Evaluación de eficacia, seguridad y aspectos legales del uso de Wolbachia en mosquitos como una estrategia para reducir la transmisión del dengue en Colombia: revisión sistemática rápida

Informe de avance: alcance, objetivos y pregunta de investigación de efectividad y seguridad y resultados de selección.

9 de diciembre de 2024



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Javier Salamanca Rincón
Jefe de Gestión del Riesgo, Calidad y Proyectos



María Victoria Herrera
Subdirectora Enfermedades Transmisibles.
Ministerio de Salud y Protección Social

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Autores

Barón Velasco Eliana. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. Especialista en Gerencia en Salud. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Castellanos Parra Jaime Eduardo, Odontólogo, Magister en Farmacología, Doctor en Bioquímica. Instituto de Virología, Universidad El Bosque.

Espinosa Arrieta Milagro. Abogada. Magister en Derecho Público. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Estrada Orozco, Kelly Patricia, Médica Cirujana, MSc Neurociencias y Biología del Comportamiento Humano, MSc Epidemiología Clínica, Experta en Mejora Continua de la Calidad, PhD Salud Pública, PhDc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Fandiño-Rojas, Luis Ernesto. Fisioterapeuta, MSc. Salud Pública, MSc. Ciencias Económicas, PhD(c) Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Morón Duarte Lina Sofía. Enfermera. Especialista en epidemiología. Magister en Salud Pública. Doctora en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Lucumi Aragón, Diana Marcela. Bióloga con énfasis en Entomología. Msc Epidemiología. Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud - IETS

Osorio, Luz Karime, Bacterióloga, MSc Epidemiólogía, MSc en Salud Pública, Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Zakzuk, Josefina, Médica, PhD en Ciencias Biomédicas. Instituto de Evaluación Tecnología en Salud – IETS.

Grupo técnico revisor

Alcalá Espinosa, Lucas. Apoyo a la revisión técnica del convenio IETS-MSPS. Grupo de Gestión Integral de Enfermedades Endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social (GGIEEE-MSPS).
Gómez Romero, Sara. Apoyo a la referencia de Arbovirosis. Grupo de Gestión Integral de Enfermedades Endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social (GGIEEE-MSPS).

Ríos, Luz Stella. Referente de Arbovirosis. Grupo de Gestión Integral de Enfermedades Endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social (GGIEEE-MSPS).

Solís Medina, Césil. Apoyo al Manejo Integrado de Vectores. Grupo de Gestión Integral de Enfermedades Endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social (GGIEEE-MSPS).

Vera Soto, Mauricio Coordinador del Grupo de Gestión Integral de Enfermedades Endemo-epidémicas. Ministerio de Salud y Protección Social (GGIEEE-MSPS).

Conflictos de interés

Los autores de este informe de evaluación de tecnología sanitaria rápida declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Evaluación de eficacia, seguridad y aspectos legales del uso de Wolbachia en mosquitos como una estrategia para reducir la transmisión del dengue en Colombia: revisión sistemática rápida. Versión 1. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.

Derechos de autor

El contenido de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, es propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares, sin autorización. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del MSPS y del IETS, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado

colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el convenio interadministrativo, MSPS 1697-2024, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Glosario 2

1. Introducción 3
   1.1. La condición de salud y uso actual de la tecnología 5
      1.1.1. Definición y epidemiología 5
      1.1.2. Agente y transmisión 7
      1.1.3. Síntomas y factores de riesgo 10
      1.1.4. Diagnóstico 12
      1.1.5. Tratamiento 13
      1.1.6. Prevención 14
   1.2. La tecnología y sus características 17
      1.2.1. Control vectorial con Wolbachia 17
      1.2.2. Impacto de Wolbachia en *Aedes aegypti* 18
      1.2.3. Estrategias de control basadas en Wolbachia 19
      1.2.4. Implementación global y regional del control vectorial con Wolbachia 19
      1.2.5. Descripción de la metodología de implementación de Wolbachia en Colombia 20
      1.2.6. Aspectos relacionados con la comunidad objeto de intervención 21
      1.2.7. Precauciones y riesgos potenciales del uso de *Wolbachia* como tecnología de control vectorial 21
      1.2.8. Desafíos y consideraciones para la expansión del uso de Wolbachia 22

2. Objetivo y alcance de la evaluación 22
   2.1. Objetivo general 22

3. Pregunta de la revisión 22
   3.1. Evaluación de efectividad y seguridad 23
   3.2. Evaluación de los aspectos legales 24

4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología 24
   4.1. Metodología 24
      4.1.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura 24
      4.1.2. Estrategias de búsqueda 26
      4.1.3. Métodos de búsqueda complementarios 27
      4.1.4. Gestión documental 27
      4.1.5. Tamización de referencias y selección de estudios 27
      4.1.6. Evaluación de calidad de la evidencia 27
      4.1.7. Extracción de datos 28

5. Evaluación de los aspectos legales del uso de la tecnología 28
   5.1. Métodos 28

6. Resultados 29
   6.1. Resultados preliminares de efectividad y seguridad 29
      6.1.1. Efectividad 30
      6.1.2. Seguridad 30

7. Referencias 30

8. Anexos 31
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos. 31
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios 34
Anexo 3 Lista de estudios incluidos 35

Listado de tablas

.Tabla 1 Definiciones operativas de caso para dengue 6
Tabla 2 Pregunta de evaluación en estructura PICO 23

Abreviaciones

ADE	Potenciación Dependiente de Anticuerpos
AINEs	Anti-Inflamatorios No Esteroides
AVD	Años Vividos con Discapacidad
CHIKV	Virus del Chikungunya
DENV	Virus del Dengue
EGI	Estrategia de Gestión Integrada
ELISA	Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
ETV	Enfermedades transmitidas por vectores
IC	Incompatibilidad citoplasmática
INS	Instituto Nacional de Salud
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NS1	Proteína no estructural 1 del virus del dengue
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de Naciones Unidas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAM	Public Acceptance Model (Modelo de Aceptación Pública)
PDSP	Plan Decenal de Salud Pública
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Reversa
TAK-003	Vacuna contra el dengue desarrollada por Takeda
WMP	World Mosquito Program
WNV	Virus del Nilo Occidental
YFV	Virus de la Fiebre Amarilla
ZIKV	Virus del Zika

Glosario

Biblioteca Cochrane (CLIB): colección de bases de datos en línea actualizadas regularmente que contienen la Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), la Base de datos de resúmenes de revisiones de efectos, el Registro de metodología Cochrane, la Base de datos HTA, NHSEED, e información sobre la Colaboración Cochrane.

Desenlace: componente del estado clínico o funcional de un participante después de que se ha aplicado una intervención, que se utiliza para evaluar el beneficio o daño de una intervención. Un desenlace describe una medida válida del beneficio clínico debido al tratamiento: el impacto de la intervención en cómo se siente, funciona y sobrevive un paciente.

ELISA: Por sus siglas en inglés, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. Es una técnica de laboratorio utilizada para detectar y cuantificar sustancias específicas, como antígenos, anticuerpos, proteínas y hormonas, en muestras biológicas como sangre, suero o plasma.

EMBASE: base de datos biomédica y farmacológica (Excerpta Medical). Contiene un gran número de publicaciones europeas. Años de cobertura: 1947 hasta la actualidad.

EMTREE: tesauro de vocabulario controlado de la base de datos EMBASE.

MEDLINE: base de datos electrónica generada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (United States National Library of Medicine). Años de cobertura: 1948 hasta la actualidad. (Véase también PubMed) .

Medical Subject Headings MeSH (Descriptores de Ciencias de la Salud): es un vocabulario controlado de términos biomédicos que identifican el contenido de cada artículo en la base de datos MEDLINE.

RT-PCR: Por sus siglas en inglés, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction. Es una técnica de laboratorio que permite detectar y amplificar secuencias específicas de ARN convirtiéndolas primero en ADN complementario (ADNc) mediante la acción de una enzima llamada transcriptasa reversa. Posteriormente, el ADNc es amplificado usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

1. Introducción

Las enfermedades transmitidas por vectores (ETV), como el dengue, malaria, leishmaniasis, chikungunya y zika, constituyen un desafío crítico para la salud pública en Colombia. Estas enfermedades son causadas por patógenos transmitidos por artrópodos como mosquitos, flebótomos y garrapatas, y su incidencia está condicionada por factores como la biodiversidad, el cambio climático, la urbanización y las desigualdades sociales (1). En respuesta a esto, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) ha adoptado un enfoque integral que combina estrategias de prevención, control vectorial y fortalecimiento de la atención sanitaria. Colombia ha mostrado un compromiso sólido en el control de las ETV, logrando avances significativos en prevención, control vectorial y atención sanitaria, incluso, ha fortalecido su respuesta a las arbovirosis mediante su participación en iniciativas globales como la Estrategia Global de Control del Dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todo esto, con el fin de reducir la carga social y económica, y mejorar la calidad de vida de los afectados por las mismas y sus comunidades (2).

Estos no han sido los únicos esfuerzos internacionales que dan cuenta de la relevancia del tema de ETV en la agenda política, la Organización de Naciones Unidas (ONU) por ejemplo, ha establecido los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), siendo el ODS 3 un compromiso para garantizar una vida sana y bienestar para todos, enfocándose en la eliminación de epidemias y enfermedades tropicales desatendidas para 2030 (3). Otro claro ejemplo son las acciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), quien en 2017, emitió la Agenda de Salud Sostenible para las Américas, buscando eliminar enfermedades como dengue, chikungunya y Zika (4).

Este escenario político internacional, ha permeado el escenario nacional, impulsando en el territorio colombiano una agenda que incluye las ETV como un aspecto fundamental en la consecución del bienestar y la salud de los colombianos, como se refleja en el Plan Nacional de Desarrollo 2022-2026 que tiene como objetivo convertir a Colombia en líder en protección de la vida (5), apoyado por la Ley 2294 de 2023 (6).

Algunos esfuerzos específicos en la agenda política de Colombia incluyen el Plan Decenal de Salud Pública (PDSP) 2022-2031 (7) que estableció 13 metas para la prevención y eliminación de ETV y zoonosis, el cual se complementa con los Planes de Desarrollo Territorial. La Resolución 3202 de 2016 organiza rutas de atención en salud para enfermedades infecciosas, incluidas las ETV (2), o la Resolución 3280 de 2018, la cual establece directrices para la promoción y mantenimiento de la salud y organiza atenciones colectivas en diferentes entornos, incorporando tecnologías para la prevención y control de ETV y zoonosis (8).

Colombia ha alcanzado avances significativos en el manejo de ETV, con impactos importantes mediante el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia y la mejora del diagnóstico oportuno, con lo que se ha logrado una disminución en las tasas de mortalidad asociadas a esta enfermedad. También a través de la aplicación de medidas de control vectorial, campañas educativas y vigilancia epidemiológica, el país logró mitigar

el impacto de los brotes de chikungunya (2014-2015) y zika (2015-2016), y ha logrado la reducción de complicaciones de las ETV implementando estrategias educativas comunitarias y dirigidas al personal de salud, para facilitar la identificación y manejo clínico de las ETV.

Actualmente, Colombia cuenta con el programa de ETV "Promoción, Prevención, Control y Eliminación de las ETV y Zoonosis", que integra funciones esenciales de salud pública lideradas por las autoridades sanitarias nacionales y territoriales. Su objetivo es reducir la carga económica y social de las ETV y zoonosis mediante la colaboración con actores públicos y privados, interviniendo en los determinantes sociales de la salud, fortaleciendo la inteligencia epidemiológica, promoviendo la salud, y ofreciendo atención integral. Alineado con el PDSP 2022-2031, el programa busca lograr metas territoriales y nacionales, aplicando un modelo predictivo-preventivo (2) (9). Otro logro significativo para el país es el programa de Manejo Integrado de Vectores (MIV) como estrategia central para el manejo de las arbovirosis en Colombia. Este programa articula varias acciones como la vigilancia epidemiológica, al monitorear la densidad de mosquitos vectores y establecer sistemas de alerta temprana en zonas de alto riesgo, el control ambiental, promoviendo la eliminación de criaderos de mosquitos, el manejo adecuado del agua almacenada y el saneamiento básico, intervenciones químicas y biológicas, incluyendo el uso racional de insecticidas y la exploración de tecnologías innovadoras para interrumpir la transmisión de virus, la educación comunitaria, implementando campañas de comunicación masiva y la participación activa de las comunidades, aspecto que ha sido esencial para fomentar hábitos de prevención sostenibles (1).

Para el MIV, es crucial identificar y conocer las especies de vectores presentes en distintas regiones y hábitats, así como prever su aumento en abundancia y actividad, lo cual se logra mediante los sistemas de vigilancia entomológica de cada país, que proporcionan datos sobre la distribución espaciotemporal de las especies de vectores (1). Desde el INS, el grupo de Entomología de la Dirección Redes en Salud Pública lidera la planificación, ejecución y análisis de las actividades de vigilancia entomológica de vectores responsables de enfermedades como dengue, malaria, fiebre amarilla, leishmaniasis, Chagas, encefalitis equina venezolana y del este, rickettsiosis; así como la vigilancia de la resistencia a insecticidas, contribuyendo así a reducir la transmisión de enfermedades vectoriales en Colombia (9). El MIV utiliza métodos de control, tanto químicos como no químicos, para combatir enfermedades transmitidas por un mismo vector, como el dengue, chikungunya y Zika, empleando intervenciones eficaces, como mosquiteros impregnados con insecticidas, y se complementa con vacunas, medicamentos y diagnóstico, proporcionando un control integrado de las enfermedades y abarcando diversas especies de vectores (1).

El manejo de las ETV en Colombia refleja un compromiso sólido con la salud pública, sustentado en avances normativos, logros significativos en el control de brotes y alineación con esfuerzos internacionales. Pese a los avances, las ETV y entre ellas las arbovirosis presentan desafíos significativos. El cambio climático ha ampliado la distribución geográfica de los vectores, favoreciendo la aparición de brotes en áreas previamente no endémicas, asimismo, la resistencia a insecticidas y el aumento de la

densidad poblacional en zonas urbanas complican el control vectorial, lo que se ha agudizado en los últimos años, especialmente en ETV como el Dengue.

Ante el aumento del dengue recientemente, el Ministerio de Salud emitió la circular 013 de 2023, que define un plan de contingencia con cinco líneas estratégicas con el objetivo de intensificar las acciones de control y prevención en las áreas afectadas que incluye la gestión integral de la contingencia, vigilancia intensificada, promoción de la salud y prevención primaria de la transmisión, manejo integral de casos y, comunicación de riesgo y comunicación para la salud (10).

También se trabaja en la evaluación de nuevas tecnologías para control de vectores, tales como como la liberación de mosquitos con bacterias endosimbiontes, transgénicos o irradiados (11) que se considera pueden complementar a los métodos de control tradicionales, pero que se sigue estudiando su impacto epidemiológico. La utilización de la bacteria Wolbachia en *Ae. aegypti*, hace parte de una de las alternativas de introducción de tecnologías innovadoras que podría constituir una oportunidad transformadora para la salud pública en Colombia. Esta estrategia biotecnológica, que forma parte del enfoque del *World Mosquito Program* (WMP), consiste en infectar poblaciones de mosquitos con Wolbachia, una bacteria intracelular que reduce la capacidad del mosquito para transmitir virus como DENV, ZIKV y CHIKV. En Colombia, el WMP ha liderado estudios de campo en ciudades como Medellín y Bello, donde se han liberado mosquitos infectados con Wolbachia y se ha documentado su establecimiento en las poblaciones locales de *Ae. aegypti*. Los resultados obtenidos han mostrado una reducción prometedora en la incidencia de casos de dengue, evidenciando la eficacia y el potencial de esta tecnología para ser implementada a mayor escala (12).

La importancia de Wolbachia como tecnología de salud radica en su enfoque innovador y preventivo, que no solo aborda los desafíos actuales del control vectorial, sino que también complementa estrategias tradicionales como la vigilancia epidemiológica y la atención clínica. Además, su implementación en Colombia tiene el potencial de disminuir la carga de enfermedad en comunidades vulnerables, reducir costos en el sistema de salud y contribuir al logro de objetivos globales de salud pública, como los establecidos por la OMS en el control de enfermedades tropicales desatendidas (11). Su implementación puede reducir significativamente la incidencia de enfermedades vectoriales, lo que se traduce en menores costos para los sistemas de salud y menor carga de enfermedad en la población.

1.1. La condición de salud y uso actual de la tecnología

1.1.1. Definición y epidemiología

El dengue es una infección viral causada por un flavivirus y transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Aedes*, principalmente *Ae. aegypti*. Esta enfermedad es común en regiones tropicales y subtropicales (13). A nivel

mundial, se estimó que para el año 2013 se perdieron 576.900 años de vida por mortalidad prematura atribuible al dengue, con un total de 566.000 años vividos con discapacidad (AVD), de los cuales, el 89,9% de los AVD se debieron a fatiga crónica, el 7,8% a infección aguda moderada y el 2,9% a infección aguda grave (14). En el continente americano cerca de 500 millones de personas están en riesgo de contraer dengue. Según datos de la OPS, América ha sufrido su peor brote de dengue registrado en lo que va del 2024 (15). En Colombia, el dengue es considerado un problema prioritario de salud pública debido a su carácter endémico, la circulación de los cuatro serotipos del virus y su presencia en el 73,3% del territorio nacional (16). Para el segundo periodo epidemiológico del 2024, semana 32, se han reportado 243.537 casos, para una incidencia de 730,2 casos por 100.000 habitantes (16). De los reportados, el 62,2% (151.547) no presentaron signos de alarma, 36,8% (89.721) sí lo hicieron y el 0,9% (2.270) eran casos grave (17). Con respecto a las variables sociales y demográficas, la mayor proporción de casos de dengue se presentó en mujeres (50,8%), en el grupo de edad menor a 17 años (47,1%) y la mayor incidencia de dengue por grupos de edad se observó en el grupo entre 0 a 17 años (17).

La vigilancia en salud pública del dengue en Colombia es una herramienta clave para el control y la prevención de esta enfermedad, particularmente en un contexto donde el dengue constituye un problema prioritario de salud pública. Para garantizar una respuesta eficaz frente a la incidencia y gravedad de la enfermedad, el protocolo de vigilancia en salud pública establece una clasificación estandarizada de la definición operativa de caso para dengue, basada en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio (13).

Esta clasificación permite identificar, notificar y manejar los casos de dengue de manera oportuna, diferenciando entre casos probables y confirmados, así como entre distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad: desde formas leves hasta complicaciones graves o desenlaces fatales (18). En la Tabla 1 se describen los tipos de casos definidos en el protocolo, sus características principales y los métodos utilizados para su confirmación. Esta tipología es esencial para estandarizar el diagnóstico, seguimiento y respuesta ante brotes de dengue en las comunidades colombianas (13).

Tabla 1 Definiciones operativas de caso para dengue

Tipo de Caso	Definición/Características
Caso probable de dengue	Paciente procedente de un área endémica que cumple con la definición clínica de dengue con o sin signos de alarma. Incluye casos de dengue sin signos de alarma (enfermedad febril aguda de 2 a 7 días con dos o más síntomas como cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, rash, etc.) o con signos de alarma (dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, hipotensión, plaquetopenia, etc.).
Caso probable de dengue grave	Caso que cumple con los criterios de dengue probable y presenta manifestaciones graves como: extravasación severa de plasma que lleva a choque, hemorragias severas con compromiso hemodinámico, o daño grave en órganos como hígado, sistema nervioso central o corazón.

Caso probable de muerte por dengue	Caso que fallece con diagnóstico de dengue grave confirmado.
Caso confirmado por laboratorio	Caso probable de dengue o dengue grave confirmado mediante laboratorio con pruebas como: ELISA a proteína no estructural 1 (NS1), RT-PCR, aislamiento viral en pacientes con ≤5 días de síntomas, o ELISA IgM en pacientes con ≥6 días de síntomas. Las pruebas rápidas son útiles, pero un resultado negativo no excluye el diagnóstico.
Caso confirmado por nexo epidemiológico	Caso probable confirmado por asociación de persona, tiempo y espacio con un caso confirmado por laboratorio. Se utiliza un perímetro de 200 metros y un período de 21 días antes o después del diagnóstico del caso confirmado.
Mortalidad por dengue	En casos de dengue grave, si el paciente fallece, se debe realizar un análisis clínico, epidemiológico y de laboratorio (incluyendo suero para ELISA IgM, ELISA NS1, aislamiento viral, RT-PCR o histopatología). Inicialmente, toda muerte con diagnóstico de dengue grave se clasifica como muerte probable por dengue, y es esencial recolectar muestras de tejido y suero para confirmar o descartar el caso. Si no se toman muestras adecuadas, el caso será clasificado como compatible por el nivel nacional, representando una falla del sistema de vigilancia epidemiológica.
Caso descartado	Caso probable de dengue con muestra adecuada de suero y realización de pruebas acordes con los tiempos de evolución de la enfermedad cuyo resultado es negativo. En las muertes probables de muerte por dengue el análisis únicamente del resultado de laboratorio no es concluyente, por lo tanto, si el resultado de laboratorio es negativo es necesario analizar también las variables epidemiológicas y clínicas para determinar la clasificación final del caso.

Fuente: Protocolo Vigilancia en salud pública de Dengue. Instituto Nacional de Salud (13)

1.1.2. Agente y transmisión

El dengue es una enfermedad viral transmitida principalmente por mosquitos del género Aedes, siendo *Aedes aegypti* el vector más eficiente debido a su adaptación a entornos urbanos (19,20). El ciclo de transmisión del dengue comienza cuando un mosquito no infectado pica a una persona en fase virémica, es decir, cuando el virus está presente en su sangre. El mosquito adquiere el virus y, después de un período de incubación extrínseco de 8 a 12 días, se vuelve capaz de transmitirlo a través de nuevas picaduras a otras personas, perpetuando así la transmisión. Las personas infectadas sintomáticas y asintomáticas son los portadores y multiplicadores principales del virus, y los mosquitos se infectan al picarlas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitir la infección (durante 4 o 5 días; 12 días como máximo) a los mosquitos *Aedes* (21).

Los mosquitos *Aedes* tienen hábitos diurnos, siendo más activos en las primeras horas de la mañana y al atardecer. Su capacidad de proliferación está asociada con la puesta de huevos en agua estancada, como la que se encuentra en recipientes domésticos, neumáticos, floreros y otros objetos comunes en áreas urbanas y suburbanas. Este comportamiento facilita su propagación en zonas densamente pobladas y en condiciones de urbanización acelerada (22).

Aunque la transmisión principal ocurre a través de los mosquitos vectores, existen otras vías menos comunes. Por ejemplo, el virus puede transmitirse a través de transfusiones de sangre o trasplantes de órganos de donantes infectados (23). También se ha documentado la transmisión vertical, donde una madre infectada puede transmitir el virus a su bebé durante el embarazo o el parto, aunque este modo de transmisión es raro (24).

1.1.2.1. El virus

DENV pertenece al género *Flavivirus* al cual también pertenecen el virus de la fiebre amarilla (YFV), ZIKV, entre otros (25). Es un virus de ARN monocatenario con sentido positivo de 10,700 pares de bases. Existen cuatro serotipos distintos de DENV que son: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. En Colombia, aunque los serotipos DENV-1 y DENV-2 son los más comunes, su predominancia varía según la región. Entre 2014 y 2015, se observó un cambio de DENV-1, que era predominante en años anteriores, hacia DENV-2. Sin embargo, en 2019, DENV-1 volvió a ser el serotipo predominante, seguido de DENV-2 (26). Los serotipos menos comunes durante estos periodos fueron DENV-3 y DENV-4 (26).

Cada serotipo puede causar la enfermedad y generar inmunidad específica, pero una infección posterior con un serotipo diferente puede aumentar el riesgo de desarrollar dengue grave debido a un fenómeno conocido como potenciación dependiente de anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés: *Antibody-Dependent Enhancement*) (27,28)**.** La ADE es un fenómeno inmunológico que puede ocurrir durante infecciones secundarias por DENV que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar dengue grave (29). Este mecanismo tiene implicaciones significativas en la patogénesis del dengue y en la respuesta del sistema inmunológico frente al virus. Cuando una persona es infectada por uno de los cuatro serotipos del dengue, su sistema inmunológico genera anticuerpos específicos que confieren inmunidad duradera contra ese serotipo inicial, pero no contra los otros serotipos, sino que por el contrario en una infección posterior con un serotipo diferente, los anticuerpos preexistentes no neutralizan eficazmente el nuevo virus y en lugar de bloquear su acción, pueden unirse al virus y facilitar su entrada en células inmunitarias, como monocitos y macrófagos, a través de los receptores Fc. Este proceso permite una mayor replicación viral dentro de estas células y amplifica la respuesta inflamatoria. Como resultado, se produce una liberación masiva de mediadores inflamatorios y una disfunción vascular, lo que incrementa significativamente el riesgo de desarrollar dengue grave, caracterizado por choque, hemorragias severas o disfunción orgánica (27,28).

1.1.2.2. El vector

Dentro del género Aedes se encuentran varias especies transmisoras de DENV. *Ae.* aegypti es un mosquito de tamaño pequeño a mediano (4-7 mm), conocido por su capacidad para transmitir arbovirus como el DENV, ZIKV, YFV y CHIKV. Originario de África, se ha expandido globalmente, adaptándose tanto a hábitats naturales como urbanos. Aunque su distribución es predominantemente en las zonas tropicales y sub-tropicales del planeta, esta especie también se ha establecido en regiones templadas (30,31). Su cuerpo presenta un patrón distintivo de escamas blancas en el tórax con forma de lira. Solo las hembras se alimentan de sangre, un requisito indispensable para producir huevos. Prefieren la sangre humana, aunque pueden alimentarse de otros animales como bovinos o aves en menor medida. Para la reproducción, los machos buscan hembras compatibles, iniciando una copulación que dura menos de un minuto. La fecundación es suficiente para producir varios lotes de huevos durante la vida de la hembra. Una hembra puede poner de 100 a 200 huevos por lote, dispersándolos en varios lugares por encima de la línea de agua. Estos pueden resistir meses sin agua, lo que dificulta el control de la especie (32).

Ae. albopictus, originario del sudeste asiático, ha expandido rápidamente su distribución desde 1980, colonizando todos los continentes excepto la Antártida. Esta expansión se atribuye a su notable plasticidad ecológica, que incluye el uso de criaderos tanto naturales como artificiales, la resistencia de sus huevos a la desecación y su tolerancia a temperaturas más bajas en comparación con *Ae. aegypti*. Estas características le otorgan un rango de distribución latitudinal y altitudinal más amplio, facilitando su establecimiento en ambientes urbanos, rurales y selváticos (33). Desde su primera detección en Colombia, en 1998 en el municipio de Leticia (Amazonas), la presencia de *Ae. albopictus* ha aumentado progresivamente, registrándose actualmente en 28 departamentos del país (34,35) . Este mosquito ha sido encontrado tanto en áreas rurales como urbanas y se ha reportado su infección natural con DENV en Buenaventura, con DENV y ZIKV en (36) y con DENV y CHIKV en Saravena y Arauquita (37).

Además, *Ae. albopictus* es vector de al menos 26 arbovirus, incluyendo los cuatro serotipos de DENV, YFV, ZIKV y CHIKV. En regiones de Asia y Europa donde *A. aegypti* es escaso o está ausente, *A. albopictus* ha llegado a desempeñar el papel de vector primario de DENV (38) . También se ha documentado un aumento en la eficacia de transmisión de CHIKV por *A. albopictus*, asociado a la mutación no sinónima A226V en la proteína de fusión E1 del virus, que mejora el proceso de infección celular en este mosquito (39). Adicionalmente, poblaciones asiáticas y europeas de *A. albopictus* han demostrado mayor competencia vectorial para la transmisión de CHIKV (40).

En regiones donde *Ae. aegypti* está presente, *Ae. albopictus* es considerado un vector secundario debido a su predominancia en áreas rurales, preferencias alimenticias generalistas y baja antropofilia (41). Sin embargo, se ha demostrado que *A. albopictus* puede adaptarse a entornos urbanos, como en Medellín y, más recientemente, en Ibagué (35,42). Estudios indican que ciertas poblaciones asiáticas de este mosquito, favorecidas

por ambientes urbanos, exhiben mayor longevidad, fecundidad y tasas de picadura, factores clave de la capacidad vectorial (43). Además, análisis genéticos del gen citocromo oxidasa I han identificado la influencia de poblaciones asiáticas en la introducción de *Ae. albopictus* en regiones como Quindío y Antioquia (36,44), lo que podría explicar su éxito en zonas urbanas como Medellín. También se ha reportado su presencia en áreas de alta intervención antrópica, como proyectos hidroeléctricos (34).

En términos generales, las densidades poblacionales de *Ae. albopictus* son significativamente menores que las de *Ae. aegypti* (45,46), lo que refuerza su clasificación como vector secundario. Sin embargo, sus diferencias ecológicas y su competencia vectorial para virus como DENV y CHIKV (47) podrían permitirle contribuir al mantenimiento de la transmisión en periodos inter-endémicos, cuando las poblaciones de *Ae. aegypti* disminuyen, así como en zonas rurales y suburbanas. Además, su reciente expansión en entornos urbanos de Medellín e Ibagué resalta su creciente importancia epidemiológica debido a un mayor contacto con humanos, adicionalmente actuar como reservorio de serotipos poco circulantes de DENV (48).

1.1.3. Síntomas y factores de riesgo

El dengue puede manifestarse en diversas formas, dependiendo de la gravedad y progresión de la infección. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se identifican tres principales tipos de dengue: sin signos de alarma, con signos de alarma y grave (17, 20). Cada categoría refleja la evolución de la enfermedad, desde los síntomas iniciales más leves hasta complicaciones potencialmente mortales. A continuación, se describen las características y los criterios que definen cada tipo, con el objetivo de facilitar su reconocimiento (49).

Dengue sin signos de alarma (clásico) (49): Es la forma más leve de la enfermedad. Caracterizado por fiebre alta (39-40 °C) de inicio repentino que dura entre 2 a 7 días y está acompañada de:

- Cefalea intensa.
- Dolor retro-orbital.
- Mialgias y artralgias.
- Erupción cutánea.
- Náuseas y vómitos.
- Petequias o prueba del torniquete positiva
- Leucopenia

Dengue con signos de alarma (49): Aparece cuando la enfermedad progresa y se observan signos de advertencia que indican riesgo de complicaciones graves, incluyendo:

- Dolor abdominal severo y continuo.
- Vómitos persistentes (más de tres episodios en una hora o cuatro en seis horas).
- Sangrado de mucosas (gingivorragias, epistaxis).

- Letargia o irritabilidad.
- Hepatomegalia (más de 2 cm por debajo del reborde costal).
- Aumento rápido del hematocrito acompañado de un descenso rápido de plaquetas.
- Derrames en cavidades (pleural, ascitis, pericárdico).

Dengue grave (49): Representa la forma más seria de la enfermedad y puede causar la muerte si no se maneja adecuadamente. Definido por uno o más de los siguientes criterios:

- Choque por fuga severa de plasma, que lleva a un fallo circulatorio con presión de pulso estrecha (<20 mmHg) o hipotensión.
- Hemorragias severas, incluyendo sangrado interno o externo que compromete la vida.
- Disfunción orgánica severa, como insuficiencia hepática grave, afectación del sistema nervioso central, o miocarditis.

Las diferentes formas de manifestación del dengue están estrechamente relacionadas con su incidencia, la cual se ve influenciada por diversos factores de riesgo que se pueden clasificar en ambientales, sociales, biológicos y clínicos. Estos factores no solo determinan la prevalencia de la enfermedad, sino que también impactan la gravedad de los casos, aumentando la probabilidad de que se presenten complicaciones como el dengue grave (21).

Factores ambientales y sociales:

- Clima y estacionalidad (51), ya que las condiciones climáticas, como altas temperaturas y precipitaciones abundantes, favorecen la proliferación de mosquitos *Aedes*, incrementando el riesgo de transmisión del dengue.
- Urbanización y densidad poblacional, especialmente las áreas urbanas con alta densidad poblacional y deficiencias en infraestructura sanitaria proporcionan hábitats propicios para los mosquitos, aumentando la exposición de la población al virus.
- Almacenamiento de Agua: La acumulación de agua en recipientes domésticos sin protección adecuada sirve como criadero para los mosquitos, elevando el riesgo de transmisión.

Factores biológicos y clínicos (52):

- Infecciones Previas: Una infección previa por un serotipo diferente del virus del dengue (DENV) puede aumentar el riesgo de desarrollar formas graves en infecciones subsecuentes, debido al fenómeno conocido como potenciación dependiente de anticuerpos (ADE).
- Edad menor de 18 años: Los niños son especialmente vulnerables a formas graves de dengue, posiblemente debido a una respuesta inmune inmadura o particularidades fisiológicas.
- Género femenino: Las mujeres presentan una mayor probabilidad de desarrollar dengue grave, aunque las razones pueden estar relacionadas con diferencias inmunológicas o sociales.

- Comorbilidades: La presencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad se ha asociado con un mayor riesgo de evolución a dengue grave.

Factores socioeconómicos (21):

- Nivel socioeconómico bajo: Comunidades con recursos limitados suelen tener menor acceso a servicios de salud y condiciones de vivienda que favorecen la proliferación de mosquitos, incrementando la vulnerabilidad al dengue.
- Educación y conocimiento sobre el dengue: La falta de información y educación sobre las medidas preventivas contra el dengue puede contribuir a una mayor incidencia de la enfermedad en ciertas poblaciones.

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico del dengue combina la evaluación clínica de los síntomas con la confirmación mediante pruebas de laboratorio, lo que permite diferenciarlo de otras enfermedades febriles (13,49,53).

Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel crucial en la confirmación del diagnóstico. Estas incluyen:

Pruebas confirmatorias:

- RT-PCR, la cual detecta directamente el genoma viral, siendo especialmente útil en las fases tempranas de la enfermedad (49,53). La detección molecular del virus puede realizarse a partir de sueros obtenidos durante los primeros cinco días de inicio del cuadro febril partiendo como referencia la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de recolección de la muestra (13).
- Detección de antígeno: El antígeno NS1 del DENV se detecta en suero durante la fase aguda de la enfermedad mediante ELISA o pruebas rápidas (53). La muestra debe recolectarse dentro de los primeros 5 días de evolución (13).
- Serología: Identifica anticuerpos específicos (IgM/IgG) contra el DENV, útiles en etapas posteriores (49,53). Los anticuerpos IgM aparecen después del quinto día de evolución y pueden ser detectados por las técnicas de ELISA o pruebas inmunocromatográficas (prueba rápida). Para los anticuerpos IgG, en una primera infección por dengue, estos anticuerpos aparecen después del día 15, y en infecciones secundarias, a partir del día 5. Se recomienda recolectar muestras pareadas cuando la confirmación del caso dependa de esta prueba (13).

Pruebas complementarias (49):

- Hematocrito y recuento plaquetario, que son indicadores clave para evaluar complicaciones como hemoconcentración y trombocitopenia.
- Enzimas hepáticas, las cuales pueden revelar afectación hepática asociada al dengue.

1.1.5. Tratamiento

El personal de salud del primer nivel de atención debe implementar un enfoque gradual, para realizar el tratamiento correcto del dengue, ya que este está determinado de acuerdo a su gravedad, y va desde el manejo ambulatorio hasta la atención en unidad de cuidados intensivos

Según las manifestaciones clínicas y las condiciones del paciente, puede ser necesario administrar (54,55):

- Tratamiento en el hogar
- Remisión para administración de líquidos intravenosos en las salas de dengue u hospital secundario, o
- Tratamiento de urgencia, durante el traslado y remisión de urgencia a un hospital más complejo

Los centros de referencia para dengue grave deben ofrecer atención rápida y garantizar camas disponibles para hospitalización, algunos casos pueden ser derivados a otros centros. Todos los hospitales deben contar con unidad específica para el tratamiento de dengue, personal capacitado para identificar pacientes de alto riesgo, proporcionar seguimiento y tratamiento adecuado, y disponer de los recursos necesarios para su atención y diagnóstico (54).

Dengue sin signos de alarma: tomar acetaminofén para controlar la fiebre y aliviar el dolor. Tomar cada 6 horas, sin exceder de 4 dosis al día, ingerir abundantes líquidos para evitar la deshidratación; preferiblemente agua o bebidas con electrolitos, y mojar la piel del paciente con una esponja con agua tibia, si presenta temperatura corporal alta

Dengue con signos de alarma: administrar líquidos intravenosos, monitorear los niveles de plaquetas, tomar acetaminofén para aliviar el dolor, evitar antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y aspirina)

Dengue grave: requiere atención hospitalaria inmediata. El tratamiento incluye, líquidos intravenosos, oxígeno, control de la presión sanguínea, trasfusiones de sangre (54,55).

Es necesario derivar a unidades de cuidados intensivos si el paciente (54,55):

- Requiere apoyo respiratorio o hemodinámico o ambos
- Ocurre extravasación de plasma que lleva a insuficiencia respiratoria
- Se presenta choque que no responde al tratamiento convencional
- Aparece hemorragia que comprometa la vida del paciente, según el juicio del equipo médico y el centro de atención donde se brinde el tratamiento
- Se documenta daño orgánico (insuficiencia hepática, miocarditis, encefalopatía, encefalitis y otras complicaciones graves).

1.1.6. Prevención

La vigilancia epidemiológica integrada es un componente fundamental y esencial para la gestión de los programas de prevención y control del dengue en los países. Un sistema integrado y oportuno proporciona información clave que permite identificar situaciones de riesgo, al mismo tiempo que facilita el diseño de intervenciones tanto en circunstancias normales como en respuesta a brotes epidémicos (56).

Gestión del medio ambiente:

La transmisión del dengue está influenciada por factores sociales y ambientales que no dependen solo del sector salud. La Estrategia de Gestión Integrada (EGI-dengue) y la Estrategia Mundial de la OMS 2012-2020 destacan la importancia de un enfoque intersectorial para su control. Es esencial establecer un marco legal para reducir los criaderos, como los generados por construcciones o depósitos de agua en los hogares. Además, es urgente lograr un cambio conductual en las familias para eliminar estos criaderos, lo que requiere la participación de un equipo multidisciplinario que considere la cultura y las características de cada comunidad (56).

Para eliminar los mosquitos, debe evitarse la acumulación de agua en recipientes al aire libre (como macetas, botellas u otros objetos que puedan recoger agua), para prevenir que se conviertan en criaderos de mosquitos; cubrir adecuadamente los tanques y depósitos de agua para impedir el acceso de los mosquitos; y evitar la acumulación de basura, asegurándose de desecharla en bolsas de plástico bien cerradas (57), lavar cada ocho días los tanques y albercas que almacenan agua de uso doméstico, Aplicar cloro con una esponja en las paredes de los tanques y albercas por encima del nivel del agua y deja actuar durante 15 minutos, luego, frota con un cepillo de cerdas duras para remover los huevos del mosquito (58). Adicionalmente, tener en cuenta medidas de protección personal, como vestir ropa que cubra la mayor parte posible de la piel, aplicar repelente de mosquitos en la piel expuesta y sobre la ropa, usar mosquiteros o toldillos para proteger a niños, personas mayores, enfermos o cualquier otra persona que duerma durante el día, instalar mallas, plásticos, telas o vidrios en ventanas, paredes y puertas, así como en cualquier otro lugar por donde el mosquito pueda ingresar (58).

Manejo Integrado de Vectores

El Manejo Integrado de Vectores (MIV) es un enfoque estratégico y multifacético para el control de los vectores que transmiten enfermedades, como mosquitos, roedores o insectos, buscando reducir su población y minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. Este enfoque se basa en la combinación de diferentes métodos y estrategias, con el objetivo de ser más eficiente y sostenible en el tiempo (59).

Los principios clave del MIV incluyen:

1. **Conocimiento del vector**: comprender la biología, comportamiento y ciclos de vida de los vectores, así como las enfermedades que transmiten, es fundamental para elegir las mejores estrategias de control.
2. **Uso de métodos múltiples**: el MIV utiliza una variedad de herramientas y técnicas, que pueden incluir control físico (como la eliminación de criaderos), químico (uso de insecticidas), biológico (introducción de predadores naturales) y ambiental (mejora de las condiciones de higiene y saneamiento).
3. **Intervención en el entorno**: la modificación del entorno (como la eliminación de lugares donde los vectores se reproducen) es clave para reducir las poblaciones de vectores de manera efectiva y duradera.
4. **Enfoque intersectorial**: el MIV implica la colaboración entre diferentes sectores, como la salud pública, el medio ambiente, la educación y otros actores sociales, lo que permite abordar las causas y soluciones de manera integral.
5. **Sostenibilidad y participación comunitaria**: se promueve la inclusión activa de la comunidad, las familias y otros actores clave, como los sectores educativos y económicos, para asegurar que las medidas sean efectivas a largo plazo y que se mantenga la prevención de enfermedades (60).

La evaluación epidemiológica es el primer paso en el Manejo Integrado de Vectores (MIV) y tiene como misión proporcionar información esencial para comprender la distribución, dinámica y carga de las enfermedades transmitidas por vectores (ETV), lo que permite tomar decisiones informadas para la implementación de estrategias de control efectivas. A través de la evaluación epidemiológica, se busca:

1. **Determinar la carga de la enfermedad**: identificar la prevalencia e incidencia de las enfermedades transmitidas por vectores, lo que permite priorizar las áreas más afectadas y focalizar los recursos de manera eficiente.
2. **Monitorear la evolución de la transmisión**: establecer patrones espaciales y temporales de la transmisión de las enfermedades, facilitando la detección temprana de brotes y la evaluación de la efectividad de las intervenciones.
3. **Identificar factores de riesgo**: analizar los factores ambientales, sociales y biológicos que contribuyen a la proliferación de vectores, lo que ayuda a diseñar intervenciones más adaptadas a las condiciones locales.
4. **Guiar la toma de decisiones**: proveer datos actualizados y precisos para ajustar las estrategias de control, diseñar intervenciones preventivas y evaluar el impacto de las acciones implementadas en la reducción de la transmisión.
5. **Optimizar los recursos**: priorizar y focalizar recursos en las áreas y poblaciones de mayor riesgo, garantizando que las intervenciones sean más efectivas y sostenibles (1) (60) (61).

Vacunas:

La vacunación contra el virus del dengue es una medida de prevención que busca evitar las consecuencias graves de la infección. Hay dos vacunas aprobadas clínicamente para

este uso y otras en desarrollo (62). Dengvaxia (CYD-TDV) fue la primera vacuna contra el dengue registrada en el 2015 por el laboratorio Sanofi Pasteur y recomendada para prevenir el dengue en niños de 9 a 16 años con infección previa por el virus del dengue y que haya sido confirmada por laboratorio, y residan en áreas donde el dengue es común (63). La TAK-003 es la segunda vacuna contra el dengue precalificada por la OMS y con registro sanitario en Colombia. Es una vacuna viva atenuada que contiene versiones debilitadas de los cuatro serotipos del virus del dengue. La OMS recomienda su uso en niños de 6 a 16 años en áreas con alta incidencia de dengue y transmisión intensiva. La vacuna debe administrarse en dos dosis, con un intervalo de tres meses entre cada una (64)**.**

Innovaciones en la manipulación biológica y genética de mosquitos vectores:

El objetivo es eliminar de manera sostenible la reproducción masiva del mosquito y su capacidad para transmitir enfermedades, reduciendo la dependencia de intervenciones de control costosas y difíciles de implementar de manera frecuente y a gran escala. Aunque las innovaciones tecnológicas no siempre son más económicas, se basan en dos estrategias principales: supresión o reemplazo de poblaciones de vectores, y pueden ser autosostenibles o autolimitantes. Cada estrategia tiene condiciones específicas, como la cobertura, frecuencia de liberación, monitoreo y costos, que afectan su eficacia (65).

Intervenciones de control por supresión de las poblaciones de vectores: las técnicas de esterilización de insectos incluyen métodos que impiden la reproducción de los vectores. Aunque los insectos esterilizados no pueden producir descendencia viable, aún pueden aparearse. Una de las principales técnicas es la irradiación, que causa mutaciones genéticas letales en la descendencia de los mosquitos macho esterilizados. Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones, como la debilidad de los machos irradiados, que afecta su capacidad para aparearse, volar y competir con los mosquitos silvestres. Además, es necesario separar a los machos de las hembras antes de liberarlos y liberar grandes cantidades de machos estériles (65).

La manipulación genética de vectores implica la introducción de mutaciones letales dominantes en el genoma del mosquito para hacer inviable su descendencia. Una estrategia consiste en liberar machos portadores de un gen letal para las hembras, lo que reduce la población al matar solo a las hembras. También se emplean genes de endonucleasa (HEG) para conferir resistencia a infecciones, alterar la fertilidad o modificar el sexo, aunque estas técnicas aún están en desarrollo (65). Las intervenciones de reemplazo utilizan técnicas genéticas para expresar genes exógenos o modificar genes propios en los mosquitos, con el objetivo de mejorar su respuesta inmune o reemplazar poblaciones silvestres por mosquitos que sean resistentes a infecciones, impidiendo la propagación de patógenos (65).

El método Wolbachia consiste en introducir la bacteria Wolbachia en mosquitos *Ae. Aegypti*, para luego liberar los mosquitos infectados en áreas endémicas, y al cruzarse con mosquitos silvestres, la población de mosquitos portadores de Wolbachia aumenta y se mantiene sin nuevas liberaciones (66). El World Mosquito Program (WMP) es una organización dedicada a prevenir la transmisión de enfermedades virales transmitidas por mosquitos, como el dengue, Zika, chikungunya y fiebre amarilla que ha liderado la implementación de esta estrategia en diferentes partes del mundo. Se han realizado

estudios de campo con esta implementación biológica sobre mosquitos en países del Sudeste Asiático, America Latina y Australia (67–69) aplicando diferentes diseños epidemiológicos, tanto experimentales como los propios de estudios observacionales.

1.2. La tecnología y sus características

Una tecnología sanitaria es cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. La evaluación de esta implica el proceso sistemático de valorización de las propiedades, los efectos y/o los impactos de la tecnología, debe contemplar las dimensiones médicas, sociales, éticas y económicas y tiene como principal objetivo aportar información para que sea aplicada a la toma de decisiones en el ámbito de la salud (70). Las intervenciones vectoriales se consideran tecnologías sanitarias, porque tienen como objetivo, prevenir o controlar las enfermedades transmitidas por vectores, mejorando así la salud pública, en general estas mejoran la salud de las comunidades mediante estrategias específicas de gestión de los vectores. La implementación de Wolbachia en mosquitos del género Aedes es considerada una tecnología sanitaria de intervención vectorial porque aborda directamente la prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores como el dengue.

1.2.1. Control vectorial con Wolbachia

Wolbachia pipientis es una bacteria intracelular gramnegativa, identificada en 1923 (71) a la que se le ha estudiado su potencial como controlador biológico desde hace más de 50 años (72). Tiene relación endosimbiótica con diferentes artrópodos, y un grado de infección variable en estos, estimándose que su presencia en especies de insectos está en un rango de 40 a 76% (73,74), entre los que se encuentran hematófagos como los mosquitos. No se presenta de manera natural en *Aedes aegypti* aunque sí en *Aedes albopictus*, otra especie de mosquito relacionado también con la transmisión de arbovirosis en humanos (75). *Wolbachia* se transmite por herencia materna y tiene distintos efectos a nivel reproductivo en sus hospederos como feminización de machos, reproducción por partenogénesis, muerte de machos e incompatibilidad citoplasmática, lo cual asegura no solo la transmisión de Wolbachia a la siguiente generación sino también la de ciertos linajes específicos (76,77).

Existen cepas de Wolbachia que se encuentran de forma natural en mosquitos, tales como wAlbA, wAlbB y wAu y otras que se han introducido de forma artificial como estrategia de control vectorial (wMelPop y la wMel) (78). Walker y colaboradores reportaron en 2011 la exitosa implementación de la cepa wMel en mosquitos *Ae. aegypti* como estrategia para el control del dengue. Utilizando técnicas de microinyección, la cepa fue transferida desde su hospedero natural, *Drosophila melanogaster* o mosca de la fruta, y establecida en líneas estables de *Ae. aegypti*. Los mosquitos infectados con wMel demostraron una alta transmisión materna y efectos mínimos en su aptitud biológica, como la fecundidad y la longevidad. En experimentos en condiciones semi-naturales, wMel invadió rápidamente poblaciones de mosquitos, alcanzando una fijación cercana al

100% en menos de 80 días. Además, se comprobó que esta cepa bloquea eficazmente la transmisión del DENV serotipo 2 (DENV-2), reduciendo drásticamente su carga viral en el cuerpo, las patas y la saliva de los mosquitos (79). Paralelamente en otra publicación, el mismo grupo reporta la introducción exitosa de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con la cepa wMel de Wolbachia en poblaciones naturales. Este estudio realizó liberaciones abiertas en dos localidades de Australia (Yorkeys Knob y Gordonvale), logrando la invasión de Wolbachia en estas poblaciones hasta casi su fijación en pocos meses. Los hallazgos confirman que, aunque la infección con wMel implica costos de aptitud moderados (aproximadamente 20%), la ventaja reproductiva que ofrece mediante la incompatibilidad citoplasmática es suficiente para superar un punto de equilibrio inestable (~30%) y permitir la propagación efectiva (80).

La cepa wMelPop también fue aislada de la *D. melanogaster* e introducida en *Ae. aegypti* artificialmente para reducir significativamente la longevidad de los mosquitos infectados (81). Esta característica, conocida como fenotipo de acortamiento de vida, se diseñó con el objetivo de disminuir la capacidad de los mosquitos para transmitir patógenos, como DENV y virus del Zika (ZIKV), ya que estos necesitan un período de incubación en el mosquito antes de volverse infecciosos. Aunque esta cepa muestra una alta efectividad en la inhibición de la transmisión de virus, sus altos costos de aptitud para el mosquito (por ejemplo, disminución de la fecundidad y viabilidad de los huevos) dificultan su propagación e invasión sostenida en poblaciones naturales, a diferencia de cepas menos virulentas como wMel (79).

1.2.2. Impacto de Wolbachia en *Aedes aegypti*

Como en otros insectos, *Wolbachia* también causa incompatibilidad citoplasmática (IC) en *Ae. aegypti*, la cual afecta la viabilidad de los embriones resultantes de ciertos cruzamientos entre individuos infectados y no infectados. La IC ocurre cuando un macho infectado se aparea con una hembra no infectada. Por el contrario, el cruzamiento de una hembra infectada con un macho (infectado o no) produce progenies viables que mantienen la infección con *Wolbachia* (82).

Una de las principales características de la infección con *Wolbachia* en los *Ae. aegypti* es que vuelve refractarias a las hembras a la infección por arbovirus como DENV, CHIKV (virus del chikungunya), ZIKV, YFV y WNV (virus del Nilo Occidental), interfiriendo con su transmisión (83–86).

Sobre el efecto del endosimbionte Wolbachia en la infección por arbovirus, se han observado varios mecanismos que explican su impacto en la replicación de DENV: el primero un efecto indirecto, por el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno que activan la cascada mediada por Toll, controlando la presencia del arbovirus (87). Más recientemente, también se ha encontrado que la producción de wRNasa por parte de Wolbachia es responsable de la inhibición de la replicación viral temprana a través de la degradación del RNA viral (88). En el otro mecanismo, se da una competencia entre la bacteria y el arbovirus, dado que ambos usan recursos de la célula, por ejemplo, se han observado cambios en el tráfico vesicular, a nivel del retículo

endoplásmico y en los perfiles de colesterol en células infectadas por la bacteria, dado que esta bacteria incorpora colesterol en su membrana como sustituto de polisacáridos y carece en su genoma de genes asociados al metabolismo de lípidos, por lo tanto, los toma de la célula hospedera, incluso logra regular la disponibilidad de fosfolípidos y colesterol en la célula (89,90). Las propiedades refractarias de los mosquitos se atribuyen a interferencias en la replicación viral, bloqueo en la formación de cápsides virales y a las reacciones del sistema inmunológico del mosquito (91). Debido a las modificaciones que *Wolbachia* causa en las poblaciones de *Ae. Aegypti,* la diseminación en el ambiente con estas poblaciones se ha estudiado como nueva tecnología para reemplazar y disminuir las silvestres, lo que podría controlar la propagación de las arbovirosis como el dengue.

1.2.3. Estrategias de control basadas en Wolbachia

Teniendo presente las consecuencias de la infección con *Wolbachia* en *Ae. aegypti* actualmente se emplean dos tipos de metodologías para incorporarla como estrategia de intervención contra el dengue: por supresión y por reemplazo. La supresión de la población se da cuando solo son liberados machos infectados con *Wolbachia*, estos se aparean con hembras silvestres no infectadas, lo cual produce progenies no viables debido a la incompatibilidad citoplasmáticas, llegando a un umbral donde la población comienza a disminuir la CI (92).

Por otra parte, en el reemplazo de la población es necesaria la liberación de machos y hembras infectados que transmitirán la infección a sus progenies lo que aumentaría la prevalencia de *Wolbachia* en la población continuamente. De esta manera se disminuiría la capacidad de transmitir el virus por la población de mosquitos (93,94)

1.2.4. Implementación global y regional del control vectorial con Wolbachia

El uso de *Wolbachia* ha sido evaluado e implementado en múltiples países bajo el liderazgo del WMP, una organización sin animo de lucro compuesto que hace parte de la Universidad de Monash y cuyo objetivo es proteger a la comunidad global de enfermedades transmitidas por mosquitos, como el dengue, el Zika, la fiebre amarilla y el chikungunya. La WMP, desde el año 2010, comenzó a producir mosquitos infectados con Wolbachia con el objetivo de mitigar la incidencia del dengue. Esta intervención se ha desarrollado en, en 14 países distribuidos en Oceanía (Australia, Kiribati, Fiji, Vanuatu y Nueva Caledonia), Asia (Indonesia, Sri Lanka, Laos y Vietnam) y América (Brasil, Colombia, El Salvador, Honduras, México) (95). Esta implementación ha reportado resultados en diferentes artículos acerca de la reducción de la incidencia de enfermedades como el dengue y el Chikunguña, demostrando un impacto en la salud pública. Entre los países que evidencian resultados satisfactorios en reducción de dengue tras su implementación se encuentra Indonesia (96), Brasil (97) y Colombia (67).

1.2.5. Descripción de la metodología de implementación de Wolbachia en Colombia.

Colombia ha sido uno de los países líderes en la región en la ejecución de la tecnología *Wolbachia*. En 2015, WMP realizó la primera liberación en la comunidad de París, ubicada en Bello, Antioquia. Posteriormente, la intervención se amplió a otras áreas del Valle de Aburrá, incluyendo Medellín, Sabaneta, Itagüí y después en la ciudad de Cali (95). El paso a paso de la metodología empleada para la intervención de *Wolbachia en* Colombia incluye:

- **Infección con Wolbachia.**

Con *Ae. aegypti* infectados con wMel, se realiza el retrocruzamiento con hembras vírgenes no infectadas. Para ello, es necesario mantener una colonia bajo condiciones controladas. La alimentación de las hembras se lleva a cabo con sangre libre de virus y enfermedades, mientras que los machos son alimentados con una solución de sacarosa. Posteriormente, se induce la oviposición en vasos de liberación, los cuales se colocan en cajas a temperatura ambiente para su transporte hasta el sitio de liberación. En algunas intervenciones, los huevos infectados se han almacenado a una humedad del 80% hasta el momento de su liberación en campo (67).

- **Liberación en campo**

Inicialmente se liberan mosquitos infectados (machos y hembras) con la cepa *wMel* en lugares donde *Ae. Aegypti* es endémico, para reproducirse con mosquitos silvestres no infectados con *Wolbachia*, con el objetivo de transferir la infección de a las progenies y aumentar el número de mosquitos infectados con el tiempo (67).

- **Frecuencia**

Las liberaciones se realizan una vez por semana en un total de 12 a 30 semana y se pueden realizar mediante la metodología de liberación de huevos infectados o machos y hembras infectados mediante los siguientes métodos:

- **Métodos de liberación:** manual o mediante dispositivos diseñados específicamente para esparcirlos uniformemente en las áreas objetivo:
    - **Aérea:** Utilizando drones o vehículos aéreos no tripulados para cubrir grandes áreas.
    - **Terrestre:** Liberación manual desde vehículos o a pie en comunidades específicas
- **Monitoreo Post-Liberación**
    - **Seguimiento de poblaciones:** Se utilizan trampas de mosquitos para evaluar la propagación de *Wolbachia* en las poblaciones locales de *Ae. Aegypti* (67)..

- **Evaluación de impacto epidemiológico:** Se monitorea la incidencia de enfermedades como el dengue, Zika y chikungunya en la población humana (67).

- **Ajustes operativos:** Los resultados del monitoreo se utilizan para ajustar la estrategia de liberación si es necesario (95).

1.2.6. Aspectos relacionados con la comunidad objeto de intervención

Las intervenciones con *Wolbachia* requieren de la participación de todos los actores interesados, en ese sentido se debe realizar un proceso de socialización y sensibilización de la intervención siguiendo el modelo de aceptación pública (PAM) con modificaciones donde se incluye:

- Sensibilización de los actores interesados y la comunidad
- Encuestas cuantitativas para evaluar el apoyo de la comunidad
- Establecimiento de un sistema de gestión de problemas
- Grupos de referencias comunitarios (67).

1.2.7. Precauciones y riesgos potenciales del uso de *Wolbachia* como tecnología de control vectorial

La implementación de estrategias basadas en Wolbachia requiere una cuidadosa consideración de sus posibles impactos y limitaciones para garantizar su efectividad y aceptación. A continuación, se describen las principales precauciones relacionadas con su uso:
El método de propagación de la cepa wMel de Wolbachia presenta riesgos en cuanto a su estabilidad o establecimiento, ya que, en condiciones de altas temperaturas, las hembras pueden no transmitir wMel o wMelPop a su progenie. Se ha reportado que, durante diferentes etapas del desarrollo del mosquito, cuando este se encuentra en un ambiente con temperaturas entre 26 y 37 °C, las tasas de transmisión se reducen, y la exposición a estas condiciones podría ocasionar la pérdida de la bacteria por varias generaciones. En contraste, la cepa wAlbB no presenta cambios significativos asociados a variaciones de temperatura (94).

1.2.7.1. Impacto ambiental

Aunque *Wolbachia* no es considerada dañina para el medio ambiente, es esencial evaluar sus efectos en especies no objetivo y en los ecosistemas locales, por ejemplo, los cambios en las poblaciones de vectores podrían alterar las dinámicas ecológicas, afectando a depredadores naturales u otras especies que dependen de los mosquitos (98,99).

1.2.7.2. Aceptación comunitaria

El éxito de las intervenciones con *Wolbachia* depende en gran medida de la aceptación y participación de las comunidades locales. Las percepciones negativas o el

desconocimiento sobre la liberación de mosquitos infectados podrían generar rechazo, lo que comprometería la sostenibilidad del programa. Para mitigar estos riesgos, es fundamental llevar a cabo campañas de educación y sensibilización dirigidas a informar sobre los beneficios y la seguridad de la tecnología (95). Además, la población debe tener conocimiento de la metodología para no aplicar insecticidas, eliminar los contenedores con huevos, involucrarse en la estrategia y adoptar medidas en caso de presentar alergias.

1.2.8. Desafíos y consideraciones para la expansión del uso de Wolbachia

A pesar de su éxito, el control vectorial con Wolbachia enfrenta desafíos importantes, como la escalabilidad, que está relacionada con asegurar la producción en masa de mosquitos infectados y su liberación eficiente en áreas urbanas densamente pobladas (100). Otro aspecto clave es el monitoreo y la evaluación, los cuales requieren la implementación de sistemas robustos para supervisar la propagación de Wolbachia en las poblaciones de mosquitos y evaluar su impacto en la incidencia de enfermedades. Además, es fundamental considerar los cambios en las poblaciones silvestres. Para estas evaluaciones, es necesario incorporar parámetros e indicadores que garanticen la obtención de resultados confiables sobre las intervenciones realizadas (11).

Un sistema de intervención estable también requiere de la colaboración entre el sector salud, comunidades locales, autoridades municipales y organizaciones internacionales (95). Convencer a las comunidades de tener mosquitos requiere un gran esfuerzo de sensibilización y comunicación donde se deben explicar las características de la intervención, las bondades y las debilidades, los métodos de liberación incluyendo fechas, zonas y riesgos potenciales y explicar las actividades donde la comunidad debe participar (11).

2. Objetivo y alcance de la evaluación

2.1. Objetivo general

Desarrollar una evaluación de tecnología rápida sobre el uso de Wolbachia como intervención de salud pública contra el dengue, que incluya de manera integral aspectos de la condición de salud que se quiere impactar, la tecnología sanitaria, la efectividad, seguridad y aspectos legales sobre el uso de Wolbachia, que permitan generar recomendaciones sobre si se puede implementar Wolbachia a nivel nacional como una intervención efectiva y segura contra el dengue.

3. Pregunta de la revisión

La pregunta de esta evaluación de tecnología sanitaria es:

¿Cuál es la efectividad, seguridad y aspectos legales, del uso de Wolbachia como intervención de salud pública contra el dengue?.

Las secciones de 1) Efectividad y Seguridad, y la de 2) Aspectos legales están guiadas por una pregunta de investigación.

3.1. Evaluación de efectividad y seguridad

Para recuperar información sobre efectividad y seguridad se plantea la siguiente pregunta de investigación estructurada (Tabla 2).

Tabla 2 Pregunta de evaluación en estructura PICO

P	Personas que residen en áreas endémicas para dengue o zonas donde se presentan epidemias
I	Medida de control de *Aedes aegypti* con Wolbachia más las estrategias locales de control vectorial existentes
C	No implementar Wolbachia más las estrategias locales de control vectorial existentes
O	Epidemiológicos: Incidencia de dengue (caso probable, casos confirmados por serología o RT-PCR) Prevalencia de infección por DENV Casos de dengue definidos por criterios clínicos Entomológicos: Prevalencia de ARN de dengue en la población de mosquitos Densidad de mosquitos Prevalencia de mosquitos portadores de Wolbachia Clínicos: Frecuencia de dengue grave Frecuencia de dengue general Mortalidad Letalidad por dengue Hospitalización por dengue <u>Seguridad</u> Eventos adversos en humanos relacionados con las implementaciones de Wolbachia

	Desenlaces no deseados relacionados con el vector Efectos no deseados en otras especies Efectos no deseados en el ecosistema

P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés “outcome”)

3.2. Evaluación de los aspectos legales

La evaluación de los aspectos legales del uso de la infección por Wolbachia como método de control vectorial para dengue se orientará por la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los aspectos legales relacionados con el uso de la tecnología Wolbachia como intervención de salud pública contra el dengue en Colombia?

Para desarrollar la pregunta anterior se responderán los siguientes interrogantes orientadores:

- ¿Qué principios constitucionales regulan el uso de tecnologías innovadoras en salud pública en Colombia?
- ¿Cuál es la normativa específica aplicable al uso de organismos biológicos en intervenciones de salud pública en Colombia?
- ¿Qué disposiciones legales regulan la relación entre el uso de organismos biológicos y la protección ambiental en el contexto de intervenciones sanitarias?
- ¿Qué competencias institucionales deben articularse para implementar esta tecnología de manera efectiva y segura?

4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

4.1. Metodología

4.1.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura

4.1.1.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de investigación se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

4.1.1.2. Criterios de inclusión

Los estudios deben ser informativos para las siguientes características:

Población:
Personas que residen en áreas endémicas para dengue
Intervención:

Medida de control de *Aedes aegypti* con Wolbachia más las estrategias locales de control vectorial existentes

Desenlaces:

1) Efectividad:

Epidemiológicos:

- Incidencia de dengue (caso probable, casos confirmados por serología o RT-PCR)
- Prevalencia de infección por DENV
- Casos de dengue definidos por criterios clínicos

Entomológicos:

- Prevalencia de ARN de dengue en la población de mosquitos
- Densidad de mosquitos
- Prevalencia de mosquitos portadores de Wolbachia

Clínicos:

- Frecuencia de dengue grave
- Frecuencia de dengue general
- Mortalidad
- Letalidad por dengue
- Hospitalización por dengue

2) Seguridad:

- Eventos adversos en humanos relacionados con las implementaciones de Wolbachia
- Desenlaces no deseados relacionados con el vector
- Efectos no deseados en otras especies
- Efectos no deseados en el ecosistema

Criterios de selección relacionados con las características de los estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa.
- Idioma de publicación: sin restricciones
- Estado de publicación: estudios pre-publicados, publicados y en prensa, boletines informativos, documentos técnicos y otras formas de literatura gris.
- Fecha de publicación: Estudios de 2009 en adelante (fecha en que se presentó la primera implementación de Wolbachia en adelante).
- Diseño: Se priorizaron la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, las cuales podían incluir estudios de intervención y/u observacionales. En la ausencia de RSL, se definió incluir directamente artículos originales con cualquiera de estos diseños.

- Para la evaluación de la seguridad, con la intención de abarcar los riesgos potenciales, se permitió la inclusión de estudios entomológicos y de ciencias básicas que evalúen *in vitro* algún aspecto relacionado con la seguridad de la implementación de Wolbachia sobre la salud humana, el vector, otras especies y el ecosistema en general.

4.1.1.3. Criterios de exclusión

Para la evaluación de la efectividad se excluyeron estudios *in vitro* o básicos de infección de Aedes con Wolbachia, los estudios que contemplen la infección por Wolbachia en otras especies de insectos, y estudios que evalúen únicamente costo-efectividad.

4.1.2. Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura, la cual se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para revisiones rápidas (101) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (102).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)

También se revisaron en los portales de Clinicaltrials.gov y en International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) para identificar resultados de estudios que no estaban publicados en las bases de datos

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “Aedes”, “Wolbachia” y “dengue”. Para las búsquedas de evidencia sobre seguridad de la tecnología se incluyeron los términos: “risk assessment”, “safety” y “adverse”. La estrategia de búsqueda se conformó de vocabulario controlado (MeSH, concepto suplementario, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información. En el Anexo 1 se describen en detalle las estrategias de búsqueda que se usaron en las diferentes bases bibliográficas.

4.1.3. Métodos de búsqueda complementarios

De manera complementaria, se realizaron búsquedas en Google Scholar y en Google, utilizando la estrategia genérica planteada de búsqueda enfocada en identificar literatura gris. Se revisaron fuentes de datos especializadas como la OPS, OMS, WMP, Instituto Oswaldo Cruz y repositorios digitales de universidades colombianas en búsqueda de tesis de pregrado o postgrado que puedan contener datos de relevancia para la revisión. Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

4.1.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas electrónicas se integraron con la herramienta Rayyan, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas y se realizó una tamización inicial teniendo en cuenta el título de la publicación y el resumen, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado. Las búsquedas de los estudios clínicos a partir de bases de datos que indexan por su número de identificación se gestionaron de forma independiente en Excel, identificándose los duplicados entre las bases de datos (ICRTP, Clinicaltrials.gov y base de datos de la OMS) al usar el código del registro como marcador o caso índice.

4.1.5. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, quienes examinaron los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión junto con un segundo revisor. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se llevó a cabo la selección de estudios; para ello, dos revisores verificaron que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Un tercer revisor verificó nuevamente si la lista de potenciales excluidos era válida. Los resultados del proceso de tamización y selección se presentan en un flujograma PRISMA (Anexo 2).

4.1.6. Evaluación de calidad de la evidencia

Para la evaluación de la calidad de la evidencia, se empleará el sistema AMSTAR 2, diseñado para valorar revisiones sistemáticas de la literatura y proporcionar una evaluación detallada de su rigor metodológico (103). En el caso de los ensayos controlados aleatorizados, se aplicará la herramienta RoB-2 de Cochrane (104). Por otro lado, para los estudios observacionales, se recurrirá a las herramientas específicas del Instituto Joanna Briggs, adaptadas a cada diseño de estudio (105).

4.1.7. Extracción de datos

Se extraerán los resultados de todos los estudios seleccionados por texto completo en un formato estandarizado en Excel. Para la tabla de resumen de evidencia se incluirán los campos:
-Características del estudio: objetivo, unidad de asignación, número de unidades, ajuste por agrupamiento, duración del seguimiento
-Participantes: número de participantes, método de reclutamiento, retiro o pérdida durante el seguimiento, edad y sexo.
-Intervención: etapa del ciclo de vida del mosquito (huevo, larva, adulto), número de implementaciones, momento/frecuencia de las implementaciones, ubicación de las implementaciones, porcentaje objetivo de reemplazo de la población vectorial, porcentaje alcanzado de reemplazo de la población vectorial, estrategias de monitoreo de campo, co-intervenciones (p. ej., rociado de insecticidas, uso de mosquiteros, control con larvicidas)
-Comparador: descripción de las estrategias locales de control vectorial existentes
- Desenlaces: tasa de incidencia, prevalencia, mortalidad o letalidad por dengue, especificando caso probable o caso confirmado.

5. Evaluación de los aspectos legales del uso de la tecnología

5.1. Métodos

Para la elaboración del concepto jurídico relacionado con la utilización de la tecnología sanitaria basada en Wolbachia en mosquitos como herramienta de salud pública en Colombia, se implementará una metodología estructurada en varias etapas, que incluye la revisión normativa, el análisis y la construcción del concepto jurídico.

La revisión iniciará con una consulta del marco normativo general, es decir, de la Constitución Política de Colombia, con el fin de identificar los principios fundamentales que rigen el derecho a la salud, el control sanitario y la protección ambiental. Este análisis incluirá el principio de integralidad en la prestación de servicios de salud, así como otros aspectos relevantes para el contexto de esta tecnología.

Posteriormente, se procederá a la identificación y análisis de la normativa específica, lo que implicará una revisión exhaustiva de la legislación nacional en materia de salud pública y tecnología sanitaria, incluyendo leyes y decretos vigentes que sean aplicables. Se prestará especial atención a las normas relacionadas con el uso de organismos biológicos en intervenciones de salud pública y las disposiciones ambientales necesarias para garantizar la seguridad del ecosistema.

A continuación, se llevará a cabo una consulta en fuentes oficiales, lo cual incluirá entidades como el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible y la Autoridad Nacional de Licencias Ambientales.– ANLA. El objetivo será localizar resoluciones y circulares que puedan servir como antecedente normativo o regulatorio en el tema.

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

De igual forma, se realizará una revisión de las relatorías de las Altas Cortes, como la Corte Constitucional y el Consejo de Estado, con el propósito de identificar sentencias y fallos relevantes que orienten sobre el uso de tecnologías innovadoras en salud pública o la intervención de organismos biológicos en el medio ambiente.

Finalmente, y con fundamento en la información recopilada y analizada, se estructurará un concepto jurídico integral que incluya una síntesis del marco normativo vigente, las competencias institucionales identificadas, las implicaciones legales y las recomendaciones necesarias para viabilizar el uso de la tecnología Wolbachia en Colombia. Esta metodología permitirá desarrollar un análisis riguroso que respalde el concepto jurídico, identificando los posibles vacíos normativos y proponiendo soluciones concretas para la implementación efectiva de esta tecnología en el contexto legal colombiano.

6. Resultados

6.1. Resultados preliminares de efectividad y seguridad

En el marco de esta RSL, se identificaron un total de 525 referencias provenientes de bases de datos electrónicas, distribuidas de la siguiente manera: MEDLINE (n=515), Embase (n=260), Cochrane Central (n=29), Cochrane Database of Systematic Reviews (n=1) y LILACS (n=120). Tras la eliminación de duplicados, permanecieron 404 referencias únicas. Posteriormente, el proceso de tamización basado en la lectura de títulos y resúmenes permitió la selección de 78 referencias relevantes. De estas, hasta el momento se han evaluado los textos completos de estudios seleccionados por su contribución a desenlaces de efectividad. En el portal clinicaltrials.gov se identificaron 5 estudios clínicos, de los cuales solo dos (NCT03055585 o estudio AWED y NCT03631719 correspondiente al estudio WMP-Colombia) han sido completados. En el portal WHO-ICRTP se encontraron 3 estudios, de los cuales solo uno (AWED study) ya ha finalizado.
Se identificaron tres RSL (106–108) que evaluaban algunos de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. La RSL de Nordin (2022) (106) incluyó estudios hasta 2021 y reportó la inclusión de 4 de estos (92,109–111) los cuales aportaron información sobre efectividad, pero no seguridad. La revisión rápida de Angotti (2024) (107) realizó la búsqueda hasta el 8 de febrero de 2022 e incluyo cuatro artículos originales sobre la efectividad de la tecnología (99,109,110,112) y ninguno sobre seguridad. Fox et al publicaron una RSL de Cochrane (108), la cual realizó búsquedas hasta el 24 de enero de 2024 y se limitó a incluir solamente estudios aleatorizados controlados (ECA) identificando un solo ECA por conglomerado (99). En total, de estas tres RSL se identificaron 6 estudios donde se describen los resultados de evaluación de desenlaces de efectividad sobre la tecnología de interés. Teniendo en cuenta que nuestra PICO plantea desenlaces no incluidos en estas RSL previas se decide actualizar y complementar los resultados, continuando con la tamización y selección directamente de artículos originales identificados en las estrategias de búsqueda. Los resultados de las búsquedas sobre efectividad y seguridad se reportarán de manera independiente.

6.1.1. Efectividad

Se identificaron 18 referencias de artículos originales en texto completo que reportan datos sobre algún desenlace de efectividad de la implementación de Aedes-Wolbachia (Anexo 3), 6 de estos se derivaron de las RSL y de la búsqueda *de novo* se adicionaron 12 nuevas referencias. En total se identificaron estudios para 9 países: Indonesia con resultados para el estudio AWED (113–115) y otro observacional (111), Brasil con resultados en Rio de Janeiro (116,117) y Niteroi (112), Malasia (110), Australia (68,109), Colombia (12,67), Singapur con resultados para dos estudios independientes (118,119), Estados Unidos (120), México (11) y Tailandia (121).

6.1.2. Seguridad

El proceso de tamización de estudios sobre seguridad se encuentra en curso.

7. Referencias

Las actualizaciones automáticas de citas están deshabilitadas. Para ver la bibliografía, haga clic en Actualizar en la pestaña de Zotero.

8. Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Reporte de búsqueda electrónica No. #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	25/11/2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (("aedes"[MeSH Terms] OR "aedes"[All Fields]) AND ("wolbachia"[MeSH Terms] OR "wolbachia"[All Fields] OR "wolbachia s"[All Fields] OR "wolbachiae"[All Fields]) AND ("dengue"[MeSH Terms] OR "dengue"[All Fields] OR "dengue s"[All Fields])) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]), 70 #2 ("insecticide resistance"[MeSH Terms] OR ("insecticide"[All Fields] AND "resistance"[All Fields]) OR "insecticide resistance"[All Fields] OR ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields]) OR ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields])) AND ("wolbachia"[MeSH Terms] OR "wolbachia"[All Fields] OR "wolbachia s"[All Fields] OR "wolbachiae"[All Fields]) AND ("aedes"[MeSH Terms] OR "aedes"[All Fields]), 58 #3 #1 AND #2, 115
Referencias identificadas	115 referencias

Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	25/11/2024
Rango de fecha de búsqueda	Desde 2009 hasta 2024
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1: 'dengue' AND 'wolbachia'/exp AND 'aedes', 599 #2: #1 AND ('case control study'/de OR 'clinical study'/de OR 'field study'/de OR 'prospective study'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de OR 'controlled study'/de OR 'correlational study'/de), 221 #3: ('insecticide resistance' OR 'adverse event' OR 'safety' OR 'risk assessment') AND #1, 57 #4: #2 AND #3
Referencias identificadas	260 referencias

Reporte de búsqueda electrónica No. #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	25/11/2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1: ('Aedes' or 'dengue').ti,ab,kw., 1028 2:'Wolbachia'.ti,ab,kw., 81 3: 1 and 2, 29
Referencias identificadas	29 referencias

Reporte de búsqueda electrónica No. #4

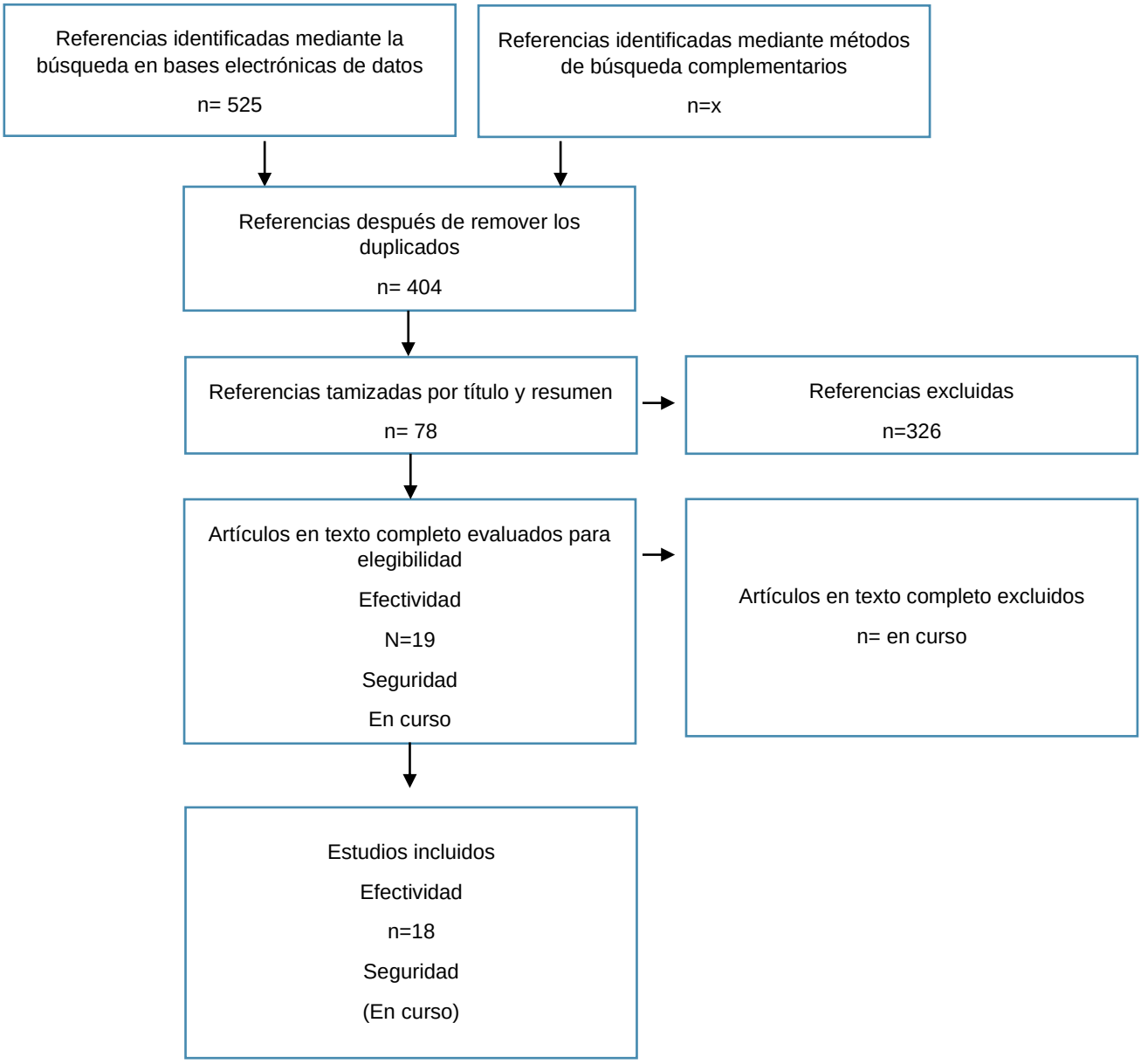
Tipo de búsqueda	Nueva

Base de datos	LILACS
Plataforma	20/11/2024
Fecha de búsqueda	Desde 2009 hasta 2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	20/11/2024
Estrategia de búsqueda	(wolbachia) AND (dengue) AND (aedes) AND instance:"lilacsplus"
Referencias identificadas	120

Reporte de búsqueda electrónica No. # 5

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	25/11/2024
Rango de fecha de búsqueda	Desde 2009 hasta 2024
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1: ('Aedes' or 'dengue').ti,ab,kw., 7 2:'Wolbachia'.ti,ab,kw., 5 3: 1 and 2, 1
Referencias identificadas	1 referencia

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios



Anexo 3 Lista de estudios incluidos

Estudios incluidos
Revisiones sistemáticas de la literatura 1. Nordin NRM, Arsad FS, Mahmud MH, Kamaruddin PSNM, Amir SM, Bahari NI, et al. Wolbachia in Dengue Control: A Systematic Review. Open Access Maced J Med Sci. 2022;10((Nordin N.R.M.; Arsad F.S.; Mahmud M.H.; Kamaruddin P.S.N.M.; Amir S.M.; Bahari N.I.; Hassan M.R.) Department of Community Health, Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia):501-12. 2. Angotti A, Silva JG, Yonekura T, Figueiro M. Revisão sistemática rápida: Efetividade da estratégia Wolbachia para enfrentamento às arboviroses. octubre de 2024; Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/61820 3. Fox T, Sguassero Y, Chaplin M, Rose W, Doum D, Arevalo-Rodriguez I, et al. Wolbachia-carrying Aedes mosquitoes for preventing dengue infection. Cochrane Database Syst Rev. 10 de abril de 2024;4(4):CD015636 **Artículos originales con datos de efectividad** 4. O'Neill SL, Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Retzki K, Iturbe-Ormaetxe I, et al. Scaled deployment of Wolbachia to protect the community from dengue and other Aedes transmitted arboviruses. Gates Open Res. 1 de noviembre de 2018;2:36. 5. Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Hurst TP, Retzki K, Brown-Kenyon J, 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. 2019;3:1547. 6. Nazni WA, Hoffmann AA, NoorAfizah A, Cheong YL, Mancini MV, Golding N, et al. Establishment of Wolbachia Strain wAlbB in Malaysian Populations of Aedes aegypti for Dengue Control. Curr Biol. 16 de diciembre de 2019;29(24):4241-4248.e5. 7. Indriani C, Tantowijoyo W, Rancès E, Andari B, Prabowo E, Yusdi D, 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. 11 de mayo de 2020;4:50. 8. 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. 10 de junio de 2021;384(23):2177-86. 9. 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-e0009556. 10. Dufault SM, Tanamas SK, Indriani C, Utarini A, Ahmad RA, Jewell NP, et al. Disruption

of spatiotemporal clustering in dengue cases by wMel Wolbachia in Yogyakarta, Indonesia. Sci Rep. 14 de junio de 2022;12(1):9890.

11. Indriani C, Tanamas SK, Khasanah U, Ansari MR, Rubangi, Tantowijoyo W, et al. Impact of randomised wmel Wolbachia deployments on notified dengue cases and insecticide fogging for dengue control in Yogyakarta City. Glob Health Action. 2023;16(1):2166650.

12. Tantowijoyo W, Tanamas SK, Nurhayati I, Setyawan S, Budiwati N, Fitriana I, et al. Aedes aegypti abundance and insecticide resistance profiles in the Applying Wolbachia to Eliminate Dengue trial. PLoS Negl Trop Dis. abril de 2022;16(4):e0010284.

13. Ribeiro Dos Santos G, Durovni B, Saraceni V, Souza Riback TI, Pinto SB, Anders KL, et al. Estimating the effect of the wMel release programme on the incidence of dengue and chikungunya in Rio de Janeiro, Brazil: a spatiotemporal modelling study. Lancet Infect Dis. octubre de 2022;22(11):1587-95.

14. Gesto JSM, Pinto SB, Dias FBS, Peixoto J, Costa G, Kutcher S, et al. Large-Scale Deployment and Establishment of Wolbachia Into the Aedes aegypti Population in Rio de Janeiro, Brazil. Front Microbiol. agosto de 2021;12:711107-711107.

15. Velez ID, Uribe A, Barajas J, Uribe S, Ángel S, Suaza-Vasco JD, et al. Large-scale releases and establishment of wMel Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes throughout the Cities of Bello, Medellín and Itagüí, Colombia. PLoS Negl Trop Dis. 30 de noviembre de 2023;17(11):e0011642.

16. 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. noviembre de 2023;17(11):e0011713-e0011713.

17. Bansal S, Lim JT, Chong CS, Dickens B, Ng Y, Deng L, et al. Effectiveness of Wolbachia-mediated sterility coupled with sterile insect technique to suppress adult Aedes aegypti populations in Singapore: a synthetic control study. Lancet Planet Health. 2024;8(9):e617-28.

18. Lim JT, Mailepessov D, Chong CS, Dickens B, Lai YL, Ng Y, et al. Assessing Wolbachia-mediated sterility for dengue control: emulation of a cluster-randomized target trial in Singapore. J Travel Med [Internet]. 2024 [citado 1 de enero de 2024];31(7). Disponible en: https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&DO=10.1093%2fjtm%2ftaae103

19. Lozano S, Pritts K, Duguma D, Fredregill C, Connelly R. Independent evaluation of Wolbachia infected male mosquito releases for control of Aedes aegypti in Harris County, Texas, using a Bayesian abundance estimator. PLoS Negl Trop Dis. noviembre de 2022;16(11):e0010907.

20. Martín-Park A, Che-Mendoza A, Contreras-Perera Y, Pérez-Carrillo S, Puerta-Guardo H, Villegas-Chim J, 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. abril de 2022;16(4):e0010324-e0010324.

21. Kittayapong P, Ninphanomchai S, Limohpasmanee W, Chansang C, Chansang U, Mongkalangoon P. Combined sterile insect technique and incompatible insect technique: the first proof-of-concept to suppress Aedes aegypti vector populations in semi-rural settings in Thailand. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(10):e0007771.

22. Calle-Tobón, A., Rojo-Ospina, R., Zuluaga, S., Giraldo-Muñoz, J. F., & Cadavid, J. M. (2024). Evaluation of Wolbachia infection in Aedes aegypti suggests low prevalence and highly heterogeneous distribution in Medellín, Colombia. Acta Tropica, 260, 107423.

