Evaluación de la Tecnología en Salud (ETES) del uso de Wolbachia, como intervención de salud pública en Colombia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

30 de diciembre de 2024

Objetivo, alcance y pregunta

- Realizar una Evaluación de la Tecnología en Salud rápida del uso de Wolbachia en mosquitos como una estrategia para reducir la transmisión del dengue.
- La evaluación incluirá aspectos de salud pública de la condición que se quiere impactar (dengue), la descripción de la tecnología (indicaciones, usos formas de uso, y mecanismo de acción de la misma), efectividad y seguridad de la tecnología y consideraciones legales y de factibilidad, con el objetivo de determinar si el uso de Wolbachia puede **implementarse a nivel nacional** como una **intervención efectiva y segura contra el dengue.**
- ¿Cuál es la efectividad, seguridad y aspectos legales, del uso de Wolbachia como intervención de salud pública contra el dengue?

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

Estudios identificados

Efectividad (n=19):

- Ensayo Clínico Aleatorizado por conglomerado (ECAc) con tres referencias.
- 10 estudios de intervención no aleatorizados.
- Un estudio que incluía un estudio de casos y controles dentro de su diseño.
- Un estudio de cohorte.
- Cinco estudios descriptivos, informando desenlaces entomológicos en la publicación sobre los hallazgos de las estrategias de intervención a gran escala, principalmente frecuencias de introgresión de Wolbachia

Seguridad (n=34):

- De la revisión de las bases de datos bibliográficas se incluyen dos revisiones, dos documentos técnicos, cuatro artículos de opinión o comentario y 26 artículos originales.


1.0
1.7
2.3
3.0
3.7
4.3
5.0
Número de estudios (%)
United States of America
Mexico
Colombia
Brazil
Thailand
Malaysia
Singapore
Indonesia
Australia
Atlantic Ocean
Pacific Ocean
Indian Ocean
Leaflet | Map tiles by CartoDB, under CC BY 3.0. Data by OpenStreetMap, under ODbL.

Hallazgos de efectividad

Desenlace	Efecto	Nivel de certeza
Epidemiológicos		
Incidencia de dengue (caso probable, casos confirmados por serología o RT-PCR)	Reducción	Baja
Prevalencia de infección por DENV	No reporte	No reporte
Casos de dengue definidos por criterios clínicos	No reporte	No reporte
Entomológicos		
Frecuencia de ARN de dengue en la población de mosquitos	No reporte	No reporte
Densidad de mosquitos	No cambia o se reduce dependiendo de la estrategia	Muy baja
Frecuencia de mosquitos portadores de Wolbachia	Las cifras de frecuencia de mosquitos portadores de Wolbachia alcanzadas después de la implementación son altas (>60%)	Muy baja
Clínicos		
Frecuencia de dengue grave	Reducción	Muy baja
Frecuencia de dengue general	Reducción	Baja
Mortalidad	No reporte	No reporte
Letalidad por dengue	No reporte	No reporte
Hospitalización por dengue	Reducción	Baja

Autor-Año	Tipo de Estudio	Datos de Incidencia Reportados
Indriani C. et al. (2023)	cECA	Incidencia de dengue y de fiebre hemorrágica del dengue 69 y 83% menor en áreas tratadas, respectivamente.
Utarini C. et al (2021)	cECA	Reducción del 71% en la incidencia de casos de fiebre con infección por DENV confirmada.
Nazni WA et al. (2019)	Estudio de intervención controlado no aleatorizado	Reducción del 40.3% en la incidencia de dengue atribuida a las liberaciones de Wolbachia.
O'Neill SL et al. (2019)	Intervención sin control concurrente.	Reducción del 95% en la incidencia de dengue en áreas tratadas con Wolbachia.
Indriani C. et al. (2020)	Estudio de intervención controlado no aleatorizado	Reducción del 67% en los casos de fiebre hemorrágica del dengue
Ryan et al. (2020)	Intervención sin control concurrente.	Reducción del 96% en la incidencia de dengue en poblaciones tratadas.
Pinto SB et al. (2021)	Intervención sin control concurrente.	Reducción del 69% en la incidencia de dengue tres años después de la intervención.
Dos Santos et al. (2022)	Intervención sin control concurrente.	Reducción relativa del 38% en la incidencia de dengue en áreas tratadas con introgresión éxitosa versus las que no se detectó Wolbachia. Efecto dosis-respuesta observado entre introgresión y menos incidencia.
Velez ID et al. (2023)	Estudio de intervención controlado no aleatorizado	Reducción del 95% en la incidencia de dengue en las comunas con liberaciones completadas con ≥60% de estabilidad.
Lim JT et al. (2024)	Estudio de intervención controlado no aleatorizado	Reducción de la incidencia de dengue entre 47-61%, con valores mayores en la medida en que aumentaba el tiempo de exposición a la intervención (i.e. 12 meses después de la liberación de los mosquitos.

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo	Valoración de certeza	Mitigación
Transferencia horizontal de Wolbachia	Bajo	Moderada certeza	Seguir realizando estudios a lo largo del tiempo que permitan visualizar si hay algún cambio
Persistencia ambiental	Bajo	Moderada certeza	Seguir realizando este tipo de estudios en diferentes contextos
Reducción en la diversidad genética	Bajo	Muy baja certeza	Realizar estudios de vigilancia entomológicos que evalúen diversidad genética y además su impacto en la susceptibilidad a virus y otros organismos en los que los mosquitos sean vectores
Alteración de servicios ecosistémicos	Bajo	Muy baja certeza	Hacer estudios que evalúen dinámicas ecosistémicas. Hacer seguimientos a largo plazo de las áreas intervenidas.
Impacto en la biodiversidad	Bajo	Muy baja certeza	Acompañamiento de autoridades ambientales para seguimiento a largo plazo del entorno en donde se den las implementaciones.
Transferencia otras especies de mosquitos	Bajo	Moderada certeza	Aumentar el número de estudios que evalúen en mosquitos capturados de áreas intervenidas con Wolbachia, si otras especies diferentes a A. aegypti son positivas para Wolbachia.
Competencia entre especies vectoras	Bajo	Moderada certeza	Es necesario que los estudios realizados sobre implementaciones de Wolbachia reporten la dinámica de otras poblaciones de mosquitos en zonas donde haya exposición a múltiples especies. Los controles entomológicos deben reportar todos los insectos detectados

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo	Valoración de certeza	Mitigación
Resistencia a insecticidas	Moderado	Moderada certeza	El monitoreo continuo de las poblaciones de mosquitos y los patrones de resistencia es esencial para adaptar las estrategias en consecuencia. No hacerlo puede resultar en intervenciones ineficaces y en un aumento de los riesgos para la salud pública.
Evolución de especies vectores más virulentas	Baja	Muy baja certeza	Realizar monitoreo de las poblaciones debido a que no hay evidencia para diferentes contextos.
Evolución de resistencia en patógenos	Bajo	Moderada certeza	Realizar monitoreos para verificar la refractariedad de las poblaciones de mosquitos al virus o los cambios que puedan ocurrir en esta por diferentes factores
Riesgo de infección en humanos	Baja	Alta certeza	No se necesita mitigación porque el riesgo es improbable
Interacciones desconocidas con humanos	Baja	Muy baja certeza	No se necesitaría

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo	Valoración de certeza	Mitigación
Aumento de molestias	Bajo	Moderada certeza	Campañas de sensibilización y comunicación con la comunidad acerca de la intervención. Medida con indicadores y adaptadas a los contextos.
Transferencia de otros patógenos	Bajo	Moderada certeza	Aumentar los estudios que evalúen los efectos de Wolbachia sobre virus no estudiados.
Pérdida de eficacia a largo plazo	Baja	Muy baja certeza	Realizar monitoreos para verificar la refractariedad de las poblaciones de mosquitos al virus o los cambios que puedan ocurrir en esta por diferentes factores
Fallo en la implementación de Wolbachia	Moderado	Moderada certeza	Realizar más estudios que permitan esclarecer los factores que determinan el éxito de las intervenciones
Incremento en las dificultades de control	Bajo	Muy baja certeza	Realizar monitoreos entomológicos periódicos para verificar la existencia de otros tipos de criaderos. Acompañar los programas de programas de educación y de promoción de mecanismos de participación de la comunidad para evitar que se presente una sensación de confianza excesiva y se reduzcan las medidas ambientales de control ambiental.
Impactos en áreas con múltiples vectores	Bajo	Baja certeza	Se requiere mayor detalle en el reporte entomológico sobre los mosquitos atrapados en las supervisiones de las implementaciones Aedes-Wolbachia para precisar la magnitud de este riesgo.

Resultados legales

- Desde la perspectiva constitucional, el derecho fundamental a la salud, previsto en el artículo 49 de la Constitución obliga al Estado a adoptar medidas innovadoras y efectivas que contribuyan al control de enfermedades transmisibles, siempre garantizando seguridad, eficacia y equidad. Simultáneamente, el artículo 79 de la Constitución establece el derecho a un ambiente sano, lo que exige un balance entre la implementación de tecnologías sanitarias y la protección de los ecosistemas. En este sentido, el principio de precaución surge como una herramienta jurídica relevante, ya que demanda una evaluación rigurosa de riesgos potenciales para evitar daños irreversibles, sin que esto obstruya injustificadamente la innovación y el desarrollo tecnológico.
- Leyes como la Ley 9 de 1979 (Código Sanitario Nacional), la Ley 1751 de 2015 (Ley Estatutaria de Salud) y el Decreto 780 de 2016 establecen las bases para la adopción de tecnologías en salud pública, regulando su seguridad, eficacia y el cumplimiento de criterios técnicos. Estas disposiciones son complementadas por normativas ambientales, como la Ley 99 de 1993 y el Decreto 1076 de 2015, que exigen la obtención de licencias ambientales y la realización de Estudios de Impacto Ambiental (EIA) para proyectos que involucren la introducción de organismos biológicos.
- La implementación de Wolbachia requiere la articulación interinstitucional entre entidades como el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Salud (INS), la ANLA y las CAR, además de las Secretarías de Salud territoriales, que deben ejecutar y monitorear la estrategia a nivel local. Esta colaboración asegura que la tecnología cumpla con los estándares científicos, sanitarios y ambientales exigidos.
- Hasta la fecha, no existen antecedentes normativos ni sentencias judiciales específicas en Colombia que regulen de manera directa la implementación o uso de la tecnología Wolbachia como estrategia para el control de vectores transmisores de enfermedades como el dengue. No obstante, a partir del marco constitucional y legal vigente identificado en las respuestas a los interrogantes anteriores, es posible establecer una orientación general para la adopción de tecnologías innovadoras en salud pública.
- **En conclusión, la implementación de la tecnología Wolbachia en Colombia debe alinearse con el marco constitucional y legal existente, garantizando un equilibrio entre la protección de la salud pública y la sostenibilidad ambiental. El cumplimiento de estos lineamientos, acompañado de una gestión interinstitucional eficiente, permitirá que la tecnología Wolbachia sea una solución innovadora, segura y sostenible en la lucha contra el dengue en el país.**

Valoración riesgo-beneficio

Beneficios:

- **Reducción del Dengue:**
  - Estrategia de reemplazo (*Wolbachia* wMel) mostró una **reducción del 83% en dengue grave** en el estudio AWED (Indonesia).
  - Introgresión exitosa (>60%) asociada con **disminución significativa de la incidencia de dengue.**
  - Correlación dosis-respuesta: Incremento del 10% en prevalencia de wMel reduce 15% la incidencia de dengue (Ribeiro do Santos, Brasil).
- **Impacto en Otros Virus:**
  - *Wolbachia wMel* bloquea la transmisión de Zika y Chikunguya.
  - Beneficio adicional frente a otros virus transmitidos por *Ae. aegypti*.
- **Aceptación Comunitaria:**
  - Buen nivel de aceptación en las comunidades intervenidas, con escasos efectos adversos reportados.

Riesgos: triviales o mínimos

- **Variabilidad en Resultados de eficacia:**
  - Heterogeneidad en la introgresión y efectividad asociada a factores como clima, implementación y participación comunitaria.
  - Caída en tasas de introgresión en Medellín tras dos años, indicando necesidad de liberaciones periódicas (2-7 años).
- **Impactos al Ecosistema:**
  - Riesgo bajo, pero con evidencia limitada.
  - Estrategias de reemplazo tienen menor impacto que las de supresión.
- **Otros Vectores:**
  - Posible aumento en relevancia de *Ae. albopictus* como vector del dengue.
  - Complementar con estrategias dirigidas a este vector

Los beneficios de la tecnología sobre el control de la infección por dengue superan los riesgos potenciales de la misma.

Recomendaciones de política pública

Todos los resultados hasta la fecha apoyan a que la implementación de Wolbachia-Aedes tiene un impacto negativo trivial sobre el humano y el medio ambiente y que sus beneficios superan los riesgos potenciales de amenaza, por esta razón, ***se recomienda su uso*** en Colombia, bajo las siguientes consideraciones durante su implementación:

Recomendaciones de política pública

1. Si se decide el uso de esta intervención, debería hacerse con la cepa wMel que tiene evidencia de efectividad en escenarios de implementación masiva.
2. Se requiere hacer una valoración antes de la toma de decisiones del método de implementación de Wolbachia-Aedes y el uso de mosquitos resistentes a insecticidas. Existen altas tasas de resistencia a insecticidas en algunas regiones del país, por lo cual, se requiere que los niveles de resistencia de mosquitos usados en las implementaciones en Colombia sean similares a los de las comunidades.
3. Se debe tener precaución en la implementación de wMel en zonas cálidas del país puesto que el éxito de la introgresión disminuye por encima de los 30ºC de temperatura ambiental. Se requiere de estudios piloto de implementación en estas zonas del país.
4. Los métodos de implementación de Wolbachia-Aedes deberían combinar diferentes estrategias de liberación, incluyendo la participación comunitaria, para garantizar una introgresión por encima del 60% que es la que se asocia con la efectividad de la tecnología sanitaria.
5. Dado que la periodicidad de la liberación de Wolbachia-Aedes puede variar extensivamente, se requiere de un monitoreo continuo que se mantenga hasta mediano plazo y que vigile las cifras de introgresión posterior a las liberaciones.

Recomendaciones de política pública

1. Si se decide el uso de esta intervención, debería hacerse con la cepa wMel que tiene evidencia de efectividad en escenarios de implementación masiva.
2. Se requiere hacer una valoración antes de la toma de decisiones del método de implementación de Wolbachia-Aedes y el uso de mosquitos resistentes a insecticidas. Existen altas tasas de resistencia a insecticidas en algunas regiones del país, por lo cual, se requiere que los niveles de resistencia de mosquitos usados en las implementaciones en Colombia sean similares a los de las comunidades.
3. Se debe tener precaución en la implementación de wMel en zonas cálidas del país puesto que el éxito de la introgresión disminuye por encima de los 30ºC de temperatura ambiental. Se requiere de estudios piloto de implementación en estas zonas del país.
4. Los métodos de implementación de Wolbachia-Aedes deberían combinar diferentes estrategias de liberación, incluyendo la participación comunitaria, para garantizar una introgresión por encima del 60% que es la que se asocia con la efectividad de la tecnología sanitaria.
5. Dado que la periodicidad de la liberación de Wolbachia-Aedes puede variar extensivamente, se requiere de un monitoreo continuo que se mantenga hasta mediano plazo y que vigile las cifras de introgresión posterior a las liberaciones.

Recomendaciones de política pública

6. En todos los casos es fundamental la participación comunitaria y el despliegue de estrategias de comunicación que favorezca la sostenibilidad de la intervención y con ellos los resultados obtenidos.

7. Se deben garantizar actividades de monitoreo estricto del comportamiento ambiental de los vectores, rastreo de la bacteria, las prevalencias de introgresión y la prevalencia de especies silvestres de bacteria durante el primer año luego de completada la implementación y luego de forma sistemática de acuerdo con los sistemas de vigilancia nacional.

8. Se hace necesario evaluar luego de la implementación los efectos que el uso de Wolbachia tiene sobre los resultados clínicos y de seguridad como fueron establecidos en esta evaluación de tecnología sanitaria, por lo que se hace necesario el desarrollo de nuevos estudios que consideren evaluar este impacto con datos de vida real en un lapso de 2 años y en los próximos 10 años, de tal manera que se obtenga evidencia sobre impacto o consecuencias de esta intervención a mediano y largo plazo.

9. Wolbachia-Aedes es una tecnología sanitaria, por lo que los lineamientos sobre su uso e implementación es responsabilidad del Ministerio de Salud y Protección Social, y el ejercicio de implementación como estrategia de salud pública requiere de la articulación intersectorial (MinSalud, INS, ANLA, y organismos territoriales).

10. Se recomienda que la aprobación formal y la liberación masiva de tecnologías innovadoras, como Wolbachia, estén respaldadas por un marco legal integral que garantice la articulación interinstitucional, la evaluación rigurosa de riesgos y la seguridad sanitaria y ambiental.

COLOMBIA POTENCIA DE LA VIDA

¡Gracias!

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

www.iets.org.co

318 335 55 25

contacto@iets.org.co

@IETSColombia

Cra. 45 # 108A - 50 Oficina 401
Bogotá, Colombia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud