OVM-IGM. Dichas comparaciones deberán reflejar todas las prácticas y hábitos alternativos existentes (véase la sección 7.1).

Además de las alternativas enumeradas anteriormente, la gobernanza ética de los impulsores genéticos también puede contemplar la variedad de modos alternativos de formular y enmarcar los problemas que aborda la tecnología de impulsores genéticos. Este encuadre alternativo de los problemas (por ejemplo, control de enfermedades, control de especies invasoras) fomentará el debate sobre una serie de enfoques alternativos. Además de presentar menos riesgos potenciales, estos enfoques alternativos podrían ser más factibles a corto plazo y más sensibles a las necesidades y recursos locales.

En las comparaciones también pueden tenerse en cuenta otras repercusiones a largo plazo para la salud humana, como la evolución no prevista de patógenos, la menor capacidad de controlar los organismos objetivo con métodos convencionales, el aumento de la transmisión de enfermedades humanas y animales, y la compatibilidad con otros métodos de control de vectores.

La comparación de estrategias innovadoras con intervenciones alternativas y las medidas actuales disponibles debe tener en cuenta las fuentes y la naturaleza de las incertidumbres relativas a los posibles riesgos y los posibles beneficios. Las fuentes y la naturaleza de la incertidumbre que no hayan podido abordarse en las primeras etapas de la evaluación del riesgo pueden describirse con respecto a la forma en que podrían afectar las conclusiones de la evaluación del riesgo.

En los casos de evaluación del riesgo donde se hayan identificado incertidumbres, éstas deberán comunicarse de manera transparente a los responsables de la toma de decisiones. En dichos casos, también puede ser útil brindar un análisis de opciones alternativas para ayudar a los encargados de tomar decisiones. El resultado de la evaluación del riesgo deberá valorarse con respecto a una amplia gama de comparadores para el proceso de toma de decisiones.

7.7. Movimientos transfronterizos

Si los MVM-IGM se liberaran sobre el terreno sin ningún tipo de aislamiento, cabría esperar que los MVM-IGM se propagaran a las poblaciones de mosquitos objetivo distales al lugar de liberación. La tasa de propagación de los MVM-IGM dependería de 1) la dispersión de la población de mosquitos objetivo, 2) la frecuencia umbral con la que el IGM debe establecerse en poblaciones distales de

mosquitos objetivo, 3) los costos biológicos del IGM incurridos en los MVM-IGM, 4) la capacidad reproductiva y 5) los lugares de liberación.

El aislamiento necesario de algunos MVM-IGM puede no ser posible debido a la dispersión causada por la migración a larga distancia por el viento (Huestis et al., 2019), o por enlaces de transporte asistidos por seres humanos a través de carreteras o del agua. Los impulsores genéticos pueden llegar a propagarse más allá de los lugares de liberación y establecerse fuera de las fronteras nacionales, lo que plantea cuestiones de movimientos transfronterizos y gobernanza internacional. Por lo tanto, se han sugerido enfoques regionales que facilitarían la supervisión regulatoria y la gobernanza multinacional/internacional (James et al., 2018; Rabitz, 2019; Kelsey et al., 2020).

7.8. Consideración de elementos de responsabilidad y compensación

En caso de producirse efectos adversos, los costos involucrados pueden incluir posibles medidas de respuesta que puedan adoptarse de conformidad con el Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación Suplementario al Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, según corresponda para algunas Partes. El Protocolo Suplementario se aplica a los daños resultantes de organismos vivos modificados cuyo origen fue un movimiento transfronterizo, así como a los daños dentro de los límites de las jurisdicciones nacionales. El daño se define como un efecto adverso en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica, tomando también en cuenta los riesgos para la salud humana, que pueda medirse o de cualquier otro modo observarse teniéndose en cuenta, donde estén disponibles, referencias científicamente establecidas reconocidas por una autoridad competente en las que se tengan en cuenta cualquier otra variación de origen antropogénico y cualquier variación natural, y sea significativo.

8. Bibliografía

- Adolfi, Adriana, et al. Efficient population modification gene-drive rescue system in the malaria mosquito *Anopheles stephensi*. *Nature communications*, vol. 11, No. 5553 (November 2020).
- Alcalay, Yehnoatan, et al. The potential for a released autosomal X-shredder becoming a driving-Y chromosome and invasively suppressing wild populations of malaria mosquitoes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, No. 752253 (December 2021).
- Alphey, Luke. Genetic Control of Mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, vol. 59 (January 2014), pp. 205-224.
- Alphey, Luke, S., et al. Standardizing the definition of gene drive. *PNAS*, vol. 117, No. 49 (November 2020), pp. 30864-30867.
- Anderson, Michelle A. E., et al. Closing the gap to effective gene drive in *Aedes aegypti* by exploiting germline regulatory elements. *Nature Communications*, vol. 14, No. 338 (January 2023).
- Armstrong, Philip M. y Theodore G. Andreadis. Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes and their role as bridge vectors. *Emerg Infect Dis.*, vol. 16, No. 12 (December 2010), pp. 1869-1874.
- Arnold, Benjamin F., et al. Simulation methods to estimate design power: An overview for applied research. *BMC Med Res Methodol*, vol. 11, No. 94 (June 2011).
- Augusiak, Jacqueline, et al. Merging validation and evaluation of ecological models to ‘evaluation’: A review of terminology and a practical approach. *Ecological Modelling*, vol. 280 (May 2014), pp. 117—128.
- Australian academy of science. Discussion paper synthetic gene drives in Australia: Implications of emerging technologies (May 2017).
- Backus, Gregory, A. y Jason A. Delborne. Threshold-dependent gene drives in the wild: Spread, controllability, and ecological uncertainty. *Bioscience*, vol. 69, No. 11 (November 2019), pp. 900-907.
- Bailey, S. F., D. A. Eliason y B. L. Hoffman. Flight and dispersal of the mosquito *Culex tarsalis* Coquillett in the Sacramento Valley of California. *Hilgardia*, vol. 37, No. 3 (December 1965).
- Bedford, Tim y Roger Cooke. *Probabilistic Risk Analysis foundation and methods*. Netherlands: Cambridge University Press, 2001.
- Beeckman, Delphine S. A. y Patrick Rüdelsheim. Biosafety and biosecurity in containment: A regulatory overview. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (June 2020).
- Beeton, Nicholas J., et al. Spatial modelling for population replacement of mosquito vectors at continental scale. *PLOS Computation Biology*, vol. 18, No. 6 (June 2022).
- Bellard, Celine, Phillip Cassey y Tim M. Blackburn. Alien species as a driver of recent extinctions. *Biology Letters*, vol. 12, No. 2 (February 2012).
- Benedict, Mark Q., et al. Guidance for evaluating the safety of experimental releases of mosquitoes, emphasizing mark-release-recapture techniques. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 18, No. 1 (January 2018), pp. 39 – 48.
- Benedict, Mark Q. y Alan S. Robinson. The first releases of transgenic mosquitoes: An argument for the sterile insect technique. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No (August 2003).

- Bolker, Benjamin B. *Ecological Models and Data in R*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2008.
- Braddick, Darren y Rina Fanny Ramarohetra. Chapter 21– Emergent challenges for CRISPR: biosafety, biosecurity, patenting, and regulatory issues. *In Genome engineering via CRISPR-Cas9 System*, Vijai Singh, Pawan K. Dhar, eds. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, 2020.
- Brossard, Dominique, et al. Promises and perils of gene drives: navigating the communication of complex, post-normal science. *PNAS*, vol. 116, No. 16 (January 2019). pp. 7692-7697.
- Buchman, Anna, et al. Engineered reciprocal chromosome translocations drive high threshold, reversible population replacement in *Drosophila*. *ACS publications*, vol. 7, No. 5 (April 2018a), pp. 1359-1370.
- Buchman, Anna, et al. Engineered reproductively isolated species drive reversible population replacement. *Nature Communications*, vol. 12, No. 3281 (June 2021).
- Buchman, Anna, et al. Synthetically engineered *Medea* gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS*, vol. 116, No. 18 (April 2018b), pp. 4724-4730.
- Burgman, M. A., D. B. Lindenmayer, J. Elith. Managing landscapes for conservation under uncertainty. *Ecological Society of America*, vol. 86, No. 8 (August 2005), pp. 2007-2017.
- Burt, Austin, et al. Gene drive to reduce malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Journal of responsible innovation*, vol. 5, No.1 (January 2018), pp. S66-S80.
- Burt, Austin. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings of the royal society B*, vol. 270, No. 1518 (May 2003).
- Cai, Tong, et al. Vector competence evaluation of mosquitoes for Tahyna virus PJ01 strain, a new Orthobunyavirus in China. *Front. Microbiol.*, vol. 14 (April 2023).
- Calder, Muffy, et al. Computational modelling for decision-making: Where, why, what, who and how. *The Royal Society Open Science*, vol. 5, No. 6 (June 2018).
- Calzolari, Mattia, et al. Arbovirus screening in mosquitoes in Emilia-Romagna (Italy, 2021) and Isolation of Tahyna Virus. *Microbiology Spectrum*, vol. 10, No. 5 (September 2022).
- Cancellieri, Samuele, et al. Human genetic diversity alters off-target outcomes of therapeutic gene editing. *Nature Genetics*, vol. 55 (2023), pp. 34-43.
- Carballar-Lejarazú, Rebeca, et al. Dual effector population modification gene-drive strains of the African malaria mosquitoes, *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*. *PNAS*, vol. 120, No. 29 (July 2023).
- _____. Next-generation gene drive for population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, vol. 117, No. 37 (September 2020), pp. 22805-22814.
- _____. Carballar-Lejarazú R. y Anthony A. James. Population modification of Anopheline species to control malaria transmission. *Pathog. Glob. Health*, vol. 111 (2017), pp. 424-435.
- Carey, Janet M. y Mark A. Burgman. Linguistic uncertainty in qualitative risk analysis and how to minimize it. *The New York academy of sciences*, vol. 1128, No. 1 (April 2008), pp. 13-17.
- Celone, Michael, et al. A systematic review and meta-analysis of the potential non-human animal reservoirs and arthropod vectors of the mayaro virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 15, No. 12 (December 2021).

Celone, Michael, et al. An ecological niche model to predict the geographic distribution of *haemagogus janthinomys*, Dyar, 1921 a yellow fever and mayaro virus vector, in South America. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 16, No. 7 (July 2022).

Champer, Jackson, et al. A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *PNAS*, vol. 117, No. 39 (September 2020a), pp. 24377-24383.

_____. A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. *Nature communications*, vol. 11, No. 1082 (February 2020b).

Champer, Jackson, et al. CRISPR gene drive efficiency and resistance rate is highly heritable with no common genetic loci of large effect. *Genetics*, vol. 212, No. 1 (May 2019a), pp. 333-341.

Champer, Jackson, et al. Design and analysis of CRISPR-based underdominance toxin-antidote gene drives. *Evolutionary applications*, vol. 14, No. 4 (December 2020c), pp. 1052-1069.

Champer, Jackson, et al. Molecular safeguarding of CRISPR gene drive experiments. *Elife*, vol. 8, No. 41439 (January 2019b).

Champer, Jackson, et al. Suppression gene drive in continuous space can result in unstable persistence of both drive and wild-type alleles. *Molecular Ecology*, vol. 30 (January 2021), pp. 10861101.

Champer, Jackson, Anna Buchman y Omar S. Akbari. Cheating evolution: Engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Review Genetics*, vol. 17 (February 2016), pp. 146-159.

Chen, Chun-Hong, et al. A Synthetic maternal-effect selfish genetic element drives population replacement in *drosophila*. *Science*, vol. 316, No. 5824 (April 2007), pp. 587-600.

Cisnetto, Valentina y James Barlow. The development of complex and controversial innovations. Genetically modified mosquitoes for malaria eradication. *Research Policy*, vol. 49, No. 103917 (April 2020).

Clark, James S. *Models for Ecological Data: An Introduction*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2007.

Clavero, Miguel y Emili Garcia-Berthou. Invasive species are a leading cause of animal extinctions. *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 20, No. 3 (March 2005).

Clements, A. N. *Biology of Mosquitoes: Development Nutrition and Reproduction*. Springer Netherlands, 1992.

Collins, C. M., et al. Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae s.l.*, on interacting predators and competitors in local ecosystems. *Medical and Veterinary Entomology*, vol. 33, No. 1 (2019), pp. 1-15.

Colpitts, Tonya, M., et al. West Nile Virus: Biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev*, vol. 25, No. 4 (October 2012), pp. 635-648.

Combs, Matthew, A., et al. Leveraging eco-evolutionary models for gene drive risk assessment. *Trends in Genetics*, vol. 39, No. 8 (August 2023), pp. 609-623.

Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies, *Avis en réponse à la saisine du 12 octobre 2015 concernant l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés dans le cadre de la lutte antivectorielle*, Advisory opinion, 31 May 2017.

- Connolly, John, B. *Defining Transformation Events for Gene Drive In Species Complexes*. Imperial College, London, 2023a.
- Connolly, John, B., et al. Gene drive in species complexes: Defining target organisms. *Trends Biotechnol*, vol. 41, No. 2 (February 2023b), pp. 154-164.
- Connolly, John, B., et al. Recommendations for environmental risk assessment of gene drive applications for malaria vector control. *Malaria journal*, vol. 152, No. 152 (May 2022).
- Connolly, John, B., et al. Systematic identification of plausible pathways to potential harm via problem formulation for investigational releases of a population suppression gene drive to control the human malaria vector *Anopheles gambiae* in West Africa. *Malaria Journal*, vol. 20, No. 170 (March 2021).
- Cornel, A., J., P. G. Jupp y N. K Blackburn. Environmental temperature on the vector competence of *Culex univittatus* (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *J Med Entomol*, vol. 30, No. 2 (March 1993), pp. 449-456.
- Cotter, Janet, Katharina Kawall y Christoph Then. *New Genetic Engineering Technologies*. Testbiotech, Munich, Germany, 2020.
- Council of Canadian academies, expert panel on regulating gene-edited organisms for pest control. “*Framing Challenges and Opportunities for Canada*”. Ottawa: Council of Canadian Academies, 2023.
- Courtier-Orgogozo, Virginie, et al. Evaluating the probability of CRISPR-based gene drive contaminating another species. *Evol Appl*, vol. 13, No. 8 (April 2018), pp. 1888-1905.
- Cox Jr., Louis Anthony (Tony). Confronting deep uncertainties in risk analysis. *Risk analysis*, vol. 32, No. 10 (October 2012), pp. 1607-1629.
- Critical Scientists Switzerland, Vereinigung Deutscher Wissenschaftler y European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility. *Gene drives: A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations*. May 2019. Disponible en <https://genedrives.ch/report>.
- Cullen, Alison, C. y H. Christopher Frey. *Probabilistic techniques in exposure assessment: a handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs*. Kluwer Boston incorporated, 1994.
- Curren, Emily, J., et al. St. Louis encephalitis virus disease in the United States, 2003-2017. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 99, No. 4 (October 2018), pp. 1074-1079.
- Dambacher, Jeffrey, M., Hiram W. Li y Philippe A. Rossignol. Qualitative predictions in model ecosystems. *Ecological modelling*, vol. 161 (March 2003), pp. 79-93.
- Da Silva, Ramon Wilk, et al. Influence of landscape composition and configuration on the richness and abundance of potential sylvatic yellow fever vectors in a remnant of Atlantic Forest in the city of São Paulo, Brazil. *Acta Tropica*, vol. 204 (April 2020).
- David, Aaron S., et al. Release of genetically engineered insects: A framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution*, vol. 3, No. 11 (October 2013), pp. 4000-4015.
- Deplazes-Zemp, Anna, et al. Gene drives: benefits, risks, and possible applications. *Swiss Academies Factsheet*, vol. 15, No. 4 (2020).

Deredec, Anne, et al. Requirements for effective malaria control with homing endonuclease genes. *PNAS*, vol. 108, No. 43 (October 2011).

Devos, Yann, et al. Gene Drive-Modified Organisms: Developing Practical Risk Assessment Guidance. *Trends Biotechnol*, vol. 39, No. 9 (September 2021a), pp. 853-956.

Devos, Yann, et al. Optimising environmental risk assessments: Accounting for ecosystem services helps to translate broad policy protection goals into specific operational ones for environmental risk assessments. *EMBO rep*, vol. 16, No. 9 (September 2015), pp. 1060-1063.

Devos, Yann, et al. Potential use of gene drive modified insects against disease vectors, agricultural pests and invasive species poses new challenges for risk assessment. *Critical reviews in Biotechnology*, vol. 42, No. 2 (June 2021b), pp. 254-270.

Devos, Yann, et al. Risk management recommendations for environmental releases of gene drive modified insects. *Biotechnology Advances*, vol. 54, No. 107807 (January-February 2022).

Devos, Yann, et al. Using problem formulation for fit-for-purpose pre-market environmental risk assessments of regulated stressors. *EFSA Journal*, vol. 17, No. S1 (July 2019).

Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd y Fred Gould. Gene drive dynamics in natural populations: The importance of density dependence, space, and sex. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 51 (August 2020), pp. 505-531.

Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, Fred Gould. Tethered homing gene drives: A new design for spatially restricted population replacement and suppression. *Evolutionary Applications*, vol. 12, No. 8 (September 2019), pp. 1688-1702.

Dhole, Sumit, et al. Invasion and migration of spatially self-limiting gene drives: A comparative analysis. *Evolutionary Applications*, vol. 11, No. 12583 (December 2018), pp. 794-808.

Djihinto, Oswald Y., et al. Malaria-transmitting vectors microbiota: overview and interactions with *Anopheles* mosquito biology. *Frontiers in Microbiology*, vol. 13, No. 891573 (May 2022).

Dolezel, Marion, et al. Are Limits of Concern a useful concept to improve the environmental risk assessment of GM plants? *Environmental Sciences Europe*, vol. 29, No. 7 (February 2017).

Dolezel, Marion, Christoph Lüthi y Helmut Gaugitsch. Beyond limits – the pitfalls of global gene drives for environmental risk assessment in the European Union. *BioRisk*, vol. 15 (May 2020), pp. 1-29.

Dolezel, Marion, et al. Limits of Concern: suggestions for the operationalisation of a concept to determine the relevance of adverse effects in the ERA of GMOs. *Environmental Sciences Europe*, vol. 30, No. 39 (October 2018).

Duffy, Mark R., et al. Zika virus outbreak on yap island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*, vol. 360 (June 2009), pp. 2535-2543.

Dufourd, Claire, et al. Impact of environmental factors on mosquito dispersal in the prospect of sterile insect technique control. *Computers and Mathematics with Applications*, vol. 66, No. 9 (November 2013), pp. 1695-1715.

Eckhoff, Philip A., et al. Impact of mosquito gene drive on malaria elimination in a computational model with explicit spatial and temporal dynamics. *PNAS*, vol. 114, No. 2 (2017).

Edgington, Matthew P. y Luke S. Alphey. Conditions for success of engineered underdominance gene drive systems. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 430 (October 2017), pp. 128-140.

- Eldridge, Bruce F., et al. Arbovirus diseases. *Medical entomology*, In: Eldridge, B.F., Edman, J.D. (eds). Springer, Dordrecht, 2004.
- Ellis, David A., et al. Testing non-autonomous antimalarial gene drive effectors using self-eliminating drivers in the African mosquito vector *Anopheles gambiae*. *PLOS Genetics*, vol. 18, No. 6 (June 2022).
- Epelboin, Yanouk, et al. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, No. 1371 (November 2017).
- Epopa, Patric Stephane, et al. Seasonal malaria vector and transmission dynamics in western Burkina Faso. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 113 (April 2019).
- Eritja, Roger, et al. Direct evidence of adult *Aedes albopictus* dispersal by car. *Scientific reports*, vol. 7, No. 14399 (October 2017).
- Esvelt, Kevin, M., et al. Emerging technology: concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife*, No. 03401 (July 2014).
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Aedes aegypti*— Factsheet for experts. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti#Geographical>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species, 22 June 2023.
- European Food Safety Authority Panel on Genetically Modified Organisms. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. *EFSA Journal*, vol. 11, No. 3200 (May 2013).
- European Food Safety Authority Panel on Genetically Modified Organisms, et al. Evaluation of existing guidelines for their adequacy for the food and feed risk assessment of genetically modified plants obtained through synthetic biology. *EFSA Journal*, vol. 20, No. 7 (July 2022).
- European food safety authority scientific community, et al. Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol.15. No. 4971 (August 2017).
- European Food Safety Authority. *Using problem formulation for fit- for- purpose pre- market environmental risk assessments of regulated stressors*. April 2019.
- _____. Adequacy and sufficiency evaluation of existing EFSA guidelines for the molecular characterisation, environmental risk assessment and post-market environmental monitoring of genetically modified insects containing engineered gene drives. *EFSA Journal*, vol. 18, No. 1 (November 2020).
- _____. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal*, vol. 8, No. 11 (November 2010).
- _____. Glossary, taxonomy terms. November 2016a. Disponible en <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms>.
- _____. Hazard vs. risk. November 2016b. Disponible en <https://www.efsa.europa.eu/en/discover/infographics/hazard-vs-risk>.
- European Food Safety Scientific Community, et al. Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol. 16, no. 5123 (January 2018).

European Union. Commission Directive (EU) 2018/350 of 8 March 2018 amending directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the council as regards the environmental risk assessment of genetically modified organisms. *Official Journal of the European Union* (2018).

Europe. ISO 14971 Basic concepts – hazard, hazardous situation and harm. Disponible en <https://exceedqm.com/new-blog/iso-14971-basic-concepts-hazard-hazardous-situation-and-harm>.

Facchinelli, Luca, et al. Large-cage assessment of a transgenic sex-ratio distortion strain on populations of an African malaria vector. *Parasites & Vectors*, vol. 12, No. 70 (February 2019).

FAO – Food and Agriculture Organization. Integrated pest management. Disponible en <https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/ipm/integrated-pest-management/en/>. (FAO, 2024)

Foster, Woodbridge A. y Edward D. Walker. Chapter 15– Mosquitoes (*Culicidae*). In *Medical and Veterinary Entomology*, Mullen, Gary R., and Lance A., eds. Third edition, Durden Academic Press, 2019.

Foundation for the National Institutes of Health, Hayes, Keith, R., et al. Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. 1 (January 2018).

Franz, Alexander W. E., et al. Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*. *PNAS*, vol. 103, No. 11 (March 2006), pp. 4198-4203.

Friedman, Robert, M., John M. Marshall, Omar S. Akbari. Gene drives: New and improved. *Issues in Science and Technology*, vol. 36, No. 2 (2020), pp. 72-78.

Frieß, Johannes L, Arnim von Gleich y Bernd Giese. Gene drives as a new quality in GMO releases—a comparative technology characterization. *PeerJ*, (May 2019).

Frieß, Johannes L., et al. Review of gene drive modelling and implications for risk assessment of gene drive organisms. *Ecological Modelling*, vol. 478, No. 110285 (April 2023).

Galizi, Roberto, et al. A CRISPR-Cas9 sex-ratio distortion system for genetic control. *Nature*, vol. 6, No. 31139 (August 2016).

Galizi, Roberto, et al. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nature*, vol. 5, No. 3977 (June 2014).

Fulton, Elizabeth A. Approaches to end-to-end ecosystem models. *Journal of Marine Systems*, vol. 81, No. 1-2 (April 2010), pp. 171-183.

Gantz, Valentino M., et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *PNAS*, vol. 112, No. 49 (November 2015).

Garcia-Alonso, Monica y Alan Raybould. Protection goals in environmental risk assessment: A practical approach. *Transgenic research*. Vol. 23 (December 2014), pp. 945-956.

Geci, René, Katie Willis y Austin Burt. Gene drive designs for efficient and localisable population suppression using Y-linked editors. *PLOS genetics*, vol. 18, No. 12 (December 2022).

Giese, Bernd, et al. Gene drives: Dynamics and regulatory matters—a report from the workshop “evaluation of spatial and temporal control of gene drives,” April 4–5, 2019, Vienna. *BioEssays*, vol. 41, No. 11 (October 2019).

Girardin, Léo, Vincent Calvez y Florence Débarre. Catch me if you can: A spatial model for a brake-driven gene drive reversal. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 81 (October 2019), pp. 5054-5088.

- Giunti, Giulia, et al. What do we know about the invasive mosquitoes *Aedes atropalpus* and *Aedes triseriatus*? *Current Tropical Medicine Reports*, vol. 10, (February 2023), pp. 41-46.
- Golnar, Andrew, J., et al. Embracing dynamic models for gene drive management. *Trends in Biotechnology*, vol. 39, No. 3 (March 2021), pp. 211-214.
- Gould, Fred, et al. A killer–rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 275, No. 1653, (December 2008).
- Gregor, K.M., et al. Rift Valley fever virus detection in susceptible hosts with special emphasis in insects. *Scientific reports*, vol. 11, No. 9822 (May 2021).
- Guichard, Annabel, et al. Efficient allelic-drive in *Drosophila*. *Nat. Commun.*, vol. 10, No. 1640 (April 2019).
- Guo, Ya, et al. Aphid viruses: A brief view of a long history. *Front. Insect Sci.*, vol. 2 (February 2022).
- Haddow, A. J., et al. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus (Theobald)* taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ*, vol. 31, No. 1 (1964), pp. 57-69.
- Hamel, Rodolphe, et al. Identification of the Tembusu virus in mosquitoes in Northern Thailand. *Viruses*, vol. 16, No. 7 (June 2023).
- Hammond, Andrew, et al. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, vol. 34 (January 2016), pp. 78-83.
- Hammond, Andrew, et al. Gene-drive suppression of mosquito populations in large cages as a bridge between lab and field. *Nature Communications*, vol. 12, No. 4589 (July 2021).
- Harbach, Ralph E. y Richard C Wilkerson. The insupportable validity of mosquito subspecies (*Diptera: Culicidae*) and their exclusion from culicid classification. *Zootaxa*, vol. 5303, No. 1 (June 2023).
- Hartley, Sarah, et al. Engagement on risk assessment for gene drive mosquitoes by EFSA and target malaria. *Environmental Science and Policy*, vol. 142 (April 2023), pp. 183-193.
- Harvey-Samuel, Tim, et al. CRISPR-based gene drives generate super-mendelian inheritance in the disease vector *Culex quinquefasciatus*. *BioRxiv*, (June 2023).
- Hay, Bruce A., Georg Oberhofer y Ming Guo. Engineering the composition and fate of wild populations with gene drive. *Annual Review of Entomology*, vol. 66 (2021), pp. 407-434.
- Hayes, Keith R., et al. Meeting the challenge of quantitative risk assessment for genetic control techniques: A framework and some methods applied to the common Carp (*Cyprinus carpio*) in Australia. *Biological Invasions*, vol. 16, (2014), pp. 1273-1288.
- Hayes, Keith R., et al. “Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: controlled field release for sterile male construct”. Hobart, Tasmania, May 2018a.
- Hayes, Keith R., et al. Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of responsible innovation*, vol. 5 (January 2018b), pp. S139-S158.
- Hayes, Keith, H. M. Regan y M. A. Burgman. *Introduction to the concepts and methods of uncertainty analysis*. In: Environmental risk assessment of genetically modified organisms, Volume 3. Methodologies for transgenic fish, 2007.

Hegde, Shivanand y Grant L. Hughes. Population modification of *Anopheles* mosquitoes for malaria control: Pathways to implementation. *Pathogens and Global Health*, vol. 111, No. 8 (2017).

Hilborn, Ray y Marc Mangel. *The Ecological Detective: Confronting Models with Data (MPB-28)*. Princeton University Press, 1997.

Hoch, A. L., et al. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. III. Entomological and ecological studies. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 30, No. 3 (May 1981), pp. 689-698.

Hoermann, Astrid, et al. Converting endogenous genes of the malaria mosquito into simple non-autonomous gene drives for population replacement. *Elife*, vol. 10, No. 58791 (April 2021).

Hoermann, Astrid, et al. Gene drive mosquitoes can aid malaria elimination by retarding Plasmodium sporogonic development. *Science Advances*, vol. 8, No. 38 (September 2022).

Holman, Luke. Evolutionary simulations of Z-linked suppression gene drives. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 286, No. 1912 (October 2019).

Holt, Robert D. y Michael B. Bonsall. Apparent Competition. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 48, No. 1146 (November 2017), pp. 447-471.

Hosack, Geoffrey R., Adrien Ickowicz y Keith R. Hayes. Quantifying the risk of vector-borne disease transmission attributable to genetically modified vectors. *Royal Society Open Science*, vol. 8, No. 3 (March 2021).

Hosack, Geoffrey R., et al. *Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: paternal male bias construct*. Report No. EP2022-4945. Hobart, Australia: CSIRO, 2023. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>.

Hume, C.C., Emily J. Lyons y Karen P. Day. Human migration, mosquitoes and the evolution of *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No. 3 (March 2003), pp. 144-149.

Huestis, Diana L., et al. Windborne long-distance migration of malaria mosquitoes in the Sahel. *Nature*, vol. 574, (October 2019), pp. 404-408.

Ickowicz, Adrien, et al. Predicting the spread and persistence of genetically modified dominant sterile male mosquitoes. *Parasite and Vectors*, vol. 14, No. 480 (September 2021).

Institute of Medicine, Board on Population Health and Public Health Practice, and Committee on Decision Making Under Uncertainty. *Environmental decisions in the face of uncertainty*. The National Academies Press, Washington DC, 2013.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2013. *Environmental Decisions in the Face of Uncertainty*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12568>.

International union for conservation of nature, the invasive species specialist group. Global invasive species database. 2024. Disponible en https://www.iucngisd.org/gisd/100_worst.php.

ISO 14971:2019 content from: Exceed™ “ISO 14971 Basic Concepts – Hazard, Hazardous Situation and Harm”. Disponible en: <https://exceedqm.com/new-blog/iso-14971-basic-concepts-hazard-hazardous-situation-and-harm> (consultado el 9 de enero de 2024)

James, Stephanie L., et al. Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a scientific working group. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 98, No. 6 (June 2018), pp. 18-0083.

- James, Stephanie L., et al. Toward the definition of efficacy and safety criteria for advancing gene drive-modified mosquitoes to field testing. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, vol. 20, No. 4 (April 2020).
- Jeyaprakasam, Nantha Kumar, et al. Blood meal analysis of *Anopheles* vectors of simian malaria based on laboratory and field studies. *Scientific Reports*, vol. 12, No. 354 (January 2022).
- Jupatanakul, Natapong, et al. Engineered *Aedes aegypti* JAK/STAT Pathway-Mediated Immunity to Dengue Virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (January 2017).
- Kandul, Nikolay P., et al. A confinable home-and-rescue gene drive for population modification. *Elife*, vol. 10 (March 2021).
- Kauffman, Elizabeth B. and Laura D. Kramer. Zika virus mosquito vectors: competence, biology, and vector control. *J Infect Dis*, vol. 216, No. 1093 (December 2017), pp. S976-S990.
- Keiper, Felicity y Ana Atanassova. Regulation of synthetic biology: Developments under the convention on biological diversity and its protocols. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (April 2020).
- Kelsey, Adam, et al. Global governing bodies: a pathway for gene drive governance for vector mosquito control. *Am J trop Med Hyg*, vol. 103, No. 3 (September 2020), pp. 976-985.
- Kim, Jaehee, et al. Incorporating ecology into gene drive modelling. *Ecology Letters*, vol. 26, No. 1 (September 2023), pp. S62-S80.
- Kokotovich, Adam E., et al. Stakeholder engagement to inform the risk assessment and governance of gene drive technology to manage spotted-wing drosophila. *Journal of Environmental Management*, vol. 307 (April 2022).
- Kormos, Ana, et al. Conceptual risk assessment of mosquito population modification gene-drive systems to control malaria transmission: Preliminary hazards list workshops. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 11 (October 2023).
- Kuzma, Jennifer. Procedurally robust risk assessment framework for novel genetically engineered organisms and gene drives. *Regulation & Governance* (March 2019).
- Kyrou, Kryos, et al. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, vol. 36, No. 4245 (September 2018), pp. 1062-1066.
- Leftwich, Philip T., et al. Recent advances in threshold-dependent gene drives for mosquitoes. *Biochem Soc Trans*, vol. 46, No. 5 (2018), pp. 1203-1212.
- Legros, Mathieu, et al. Gene drive strategies of pest control in agricultural systems: Challenges and opportunities. *Evolutionary Applications*, vol. 14, No. 9 (July 2021), pp. 2162-2178.
- Legros, Mathieu, et al. Modeling the dynamics of a non-limited and a self-limited gene drive system in structured *Aedes aegypti* populations. *pLoS ONE*, vol. 8, No. 12 (December 2013).
- Leitschuh, Caroline M., et al. Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. Suppl. 1 (2018), pp. S121-S138.
- Lessard, Bryan D., et al. Detection of the Japanese encephalitis vector mosquito *Culex tritaeniorhynchus* in Australia using molecular diagnostics and morphology. *Parasites & Vectors*, vol. 14, No. 411 (August 2021).

- Levins, Richard, et al. Qualitative mathematics for understanding, prediction, and intervention in complex ecosystems. *Ecosyst. Health*, (1998), pp. 178-204.
- Li, Ming, et al. Development of a confinable gene drive system in the human disease vector *Aedes aegypti*. *eLife*, vol. 9, No. e51701 (January 2020), pp. 1-22.
- Li, Ming, Omar S. Akbari y Bradley J. White. Highly efficient site-specific mutagenesis in malaria mosquitoes using CRISPR. *G3 Genes, Genomes, Genetics*, vol. 8, No. 2 (February 2018).
- Little, Eliza A. H., et al. Host interactions of *Aedes albopictus*, an invasive vector of arboviruses. *pLoS Negl Trop Dis.*, vol. 15, No. 2 (February 2021).
- Lopez Del Amo, Victor, et al. A transcomplementing gene drive provides a flexible platform for laboratory investigation and potential field deployment. *Nature Communications*, vol. 11, No. 352 (January 2020).
- MacFarlane, Gus R., Simon Lillico y Bruce Whitelaw. Gene drive: Past, present and future roads to vertebrate biocontrol. *Applied Biosciences*, vol. 2 (February 2023), pp. 52-70.
- MacIntyre, Caitlin, et al. Survey of West Nile and Banzi Viruses in mosquitoes, South Africa, 2011–2018. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 29, No. 1 (January 2023), pp. 164-169.
- Maquart, Pierre-Olivier, Leakena Chann, and Sebastien Boyer. *Culex vishnui* (Diptera: *Culicidae*): An overlooked vector of arboviruses in South-East Asia. *Journal of Medical Entomology*, vol. 59, No. 4 (July 2022), pp. 1144-1153.
- Marinho, Rafael A., et al. Effects of temperature on the life cycle, expansion, and dispersion of *Aedes aegypti* (Diptera: *Culicidae*) in three cities in Paraiba, Brazil. *J Vector Ecol.*, vol. 41, No. 1 (June 2016), pp. 1-10.
- Marshall, John M. y Bruce A. Hay. Confinement of gene drive systems to local populations: A comparative analysis. *J. Theor Biol.*, vol. 294 (February 2012), pp. 153-171.
- Massey, N. Claire, et al. A global bionomic database for the dominant vectors of human malaria. *Sci Data*, vol. 3, No. 160014 (March 2016).
- Mastrandrea, Michael D., et al. The IPCC AR5 guidance note on consistent treatment of uncertainties: A common approach across the working groups. *Climatic Change*, vol. 108, No. 675 (August 2011).
- Mathur, G., et al. Transgene-mediated suppression of dengue viruses in the salivary glands of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Insect Molecular Biology*, vol. 19, No. 6 (December 2010), pp. 753-763.
- Metchanun, Nawaphan, et al. Modeling impact and cost-effectiveness of driving-Y gene drives for malaria elimination in the Democratic Republic of the Congo. *Evolutionary Applications*, vol. 15, No. 1 (January 2012), pp. 132-148.
- Morchon, Rodrigo, et al. Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe – new distribution trends. *Frontiers in Physiology*, vol. 3, No. 196 (June 2012).
- Morgan, M. Granger. Use (and abuse) of expert elicitation in support of decision making for public policy. *PNAS*, vol. 111, No. 20 (May 2014), pp. 7176-7184.
- Morgan, Millet Granger y Max Henrion. *Uncertainty: A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis*. Cambridge University Press, 1992.
- Morozov, Andrew. Modelling biological evolution: Recent progress, current challenges and future direction. *Interface Focus*, vol. 3, No. 6 (December 2013).

Mravcova, Kristina, et al. Ťahyňa virus—A widespread, but neglected mosquito-borne virus in Europe. *Zoonoses and Public Health*, vol. 70, No. 5 (May 2023), pp. 371-382.

Naciones Unidas, Convenio sobre la Diversidad Biológica (CDB), Treaty Series, vol. 1760, No. 30619.

Naciones Unidas. Report of the United Nations conference on environment and development. Rio de Janeiro, August 1992. A/CONF.151/26 (Vol. I). Disponible en https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/generalassembly/docs/globalcompact/A_CONF.151_26_Vol.I_Declaration.pdf

Nash, Alexander, et al. Integral gene drives for population replacement. *Biol Open*, vol. 8, No. 1 (January 2019).

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM). *Gene drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. Washington, DC: The National Academies Press, 2016.

Neve, Paul. Gene drive systems: Do they have a place in agricultural weed management? *Pest Management Science*, vol. 74, No. 12 (December 2018), pp. 2671-2679.

Nienstedt, Karin M., et al. Development of a framework based on an ecosystem services approach for deriving specific protection goals for environmental risk assessment of pesticides. *Science of the Total Environment*, vol. 415 (January 2012), pp. 31-38.

Noble, Charleston, et al. Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *Genetics and Genomics, Evolutionary Biology*, vol. 7 (June 2018).

Noble, Charleston, et al. Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 116, No. 17 (April 2019), pp. 8275-8282.

North, Ace R., Austin Burt, H. Charles J. Godfray. Modelling the potential of genetic control of malaria mosquitoes at national scale. *BMC Biology*, vol. 17, No. 26 (March 2019).

_____. Modelling the suppression of a malaria vector using a CRISPR-Cas9 gene drive to reduce female fertility. *BMC Biology*, vol. 18, No. 98 (August 2020).

Oberhofer, Georg, Tobin Ivy y Bruce A. Hay (2020a). 2-Locus *Cleave and Rescue* selfish elements harness a recombination rate-dependent generational clock for self-limiting gene drive.

_____. *Cleave and Rescue*, a novel selfish genetic element and general strategy for gene drive. *PNAS*, vol. 116, No. 13 (February 2019), pp. 6250-6250.

_____. Gene drive and resilience through renewal with next generation *Cleave and Rescue* selfish genetic elements. *PNAS*, vol. 117, No. 16 (April 2020b), pp. 9013-9021.

_____. Split versions of *Cleave and Rescue* selfish genetic elements for measured self-limiting gene drive. *pLoS genetics*, vol. 17, No. 2 (February 2021).

Oerke, E. C., H-W Dehne, F. Schonbeck y A. Weber. *Crop Production and Crop Protection: Estimated Losses in Major Food and Cash Crops*. Amsterdam: Cambridge University Press, 1994.

Office of the Gene Technology Regulatory (OGTR) Risk analysis framework, 2005. Disponible en: https://www.ogtr.gov.au/sites/default/files/files/2021-07/risk_analysis_framework_january_2005.pdf

O'Hagan, Anthony, et al. *Uncertain Judgements: Eliciting Experts' Probabilities*. John Wiley & Sons, Ltd (TJ International, Padstow, Cornwall, 2006).

Olejarz, Jason W. y Martin A. Nowak. Gene drives for the extinction of wild metapopulations. *J Theor Biol.*, vol. 577 (January 2024).

OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico). *Chemicals and biotechnology committee, consensus document on environmental considerations for risk/safety assessment for the release of transgenic plants*. Paris, 27 July 2023.

_____. Consensus document on the biology of mosquito *Aedes aegypti*. Paris, 9 July 2018.

_____. *Frascati Manual 2015, Guidelines for collecting and reporting data on research and experimental development*. Paris: OECD Publishing, 2015.

_____. *Safety Assessment of Transgenic Organisms in the Environment, Volume 10: OECD Consensus Document on Environmental Considerations for the Release of Transgenic Plants, Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology*. Paris, OECD Publishing, 2015.

_____. *Safety Considerations for Biotechnology*. Paris: OECD Publishing, 1992.

OMS (Organización Mundial de la Salud) – World Health Organization, global malaria programme. “*World Malaria Report 2023*”. Geneva, 2023a. Disponible en <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.

_____. WHO malaria terminology. Geneva, 2021a. Disponible en <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/349442/9789240038400-eng.pdf?sequence=1>

_____. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, first edition (2014). Disponible en <https://tdr.who.int/publications/i/item/2014-06-26-the-guidance-framework-for-testing-genetically-modified-mosquitoes>

_____. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, second edition (2021b). Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025233>

_____. Chikungunya. Fact sheets, 8 December 2022a. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>.

_____. Dengue and severe dengue. Fact sheet, 17 March 2023b. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

_____. Integrated risk assessment, Report prepared for the WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety. 2001. Disponible en https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67358/WHO_IPCS_IRA_01_12.pdf?sequence=1

_____. Lymphatic filariasis. Fact sheet, 1 June 2023c.

_____. Report on insecticide resistance in *Aedes mosquitoes* (*Aedes aegypti*, *Ae. Albopictus*, *Ae. Vittatus*) in WHO South-East Asia Region countries. Regional Office for South-East Asia, eds. Meeting report, 4 April 2023d.

_____. Vector-borne diseases. Fact sheets, 2 March 2020. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>

_____. WHO scales up response to worldwide surge in dengue. 14 November 2019. Disponible en <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-scales-up-response-to-worldwide-surge-in-dengue>

_____. Yellow fever. Fact sheet. 31 May 2023e. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>

_____. Zika virus. Fact sheet. 8 December 2022b. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>

Otto, Sarah P y Troy Day. *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2007.

Paupy, C., et al. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes infect.*, vol. 11, No. 14 – 15 (December 2009), pp. 1177-85.

Pereira, Thiago Nunes, et al. Emergent arboviruses: A review about *Mayaro virus* and *Oropouche orthobunyavirus*. *Front. Trop. Dis.*, vol. 2, No. 737436 (November 2021).

Perry, Joe N., et al. Commentary: Statistical aspects of environmental risk assessment of GM plants for effects on non-target organisms. *Environmental Biosafety Research*, vol. 8, No. 2 (April-June 2009), pp. 65-78.

Peterson, Jeannine, Paul S. Mead y Martin E. Schriefer. *Francisella tularensis*: An arthropod-borne pathogen. *Vet res.*, vol. 40, No. 2 (March-April 2009).

Pham, Thai Binh, et al. Experimental population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. *pLoS genetics*, vol. 15, No. 12 (December 2019).

Piedrahita, Stefani, et al. *Anopheles* blood meal sources and entomological indicators related to plasmodium transmission in malaria endemic areas of Colombia. *Acta Trop.*, vol. 233 (September 2022).

Pimentel, David. *Techniques for Reducing Pesticide Use: Economic and Environmental Benefits*. Wiley, 1997.

Preston, G. R., et al. South Africa works towards eradicating introduced house mice from sub-Antarctic Marion Island: the largest island yet attempted for mice. *International Conference on island invasives* (March 2019).

Puccia, Charles J. y Richard Levins. *Qualitative Modeling of Complex Systems: An Introduction to Loop Analysis and Time Averaging*. Boston, Massachusetts: Harvard University Press, 1986.

Quinn, Charlotte, et al. CRISPR-mediated knock-in of transgenes into the malaria vector *Anopheles funestus*. *G3 Genes Genomes Genetics*, vol. 11, No. 8 (August 2021).

Qureshi, Alima y John B. Connolly. A systematic review assessing the potential for release of vector species from competition following insecticide-based population suppression of *Anopheles* species in Africa. *Parasites and Vectors*, vol. 14, No. 1 (September 2021).

Raban, Robyn. Manipulating the destiny of wild populations using CRISPR. *Annual Review of Genetics*, vol. 57 (November 2023), pp. 361-390.

Raban, Robyn R., John M. Marshall y Omar S. Akbari. Progress towards engineering gene drives for population control. *J Exp Biol.*, vol. 223, No. Suppl 1 (February 2020).

Rabitz, Florian. Gene drives and the international biodiversity regime. *Special issue: New frontiers in Ocean Environmental Governance*, vol. 28, No. 3 (November 2019), pp. 339-348.

_____. The international governance of gene drive organisms. *Environmental Politics*, vol. 31, No. 6 (2022), pp. 949-968.

Ramirez-Francel, Leidy Azucena, et al. Bats and their vital ecosystem services: A global review.

Rašić, Gordana, et al. Monitoring needs for gene drive mosquito projects: Lessons from vector control field trials and invasive species. *Frontiers in Genetics*, vol. 12, (January 2022).

Raybould, Alan. Hypothesis-led ecological risk assessment of GM crops to support decision-making about product use. In *GMOs Topics in Biodiversity and Conservation*, A. Chaurasia, D. L. Hawksworth, M. Pessoa de Miranda, eds. Springer, Cham, 2020.

Raybould, Alan. Problem formulation and hypothesis testing for environmental risk assessments of genetically modified crops. *Environ. Environ. Biosafety Res.*, vol. 5 (2006), pp. 119-125.

Raybould, Alan. The bucket and the searchlight: formulating and testing risk hypotheses about the weediness and invasiveness potential of transgenic crops. *Environ Biosafety Res.*, vol. 9, No. 3 (July-September 2010), pp. 123-133.

Raybould, Alan y Phil Macdonald. Policy-Led comparative environmental risk assessment of genetically modified crops: Testing for increased risk rather than profiling phenotypes leads to predictable and transparent decision-making. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 10 (April 2018).

Reeves, R. Guy, et al. First steps towards underdominant genetic transformation of insect populations. *PLOS ONE*, vol. 9, No. 5 (May 2014).

Regan, Helen M., Mark Colyvan y Mark A. Burgman. A taxonomy and treatment of uncertainty for ecology and conservation biology. *Ecological Applications*, vol. 12, No. 2 (April 2002).

Reid, Walter V. *Millennium Ecosystem Assessment Ecosystems and Human Well-being: Synthesis*. Island Press, Washington, DC, 2005.

Reinhold. Joanna M., Claudio R. Lazzari y Chloe Lahondere. Effects of the environmental temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes: A review. *Insects*, vol. 9, No. 4 (November 2018).

Restif, Olivier, et al. Model-guided fieldwork: Practical guidelines for multidisciplinary research on wildlife ecological and epidemiological dynamics. *Ecology Letter*, vol. 15, No. 10 (October 2012), pp. 1083-1094.

Richard, Vaea, Tuterarii Paoaafaite y Van-Mai Cao-Lormeau. Vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* populations from French Polynesia for chikungunya virus. *pLoS Negl Trop Dis.*, vol. 10, No. 5 (May 2016).

Roberts, Andrew, et al. Perspective piece: Results from the workshop “problem formulation for the use of gene drive in mosquitoes”. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 96, No. 3 (March 2017a), pp. 530-533.

Roberts, David R., et al. Cross-validation strategies for data with temporal, spatial, hierarchical, or phylogenetic structure. *Ecography*, vol. 40, No. (August 2017b), pp. 913-929.

Rode, Nicolas O., et al. Population management using gene drive: Molecular design, models of spread dynamics and assessment of ecological risks. *Conservation genetics*, vol. 20 (April 2019), pp. 671-690.

Rode, Nicolas O., Virginie Courtier-Orgogozo, Debarre, Florence. Can a population targeted by a CRISPR-based homing gene drive be rescued? *G3 Genes genomes genetics*, vol. 10, No. 9 (September 2020), pp. 3403-3415.

Romeis, Jorg, et al. Assessment of risk of insect-resistant transgenic crops to nontarget arthropods. *Nat Biotechnol.*, vol. 26, No. 2 (February 2008), pp. 203-208.

- Romeis, Jorg, et al. The value of existing regulatory frameworks for the environmental risk assessment of agricultural pest control using gene drives. *Environmental science & policy*, vol. 108 (June 2020), pp. 19-36.
- Ruscoe, Wendy A., et al. Effects of harvesting and stubble management on abundance of pest rodents (*Mus Musculus*) in a conservation agriculture system. *Pest Management Science*, vol. 79, No. 12 (December 2023), pp. 4757-64.
- Ruscoe, Wendy A., et al. Conservation agriculture practices have changed habitat use by rodent pests: Implications for management of feral house mice. *Journal of Pest Science*, vol. 95, No. 1 (April 2021), pp. 493-503.
- Sanchez C., Hector M., et al. “MGDrivE: A modular simulation framework for the spread of gene drives through spatially explicit mosquito populations”. *Methods in ecology and evolution*, vol. 11, No. 2 (February 2020a), pp. 193-345.
- Sanchez C., Hector M., et al. Modeling confinement and reversibility of threshold-dependent gene drive systems in spatially-explicit *Aedes aegypti* populations, *BMC Biol.*, vol. 18, No. 50 (May 2020b).
- Sanz Juste, Sara, et al. Next-generation CRISPR gene-drive systems using Cas12a nuclease. *Nat Commun*, vol. 14, No. 6388 (October 2023).
- Sanvido, O., et al. Evaluating environmental risks of genetically modified crops: Ecological harm criteria for regulatory decision-making. *Environmental Science & Policy*, vol. 15 (January 2012), pp. 82-91.
- Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (2000). Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica: texto y anexos. Disponible en: <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-es.pdf>
- _____. Responsabilidad y reparación, artículo 14.2. Mayo 2007. Disponible en <https://www.cbd.int/liability>.
- _____. Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment, Montreal, Canada, 30 March – 3 April 2020. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5
- _____. Convenio sobre la Diversidad Biológica. 1992. <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-es.pdf>
- Shinde, Divya P., et al. Yellow Fever: Roles of animal models and arthropod vector studies in understanding epidemic emergence. *Microorganisms*, vol. 10, No. 8, 1578 (August 2022).
- Silva Da Silva, Fábio, et al. Mitochondrial genome sequencing and phylogeny of *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus*, *Haemagogus spegazzinii*, and *Haemagogus tropicalis* (Diptera: Culicidae). *Scientific reports*, vol. 10, No. 16948, (October 2020).
- Simon, Samson, Matthias Otto y Magaret Engelhard. Synthetic gene drive: Between continuity and novelty. *EMBO Rep.*, vol. 19, No. 5 (May 2018).
- Simoni, Alekos, et al. A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nature biotechnology*, vol. 38 (May 2020), pp. 1054-1060.
- Spiegelhalter, David J. y Hauke Riesch. Don't know, can't know: Embracing deeper uncertainties when analysing risks. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 369, No. 1956 (December 2011).

Sudeep, A. B. y P. Shil. *Aedes vittatus* (Bigot) mosquito: An emerging threat to public health, *J vector borne dis.*, vol. 54, No. 4 (October – December 2017), pp. 295-300.

Sudweeks, Jaye, et al. Locally Fixed Alleles: A method to localize gene drive to island populations. *Scientific reports*, vol. 9, No. 15821 (November 2019).

Suter II, Glen W. *Ecological Risk Assessment*, second edition. CRC press 2006.

Swan, Tom, et al. A literature review of dispersal pathways of *Aedes albopictus* across different spatial scales: Implications for vector surveillance. *Parasites & vectors*, vol. 15, No. 303 (August 2022).

Takken Willem y Niels O. Verhulst. Host preferences of blood-feeding mosquitoes. *Annu Rev Entomol*, vol. 58 (January 2013), pp. 433-53.

Talapko, Jasminka, et al. Malaria: The past and the present. *Microorganisms*, vol. 7, No. 179 (June 2019).

Tantely, Luciano M., Sebastien Boyer y Dider Fontenille. A review of mosquitoes associated with rift valley fever virus in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg.*, vol. 92, No. 4 (April 2015), pp. 722-9.

Teem, John L., et al. Problem formulation for gene drive mosquitoes designed to reduce malaria transmission in Africa: Results from four regional consultations 2016–2018. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 347 (October 2019).

Terradas, Gerard, et al. Genetic conversion of a split-drive into a full-drive element. *Nature Communications*, vol. 14, No. 191 (January 2023).

Terradas, Gerard, et al. Inherently confinable split-drive systems in *Drosophila*. *Nature communications*, vol. 12, No. 1480 (March 2021).

Then, Christoph (2020a). Limits of knowledge and tipping points in the risk assessment of gene drive organisms. In *Gene Drives at Tipping Points*, A. von Gleich, and W. Schröder, eds. Springer, Cham.

Then, Christoph, Katharina Kawall y Nina Valenzuela. Spatiotemporal controllability and environmental risk assessment of genetically engineered gene drive organisms from the perspective of European union genetically modified organism regulation. *Integr Environ Assess Manag.*, vol. 16, No. 5 (September 2020b), pp. 555-568.

Tofelde, Stefanie, et al. Times associated with source-to-sink propagation of environmental signals during landscape transience. *Front. Earth Sci.*, vol. 9 (April 2021).

Torres, Rolando, et al. Enzootic mosquito vector species at equine encephalitis transmission foci in the República de Panamá. *pLoS ONE*, vol. 12, No. 9 (September 2017).

Tuladhar, Rubina, et al. CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications*, vol. 10, No. 4056 (September 2019).

Turelli, Michael y Nicolas H. Barton. Deploying dengue-suppressing *Wolbachia*: robust models predict slow but effective spatial spread in *Aedes aegypti*. *Theor Popul Biol*, vol. 115 (June 2017), pp. 45-60.

University of Washington Institute for Health Metrics and Evaluation “Global Health Data Exchange”. Disponible en <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (Fecha de consulta: 13 de marzo de 2023).

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). *Guidelines for Ecological Risk* (April 1998). Disponible en https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/eco_risk_assessment1998.pdf

- Valderrama, J. Andrés, et al. A bacterial gene-drive system efficiently edits and inactivates a high copy number antibiotic resistance locus. *Nat Commun*, vol. 10, No. 5726 (December 2019).
- Verkuijl, Sebald A. N., et al. A CRISPR endonuclease gene drive reveals distinct mechanisms of inheritance bias. *Nature Communications*, vol. 13, No. 7145 (November 2022).
- Verma, Prateek, et al. The Effect of Mating Complexity on Gene Drive Dynamics. *Am Nat.*, vol. 201, No. 1 (January 2023).
- Waddell, Lisa, et al. Cache Valley virus: A scoping review of the global evidence. *Zoonoses public health*, vol. 66, No. 7 (November 2019), pp. 739-758.
- Wang, Guan-Hong, et al. Symbionts and gene drive: Two strategies to combat vector-borne disease. *Trends in genetics*, vol. 38, No. 7 (July 2022).
- Warmbrod, K. L., et al. Gene drives: Pursuing opportunities, minimizing risk. *Center for Health Security*, Baltimore: John Hopkins Center for Health Security (2020).
- Webster, Sophia H., Michael R. Vella y Maxwell J, Scott. Development and testing of a novel killer–rescue self-limiting gene drive system in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 287, No. 1925 (April 2020).
- Wellington, W. G. Changes in mosquito flight associated with natural changes in polarized light. *Cambridge University Press* (May 2012).
- Wells, Mark y Ricarda A. Steinbrecher. *Current and proposed insect targets for gene drive development*. A horizon scanning survey, EcoNexus, October 2023.
- _____. *Gene Drive Development: Current and proposed non-insect targets, including vertebrates, snails, fungi and plants*. A horizon scanning survey, EcoNexus, November 2023.
- Wilkman, Lukas, et al. Mosquito-borne viruses causing human disease in Fennoscandia—Past, current, and future perspectives. *Frontiers in medicine*, vol. 10 (March 2023).
- Willis, Katie y Austin Burt. Double drives and private alleles for localised population genetic control. *pLoS genetics*, vol. 17, No. 3 (March 2021).
- Wolt, Jeffrey D., et al. Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants. *Transgenic Research*, vol. 19, No. 3 (2010), pp. 425-436.
- Xu, Xiang-Ru Shannon, et al. Active genetic neutralizing elements for halting or deleting gene drives. *Molecular Cell*, vol. 80, No. 2 (October 2020), pp. 246-262.
- Xu, Chonggang, et al. Understanding uncertainties in model-based predictions of *Aedes aegypti* population dynamics. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (September 2010).
- Yaro, Alpha Seydou, et al. Diversity, composition, altitude, and seasonality of high-altitude windborne migrating mosquitoes in the Sahel: Implications for disease transmission. *Frontiers in Epidemiology*, vol. 2 (October 2022).
- Zapletal, Josef, et al. Making gene drives biodegradable. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 376, No. 1818 (December 2020).

Anexo I

Información adicional sobre modelización

Casi todas las evaluaciones del riesgo utilizarán al menos uno de los cuatro tipos de modelos que figuran a continuación:

- Modelos conceptuales: representaciones cualitativas de los componentes del sistema, y de las interacciones entre estos componentes, que se consideran más pertinentes para el problema de la evaluación del riesgo (véase la Sección 4.1.3 “Elaboración de vías de daño plausibles”);
- Modelos matemáticos cualitativos: un tipo especial de modelo conceptual que predice cómo cambiarán los componentes del sistema en cuestión, es decir, si aumentarán, disminuirán o permanecerán inalterados, sin especificar en qué medida, cuando uno o más de los componentes se someten a un cambio sostenido;
- Modelos basados en procesos: utilizan descripciones matemáticas del sistema para predecir cómo y cuánto cambiará la magnitud de las variables pertinentes del sistema en el tiempo y/o el espacio;
- Modelos estadísticos: utilizan tipos especiales de descripciones matemáticas para describir las propiedades y el comportamiento de los componentes del sistema que son inherentemente variables, haciendo especial hincapié en la descripción de los patrones observados en los datos.

Modelos conceptuales

Todas las evaluaciones del riesgo comienzan con modelos mentales implícitos del problema en cuestión. El principal objetivo de un ejercicio de modelización conceptual es mejorar la transparencia en la evaluación del riesgo haciendo explícitos estos modelos implícitos y, por tanto, susceptibles de comparación y revisión independiente. En la formulación del problema, esto se consigue normalmente utilizando diagramas de bloques para representar vías de daño plausibles. Pueden encontrarse ejemplos relevantes para OVM-IGM de este tipo de modelo conceptual en Alcalay et al. (2021), Connolly et al. (2021), y Kormos et al. (2023). Otros tipos de modelos conceptuales que también pueden ser útiles en los pasos 1 y 2 de una evaluación del riesgo son los árboles de fallos y los árboles de eventos (Hayes et al., 2018a; 2018b; Hosack et al., 2023).

Muchas técnicas de modelización conceptual, incluidos los árboles de fallos y los diagramas de bloques, utilizan representaciones lineales de un sistema y, por tanto, no son muy adecuadas para situaciones en las que la retroalimentación tiene una influencia importante en la forma en que un sistema responde al cambio. En estas situaciones, los modelos matemáticos cualitativos son un complemento útil.

Modelos matemáticos cualitativos

Los modelos matemáticos cualitativos poseen las mismas características útiles que los modelos conceptuales gráficos; son transparentes, relativamente fáciles de construir y, por tanto, una forma eficaz en relación con los costos de explorar los efectos de diferentes estructuras de modelos (un tipo importante de incertidumbre epistémica) y son una buena forma de colaborar con diversos grupos de interesados y pueblos indígenas y comunidades locales. Además, proporcionan información que puede ser útil en sistemas en los que la retroalimentación negativa (positiva) – un proceso en el que un cambio inicial en una variable del sistema hará que ésta vuelva a (se aleje de) su valor original – es una característica importante (Levins, 1998).

La modelización matemática cualitativa describe los sistemas mediante dígrafos con signo que representan el sistema como una serie de nodos (variables del sistema) unidos por aristas que representan interacciones entre las variables del sistema que tienen un efecto positivo o negativo en los nodos que unen. Una vez construido, el dígrafo con signo permite al analista estudiar las propiedades de estabilidad del modelo, predecir la dirección del cambio tras un cambio sostenido de una o más variables del sistema y estimar la determinación del signo, una indicación de la confianza en las predicciones cualitativas del modelo (véase, por ejemplo, Dambacher et al., 2003).

Para comprender plenamente la teoría, los supuestos y la utilidad de la modelización matemática cualitativa se requiere formación en métodos matemáticos cuantitativos. Levins (1998) ofrece una buena introducción, mientras que Puccia and Levins (1986) proporcionan una descripción exhaustiva del método y de las matemáticas subyacentes. Entre los ejemplos de su uso que son pertinentes para la evaluación del riesgo de OVM-IGM se encuentran Hayes et al. (2014) y Hosack et al. (2023).

Modelos basados en procesos

Los modelos basados en procesos representan sistemas utilizando uno de tres tipos de ecuaciones matemáticas: i) una ecuación recursiva que describe el valor de las variables en la siguiente unidad temporal como una función de su valor en la unidad temporal actual; ii) una ecuación diferencial que especifica cuánto cambian las variables entre una unidad temporal y otra; y iii) una ecuación diferencial que describe la velocidad a la que cambian las variables en el tiempo (Otto y Day, 2007).

Los modelos basados en procesos permiten a los analistas identificar las propiedades de equilibrio del sistema y predecir cómo cambiarán sus variables, tanto en dirección como en magnitud, si se perturba el sistema. Se ha utilizado un gran número de modelos basados en procesos para describir sistemas que son pertinentes para la evaluación del riesgo de OVM-IGM, que van desde modelos relativamente simples de poblaciones en confinamiento (por ejemplo, Facchinelli et al., 2019) hasta modelos más complejos que predicen cómo múltiples poblaciones en la naturaleza podrían variar en el tiempo y el espacio (por ejemplo, Beeton et al., 2022). Sin embargo, ninguno de los actuales modelos de procesos de OVM-IGM se aproxima a la complejidad de los grandes modelos de ecosistema completo que se emplean en otros ámbitos (Fulton, 2010).

Al construir modelos basados en procesos, los analistas deben tomar decisiones importantes sobre: i) qué procesos y componentes del mundo real incluir en el modelo y cuáles excluir; ii) cómo describir matemáticamente los procesos incluidos; iii) los valores o modelos de distribución de probabilidad de los parámetros; iv) la resolución del modelo en el tiempo y el espacio (por ejemplo, si las predicciones se realizan en intervalos diarios, mensuales o anuales); v) los valores iniciales de los parámetros; y vi) las reglas que rigen lo que ocurre en los límites del modelo. Entre estas opciones, la primera suele ser la que más influye en las predicciones del riesgo, por lo que debe escogerse con cuidado.

Las orientaciones a este respecto suelen recomendar modelos más simples – con el menor número de parámetros inciertos – en lugar de modelos más grandes, sobre todo si el objetivo final es la precisión de las predicciones. Además, los modelos más sencillos son más fáciles de entender e interpretar. Hilborn y Mangel (1997), sin embargo, advierten que los modelos más simples pueden subrepresentar la verdadera incertidumbre, y la teoría biológica puede dictar que un modelo más complejo con características más realistas es una mejor opción porque permite una gama más amplia de resultados biológicamente plausibles. En una evaluación del riesgo de OVM-IGM, es posible que no se disponga de datos sobre los resultados observados antes de completar la evaluación (o incluso poco después). La exactitud predictiva de los modelos basados en procesos utilizados en la evaluación puede, por tanto, desconocerse en el momento en que deben tomarse las decisiones relativas a la liberación en el terreno.

En estas circunstancias, la complejidad de los modelos de procesos debe guiarse por la gama de resultados plausibles identificados por las vías de daño plausibles y los procesos ecológicos que permiten estos resultados. Los fenómenos genéticos, demográficos y ecológicos que se vuelven cada vez más pertinentes a medida que los OVM-IGM progresan a través de protocolos de liberación, y ejemplos de cómo estos fenómenos son (o no son actualmente) abordados dentro de los modelos de OVM-IGM, se discuten en una serie de revisiones recientes (Comb et al., 2023; Frieß et al., 2023).

Modelos estadísticos

El objetivo principal de un modelo estadístico es reproducir con exactitud la variación que existe en los fenómenos del mundo real. Los modelos estadísticos permiten al analista inferir la variación que existe en una población más amplia a partir de la variación observada en una muestra (normalmente mucho más pequeña) y, de este modo, predecir con exactitud la probabilidad de todos los resultados posibles, incluidos los resultados que no se observaron en la muestra, pero que en realidad existen en la población más amplia. Una distinción importante en este contexto es la variación en una muestra que se genera por las imperfecciones en la forma en que observamos y medimos las cosas (error de medición), y la variación generada por una combinación de fuerzas ambientales que actúan sobre las cosas que observamos y la variabilidad innata dentro de ellas (error de proceso). Una inferencia precisa sobre la variabilidad de los parámetros a nivel de población – como los parámetros de un modelo basado en procesos – requiere que estas dos fuentes de variabilidad se separen en lo que a menudo se denominan “modelos jerárquicos” (Clark, 2007; Bolker, 2008). En Ickowicz et al. (2021) y Hosack et al. (2023) pueden encontrarse ejemplos pertinentes de OVM-IGM con este enfoque.

El uso de técnicas modernas de modelización para la evaluación del riesgo de OVM-IGM requiere un alto grado de capacitación en los modelos basados en procesos utilizados para representar sistemas ecológicos y biológicos, la teoría probabilística utilizada para asignar modelos de distribución de probabilidad a los parámetros de estos modelos, así como los métodos computacionales que permiten inferir sobre la variabilidad a nivel de población en presencia de errores de medición. Además, los reguladores de seguridad de la biotecnología que no tengan esta formación pueden tener dificultades para juzgar la calidad científica y la validez de cualquier enfoque de modelización específica, aunque actualmente se dispone de orientación sobre estas cuestiones (Augusiak et al., 2014; Calder et al., 2018).

Anexo II

Información adicional sobre la incertidumbre

Muchas fuentes ofrecen orientación sobre cómo identificar y abordar los distintos tipos de incertidumbre: Hayes et al. (2007a) ofrecen una introducción no técnica en la que destacan ejemplos pertinentes para los peces genéticamente modificados. La Comisión Técnica de Organismos Modificados Genéticamente (GMO) de la EFSA (2013) ofrece una introducción similar en el contexto de los animales modificados genéticamente. Además, la EFSA (2018) recomienda un conjunto de procedimientos para evaluar la incertidumbre en la evaluación científica. Entre los ejemplos de buena bibliografía sobre cómo abordar la incertidumbre en la evaluación cuantitativa (probabilística) del riesgo se incluyen Morgan y Henrion (1992), Cullen y Frey (1999) y Bedford y Cooke (2001).

Incertidumbre lingüística

La incertidumbre lingüística se produce por muchas razones, pero principalmente porque las palabras pueden ser vagas y ambiguas, y nuestra interpretación de una proposición cualitativa depende del contexto en el que se hace (Regan et al., 2002). Por estas razones, la misma palabra o frase puede significar cosas diferentes para personas diferentes (EFSA, 2018). La incertidumbre lingüística es notable en la evaluación cualitativa del riesgo porque términos como “efecto pequeño”, “baja probabilidad” o “riesgo insignificante” están abiertos a la interpretación; de ahí que la orientación actual casi siempre recomiende que estos términos se definan cuidadosamente (véase, por ejemplo, Comisión Técnica GMO de la EFSA, 2013) y, siempre que sea posible, se minimicen los malentendidos basados en el lenguaje mediante una cuidadosa facilitación de las aportaciones de los expertos (Carey y Burgman, 2008).

Las expresiones cualitativas de incertidumbre son problemáticas por dos razones. En primer lugar, la incertidumbre lingüística confunde el efecto de la incertidumbre en la evaluación del riesgo. Esto hace que a los responsables de la toma de decisiones les resulte difícil determinar la precisión de la predicción del riesgo o lo alejada que puede estar de un valor real. En segundo lugar, no existe ningún principio que permita combinar las expresiones cualitativas de incertidumbre en torno a los componentes individuales de un cálculo del riesgo en una expresión general de incertidumbre. Por estas razones, la orientación actual recomienda que, siempre que sea posible, las expresiones de incertidumbre epistémica o variabilidad se cuantifiquen en la medida en que sea científicamente factible (EFSA, 2018).

En el caso de los OVM-IGM, la cuantificación de la incertidumbre podría ser más difícil que en la evaluación del riesgo de otros OVM debido a su huella espacio-temporal potencialmente mayor, que podría conducir a una exposición en entornos más variables y heterogéneos, y debido a la escasez de datos empíricos sobre su comportamiento en la naturaleza. Sin embargo, es un error suponer que para cuantificar la incertidumbre se necesitan muchos datos. La incertidumbre se puede cuantificar mediante el juicio de expertos (a través de un consenso formal) para cualquier pregunta o cantidad bien definida, siempre que haya al menos algunas pruebas pertinentes (EFSA, 2018).

Varias fuentes ofrecen orientación sobre cómo cuantificar la incertidumbre mediante el consenso de expertos. Por ejemplo, Burgman (2005) ofrece una introducción útil, Morgan (2014) proporciona una excelente visión general de las cuestiones clave, mientras que O’Hagan et al. (2006) ofrecen un tratamiento exhaustivo. La EFSA (2014) ofrece orientación sobre tres enfoques en el contexto de una evaluación del riesgo para la seguridad alimentaria, pero los métodos analizados son aplicables a otros

ámbitos. Hayes et al.(2018b) y Hosack et al. (2023) ofrecen ejemplos de cómo emplear el consenso para realizar una evaluación probabilística del riesgo de mosquitos vivos modificados.

Incertidumbre epistémica

La evaluación del riesgo de los OVM-IGM inicialmente encontrará incertidumbre epistémica en la fase de formulación del problema, al identificar los posibles efectos adversos (Sección 4.1.2.) y al concebir vías de daño plausibles (Sección 4.1.3.). Ambos pasos se basan en modelos conceptuales para identificar posibles problemas si se liberan OVM-IGM en el medio ambiente, y estos modelos (como todos los modelos) estarán sujetos a incertidumbre estructural (véase el anexo I).

En este contexto, la incertidumbre estructural del modelo se manifiesta de dos maneras: i) ¿se ha completado el ejercicio de modelización conceptual, es decir, la evaluación del riesgo ha identificado todas las vías de daño plausibles? ii) ¿son adecuados los modelos conceptuales, es decir, las vías de daño plausibles identificadas captan con precisión todos los procesos críticos y eventos intermedios entre la liberación del OVM-IGM y los resultados perjudiciales? Estas fuentes de incertidumbre son comunes a todas las evaluaciones de riesgos. Nuevamente, sin embargo, la escasez de experiencia y la huella espacial y temporal potencialmente grande pueden acentuarlas en una evaluación del riesgo de OVM-IGM.

La incertidumbre estructural en los modelos conceptuales que subyace a un enfoque de formulación de problemas puede abordarse de manera procedimental y metodológica. Un procedimiento recomendado es garantizar que se consulte a los interesados pertinentes, los pueblos indígenas y las comunidades locales y los expertos cuando se identifiquen y describan vías de daño plausibles. Comparar cuidadosamente los efectos adversos identificados en la formulación de un problema de OVM-IGM con los descritos en a) los reglamentos de seguridad de la biotecnología de las autoridades pertinentes, b) las orientaciones pertinentes elaboradas por autoridades internacionales prestigiosas como la EFSA (2013, 2020) y la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM, 2016); y c) los documentos elaborados por la comunidad científica – como Benedict et al. (2018), David et al., (2013), Hayes et al. (2018b), James et al. (2020), Rode et al. (2019), Teem et al. (2019), y Connolly et al. (2021) – también ayudarán a garantizar que no se hayan pasado por alto inadvertidamente vías potencialmente pertinentes.

Además de estos procedimientos recomendados, Hayes et al. (2007b, 2014) describen una serie de métodos de identificación de peligros que los analistas de riesgos pueden emplear para asegurarse de que se hayan evaluado y descrito exhaustivamente todas las vías plausibles. Estas técnicas alientan a los analistas a pensar “fuera de la caja” y proporcionan un marco que les ayuda a aplicar su experiencia e imaginación de forma sistemática para identificar posibles vías de daño.

Es difícil evaluar si la incertidumbre estructural de los modelos conceptuales que subyace a la formulación de un problema se ha abordado en forma exhaustiva. En particular, el número de vías de daño plausibles identificadas en la formulación del problema no es, por sí mismo, una guía infalible de lo completa que es esta parte de la evaluación del riesgo. No obstante, una formulación del problema para una tecnología nueva y compleja como la de OVM-IGM que solo identifique muy pocas vías, o muy sencillas, probablemente se considerará con cierto escepticismo. En última instancia, los revisores y responsables de la toma de decisiones deben utilizar sus conocimientos, experiencia y criterio para decidir si se ha abordado adecuadamente esta fuente de incertidumbre en la etapa de formulación del problema de un proceso de evaluación del riesgo de OVM-IGM.

Variabilidad

La variabilidad, a menudo también denominada incertidumbre aleatoria, se produce en la evaluación del riesgo de OVM porque muchos de los procesos o variables ambientales y demográficos pertinentes dentro de las vías plausibles de daño serán inherentemente variables en el tiempo y en el espacio. Es posible que algunas de las fuentes de variabilidad puedan explicarse en teoría con un modelo mecanicista muy detallado o mediciones más precisas, pero en la práctica esto puede ser innecesario. La simple caracterización de la variación y la propagación de su efecto a través de una evaluación del riesgo suele ser una estrategia suficiente y mucho más eficaz en función de los costos.

El efecto de la variabilidad en las predicciones de la evaluación del riesgo puede captarse de varias maneras. Un enfoque habitual consiste en repetir muchas veces los cálculos del riesgo, permitiendo al mismo tiempo que los parámetros de los modelos basados en procesos de la evaluación del riesgo (véase el anexo I) varíen con cada repetición de forma realista. El realismo se logra asignando cuidadosamente una distribución de probabilidad adecuada a cada parámetro incierto. La elección de la distribución de probabilidad se guía por la teoría, la variación observada en el parámetro, o el juicio de expertos. Xu et al. (2010), por ejemplo, utilizan una distribución de probabilidad muy flexible (la distribución beta) para capturar el juicio de los expertos en la variabilidad de los parámetros clave del ciclo biológico de los mosquitos, incluidas las tasas de supervivencia y fecundidad. De forma similar, Hosack et al. (2021) utilizaron la distribución normal común (pero en este caso transformada) para capturar el juicio de los expertos sobre cómo varían los parámetros que rigen la competencia vectorial de los mosquitos vivos modificados a medida que los mosquitos se habitúan cada vez más a las condiciones de laboratorio.

Las representaciones probabilísticas de la variabilidad en los modelos de evaluación del riesgo, y los métodos asociados necesarios para propagar su efecto en las estimaciones del riesgo, requieren formación y una comprensión adecuada de la teoría de la probabilidad. Los analistas que deseen emplear estos métodos en la evaluación del riesgo de OVM-IGM deberán completar su formación en la teoría y las técnicas subyacentes o buscar ayuda.

La incertidumbre profunda y las “incógnitas desconocidas”

La incertidumbre profunda surge en situaciones en las que la incertidumbre epistémica o la variabilidad son tan grandes que los analistas no saben, o las partes que intervienen en una decisión no pueden ponerse de acuerdo sobre: i) los modelos apropiados para describir las interacciones entre las variables de un sistema; ii) las distribuciones de probabilidad para representar la incertidumbre sobre variables y parámetros clave en estos modelos; y/o iii) cómo valorar la conveniencia de resultados alternativos (Institute of Medicine, 2013). Las evaluaciones del riesgo de OVM-IGM diseñados para propagarse a gran escala (continental) o persistir durante largos períodos (décadas), pueden encontrar este tipo de incertidumbre. Then et al. (2020), por ejemplo, argumentaron que los “efectos de próxima generación” que pueden ocurrir cuando los OVM-IGM se replican con poblaciones objetivo genéticamente diversas, dentro de ecosistemas complejos, y los efectos desencadenados por las interacciones genoma \times ambiente, pueden introducir un alto nivel de incertidumbre en la evaluación del riesgo de OVM-IGM.

La orientación actual para abordar la incertidumbre profunda dentro de la evaluación del riesgo recomienda que los analistas comparen o combinen predicciones de múltiples modelos que sean coherentes con los conocimientos disponibles (Cox, 2012). Alternativamente, los analistas pueden utilizar el análisis de escenarios para identificar posibles estados futuros del mundo mediante la descripción de vías hipotéticas, pero conceptualmente factibles, de daño durante la formulación del problema, y mediante el uso de múltiples valores únicos – por ejemplo, el mejor caso/peor caso – o

estimaciones deliberadamente imprecisas – por ejemplo, orden de magnitud – de los parámetros del modelo (Spiegelhalter y Hauke, 2011). El énfasis en estas situaciones puede alejarse de la confianza en las predicciones del riesgo y acercarse más a la identificación de estrategias de gestión del riesgo que sean eficaces en muchos (idealmente todos) los escenarios, y hacia la identificación de estrategias de seguimiento posteriores a la liberación que permitan una rápida retroalimentación y aprendizaje sobre los resultados reales (Institute of Medicine, 2013).

Los modelos de evaluación del riesgo suelen tener muchos parámetros (véase el anexo I) que pueden comprenderse en mayor o menor medida; la variación de las tasas de fecundidad y mortalidad en una población de OVM-IGM puede comprenderse bien, mientras que los coeficientes de competencia interespecífica y las tasas de dispersión a larga distancia pueden comprenderse de manera deficiente. En estas circunstancias, puede ser aconsejable una estrategia mixta que combine evaluaciones probabilísticas de la variabilidad de parámetros bien caracterizados con escenarios que reflejen las posibles situaciones del mejor/peor caso para parámetros mal caracterizados.

Sin embargo, no existe una definición operacional de cuándo la falta de consenso sobre un modelo apropiado o el rango de valores que puede tomar un parámetro se convierte en un caso de incertidumbre profunda (Institute of Medicine, 2013). En última instancia, los analistas de riesgos, los revisores y los reguladores de seguridad de la biotecnología deben juzgar si los modelos y las estimaciones de los parámetros utilizados en una evaluación del riesgo son plausibles, coherentes con la teoría y defendibles según la base de pruebas disponible.

Por último, es importante reconocer que un análisis riguroso y sistemático de la incertidumbre en una evaluación del riesgo requiere conocimientos especializados y recursos informáticos, y el número de vías de daño plausibles que pueden imaginarse durante la etapa de formulación del problema siempre estará sujeto a limitaciones prácticas. Además, los múltiples modelos y análisis de escenarios no pueden proteger contra la forma más profunda de incertidumbre, las “incógnitas desconocidas”, es decir, la ignorancia que se encuentra más allá de las cosas que sabemos que no sabemos. La orientación actual sobre este tema, sin embargo, es muy clara: los responsables de la toma de decisiones deben entender que, por definición, las “incógnitas desconocidas” no pueden cuantificarse ni describirse en ningún tipo de evaluación del riesgo y, por lo tanto, deben actuar en consecuencia (EFSA, 2018).

Anexo III

Marco de orientación de la Organización Mundial de la Salud para evaluar mosquitos genéticamente modificados

La OMS publicó la segunda edición de su “Marco de orientación para evaluar mosquitos genéticamente modificados” (WHO), en la que se refiere a los MVM como “mosquitos genéticamente modificados (MGM)” y a los MVM-IGM como “mosquitos modificados con impulsores genéticos (MMIG)”. La OMS recomienda que un criterio de seguridad para pasar un MVM-IGM del laboratorio a pruebas sobre el terreno sea “una justificación bien fundada de que los MMIG no causarían más daño a la salud humana que los mosquitos silvestres con el mismo antecedente genético ni más daño al ecosistema que otras intervenciones convencionales de control de vectores” (OMS, 2021b, sección 3.7).

A modo de comparación (el uso de OVM-IGM no es un enfoque de control biológico), la OMS señala que ya existe un precedente biológicamente pertinente en las pruebas de agentes de control biológico, que también se espera que se propaguen y persistan en el medio ambiente, son capaces de movimientos transfronterizos y, además, no pueden ser retirados una vez que han sido liberados (OMS, 2021b, sección 5.3.5). Antes de la liberación sobre el terreno de agentes de control biológico, la Convención Internacional de Protección Fitosanitaria, supervisada por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, aboga por una rigurosa evaluación científica del riesgo ambiental basada en las Normas Internacionales para Medidas Fitosanitarias. Numerosas jurisdicciones han establecido sistemas regulatorios nacionales basados en este enfoque.

Aquí, un ejemplo pertinente de liberación sobre el terreno de un agente de control biológico que también implicó un movimiento transfronterizo es la liberación del parasitoide neotropical *Apoanagyrus (Epidinocarsis) lopezi* (Hymenoptera: Encyrtidae) procedente de América del Sur en 22 países de África para controlar con éxito la dañina introducción accidental de la cochinilla de la mandioca *Phenacoccus manihoti*. En una línea similar, en Australia, Vietnam e Indonesia se llevó a cabo una evaluación rigurosa del riesgo ambiental antes de realizar estudios sobre el terreno de *Aedes aegypti* infectados por *Wolbachia* que, aunque no estaban regulados como MGM, no podían retirarse una vez liberados en el medio ambiente (OMS, 2021b). Obsérvese que, en el caso de una *Wolbachia* introducida, en principio podría ‘recuperarse’ volviendo al estado inicialmente no infectado mediante una estrategia de ‘saturación’ que redujera la frecuencia de infección por debajo de un umbral determinado, pero esto parece poco plausible salvo en el caso de poblaciones pequeñas y aisladas (Turelli y Barton, 2017).

La OMS considera esencial la evaluación del riesgo ambiental antes de cualquier liberación sobre el terreno propuesta, reconociendo que esto ocurriría a nivel institucional y nacional, y suele estar respaldada por la legislación nacional sobre seguridad de la biotecnología que, en el caso de 172 países, a su vez se deriva del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica (OMS, 2021b, sección 5). En el contexto de los MMIG autosostenidos, no localizados y de umbral bajo, la OMS aconseja que las consideraciones para pasar de las pruebas físicamente confinadas en interiores a las pruebas sobre el terreno impliquen i) una evaluación exhaustiva del riesgo ambiental fundamentada en ensayos de laboratorio e insectarios de los mosquitos con impulsores genéticos, ii) datos entomológicos, epidemiológicos y ecológicos de las ubicaciones sobre el terreno propuestas y iii) modelos matemáticos que simulen el comportamiento del sistema de impulsores genéticos en la ubicación sobre el terreno (OMS, 2021b, sección 1.5.1).

Anexo IV

Clasificación taxonómica de los Culicidae¹⁵

Subfamilia	Tribu	Género
Anophilinae		<i>Anopheles</i> (An.), <i>Bironella</i> (Bi.), <i>Chagasia</i> (Ch.)
Culicinae	Aedeomyiini	<i>Aedeomyia</i> (Ad.)
	Aedini	<i>Aedes</i> (Ae.), <i>Armigeres</i> (Ar.), <i>Eretmapodites</i> (Er.) <i>Haemagogus</i> (Hg.), <i>Heizmannia</i> (Hz.), <i>Opifex</i> (Op.), <i>Psorophora</i> (Ps.), <i>Udaya</i> (Ud.), <i>Zeugomyia</i> (Ze.)
	Culicini	<i>Culex</i> (Cx.), <i>Deinocerites</i> (De.), <i>Galindomyia</i> (Ga.)
	Culisetini	<i>Culiseta</i> (Cs.)
	Ficalbiini	<i>Ficalbia</i> (Fi.), <i>Mimomyia</i> (Mi.)
	Hodgesiini	<i>Hodgesia</i> (Ho.)
	Mansoniini	<i>Coquillettidia</i> (Cq.), <i>Mansonia</i> (Ma.)
	Orthopodomyiini	<i>Orthopodomyia</i> (Or.)
	Sabethini	<i>Sabethes</i> (Sa.), <i>Wyeomyia</i> (Wy.), <i>Phoniomyia</i> (Ph.), <i>Limatus</i> (Li.), <i>Trichoprosopon</i> (Tr.), <i>Shannoniana</i> (Sh.), <i>Runchomyia</i> (Ru.), <i>Johnbelkinia</i> (Jb.), <i>Isostomyia</i> (Is.), <i>Tripteroides</i> (Tp.), <i>Malaya</i> (Ml.), <i>Topomyia</i> (To.), <i>Maorigoeldia</i> (Mg.)
	Toxorhynchitini	<i>Toxorhynchites</i> (Tx.)
	Uranotaeniini	<i>Uranotaenia</i> (Ur.)

¹⁵ Adaptado de Foster y Walker (2019).

Anexo V

Lista no exhaustiva de mosquitos vectores de enfermedades

Hospedante	Especie de mosquito	Enfermedad	Patógeno	Referencia(s)
Humano	<i>Aedes aegypti</i>	Chikungunya	Virus	OMS, 2022a
		Dengue	Virus	OMS, 2023b
		Fiebre de Mayaro**	Virus	Celone et al., 2021
		Filariasis linfática	Nematodo	OMS, 2023c
		Fiebre del Valle del Rift	Virus	Gregor et al., 2021
		Fiebre amarilla urbana	Virus	Shinde et al., 2022; OMS, 2023e
		Fiebre del Zika	Virus	Kauffman y Kramer, 2017
	<i>Ae. africanus</i>	Fiebre del Zika	Virus	Haddow et al., 1964
	<i>Ae. albopictus</i>	Chikungunya	Virus	OMS, 2022a
		Dengue		OMS, 2019
		Virus del cañón de Jamestown	Virus	Paupy et al., 2009
		Filariasis linfática	Nematodo	OMS, 2023c
		Fiebre de Mayaro	Virus	Celone et al., 2021
		Virus de Potosí	Virus	Paupy et al., 2009
		Fiebre del Zika	Virus	Kauffman y Kramer, 2017; OMS, 2019, 2022b
	<i>Ae. atropalpus</i>	Encefalitis de La Crosse	Virus	Giunti et al., 2023
		Fiebre del Nilo Occidental	Virus	Giunti et al., 2023
	<i>Ae. bromeliae</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
		Fiebre amarilla	Virus	
	<i>Ae. cantans</i>	Virus Tahyna**	Virus	Cai et al., 2023
	<i>Ae. caspius</i>	Virus Tahyna	Virus	Calzolari et al., 2022
	<i>Ae. cinereus</i>	Fiebre de los conejos (Tularemia)	Bacteria	Petersen et al., 2009
	<i>Ae. communis</i>	Fiebre Sindbis	Virus	Wilkman et al., 2023
	<i>Ae. dorsalis</i>	Encefalitis de California	Virus	Foster y Walker, 2019
	<i>Ae. excrucians</i>	Fiebre Sindbis	Virus	Wilkman et al., 2023
	<i>Ae. furcifer</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
	<i>Ae. hensilli</i>	Fiebre del Zika	Virus	Duffy et al., 2009
	<i>Ae. japonicus japonicus</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
	<i>Ae. luteocephalus</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
		Fiebre amarilla	Virus	
		Fiebre del Zika	Virus	Epelbion et al., 2017
	<i>Ae. melanimon</i>	Virus de la encefalitis de California	Virus	Foster y Walker, 2019
	<i>Ae. niveus</i>	Filariasis linfáticas	Nematodo	Foster y Walker, 2019
<i>Ae. opok</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019	
<i>Ae. polynesiensis</i>	Chikungunya	Virus	Richard et al., 2016	
	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019	
	Filariasis linfática	Nematodo		

<i>Ae. pseudoscutellaris</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
<i>Ae. rotumae</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
<i>Ae. scapularis</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Ae. scutellaris</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
<i>Ae. sollicitans</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Ae. taeniorhynchus</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Ae. taylori</i>	Dengue	Virus	Foster y Walker, 2019
<i>Ae. triseriatus</i>	Encefalitis de La Crosse	Virus	
<i>Ae. vexans</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
	Virus Tahyna	Virus	Cai et al., 2023; Mravcova et al., 2023
<i>Ae. vittatus</i>	Fiebre amarilla**	Virus	Sudeep y Shil, 2017
<i>Anopheles gambiae</i>	Paludismo	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
<i>An. arabiensis</i>	Paludismo	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
<i>An. Barbirostris</i>	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
<i>An. coluzzii</i>	Paludismo	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
<i>An. funestus</i>	Paludismo	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
<i>An. stephensi</i>	Paludismo	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
<i>Anopheles punctipennis</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>An. quadrimaculatus</i>	Fiebre del Valle de Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Coquillettidia richiardii</i>	Fiebre Sindbis	Virus	Wilkman et al., 2023
<i>Culex annulirostris</i>	Encefalitis del Valle de Murray	Virus	Braddick et al., 2023
<i>Cx. antennatus</i>	Fiebre del Valle del Rift	Virus	Tantely et al., 2015
<i>Cx. nigripalpus</i>	Encefalitis de St. Louis	Virus	Curren et al., 2018
<i>Cx. pipiens</i>	Fiebre del Valle del Rift	Virus	Foster & Walker, 2019
	Encefalitis de St. Louis	Virus	Curren et al., 2018
	Virus Usutu	Virus	Braack et al., 2018;
	Fiebre del Nilo Occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
	Encefalitis de St. Louis	Virus	Curren et al., 2018
	Fiebre del Nilo Occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
<i>Cx. rubinotus</i>	Virus Banzi	Virus	Braack et al., 2018; MacIntyre et al., 2023
<i>Cx. stigmatosoma</i>	Fiebre del Nilo Occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
<i>Cx. tarsalis</i>	Encefalitis de St. Louis	Virus	Curren et al., 2018

		Fiebre del Nilo Occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
	<i>Cx. thriambus</i>	Fiebre del Nilo Occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Encefalitis japonesa	Virus	Lessard et al., 2021
	<i>Cx. univittatus</i>	Virus del Nilo Occidental	Virus	Cornel et al., 1993
	<i>Cx. vishnui</i>	Encefalitis japonesa	Virus	Maquart et al., 2022
	<i>Haemagogus janthinomys</i>	Fiebre de Mayaro	Virus	Hoch et al., 1981; Periera et al., 2021; Celone et al., 2022
		Fiebre amarilla	Virus	Celone et al., 2022
	<i>Hg. leucocelaenus</i>	Fiebre amarilla	Virus	Da Silva et al., 2020
	<i>Hg. lucifer</i>	Fiebre amarilla	Virus	Foster y Walker, 2019
	<i>Mansonia annulifera</i>	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
	<i>Ma. uniformis</i>	Filariasis linfática	Nematodo	Foster y Walker, 2019
Otros animales	<i>Ae. albopictus</i>	Virus de la encefalitis equina oriental	Virus	Little et al., 2021
		Gusano del corazón canino	Nematodo	Morchon et al., 2012
	<i>Ae. circumluteolus</i>	Virus de Wesselsbron	Virus	Foster y Walker, 2019
	<i>Ae. mcintoshi</i>	Virus de Wesselsbron	Virus	Foster y Walker, 2019
	<i>Cx. tarsalis</i>	Virus de la encefalitis equina occidental	Virus	Eldridge et al., 2004
	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Virus Tembusu	Virus	Hamel et al., 2023
	<i>Cx. taeniopus</i>	Virus de la encefalitis equina venezolana	Virus	Torres et al., 2017
	<i>Culiseta melanura</i>	Virus de la encefalitis equina oriental	Virus	Armstrong y Andreadis, 2010
	<i>Psorophora confinnis</i>	Virus de la encefalitis equina venezolana	Virus	Torres et al., 2017

Nota: *Vector conocido/competente; **Infección en la naturaleza

Anexo VI

Panorama actual del desarrollo de mosquitos vivos modificados que contienen impulsores genéticos modificados para el control de vectores de enfermedades

Enfermedad transmitida por vectores objetivo	Especie de mosquitos vectores objetivo	Umbral del IGM para liberaciones sobre el terreno	Persistencia del IGM en poblaciones objetivo	Propagación del IGM en poblaciones objetivo	Mecanismo subyacente del IGM	Impacto previsto en las poblaciones objetivo	Etapas de desarrollo del IGM	Referencias
Paludismo	<i>An. gambiae</i> s.l.	Bajo	Autosostenido	No localizado	Homing	Supresión	Modelización, Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Hammond et al. 2021; Kyrou et al. 2018; North et al., 2019
					Homing	Modificación	Modelización, Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Carballar-Lejarazu et al., 2023
					Homing con distorsionador de la proporción de sexos	Supresión	Modelización, Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Simoni et al., 2020
					Homing basado en un mecanismo integral y modular	Modificación, potencialmente junto con la supresión de la población	Modelización, Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Nash et al., 2019; Hoermann et al., 2021; Ellis et al., 2022; Hoermann et al., 2022
					Impulsor Y	Supresión	Modelización solamente	Deredec et al., 2011

				Localizado	Impulsor doble, Homing	Supresión o modificación	Modelización solamente	Sudweeks et al., 2019; Willis y Burt, 2021
	<i>An. funestus</i>	Bajo	Autosostenido	No localizado	Homing	Supresión	Inserción genómica de transgenes mediada por CRISPR-Cas9 a través de reparación dirigida por homología en especies objetivo	Li et al., 2018; Quinn et al., 2021
	<i>An. stephensi</i>	Bajo	Autosostenido	No localizado	Homing	Modificación	Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Gantz et al., 2015; Pham et al., 2019
					Sistema de rescate toxina-antídoto, Homing	Modificación	Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Adolfi et al., 2020
Virus del Dengue, Fiebre amarilla, Chikungunya, Zika	<i>Ae. aegypti</i>	Bajo	Autosostenido	No localizado	Medea (Detención embrionaria dominante por efecto materno)	Modificación	Modelización	Legros et al., 2013
		Alto	Autosostenido	Localizado	Subdominancia de dos loci	Modificación	Modelización	Edgington y Alphey, 2017, 2018; Sánchez et al., 2020
			Autolimitado	Localizado	Homing Impulsor genético dividido	Modificación	Modelización, Cepas generadas y probadas en el sistema modelo <i>Drosophila</i> , Cepas de mosquitos generadas y probadas	Li et al., 2020; López del Amo et al., 2020; Terradas y 2021; Anderson 2023

					Sistema de rescate toxina-antídoto,	Modificación	Modelización	Legros et al., 2013
Filariasis linfática por <i>Wuchereria bancrofti</i> , virus del Nilo Occidental, encefalitis de St. Louis	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Alto	Autolimitado	Localizado	Homing, Impulsor genético dividido	Modificación	Cepas generadas y probadas en insectario en especies objetivo	Harvey-Samuel et al., 2023
Potencialmente otros múltiples vectores (por ej., especies <i>Anopheles</i> , <i>Aedes</i> , o <i>Culex</i> de América del Sur o regiones de Asia y el Pacífico)	Potencialmente otras múltiples enfermedades (por ej., paludismo o infecciones por arbovirus de América del Sur o regiones de Asia y el Pacífico)	Bajo	Autosostenido	No localizado	Medea (Detención embrionaria dominante por efecto materno)	Modificación	Modelización, Cepas generadas y probadas en el sistema modelo <i>Drosophila</i> solamente	Chen et al, 2007; Buchman et al., 2018a
					Sistema de rescate toxina-antídoto,	Modificación	Modelización, Cepas generadas y probadas en el sistema modelo <i>Drosophila</i> solamente	Oberhofer et al., 2019, 2020b
		Alto	Autolimitado	Localizado	Sistema de rescate toxina-antídoto, Impulsor genético dividido	Modificación o supresión	Modelización, Cepas generadas y probadas en el sistema modelo <i>Drosophila</i> solamente	Gould et al., 2008; Akbari et al., 2013; Champer et al., 2020a, 2020b; Oberhofer et al., 2020a et al., 2021
					Subdominancia de un locus	Modificación o supresión	Modelización, Cepas generadas y probadas en el sistema modelo <i>Drosophila</i> solamente	Reeves et al., 2014, Buchman et al., 2018b, 2021; Dhole et al., 2018, 2019

Anexo VII

Sistemas de impulsores genéticos modificados

A. Homing

Aquí, un IGM da lugar a la expresión en la línea germinal tanto de la endonucleasa CRISPR-Cas9 como de los ARN guía, que juntos reconocen y escinden secuencias específicas en el genoma. Este IGM se inserta con precisión en su localización genómica objetivo en uno de un par de cromosomas homólogos de un MVM. En las células de la línea germinal, el ARN guía y Cas9 actúan conjuntamente para provocar una rotura de doble cadena en el lugar del ADN objetivo del cromosoma homólogo que no contiene el IGM. Los mecanismos de reparación dirigida por homología son activados por las células de la línea germinal para reparar la rotura de doble cadena. Estos mecanismos utilizan el cromosoma homólogo que contiene el IGM como plantilla de reparación. Las secuencias laterales a ambos lados del IGM, junto con el propio IGM, se reparan en la rotura de doble cadena en el sitio objetivo del cromosoma homólogo, anteriormente de tipo silvestre. Este proceso de homing crea pares de cromosomas homólogos parentales que suelen ser homocigotos para el IGM, lo que conduce a una herencia supermendeliana del IGM en la progenie. De este modo, una vez introducido en las poblaciones de mosquitos que se aparean, se espera que el IGM aumente en frecuencia, o impulsión, y se propague en las poblaciones de mosquitos objetivo.

B. Impulsor-Y

Esta forma de impulsor genético también se conoce como impulso meiótico. Al igual que los seres humanos, los mosquitos macho poseen cromosomas X e Y en sus células, mientras que las células hembra solo poseen dos copias parentales del cromosoma X. El IGM se encuentra en el cromosoma Y, por lo que solo lo heredan los mosquitos macho. El IGM también expresa una endonucleasa de ADN en las células de la línea germinal masculina que escinde un sitio genómico objetivo en el cromosoma X. Esto significa que los espermatozoides con cromosomas X producidos por el mosquito macho se cortan y se vuelven inviables; solo sobreviven los espermatozoides portadores del cromosoma Y. Cuando un macho MVM-IGM se aparea con una hembra de tipo silvestre, solo se puede producir descendencia que posea un X de su madre y un Y de su padre. Hasta ahora, este sistema se ha probado únicamente en condiciones de laboratorio (Simoni, 2020) o mediante modelos (Metchanun et al., 2022).

C. Sistema de rescate toxina-antídoto

Diversos sistemas IGM toxina-antídoto consisten en un par de transgenes vinculados genéticamente, uno de los cuales codifica una toxina y el otro un antídoto (Hay et al., 2021). La expresión del IGM en los MVM provoca la muerte de los gametos o la descendencia que no contiene el IGM, dando lugar a un aumento de la frecuencia de MVM-IGM en relación con los mosquitos silvestres. Por ejemplo, los sistemas de *escisión y rescate* (CivR, por sus siglas en inglés) o *embrión recesivo de toxina-antídoto* (TARE, por sus siglas en inglés) utilizan la expresión en la línea germinal de la nucleasa Cas9 y un ARN guía para introducir cortes en un gen endógeno del mosquito necesario para la viabilidad. Los mecanismos de reparación de las uniones celulares producen mutaciones de pérdida de función en este gen endógeno. Cuando se expresa en la línea germinal, crea mutaciones de pérdida de función en genes endógenos esenciales en el MVM-IGM. La parte antídoto del IGM proporciona una versión recodificada del gen endógeno que no puede ser escindida por la combinación Cas9/ARN guía; de este modo, la descendencia que no herede el IGM no sobrevivirá porque

no posee la versión recodificada de rescate del gen endógeno. Por lo tanto, los individuos que poseen el IGM aumentan su frecuencia en relación con los mosquitos silvestres y se propagan en la población.

D. Detención embrionaria dominante por efecto materno

El sistema de impulsores genéticos de *detención embrionaria dominante por efecto materno* (Medea) consta de dos componentes vinculados genéticamente: una toxina expresada en la madre y un antídoto expresado en el cigoto. La toxina consiste en microARN expresados en la madre que inhiben la expresión de un gen endógeno del mosquito necesario para la embriogénesis temprana. El antídoto consiste en una versión transgénica del mismo gen endógeno del mosquito necesario para la embriogénesis temprana, pero que ha sido recodificado para que no pueda ser inhibido por el microARN. Cuando este antídoto transgénico se expresa en el embrión temprano, rescata la pérdida de expresión del gen endógeno del mosquito, de modo que los embriones sobreviven. La descendencia de las madres MVM-IGM Medea que no hereda el IGM muere porque no puede expresar el antídoto transgénico de rescate, mientras que aquellos que sí heredan el IGM expresan el antídoto transgénico de rescate y sobreviven, lo que conduce a un aumento de la frecuencia de MVM-IGM en relación con los mosquitos silvestres y a la propagación del IGM en las poblaciones objetivo (Hay et al., 2021).

E. Subdominancia

La subdominancia es una forma de impulsor genético que se ha propuesto para la modificación de la población de mosquitos vectores que permite una propagación localizada en las poblaciones de mosquitos objetivo (Wang et al., 2022a). Debido a sus requisitos de umbrales de liberación elevados, puede considerarse una forma de impulsor genético localizado. En la subdominancia de un locus, los heterocigotos para el IGM son menos aptos que los tipos silvestres o los homocigotos del IGM, lo que suele dar lugar a características autolimitadas. En la subdominancia de dos loci, los mosquitos que no portan ninguno o ambos de dos IGM diferentes son más aptos que los que portan solo uno de los dos IGM, lo que suele producir un impulsor genético autosostenido.

F. Impulsores divididos

Los impulsores divididos son un tipo de impulsores genéticos modificados que consisten en dos o más componentes no vinculados insertados en diferentes sitios del genoma, que solo son capaces de aumentar en frecuencia y propagarse en las poblaciones de mosquitos objetivo cuando se mezclan entre sí (Champer et al., 2019b; Li et al., 2020; Noble et al., 2019; Oberhofer et al., 2020a). Se han considerado principalmente para la modificación de poblaciones de mosquitos. Algunos modelos indican que estos MVM-IGM aumentarían su frecuencia en las poblaciones de mosquitos objetivo, pero persistirían solo durante un tiempo limitado antes de disminuir su frecuencia debido a la disociación de ambos elementos IGM. Sin embargo, la evidencia también sugiere que los impulsores divididos pueden persistir más allá del objetivo de diseño previsto y comportarse como impulsores genéticos completos (Teradas et al., 2023).

G. Impulsores dobles con alelos privados

Los impulsores dobles se componen de dos elementos separados para producir un IGM funcional (Willis y Burt, 2021). El primer elemento del IGM codifica Cas9 que, cuando se expresa junto con un ARN guía que reconoce un locus genómico objetivo específico, o “alelo privado”, que está presente en las poblaciones de mosquitos objetivo pero no en otras poblaciones de mosquitos, causa el homing de ese elemento IGM en ese locus genómico objetivo. Otro elemento genéticamente desvinculado del IGM codifica un ARN guía

que reconoce un segundo sitio genómico objetivo. Junto con la Cas9 expresada a partir del primer elemento, permite el homing del segundo elemento IGM, que puede utilizarse en aplicaciones de supresión o modificación de poblaciones. Juntos, ambos elementos actúan en los MVM-IGM como un IGM ‘doble’ para el homing tanto en el locus genómico objetivo necesario para la supresión o modificación de la población, como en el locus genómico objetivo restringido a la población de mosquitos objetivo. Esto significa que el IGM doble estaría localizado, actuando como un IGM autosostenido y de umbral bajo en las poblaciones de mosquitos objetivo, pero como un impulsor dividido autolimitado y de umbral alto en las poblaciones de mosquitos no objetivo. Por el contrario, actúan como un impulsor dividido en las poblaciones no objetivo. Los modelos muestran que estos diseños pueden restringir la propagación y el impacto del constructo incluso si existe un nivel relativamente modesto de diferenciación genética entre las poblaciones objetivo y no objetivo (Willis y Burt, 2021).

H. Impulsor secundario

Entre los ejemplos de impulsores secundarios se incluyen los impulsores de reversión, los impulsores inmunizantes (Esvlet et al., 2014; Girardin, Calvez y Debarre, 2019), los impulsores de sobreescritura y los sistemas e-CHACR, ERACR (por sus siglas en inglés) (Xu et al., 2020). Estas estrategias de mitigación aún no han sido probadas. A considerar el uso de impulsores secundarios, es necesario tener en cuenta posibles reordenamientos genéticos nuevos, con evidencia de que la interacción de los dos sistemas puede producir efectos genéticos no previstos, añadiendo aún más imprevisibilidad y complejidad a los posibles resultados (Xu et al., 2020).

Lista de términos¹⁶

#	Término	Proyecto de definición o definiciones	Fuente
	<i>Caracterización del riesgo</i>	<p>Última etapa del proceso de <i>evaluación del riesgo</i>, con la estimación del <i>riesgo general para las metas de protección en función de la probabilidad y las consecuencias de que se produzcan efectos adversos</i>.</p> <p><i>Definiciones relacionadas: metas de protección, riesgo, evaluación del riesgo</i></p>	Adaptado de: Organización Mundial de la Salud, 2021b
	<i>Daño</i>	<p>Lesiones o perjuicios concretos al medio receptor o a la salud humana o animal. Un <i>daño</i> también puede denominarse “efecto adverso”.</p>	Adaptado de: Protocolo de Cartagena (artículo 15) (SCBD, 2000); ISO 14791:2019; Organización Mundial de la Salud, 2021b
	<i>Desarrollador</i>	<p>Entidad o entidades que realizan actividades de investigación y desarrollo destinadas a crear productos (bienes o servicios) o procesos nuevos o mejorados.</p>	Derivado de descripciones de Beeckman y Rüdelsheim, 2020; OCDE, 2015
	<i>Ecosistema</i>	<p>Complejo dinámico de comunidades vegetales, animales y de microorganismos y su medio no viviente que interactúan como una unidad funcional.</p>	Artículo 2 (Términos utilizados) del Convenio sobre la Diversidad Biológica
	<i>Evaluación del riesgo</i>	<p>Proceso que evalúa los posibles <i>riesgos</i> asociados con ciertos <i>peligros</i>. Consiste de cuatro pasos: <i>identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo</i>.</p> <p><i>Definiciones relacionadas: peligro, identificación del peligro, caracterización del riesgo</i></p>	EFSA, 2016a; Organización Mundial de la Salud, 2021b
	<i>Evaluador del riesgo</i>	<p>Entidad que realiza la <i>evaluación del riesgo</i>; por ejemplo, para una solicitud de regulación de OVM-IGM, un <i>evaluador del riesgo</i> revisaría la información científica y los datos presentados por el <i>solicitante</i> para evaluar los <i>riesgos</i> asociados a la actividad regulada propuesta y podría hacer recomendaciones para la <i>gestión del riesgo</i>.</p>	N/D

¹⁶ Esta lista de términos tiene por objeto ayudar al lector y no establece definiciones ni constituye un glosario.

		<i>Definiciones relacionadas: solicitante, riesgo, evaluación del riesgo, gestión del riesgo</i>	
<i>Gen de carga útil</i>	<i>Un gen o casete funcional vinculado al inserto del impulsor genético modificado que no es necesario para que el impulsor genético modificado funcione, pero cuyo objetivo es propagar el gen/casete vinculado en una población objetivo.</i>		Alphey et al., 2020 – publicación de la comunidad de investigación sobre impulsores genéticos en la que se propone una lista de definiciones estandarizadas. Las palabras “modificado” y “objetivo” se han añadido a la definición publicada para relacionar otras definiciones de esta lista de términos.
	<i>Definiciones relacionadas: impulsor genético modificado, población objetivo</i>		
<i>Gestión del riesgo</i>	<i>Gestión de los riesgos identificados por la evaluación del riesgo mediante la implementación de medidas adecuadas para reducir el riesgo a un nivel aceptable.</i>		Adaptado de: EFSA, 2016; Organización Mundial de la Salud, 2021b
	<i>Definiciones relacionadas: riesgo, evaluación del riesgo</i>		
<i>Gestión integrada de plagas</i>	<i>Consiste en la cuidadosa consideración de todas las técnicas disponibles para combatir las plagas y la posterior integración de medidas apropiadas que disminuyen el desarrollo de poblaciones de plagas. Combina estrategias y prácticas (culturales) específicas de gestión biológica, química, física y agrícola para producir cultivos sanos y minimizar la utilización de plaguicidas, mitigando o reduciendo al mínimo los riesgos que plantean estos productos para la salud humana y el medio ambiente.</i>		Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, 2024
<i>Gestor del riesgo</i>	<i>Entidad que define y/o pone en práctica medidas de gestión del riesgo. En algunas jurisdicciones, tales como la Unión Europea, el gestor del riesgo adopta decisiones regulatorias (véase también regulador).</i>		
	<i>Definiciones relacionadas: regulador, gestión del riesgo</i>		
<i>Hábitat</i>	<i>Lugar o tipo de ambiente en el que existen naturalmente un organismo o una población.</i>		Artículo 2 (Términos utilizados) del Convenio sobre la Diversidad Biológica

	<i>Hipótesis de riesgo</i>	<p>Para cada <i>vía de daño</i> postulada, se formulan <i>hipótesis de riesgo</i> que permitirán al <i>evaluador del riesgo</i> determinar la probabilidad de que la <i>vía de daño</i> se produzca.</p> <p>Definiciones relacionadas: <i>vía de daño, evaluador del riesgo</i></p>	Adaptado de: OCDE, 2023
	<i>Identificación del peligro</i>	<p>Etapa del proceso de <i>evaluación del riesgo</i> que consiste en identificar las posibles fuentes de <i>daño</i> a las <i>metas de protección</i>, y la <i>vía causal</i> que da lugar a ese <i>daño</i>.</p> <p>Definiciones relacionadas: <i>daño, metas de protección, evaluación del riesgo</i></p>	Adaptado de: Office of the Gene Technology Regulator, 2005; Organización Mundial de la Salud, 2021b
	<i>Impulsor genético modificado (IGM)</i>	Sistema de <i>impulsores genéticos</i> creado mediante la aplicación de técnicas de ADN recombinante.	Adaptado de: Alphey et al., 2020; Australian Academy of Sciences, 2017
	<i>Límites de alerta</i>	<p>Nivel de protección ambiental establecido para un <i>punto final de la medición</i>, expresado como los efectos ecológicos mínimos considerados biológicamente pertinentes y de magnitud suficiente para causar <i>daño</i>.</p> <p>Definiciones relacionadas: <i>punto final de la medición, daño</i></p>	Comisión Técnica GMO de la EFSA, 2010
	<i>Mecanismos de hiperreplicación</i>	Mecanismo de impulso genético donde el constructo transgénico sesga su transmisión replicándose con mayor frecuencia que otros genes. Se ha observado que los genes de endonucleasa homing logran el impulso mediante este mecanismo.	Adaptado de: MacFarlane et al., 2023; OMS 2021b
	<i>Mecanismos de interferencia</i>	Mecanismo de impulso genético donde el constructo transgénico sesga su transmisión al interferir con la herencia o la función de los genes de tipo silvestre. Un ejemplo conocido es el impulso meiótico.	Adaptado de: NASEM, 2016; Organización Mundial de la Salud, 2021b
	<i>Medidas de confinamiento</i>	Conjunto de medidas destinadas a evitar o minimizar la liberación involuntaria de organismos, como un mosquito vivo modificado (véase <i>organismo vivo modificado</i>) que contiene un <i>impulsor genético modificado</i> , desde una zona designada al ambiente circundante. Esto puede incluir estudios realizados en	Adaptado del texto explicativo de: Organización Mundial de la Salud, 2021b

	<p><i>confinamiento físico (también denominado “contención”), con medidas que incluyen barreras físicas como laboratorios cerrados, insectarios o jaulas de población. En entornos exteriores, pueden utilizarse jaulas grandes y otras medidas de confinamiento ecológico, como el aislamiento geográfico/espacial y/o climático.</i></p> <p><i>Definiciones relacionadas: impulsor genético modificado, organismo vivo modificado</i></p>	
<i>Metas de protección</i>	<p><i>Componentes del medio ambiente (por ejemplo, diversidad biológica, diversidad genética, salud humana y animal, hábitats, ecosistemas, funciones de los ecosistemas y servicios de los ecosistemas, salud del suelo, calidad del agua) que se valoran y deben protegerse de posibles daños. Suelen identificarse en las leyes o políticas pertinentes de una jurisdicción y establecen el contexto para la evaluación del riesgo ambiental.</i></p> <p><i>Definiciones relacionadas: hábitat, daño, evaluación del riesgo</i></p>	Adaptado de: Convenio sobre la Diversidad Biológica, anexo I; Comisión Técnica GMO de la EFSA, 2010; OCDE, 2023
<i>Organismo vivo modificado (OVM), Mosquito vivo modificado (MVM)</i>	<i>Cualquier organismo vivo que posea una combinación nueva de material genético que se haya obtenido mediante la aplicación de la biotecnología moderna.</i>	Protocolo de Cartagena, artículo 3 g) (SCBD, 2000)
<i>Peligro</i>	<p><i>Fuente de posible daño.</i></p> <p><i>Definición relacionada: daño</i></p>	ISO 14791:2019; Office of the Gene Technology Regulator, 2005
<i>Población objetivo</i>	<i>Una población individual o poblaciones entrecruzadas del organismo objetivo sobre el que se pretende que actúen las características específicamente diseñadas del OVM-IGM</i>	Adaptado de: Organización Mundial de la Salud, 2021b; EFSA, 2016a; Connolly et al., 2023b
<i>Prueba de liberación abierta</i>	<i>Prueba sobre el terreno o serie de pruebas sobre el terreno secuenciales de tamaño, duración y complejidad crecientes, realizadas en un único sitio o en múltiples sitios, y que pueden incluir medidas de confinamiento. Las pruebas tendrán como objetivo recopilar datos que incluyan la eficacia entomológica y epidemiológica, la dispersión, el</i>	OMS 2021b

		<i>comportamiento de los rasgos y las interacciones ecológicas.</i>	
		<i>Definición relacionada: medidas de confinamiento</i>	
	<i>Punto final de la evaluación</i>	<i>Expresión del valor ambiental que ha de protegerse, definido operacionalmente como una entidad (por ejemplo, una especie, población o hábitat) y un atributo de esa entidad (por ejemplo, abundancia, distribución, mortalidad) que puede medirse o modelarse.</i>	Adaptado de: Adaptado de: Comisión Técnica GMO de la EFSA, 2010; NASEM, 2016; OCDE, 2023; Organización Mundial de la Salud, 2001
		<i>Definición relacionada: punto final de la medición</i>	
	<i>Puntos finales de la medición</i>	<i>Indicador mensurable del cambio en un punto final de la evaluación, por ejemplo, la densidad y abundancia de una especie.</i>	Suter II, 2006
		<i>Definición relacionada: punto final de la evaluación</i>	
	<i>Regulador</i>	<i>Una entidad reguladora u organismo gubernamental responsable de regular ciertas actividades; por ejemplo, para actividades con OVM-IGM, un regulador puede tener la responsabilidad de emitir aprobaciones y autorizaciones regulatorias, supervisar el cumplimiento y aplicar las condiciones normativas.</i>	N/D
	<i>Riesgo</i>	<i>La probabilidad de que un peligro cause daño.</i>	EFSA 2016b
		<i>Definiciones relacionadas: daño, peligro</i>	
	<i>Señal</i>	<i>Cambio mensurable en un indicador o parámetro de interés que puede vincularse a un cambio adverso en el ambiente.</i>	Adaptado de: Tofelde et al., 2021
	<i>Servicios de los ecosistemas</i>	<i>Beneficios que las personas obtienen de los ecosistemas; se distinguen cuatro categorías de servicios de los ecosistemas, donde los servicios de apoyo se consideran la base para los servicios de las otras tres categorías. Estas cuatro categorías de servicios de los ecosistemas son: servicios de abastecimiento, de regulación, culturales y de apoyo.</i>	Reid, 2005 y Devos et al., 2015

		<i>Definición relacionada: ecosistema</i>	
	<i>Solicitante</i>	<i>Persona u organización que solicita la aprobación o autorización de una actividad regulada ante una agencia gubernamental u organismo regulador responsable. El solicitante puede ser el desarrollador.</i>	N/D (original)
		<i>Definición relacionada: desarrollador</i>	
	<i>Umbral alto</i>	<i>La modelización indica que los sistemas de impulsores genéticos pueden tener un nivel de umbral, que se refiere a la proporción de organismos portadores de impulsores genéticos con respecto a los organismos silvestres, que debe superarse para que el impulsor genético se propague en una población objetivo. Para los impulsores de umbral alto, esta proporción es relativamente alta (compárese con un impulsor de umbral bajo), y, en teoría, es probable que presenten una propagación restringida.</i>	Adaptado de: Alphey et al., 2020; Australian Academy of Sciences, 2017; Organización Mundial de la Salud, 2021b
		<i>Definiciones relacionadas: impulsor de umbral bajo, impulsores localizados, población objetivo</i>	
	<i>Umbral bajo</i>	<i>La modelización indica que los sistemas de impulsores genéticos pueden tener un nivel de umbral, que se refiere a la proporción de organismos portadores de impulsores genéticos con respecto a los organismos de tipo silvestre, que debe superarse para que el impulsor genético se propague en una población objetivo. Para los impulsores de umbral bajo, esta proporción es relativamente baja (compárese con un impulsor de umbral alto), y, en teoría, una baja liberación inicial de individuos portadores del impulsor genético sería suficiente para que el impulsor se propague en una población objetivo numerosa.</i>	Adaptado de: Alphey et al., 2020; Australian Academy of Sciences, 2017
		<i>Definición relacionada: impulsor de umbral alto</i>	
	<i>Vector</i>	<i>Agente que transporta y transmite un patógeno infeccioso a otro organismo vivo.</i>	Adaptado de: Organización de la Salud, 2020

	<i>Vías de daño</i>	<i>Descripción científicamente plausible de la secuencia de pasos necesarios para que se produzca un daño. Estas vías se elaboran durante el proceso de formulación del problema.</i>	Adaptado de: EFSA, 2020; OCDE, 2023
		<i>Definiciones relacionadas: daño</i>	
