

# NOTA TÉCNICA

Serie Nota Técnica N° 04-2024

Abril 2024

## Eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue



**NOTA TÉCNICA SDETS-CETS/INS N° 04-2024: Eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue**

**POBLACIÓN:** Población general potencialmente en riesgo de infección por dengue.

**TECNOLOGÍA:** Mosquitos infectados con *Wolbachia* + Medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue.

**FECHA:** 02 de abril de 2024.

**I. ANTECEDENTES**

- El presente informe se efectúa a solicitud del Presidente Ejecutivo del Instituto Nacional de Salud, quien solicita “opinión técnica” sobre el uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue.
- Según la NTS N°198-MINSA/DIGESA-2023 "Norma Técnica de Salud para la vigilancia entomológica y control de *Aedes aegypti*, vector de Arbovirosis y la Vigilancia del Ingreso de *Aedes albopictus* en el territorio nacional" (1), actualmente se encuentran disponibles algunas intervenciones para el control del vector del dengue, como, por ejemplo: control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, y educación. Las cuales corresponden a las medidas preventivas actualmente disponibles.
- El objetivo del presente informe fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* + Medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue.

**II. ANÁLISIS**

**1. Pregunta PICO**

De acuerdo a la solicitud realizada por la Presidencia Ejecutiva del INS, se formuló la siguiente pregunta PICO:

1. ¿En población general potencialmente en riesgo de infección por dengue, cuál es la eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* + Medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue?

**Tabla 1.** Pregunta PICO

<b>Población</b>	Población general potencialmente en riesgo de infección por dengue
<b>Intervención</b>	Mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> + Medidas preventivas (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue
<b>Comparador</b>	Medidas preventivas (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue

<b>Desenlaces</b>	1) Eficacia y efectividad - Infección por dengue (número casos de infección por dengue) - Hospitalizaciones por dengue - Mortalidad por dengue 2) Seguridad 3) Costo-efectividad
<b>Diseño de estudio</b>	Revisiones sistemáticas de ensayos controlados, ensayos controlados y estudios de costo-efectividad

## 2. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios con las siguientes características:

- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés.
- Ensayos controlados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés.
- Estudios de costo-efectividad que evalúen la intervención de interés realizados en países en vías de desarrollo.
- Estudios publicados en idioma inglés o español.

Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), estudios de modelamiento matemático y artículos de opinión.

## 3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se emplearon las siguientes fuentes:

- Plataforma *Living Overview of the Evidence* de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>), empleando la estrategia de búsqueda disponible en el **Anexo 1** de este informe. La búsqueda se realizó el 23 de marzo de 2024.
- Base de datos de Medline a través de la plataforma de PubMed, empleando dos estrategias de búsqueda disponibles en el **Anexo 1** para buscar estudios de eficacia/seguridad y costo-efectividad.
- Páginas web de instituciones relacionadas al control del Dengue:
  - o Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/mosquito-control/community/sit/wolbachia.html>
  - o Organización Mundial de la Salud (OMS): <https://www.who.int/es>
  - o Organización Panamericana de la Salud (OPS): <https://www.paho.org/es/documentos/uso-wolbachia-americas-para-control-vectores-responsables-enfermedades-interes-salud>
  - o World Mosquito Program: <https://www.worldmosquitoprogram.org/es/nuestra-historia-0>

Este informe constituye un reporte breve. La selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Evidencia de eficacia, seguridad y/o costo-efectividad a partir de estudios publicados

A partir de la búsqueda sistemática, se revisaron 57 registros a título y resumen. De los cuales, 10 fueron revisados a texto completo y finalmente, se incluyeron cinco estudios para el presente documento. Los estudios excluidos y las razones de exclusión se detallan en el **Anexo 2**.

De los cinco estudios incluidos, tres estudios reportaron resultados de eficacia (2–4) y dos estudios reportaron resultados de costo-efectividad (5,6) del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue. No se identificaron estudios que reporten resultados sobre la seguridad de la tecnología sanitaria a corto o largo plazo.

#### 4.1.1 Efficacy of *Wolbachia*-infected mosquito deployments for the control of dengue (Utarini, 2021) (3)

Este ensayo aleatorio por grupos o “cluster” fue realizado en la ciudad de Yogyakarta, Indonesia y fue financiado por la Fundación Tahija, Wellcome Trust y la Fundación Bill y Melinda Gates a través del Programa Mundial contra los Mosquitos. El sitio de estudio correspondió a un área urbana continua de 26 km<sup>2</sup> y con una población de aproximadamente 311,700 habitantes. El sitio de estudio se subdividió en veinticuatro grupos contiguos, cada uno de aproximadamente 1 km<sup>2</sup>. Se asignaron aleatoriamente veinticuatro grupos geográficos a recibir despliegues de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa w Mel) como complemento de las medidas locales de control de mosquitos (n=12 grupos); o a continuar con las medidas locales de control de mosquitos únicamente (n=12 grupos). Se liberaron huevos de mosquitos infectados con *Wolbachia* entre marzo y diciembre de 2017. Cada grupo recibió entre 9 y 14 rondas de liberaciones. El monitoreo de las cantidades de mosquitos infectados con *Wolbachia* (w Mel) se realizaron a través de una red de 348 trampas para mosquitos adultos BG-Sentinel.

Los participantes del estudio fueron personas de 3 a 45 años, con fiebre aguda indiferenciada, que asistieron a 18 clínicas de atención primaria distribuidos en diferentes puntos del área de estudio. Los pacientes eran elegibles si cumplían con los siguientes criterios de inclusión: a) fiebre con fecha de inicio entre 1 a 4 días antes del día de la presentación (auto informada o medida objetivamente, definida como temperatura de la frente o axila > 37.5 °C), b) edad entre 3 a 45 años, y c) residencia en el área de estudio durante las 10 noches anteriores al inicio de la enfermedad. En contraste, los participantes no eran elegibles si: a) presentaban características clínicas que sugerían un diagnóstico distinto a infección por arbovirus, por ejemplo, diarrea grave, otitis o neumonía; o b) se habían inscrito en el estudio dentro de las 4 semanas anteriores.

El desenlace principal fue la incidencia de casos sintomáticos de dengue confirmados virológicamente (DCV) de cualquier gravedad. Los investigadores refieren que los procedimientos operativos de análisis de laboratorio se realizaron de forma cegada.

Se incluyeron 8144 personas que cumplieron con los criterios de elegibilidad entre 8 de enero del 2018 y 18 de marzo del 2020. No obstante, se excluyeron 1838 pacientes por diferentes motivos como, por ejemplo: por no tener un resultado virológico ni negativo ni positivo, haber sido enrolado previo al establecimiento de *Wolbachia*, entre otros. Finalmente, de los 6306 participantes incluidos para el

análisis estadístico, 2905 correspondieron al grupo tratado con mosquitos infectados con *Wolbachia* y 3401 al grupo no tratado con dicha intervención.

Los resultados mostraron que la incidencia de casos de DCV fue significativamente menor en el grupo tratado con mosquitos infectados con *Wolbachia* (67 casos DCV entre 2905 participantes [2.3%]) en comparación con el grupo no tratado (318 casos DCV en 3401 participantes [9.4%]); OR: 0.23, IC del 95%: 0.15 a 0.35,  $p=0.004$ ). Además, hubo 13 hospitalizaciones por DVC entre 2905 participantes (0.4 %) del grupo tratado con mosquitos infectados con *Wolbachia* en comparación con 102 hospitalizaciones por DVC entre 3401 participantes (3 %) del grupo no tratado.

Cabe señalar que los autores no reportaron las características demográficas basales entre los grupos tratados y no tratados (por ejemplo, edad, sexo, periodo de tiempo en el que ingresó al estudio, número casos DCV por grupos o *cluster* tratados y no tratados, entre otros). Estos datos son relevantes para valorar posibles diferencias el comportamiento de búsqueda de atención médica de los miembros de la comunidad, sobre todo tomando en cuenta que la intervención (liberaciones de mosquitos) se realizó de forma abierta, y no controlada con placebo, durante varios meses en cada grupo durante el 2017. Si bien los autores señalan que hubo similar número de participantes que cumplieron con los criterios de elegibilidad en cada brazo del ensayo (3721 participantes en el grupo tratado vs 4423 participantes del grupo no tratado), excluyeron del análisis 816 personas del grupo tratado y 1022 del grupo no tratado. La principal razón de exclusión fue no tener un resultado virológico positivo ni negativo, lo cual se dio en mayor medida y con diferencias significativas para el grupo no tratado ( $n=498$  vs  $n=720$ , respectivamente;  $p<0.001$ ); y no se describen las razones de ello.

#### 4.1.2 Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study (Pinto, 2021) (2)

Este estudio cuasiexperimental tuvo por objetivo evaluar el impacto del despliegue de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa w Mel) en la ciudad de Niterói, Brasil.

Niterói es un municipio del estado de Río de Janeiro con 484,918 habitantes y 135 km<sup>2</sup>, el cual fue dividido en cuatro zonas para la liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* (zonas 1 a 4). El estudio tuvo un diseño de comparación antes y después de tal forma que se compararon los resultados en el periodo posterior a la liberación de los mosquitos en cada una de las zonas versus un periodo histórico.

Los despliegues de mosquitos se llevaron a cabo en un área de liberación de 40 km<sup>2</sup> durante un período de 35 meses (febrero de 2017 a diciembre de 2019). En las zonas 1 a 3, los puntos de liberación de mosquitos se determinaron inicialmente utilizando una cuadrícula de 50 metros, con un punto de liberación por metro cuadrado de la cuadrícula. En la zona 4, la densidad de los puntos de liberación se ajustó a la población residencial de cada barrio, con el objetivo de liberar un total acumulado de 100 mosquitos por residente. Las liberaciones se realizaron en todas las áreas urbanas construidas en cada zona de liberación. Las áreas no urbanas (“áreas verdes”) fueron excluidas de las liberaciones.

Se liberaron semanalmente mosquitos adultos infectados con *Wolbachia* desde un vehículo en movimiento. Los períodos de liberación iniciales tuvieron una duración de 10 a 16 semanas, y las re-liberaciones posteriores se llevaron a cabo en áreas locales donde la prevalencia de mosquitos con *Wolbachia* fue < 40 % en tres

eventos de monitoreo consecutivos, los cuales fueron medidos al menos 4 semanas después de la conclusión de las liberaciones.

Los mosquitos se recolectaron semanalmente durante y después de las liberaciones utilizando una red de trampas BG Sentinel a una densidad promedio de 16 trampas BG/km<sup>2</sup> en todas las áreas de liberación. Una vez que se detectó una prevalencia de *Wolbachia* (Cepa w Mel) en > 60% en 3 eventos de monitoreo consecutivos medidos al menos 4 semanas después de la conclusión de las liberaciones, el número de trampas se redujo al 50% dentro de un vecindario. Las muestras de mosquitos se almacenaron en etanol al 70% hasta la detección de *Wolbachia* evaluado con el método de reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativo.

El efecto de la intervención de mosquitos infectados con *Wolbachia* se estimó mediante un análisis controlado de series de tiempo interrumpido a partir de las notificaciones mensuales de casos de dengue, Chikungunya y Zika al sistema de vigilancia de salud pública antes, durante y después de las liberaciones. El desenlace principal fue el número de casos de dengue y Chikungunya notificados al Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades (SINAN) de Brasil (según describen los autores, estos corresponden a predominantemente casos sospechosos basados en una definición de caso clínico). El estudio realizó un análisis que incluyó datos desde enero de 2007 para el caso de dengue o enero de 2015 para el caso de Chikungunya y Zika, hasta junio de 2020, y abarcó entre 8 y 37 meses de observaciones posteriores a la intervención.

Los autores reportaron que al comparar el periodo después de que se realizara la liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* versus el periodo previo a la intervención, la incidencia de los casos de dengue disminuyó en cada una de las zonas. La magnitud de esta reducción se cuantificó en un rango de 46.0 % menor (IC 95 %: 21.0 a 63.0) en la zona 3 a de 75.9 % menor (IC 95 %: 62.1 a 84.7) en la zona 2. En adición, al considerar todas las zonas, la reducción de la incidencia de dengue fue 69.4 % menor (IC 95 %: 54.4 a 79.4) en el periodo después de la intervención versus antes de la intervención.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que los lugares de despliegues de mosquitos con *Wolbachia* no fueron asignados al azar, por lo que existe la posibilidad de que la medición del efecto de la intervención se vea confundida por otros factores que difieren entre las áreas de liberación y el área de control. Sobre el registro de casos, los datos de vigilancia rutinaria de enfermedades tienen limitaciones en la especificidad (no todos los casos notificados son casos verdaderos de dengue/Chikungunya/Zika) como en sensibilidad (no todos los casos de dengue/Chikungunya/Zika son notificados) de detección. Lo cual intentó ser mitigado por la inclusión de la serie temporal histórica de la incidencia de dengue durante los diez años previos a la intervención en cada una de las áreas de liberación. Esto tuvo la finalidad de establecer un control que pueda ser “comparable” a cada una de las zonas.

#### **4.1.3 Reduced dengue incidence following city-wide wMel *Wolbachia* mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis and a prospective case-control study (Velez, 2023) (4)**

Esta publicación presenta los resultados de dos estudios. El primero fue de tipo cuasiexperimental realizado en tres ciudades de Colombia (Bello, Medellín e Itagüí), el cual utilizó un análisis de series de tiempo interrumpido para cuantificar la reducción en la incidencia de casos de dengue notificados al sistema de vigilancia rutinaria de enfermedades, luego del despliegue de mosquitos infectados con

*Wolbachia* versus los resultados históricos antes de liberar los mosquitos. El segundo estudio se desarrolló de forma simultánea al primer estudio, fue de tipo casos y controles, realizado en un cuadrante de Medellín, y tuvo el objetivo de evaluar el efecto del despliegue de mosquitos infectados con *Wolbachia* en la incidencia del dengue virológicamente confirmado.

Medellín, Bello e Itagüí son los principales centros urbanos del valle de Aburrá con poblaciones en 2021 de 2.53 millones, 545 mil y 270 mil, respectivamente (3.3 millones de habitantes combinados en un área de 135 km<sup>2</sup>), y se encuentran entre las zonas más pobladas de Colombia. El despliegue de mosquitos se llevó a cabo dichas ciudades entre octubre de 2016 y abril de 2022.

Los resultados del estudio de series de tiempo interrumpido, después de ajustar las tendencias estacionales, mostraron que al comparar el periodo después de que se realizara el despliegue de mosquitos infectados con *Wolbachia* (prevalencia de mosquitos infectados  $\geq 60\%$ ) en comparación con el periodo previo a la intervención, la incidencia de casos notificados de dengue fue 95% menor en Bello y Medellín; y en un 97% menor en Itagüí.

Por otro lado, el estudio clínico simultáneo de casos y controles con un diseño de prueba negativa no pudo alcanzar el tamaño de muestra objetivo de 63 casos de dengue confirmados virológicamente (DCV) entre mayo de 2019 y diciembre de 2021. Los investigadores señalaron que esto fue consistente con la baja incidencia de dengue en todo el Valle de Aburrá. Complementariamente, los autores describieron la incidencia de DCV entre los participantes residentes de los barrios tratados con el despliegue de mosquitos (8 de 23 casos positivos y 338 de 687 con resultado negativo) versus los no tratados (15 de 23 casos positivos y 349 de 687 con resultado negativo), lo cual no mostró diferencias significativas (OR: 0.55 [IC 95%: 0.25 a 1.17]).

Dentro de las limitaciones del estudio cuasiexperimental se encuentra la limitada confiabilidad en los registros de datos procedentes de la vigilancia rutinaria de enfermedades para evaluar el impacto de *Wolbachia* en la salud pública a largo plazo. Esto debido a que la notificación de casos en Colombia, tal como señalan los autores, se basa en un diagnóstico clínico de dengue, sin requerir pruebas de laboratorio confirmatorias como la detección del antígeno NS1 o pruebas de ácido nucleico para ARN viral. Esto significa que un subconjunto de casos notificados serán enfermedades febriles de otra etiología, y estos casos de dengue "falsos positivos" seguirán notificándose incluso en ausencia de una verdadera transmisión local. Asimismo, la notificación de casos no distingue de manera confiable entre casos autóctonos de dengue y casos "importados" con un historial de viaje reciente fuera de la ciudad de residencia, por lo que una mayor actividad de dengue en otras partes de Colombia podría conducir a un aumento en los casos residentes en Aburrá.

#### **4.1.4 Economic evaluation of Wolbachia deployment in Colombia (Shepard, 2022)(5)**

Este estudio de costo-efectividad se realizó en el contexto sanitario colombiano.

Los datos de casos de dengue notificados a nivel nacional y en las ciudades objetivo se recopilaron a partir del sistema nacional de vigilancia de enfermedades (SIVIGILA) para 2010-2019 y del registro de prestación de servicios de salud (RIPS). Un panel epidemiológico de tres expertos interpretó estos datos. Los costos del tratamiento de la enfermedad del dengue se basaron en: i) la tarifa de referencia del seguro obligatorio de accidentes de tránsito (SOAT), ii) los datos del RIPS sobre los servicios prestados por caso de dengue sintomático, y iii) la base de datos del

gobierno (denominada “Suficiencia”) para establecer el costo de atención médica a nivel individual. Además, para esta estimación se utilizó un horizonte temporal de 10 años.

La relación costo-efectividad incremental (ICER) fue de -1.225 dólares estadounidenses por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado. Se señaló que el costo neto nacional negativo y la ICER negativo indican un ahorro neto después de tener en cuenta las compensaciones esperadas de los costos de atención médica y de las intervenciones convencionales para el control vectorial. En base a ello, durante 10 años, se espera que la implementación de *Wolbachia* genere un retorno de 5.61 dólares desde una perspectiva social por cada dólar invertido (es decir, una relación beneficio/costo de 5.61).

Entre las limitaciones del estudio se señala que existe discrepancia entre las bases de información consultadas. Por ejemplo, el número de casos de dengue varía según las bases de datos de RIPS y “Suficiencia”, lo que indica la presencia de inconsistencias y subregistro. Asimismo, los autores señalaron que hubo discrepancias entre los costos según distintos tarifarios utilizados. En este sentido, existió discrepancias entre el costo unitario reportado en las tarifas SOAT de un caso de dengue y el costo macro de un caso de dengue. En consecuencia, conocer el costo real de un caso de dengue puede tener variaciones. Cabe resaltar, que el estudio no describe claramente la perspectiva usada para la estimación de costos, dado que mencionan haber estimado el costo por caso de dengue desde la perspectiva social y desde la perspectiva del sistema de salud concluyendo sobre un beneficio desde la perspectiva social. Por otra parte, no describen el umbral que usaron para determinar si dichos resultados se consideran o no costo-efectivos. Finalmente, las diferencias en el número de casos de dengue tratados entre los modelos epidemiológicos, macro costos, RIPS y SIVIGILA crean incertidumbre en torno a las compensaciones estimadas de los costos de atención médica.

Por otra parte, los autores resaltaron que *Wolbachia* también presenta un desafío fiscal inicial, ya que casi todos los costos de preparación y despliegue deben pagarse desde el principio de la implementación, mientras que los beneficios se producen con el tiempo.

#### **4.1.5 An economic evaluation of *Wolbachia* deployments for dengue control in Vietnam (Turner, 2023) (6)**

Este estudio de costo-efectividad sobre el uso de *Wolbachia* como forma de control del dengue en áreas urbanas con mayor carga fue realizado para el contexto sanitario de Vietnam.

Para este estudio, los autores asumieron que la efectividad de los despliegues de *Wolbachia* para reducir la incidencia de casos sintomáticos de dengue era del 75%. Además, asumieron que la intervención mantendría esta efectividad durante al menos 20 años.

La estimación de costo-efectividad se hizo para 10 entornos urbanos con alta carga de dengue dentro de Vietnam, incluidas cuatro ciudades metropolitanas y seis provinciales. Respecto a ello, los autores asumieron que la intervención se implementó en cada entorno de forma independiente.

Para realizar la estimación de costos del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia*, la intervención se dividió en las siguientes fases: fase de preparación, fase de liberación, fase de monitoreo a corto plazo (incluida cualquier nueva liberación requerida), y fase de monitoreo a largo plazo. Respecto al comparador, éste fue continuar con las medidas de control del dengue existentes (*statu quo*).

Se analizaron tres perspectivas: i) perspectiva del proveedor de atención médica (solo se consideran los ahorros relacionados con los costos médicos directos evitados en los que incurren los proveedores de atención médica y los costos evitados relacionados con los costos actuales de las actividades de prevención y control del dengue del gobierno), ii) perspectiva del sector salud (solo se consideran los ahorros relacionados con los costos médicos directos evitados y los costos evitados relacionados con los costos actuales de las actividades de prevención y control del dengue del gobierno), y iii) perspectiva social (además de los ahorros en costos médicos directos evitados, los ahorros relacionados con los costos no médicos directos evitados de los pacientes, como el transporte al hospital/clínica, y el valor monetario estimado de las pérdidas de productividad evitadas que habrían se ha asociado con un caso de dengue).

Los resultados de los ratios de costo-efectividad se compararon con un umbral de rentabilidad de 0.5 veces el Producto Bruto Interno (PIB) per cápita de Vietnam (<1.760 dólares americanos por AVAD evitado), aunque no se describió si este umbral está determinado por el gobierno vietnamita. Los resultados, a nivel global, mostraron un ratio estimado de costo-efectividad incremental de 1,118 dólares americanos por cada AVAD evitado y varió dependiendo de la localidad entre 711 a 2088 dólares americanos. Estos ratios brutos se estimaron dividiendo el costo de inversión de la intervención entre el número de AVAD evitado. Se reportaron también ratios de costo-efectividad incremental dependiendo de las perspectivas analizadas, los cuales también fueron variables. Desde una perspectiva del proveedor de atención médica se estimó un ratio de costo-efectividad incremental de 708 dólares americanos por cada AVAD evitado, desde la perspectiva del sector salud un ratio de costo-efectividad incremental de 420 dólares americanos por cada AVAD evitado y desde la perspectiva social un ratio de costo-efectividad incremental de -776 dólares americanos por cada AVAD evitado.

Los investigadores resaltaron que estos resultados dependen de que la eficacia a largo plazo de las liberaciones de *Wolbachia* se mantenga durante 20 años.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran la incertidumbre sobre la carga inicial de dengue en los entornos evaluados, por lo cual se utilizaron estimaciones proyectadas. En el caso de que dichas proyecciones sobreestimen la carga de dengue, se estaría sobreestimado la costo-efectividad encontrada, tal como lo señalan los investigadores.

Además de las consideraciones evaluadas en este estudio de costo-efectividad, los autores resaltan que existen teóricamente varios factores que podrían conducir a una menor eficacia a largo plazo de las implementaciones de *Wolbachia*. Estos incluyen la reinvasión de mosquitos no infectados con *Wolbachia*, la evolución de la resistencia viral, los efectos de la temperatura sobre la eficacia y la heredabilidad del bloqueo viral y la selección de cepas del virus del dengue más virulentas. Además, la dispersión exitosa de los mosquitos *Wolbachia* puede ser heterogénea y estar influenciada por factores ambientales locales. Esto puede dar lugar a focos de baja frecuencia de *Wolbachia*, lo que reduce el impacto de la intervención. Por lo cual, los investigadores resaltan que la sostenibilidad de la eficacia a largo plazo (>10 años) de los despliegues de *Wolbachia* es un aspecto que requiere más investigación.

Si bien se estimaron resultados favorables de costo-efectividad, estos son propios de un contexto específico (incidencias de casos de dengue y costos de la enfermedad asociadas a dengue, propios de Vietnam) por lo cual, las conclusiones no pueden generalizarse directamente a otros países y se necesitan más evaluaciones, tal como lo señalan los mismos autores.

## 4.2 Información procedente de instituciones internacionales relacionadas al control de dengue

### 4.2.1 Organización Panamericana de la Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS):

Informe: “Uso de *Wolbachia* en las Américas, para el control de vectores responsables de enfermedades de interés en salud pública. Análisis de información y posición de la OPS” con fecha de agosto de 2023 (7).

#### Hallazgos

- 1) La OPS/OMS, basado en la revisión de experiencias y avances en la evaluación de *Wolbachia* a nivel mundial (Indonesia) y en las Américas, principalmente en resultados de estudios realizados en Colombia y Brasil, manifestó su posición a favor del uso de esta tecnología en la región de las Américas.

Además, resaltó algunos aspectos como: i) la experiencia reportada en las Américas indica que se ha avanzado en el desarrollo de técnicas para la cría de mosquitos y su distribución. Sumado a ello se reportan algunos estudios de involucramiento en la comunidad; ii) en la región existe la posibilidad de disponer de iniciativas para la producción de mosquitos infectados con *Wolbachia* (señalando el caso particular de México). Así, la OPS considera que esto permitirá, disminuir el costo, ampliar la oferta y el acceso de la tecnología para un número mayor de países; iii) la OPS/OMS, en adhesión a la posición del Grupo Asesor de Control de Vectores (VCAG), que considera que los datos actualmente disponibles son suficientes para iniciar la elaboración de la guía de implementación de esta herramienta, elaborará un documento técnico operativo de orientaciones a los Estados Miembros, considerando las ventajas y limitaciones de su uso en la Región. Igualmente seguirá promoviendo y apoyando la realización de estudios adicionales con el más alto grado de evidencia, dirigidos a evaluar el impacto de *Wolbachia* en la reducción de la incidencia de arbovirosis, la interacción *Wolbachia* con otros recursos de control vectorial y las estrategias más adecuadas de comunicación e involucramiento de la población; y iv) la OPS reitera la necesidad de la adopción (por los países), de la estrategia del manejo integrado de vectores (MIV) como modelo para la incorporación de las nuevas tecnologías; lo que permitirá la optimización de su uso con otras herramientas de control disponibles e incrementará su efectividad.

Si bien la OPS/OMS describen puntos favorables para considerar la adopción de esta tecnología, también señalaron algunos puntos críticos (desafíos) para el uso de la *Wolbachia* para el control de dengue y otras arbovirosis; como, por ejemplo:

- i) Dificultades de escalar la producción para atender las necesidades de todos los países,
- ii) Costo de la infraestructura para la producción en masa;
- iii) Localización de las plantas de producción cerca de las áreas de liberación;
- iv) Altas temperaturas del medio ambiente pueden reducir la capacidad de establecimiento de la *Wolbachia* en las poblaciones de *Aedes aegypti* salvajes;
- v) Desarrollo de métodos rápidos y de bajo costo para monitorear las poblaciones salvajes de *Aedes aegypti*;
- vi) Desarrollo de medios efectivos y roles para la participación de la comunidad.

#### 4.2.2. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC):

Reporte informativo en su página web el 23 de setiembre de 2020 (8)

##### **Hallazgo**

- 1) El CDC se manifestó únicamente respecto a la eficacia del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para controlar los mosquitos *Aedes aegypti*. En este contexto señaló que cuando se dejan de liberar mosquitos con *Wolbachia* en una zona, la población de mosquitos *Aedes aegypti* lentamente regresa a “niveles normales”. Asimismo, indicó que los mosquitos con *Wolbachia* solo funcionan para reducir las cantidades de especies de mosquitos que son el objetivo, no otros tipos de mosquitos. La mayoría de las comunidades tienen muchos tipos de mosquitos.

Por otro lado, la CDC indicó que el uso de mosquitos con *Wolbachia* puede ser más eficaz junto con otros métodos para el control de los mosquitos. Entre estos otros métodos consideró importante informar a la comunidad sobre cómo puede controlar los mosquitos dentro y alrededor de los hogares, realizar vigilancia de los mosquitos (seguimiento y monitoreo de la cantidad de mosquitos, tipos de mosquitos en una zona), eliminar el agua estancada donde los mosquitos ponen huevos, usar larvicidas e insecticidas para controlar las larvas de los mosquitos, las pupas y los mosquitos adultos, monitorear qué tan eficaces son los programas contra los mosquitos para reducir las cantidades de mosquitos.

Finalmente indicó que la liberación de mosquitos con *Wolbachia* no está pensada para detener un brote; sino más bien desde un enfoque preventivo.

### **III. CONCLUSIONES**

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* + Medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue en la población general potencialmente en riesgo de infección por dengue.
- Sobre la eficacia, los estudios evaluados que abordan la intervención de interés son escasos. Se encontró un ensayo aleatorizado, y dos estudios cuasi-experimentales (uno de los cuales contó con un estudio caso-control anidado). Los estudios presentaron limitaciones respecto a sesgos de selección, diseño de estudio, y/o tamaño de muestra. La mayoría reportó que la incidencia de casos de dengue se redujo en el grupo en el que se utilizaron mosquitos infectados con *Wolbachia*; Sin embargo, la incidencia de reducción varió entre los estudios y no todos los casos fueron confirmados virológicamente.
- Sobre la seguridad, no se identificaron estudios que evaluaron efectos en la seguridad a corto o largo plazo del uso de la tecnología de interés.
- Sobre la costo-efectividad, si bien los estudios de análisis de costo-efectividad identificados señalan que el uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del vector del dengue sería costo-efectivo, se debe tener en cuenta que dichos resultados están basados en suposiciones de eficacia que no toman en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios que son fuentes de información y que el análisis de costos depende de contextos específicos. Por ello, son necesarios estudios locales, para poder concluir que dicha intervención tiene un perfil de costo-efectividad adecuados en Perú. A esta consideración, se suma la necesidad de contar con umbrales claramente establecidos para determinar si los resultados de futuros análisis de costo-efectividad son favorables o no.

- Si bien la intervención de interés resultó ser costo ahorrrativa en base a dos estudios (Colombia y Vietnam), éstos fueron realizados en contextos diferentes. Por ello, son necesarios estudios locales, para poder concluir que dicha intervención tiene un perfil de costo-efectividad adecuados en Perú, puesto que los beneficios podrían observarse a largo plazo con una eficacia sostenida de alrededor de 20 años.
- La posición de instituciones internacionales como la OPS/OMS promueven el uso de esta intervención; no obstante, resaltan que se debe considerar varios desafíos en la implementación de esta tecnología a gran escala. Entre ellos se resalta: costos de producción e implementación, costos de infraestructura para producción en masa, localización de las plantas, aspectos climáticos, desarrollo de métodos rápidos y de bajo costo para la motorización, entre otros.
- Es importante considerar el uso de recursos necesarios (humanos, logísticos y económicos) para la implementación de la tecnología *Wolbachia* y promoción de su aceptabilidad mediante estrategias de educación en la población en la que se requiera implementar la intervención.
- Dada la experiencia colombiana, y la posición de la OPS/OMS, podría ser adecuado iniciar la evaluación de esta tecnología mediante la investigación. A través de estudios piloto controlados se podría evaluar la eficacia, seguridad, capacidad de producción a pequeña escala y posterior sostenibilidad de esta intervención. Aunado a ello, se requeriría contar con sistemas de gestión de información integral que permitan recolectar información sobre los casos de dengue y registro entomológicos según regiones/localidades, resultados laboratoriales del control vectorial, entre otros.
- En términos generales, la evidencia disponible del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* es escasa y reporta reducciones en la frecuencia de infección de dengue; Sin embargo, los estudios cuentan con limitaciones y posibles sesgos tanto en la notificación de los casos, en diseño del estudio, y/o tamaño de muestra. En adición, la información para el desenlace de hospitalización por dengue es muy limitada y los estudios no reportaron evidencia para desenlaces de mortalidad por dengue ni seguridad. En consecuencia, se requieren estudios comparativos bien diseñados para respaldar su implementación a gran escala. Asimismo, los estudios incluidos destacan la importancia de considerar factores contextuales y comunitarios (participación comunitaria) en su ejecución, así como la evaluación de los costos y procesos necesarios para su implantación.

#### **IV. REFERENCIAS**

1. MINSA, Perú Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N°228-2023/MINSA que aprueba la NTS n°198-MINSA/DIGESA-2023 “Norma Técnica de Salud para la vigilancia entomológica y control de *Aedes aegypti*, vector de Arbovirosis y la Vigilancia del Inreso de *Aedes albopictus* en el territorio nacional” [Internet]. 2023. Disponible en: [http://www.digesa.minsa.gob.pe/DCOVI/RM\\_228-2023-MINSA.pdf](http://www.digesa.minsa.gob.pe/DCOVI/RM_228-2023-MINSA.pdf)
2. Pinto SB, Riback TIS, Sylvestre G, Costa G, Peixoto J, Dias FBS, et al. Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis*. julio de 2021;15(7):e0009556.
3. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of *Wolbachia*-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *N Engl J Med*. el 10 de junio de 2021;384(23):2177–86.
4. Velez ID, Tanamas SK, Arbelaez MP, Kutcher SC, Duque SL, Uribe A, et al. Reduced dengue incidence following city-wide wMel *Wolbachia* mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis and a prospective case-control study. *PLoS Negl Trop Dis*. el 30 de noviembre de 2023;17(11):e0011713.



5. Shepard D. World Mosquito Program. 2022 [citado el 23 de marzo de 2024]. Economic evaluation of Wolbachia deployment in Colombia. Disponible en: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/learn/scientific-publications/economic-evaluation-wolbachia-deployment-colombia>
6. Turner HC, Quyen DL, Dias R, Huong PT, Simmons CP, Anders KL. An economic evaluation of Wolbachia deployments for dengue control in Vietnam. PLoS Negl Trop Dis. mayo de 2023;17(5):e0011356.
7. OPS, OMS. Uso de Wolbachia en las Américas, para el control de vectores responsables de enfermedades de interés en salud pública. Análisis de información y posición de la OPS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2023 [citado el 23 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/uso-wolbachia-americas-para-control-vectores-responsables-enfermedades-interes-salud>
8. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado el 23 de marzo de 2024]. Los mosquitos con Wolbachia para controlar los mosquitos Aedes aegypti. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/mosquito-control/community/sit/wolbachia.html>

## V. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE INTERESES

### **Autora**

Andrea Mercedes Rivera Santillan <sup>1</sup>

### **Revisores**

Sergio Goicochea Luyo <sup>1</sup>

Karen Huamán Sánchez <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Versión digital disponible en:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/219-notas-tecnicas>

*NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base electrónica: Plataforma de la Fundación Epistemonikos

Fecha: hasta el 23 de marzo del 2024

N°	Búsqueda	Resultado
#1	(title:(wolbachia) OR abstract:(wolbachia)) AND (title:(dengue OR aedes) OR abstract:(dengue OR aedes)) AND (title:(trial) OR abstract:(trial))	19

Base electrónica: MEDLINE a través de PubMed

Fecha: hasta el 23 de marzo del 2024

N°	Búsqueda	Resultado
#1	("dengue"[MeSH Terms] OR "dengue"[Title/Abstract] OR "break bone fever"[Title/Abstract] OR "breakbone fever"[Title/Abstract] OR "aedes"[MeSH Terms] OR "aedes"[Title/Abstract]) AND ("wolbachia"[MeSH Terms] OR "wolbachia"[Title]) AND "trial"[Title/Abstract]	31

Base electrónica: MEDLINE a través de PubMed

Fecha: hasta el 23 de marzo del 2024

Estudios de costo-efectividad

N°	Búsqueda	Resultado
#1	"Cost-Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Cost-Effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analysis"[MeSH Terms]) AND ("wolbachia"[MeSH Terms] OR "wolbachia"[Title]) AND ("dengue"[MeSH Terms] OR "dengue"[Title/Abstract] OR "break bone fever"[Title/Abstract] OR "breakbone fever"[Title/Abstract] OR "aedes"[MeSH Terms] OR "aedes"[Title/Abstract])	7

**Anexo 2. Estudios excluidos a texto completo**

Estudio	Tipo de publicación	Razón de exclusión
<p>Martín-Park A, et al. Pilot trial using mass field-releases of sterile males produced with the incompatible and sterile insect techniques as part of integrated Aedes aegypti control in Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2022 Apr 26;16(4):e0010324. doi: 10.1371/journal.pntd.0010324. PMID: 35471983; PMCID: PMC9041844.</p>	Artículo	No presenta resultados para los desenlaces de interés de la pregunta PICO
<p>Collins MH, et al. EVITA Dengue: a cluster-randomized controlled trial to EVALuate the efficacy of Wolbachia-InfecTed Aedes aegypti mosquitoes in reducing the incidence of Arboviral infection in Brazil. Trials. 2022 Mar 2;23(1):185. doi: 10.1186/s13063-022-05997-4. PMID: 35236394; PMCID: PMC8889395.</p>	Artículo	Protocolo de un estudio que está en curso.
<p>Indriani C, et al. Reduced dengue incidence following deployments of Wolbachia-infected Aedes aegypti in Yogyakarta, Indonesia: a quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. Gates Open Res. 2020 May 11;4:50. doi: 10.12688/gatesopenres.13122.1. PMID: 32803130; PMCID: PMC7403856.</p>	Artículo	Fue un ensayo cuasiexperimental no aleatorizado realizado previamente a un ensayo controlado aleatorizado en la ciudad Yogyakarta, Indonesia. El cual fue incluido en la presente evaluación.
<p>Ryan et al. Establishment of wMel Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. Gates Open Res. 2020 Apr 8;3:1547. doi: 10.12688/gatesopenres.13061.2. PMID: 31667465; PMCID: PMC6801363.</p>	Artículo	Estudio no controlado.
<p>Hoffmann, et al. Introduction of Aedes aegypti mosquitoes carrying wAlbB Wolbachia sharply decreases dengue incidence in disease hotspots. iScience. 2024 Jan 18;27(2):108942. doi: 10.1016/j.isci.2024.108942. PMID: 38327789; PMCID: PMC10847733.</p>	Artículo	Reporte de experiencia en Malasia. Si bien se describen sitios de liberación y sitios controles (gráficamente), no se describe que dichas liberaciones se dieron en un contexto de ensayo, que tomen en cuenta otras variables para hacer comparativos los resultados evaluados. Los autores describen que se realizaron liberaciones de prueba en malasia.