Evaluación de efectividad, 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 final

23 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 Arango, Luz Karime, Bacterióloga, Especialista en 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 efectividad, seguridad y aspectos legales del uso de Wolbachia en mosquitos como una estrategia para reducir la transmisión del dengue en Colombia: revisión sistemática rápida.. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.

Derechos de autor

En el marco del convenio interadministrativo, MSPS 1697-2024, los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social, y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie

el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, 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 3

1. Introducción 5
   1.1. La condición de salud y uso actual de la tecnología 7
      1.1.1. Definición y epidemiología 7
      1.1.2. Agente y transmisión 9
      1.1.3. Síntomas y factores de riesgo 11
      1.1.4. Diagnóstico 13
      1.1.5. Tratamiento 14
      1.1.6. Prevención 15
   1.2. La tecnología y sus características 18
      1.2.1. Control vectorial con Wolbachia 18
      1.2.2. Impacto de Wolbachia en *Aedes aegypti* 19
      1.2.3. Estrategias de control basadas en Wolbachia 20
      1.2.4. Implementación global y regional del control vectorial con Wolbachia 20
      1.2.5. Descripción de la metodología de implementación de Wolbachia en Colombia 21
      1.2.6. Aspectos relacionados con la comunidad objeto de intervención 22
      1.2.7. Precauciones y riesgos potenciales del uso de Wolbachia como tecnología de control vectorial 22
      1.2.8. Desafíos y consideraciones para la expansión del uso de Wolbachia 23

2. Objetivo y alcance de la evaluación 23
   2.1. Objetivo general 23

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

4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología 25
   4.1. Metodología 25
      4.1.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura 25
      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 28
      4.1.6. Evaluación de calidad de la evidencia 28
      4.1.7. Evaluación de la certeza de la evidencia 28
      4.1.8. Extracción de datos 30

5. Evaluación de los aspectos legales del uso de la tecnología 31
   5.1. Métodos 31

6. Resultados 32
   6.1. Tamización y selección de los estudios incluidos 32
   6.2. Evaluación de calidad de los estudios 33
   6.3. Síntesis narrativa de los estudios incluidos 35
      6.3.1. Efectividad 36

6.3.2. Seguridad 59
Fuente: Propia a partir de los datos de la evaluación 70
6.4. Valoración de la certeza de la evidencia 71

7. Resultados de la investigación de los aspectos legales relacionados con la implementación de la tecnología Wolbachia como intervención en salud contra el dengue en Colombia 80
7.1. ¿Qué principios constitucionales regulan el uso de tecnologías innovadoras en salud pública en Colombia? 80
7.3. ¿Qué disposiciones legales regulan la relación entre el uso de organismos biológicos y la protección ambiental en el contexto de intervenciones sanitarias? ... 83
7.4. ¿Qué competencias institucionales deben articularse para implementar esta tecnología de manera efectiva y segura? 85
7.5. ¿Qué antecedentes normativos o fallos judiciales ofrecen orientación para el uso de la tecnología Wolbachia? 87
7.6. Conclusiones de los resultados de la investigación legal 89

8. Análisis del balance riesgo - beneficio del uso de Wolbachia como estrategia de salud pública contra el dengue 90

9. Recomendaciones de política pública frente al uso de Wolbachia como tecnología sanitaria contra el dengue en Colombia 95

10. Referencias 99

11. Anexos 117
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos. 117
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios 120
Anexo 3 Lista de estudios incluidos 121
Anexo 4 Lista de estudios excluidos 127
Anexo 5 Evaluación riesgo de sesgo ROB2 (ECA) 131
Anexo 6. Lista de Verificación de Evaluación Crítica de JBI para Estudios Cuasi-Experimentales 132
Anexo 7. Lista de verificación del JBI para la valoración crítica de estudios de cohortes 135
Anexo 8. Lista de verificación para la valoración crítica de estudios de casos y controles - JBI 136
Anexo 9 Lista de Verificación de JBI para la apreciación critica de Estudios de Prevalencia 137

Listado de tablas

.

Tabla 1 Definiciones operativas de caso para dengue 8
Tabla 2 Pregunta de evaluación en estructura PICO 24
Tabla 3 Interpretación de los cuatro niveles de evidencia utilizados en el perfil GRADE (GRADE Working Group) 28
Tabla 4 Aplicación del enfoque GRADE cuando la evidencia de un efecto se resume de forma narrativa (No hay un metaanálisis disponible) 29
Tabla 5 Diseño de estudios y nivel de certeza para establecer mecanismos 30
Tabla 6 Características de los estudios incluidos en la sección de efectividad 37
Tabla 7 Cambios en la incidencia de dengue según los estudios incluidos 43
Tabla 8 Estudios que reportaron cambios en la densidad de los mosquitos post-intervención 53
Tabla 9 Frecuencia de introgresión de Wolbachia en los estudios epidemiológicos revisados 54
Tabla 10 Datos epidemiológicos sobre hospitalización por dengue 59
Tabla 11 Estudios que informan sobre riesgos probables, potenciales o confirmados de la implementación del método Wolbachia-Aedes 64
Tabla 12 Evaluación de la certeza de la evidencia de los desenlaces 71
Tabla 13 Evaluación de la certeza de la evidencia para la valoración del riesgo de presentación de desenlaces de seguridad 76

Abreviaciones

ACSC	Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
ADE	Potenciación Dependiente de Anticuerpos
AINEs	Anti-Inflamatorios No Esteroides
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
ANLA	Autoridad Nacional de Licencias Ambientales
ASCOFAME	Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
AVD	Años Vividos con Discapacidad
AWED	Aplicación de Wolbachia para Eliminar el Dengue
BVS	Biblioteca Virtual en Salud
CAR	Corporaciones Autónomas Regionales
CDSR	Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas
CHIKV	Virus del Chikungunya
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión
CMH	causar más daño del esperado
COVID-10	Enfermedad por Coronavirus del año 2019
CSIRO	Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization
CYD-TDV	CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (Dengvaxia)
DAR	Dificultad de Alcanzar la Reducción
DCV	Dengue confirmado virológicamente
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DENV	Virus del Dengue
ECAc	Ensayo clínico aleatorizado por conglomerado
EGI	Estrategia de Gestión Integrada
EIA	Evaluación de Impacto Ambiental
ELISA	Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
ETV	Enfermedades transmitidas por vectores
FHD	Fiebre Hemorrágica del Dengue
GGIEEE	Grupo de Gestión Integral de Enfermedades Endemo-epidémicas
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
HTA	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
IC	Incompatibilidad citoplasmática
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IRR	Razón de Incidencia
ITT	Intent-to-Treat (Análisis por Intención de Tratar)
JBI	Joanna Briggs Institute
MeSH	Medical Subject Headings
MINCIENCIAS	Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación
MINSALUD	Ministerio de Salud y Protección Social
MIV	Manejo Integrado de Vectores
MRC	Contenedor de Libración de Mosquitos

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

NHSEED	Base de datos de evaluación económica del Servicio Nacional de Salud
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)
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PDSP	Plan Decenal de Salud Pública
RoB-2	Risk of Bias Tool 2
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Reversa
SE	Semana Epidemiológica
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.

Incompatibilidad citoplasmática (IC): fenómeno biológico en el que los embriones de hembras no infectadas con *Wolbachia* mueren cuando se aparean con machos infectados, mientras que las hembras infectadas no se ven afectadas de esta manera. Este efecto proporciona una ventaja de transmisión para *Wolbachia*, resultando en una rápida invasión de las poblaciones de insectos hospedadores (2). Existen dos tipos de IC: por un lado, la que se produce entre el esperma infectado con *Wolbachia* y el huevo de hembra no infectada, de esta manera se da una **progenie inviable** (muerte embrionaria, ausencia de descendencia o reducción de la sobrevida (capacidad vectorial)**.** Por el contrario, cuando el esperma infectado fertiliza un huevo infectado, la progenie es viable y la infección se transmite por vía transovárica.

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.

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

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).

Supresión: Es la estrategia que tiene como objetivo la disminución de las poblaciones vectoriales para impedir o reducir la transmisión en un área determinada o eliminarla la población del entorno. Esta ocurre mediante la liberación de machos infectados con *Wolbachia*, debido a que estos se aparean con hembras silvestres no infectadas lo cual produce progenies no viables como consecuencia de la incompatibilidad citoplasmáticas, llegando a un umbral donde la población comienza a disminuir.

Sustitución o reemplazo de poblaciones: Esta estrategia busca reemplazar las poblaciones de vectores por poblaciones con *Wolbachia* que sean resistentes a la infección viral.

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 (MINSALUD) 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 (10).

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, MINSALUDINSALUD 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 (11).

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 (12) 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 (13).

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 (12). 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 (14). 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 (15). 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 (16). 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 (17). 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 (17). 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 (18). 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 (18).

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 (14).

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 (19). 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 (14).

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,

Tipo de Caso	Definición/Características
	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 (14)

1.1.2. Agente y transmisión

El dengue es una enfermedad viral transmitida principalmente por mosquitos del género Aedes, siendo *Ae. aegypti* el vector más eficiente debido a su adaptación a entornos urbanos (20,21). 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* (22).

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 (23).

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 (24). 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 (25).

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 (26). 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 (27). Los serotipos menos comunes durante estos periodos fueron DENV-3 y DENV-4 (27).

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*) (28,29)**.** 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 (30). 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 (28,29).

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 (31,32). 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 (33).

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 (34). 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 (35,36) . 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 (37) y con DENV y CHIKV en Saravena y Arauquita (38).

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 (39) . 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 (40). Adicionalmente, poblaciones asiáticas y europeas de *A. albopictus* han demostrado mayor competencia vectorial para la transmisión de CHIKV (41).

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 (42). Sin embargo, se ha demostrado que *A. albopictus* puede adaptarse a entornos urbanos, como en Medellín y, más recientemente, en Ibagué (36,43). 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 (44). 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 (37,45), 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 (35).

En términos generales, las densidades poblacionales de *Ae. albopictus* son significativamente menores que las de *Ae. aegypti* (46,47), lo que refuerza su clasificación como vector secundario. Sin embargo, sus diferencias ecológicas y su competencia vectorial para virus como DENV y CHIKV (48) 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 (49).

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 (50).

Dengue sin signos de alarma (clásico) (50): 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 (50): 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 (50): 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 (22).

Factores ambientales y sociales:

- Clima y estacionalidad (52), 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 (53):

- 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 (22):

- 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 (14,50,54).

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 (50,54). 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 (14).

- Detección de antígeno: El antígeno NS1 del DENV se detecta en suero durante la fase aguda de la enfermedad mediante ELISA o pruebas rápidas (54). La muestra debe recolectarse dentro de los primeros 5 días de evolución (14).
- Serología: Identifica anticuerpos específicos (IgM/IgG) contra el DENV, útiles en etapas posteriores (50,54). 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 (14).

Pruebas complementarias (50):

- 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 con 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 (55,56):

- 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 (55).

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 (55,56).

Es necesario derivar a unidades de cuidados intensivos si el paciente (55,56):

- 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 (57).

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 (57).

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 (58), 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 (59). 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 (59).

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 (60).

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 (61).

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.

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

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) (61) (62).

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 (63). 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 (64). 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 (65).

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 (66).

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 (66).

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 (66). 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 (66).

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 (67). 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 (68–70) 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 (71). 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 (72) a la que se le ha estudiado su potencial como controlador biológico desde hace más de 50 años (73). 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% (74,75), entre los que se encuentran hematófagos como los mosquitos. No se presenta de manera natural en *Ae. aegypti* aunque sí en *Ae. albopictus*, otra especie de mosquito relacionado también con la transmisión de arbovirosis en humanos (76). *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 (77,78).

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) (79). 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 (80). 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 (81).

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 (82). 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 (80).

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 (83).

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 (84–87).

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 (88). 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 (89). 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 (90,91). 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 (92). 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 (93). Esta metodología también puede combinarse con una técnica de esterilización de machos (SIT, por sus siglas en inglés), que consiste en liberar machos irradiados para que compitan con machos silvestres y produzcan huevos no viables.

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 (94,95).

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 ánimo 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) (96). 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 (97), Brasil (98) y Colombia (68).

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 (96). 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 (68).

- **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 (68).

- **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* (68).
        - **Evaluación de impacto epidemiológico:** Se monitorea la incidencia de enfermedades como el dengue, Zika y chikungunya en la población humana (68).

- **Ajustes operativos:** Los resultados del monitoreo se utilizan para ajustar la estrategia de liberación si es necesario (96).

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 (68).

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 (95).

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 (99,100).

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 (96). 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 (101). 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 (12).

Un sistema de intervención estable también requiere de la colaboración entre el sector salud, comunidades locales, autoridades municipales y organizaciones internacionales (96). 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 (12).

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 *Ae. 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: Frecuencia 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

Fuente: elaborada por el autor. 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 las siguientes preguntas orientadoras:

- ¿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 *Ae. 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:

- Frecuencia de ARN de dengue en la población de mosquitos
- Densidad de mosquitos
- Frecuencia 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 de mosquitos
- 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 (102) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (103).

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 empleó el sistema AMSTAR 2, diseñado para valorar revisiones sistemáticas de la literatura y proporcionar una evaluación detallada de su rigor metodológico (104). En el caso de los ensayos controlados aleatorizados, se aplicó la versión 2 de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados (RoB 2) (105). Por otro lado, los estudios observacionales, fueron evaluados con las herramientas específicas del Instituto Joanna Briggs, adaptadas a cada diseño de estudio (106).

4.1.7. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Este enfoque considera diversos dominios para los estudios que analizan el diseño del estudio, el riesgo de sesgo, la inconsistencia en los resultados, la evidencia indirecta respecto a la pregunta de investigación, la imprecisión, el sesgo de publicación y otros aspectos que pueden aumentar la certeza de la evidencia, como la magnitud del efecto, el gradiente dosis-respuesta y la presencia del efecto a pesar de factores no controlados que actúan en contra del efecto. Esta metodología permite clasificar la evidencia en niveles de certeza alta, moderada, baja o muy baja (Tabla 3).

Tabla 3 Interpretación de los cuatro niveles de evidencia utilizados en el perfil GRADE (GRADE Working Group)

Certeza	Definición
Alta	Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto
Moderada	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Baja	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Muy baja	Tenemos muy poca certeza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Fuente: Tomado del GRADE Working Group 2013

Si bien, el enfoque GRADE es una herramienta que se puede utilizar para evaluar tanto la evidencia cualitativa como la cuantitativa, aun no se dispone de directrices específicas para su aplicación en todos los tipos de diseño de estudio; muchos de los criterios y dominios que considera son relevantes y aplicables en diversos contextos, incluidos los estudios clínicos, epidemiológicos y aquellos que presentan evidencia sintetizada de manera narrativa. Teniendo en cuenta lo anterior, se aplicó el enfoque GRADE y se evaluaron los desenlaces según los dominios en la siguiente tabla:

Tabla 4 Aplicación del enfoque GRADE cuando la evidencia de un efecto se resume de forma narrativa (No hay un metaanálisis disponible)

Dominio GRADE	Cómo aplicar el dominio GRADE a la evidencia que se ha resumido de forma narrativa
Limitaciones metodológicas de los estudios	Hacer un juicio sobre el riesgo de sesgo entre los estudios de un resultado individual. No es posible realizar un análisis de sensibilidad para determinar si el efecto cambia cuando se excluyen los estudios con alto riesgo de sesgo. Es posible considerar el tamaño de un estudio, su riesgo de sesgo y el impacto que tendría en el efecto resumido.
Evidencia indirecta	Hacer un juicio global sobre cuán diferente es la evidencia de la investigación a la pregunta clínica en cuestión (en términos de población, intervenciones y resultados entre los estudios)
Imprecisión	Considerar el tamaño óptimo de la información (o el número total de eventos para los resultados binarios y el número de participantes en los resultados continuos) en todos los estudios. Un umbral de 400 o menos es preocupante por la imprecisión. Los resultados también pueden ser imprecisos cuando los IC de todos los estudios o de los estudios más grandes no incluyen efectos y beneficios o daños clínicamente significativos.
Inconsistencia	Juzgar la inconsistencia evaluando la consistencia de la dirección y principalmente la diferencia en la magnitud de los efectos entre los estudios (ya que las medidas estadísticas de heterogeneidad no están disponibles). Estimaciones muy diferentes de los efectos indican inconsistencia
Probabilidad de sesgo de publicación	Sospechar el sesgo de publicación cuando el cuerpo de la evidencia consiste solo en pequeños estudios positivos o cuando los estudios se informan en los registros de ensayos, pero no se publican. La evaluación estadística del sesgo de publicación no es posible en este caso. El sesgo de publicación es más probable si la búsqueda de la revisión sistemática no es exhaustiva.
Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia: • Gran efecto • Gradiente dosis-respuesta • Los factores de confusión	Si se observa uno de los tres dominios que pueden aumentar la certeza en un cuerpo de evidencia (generalmente de estudios no aleatorios), considere aumentar el grado de certeza, particularmente si se observa en la mayoría de los estudios.

Fuente: Tomado del Murad et al 2017

El nivel de certeza en la evidencia se estableció para cada desenlace según el nivel de evidencia, indicando los hallazgos principales (Tabla 5).

Tabla 5 Diseño de estudios y nivel de certeza para establecer mecanismos

Nivel de certeza	Nivel de evidencia	Diseños	Otros
Alta certeza	Mecanismos fisiopatológicos completamente comprobados	Diseños *in vitro*	
Moderada certeza	Evidencia sobre algunos aspectos del mecanismo, pero no se encuentra totalmente comprobado	Diseños *in vitro* o en animales	
Baja certeza	Evidencia que concluye sobre mecanismos fisiopatológicos posibles, pero no se han comprobado	Diseños *in vivo* o *in vitro*	Evidencia indirecta, mecanismos comprobados en otras asociaciones, poblaciones o condiciones similares
Muy baja certeza	No hay evidencia comprobada sobre el mecanismo fisiopatológico, se trata de un modelo teórico no comprobado	Documentos técnicos, conceptuales o uso de modelos de simulación	

Fuente: Estrada-Orozco K. Manual para la recepción y análisis de casos en la Unidad de Análisis de Eventos Adversos Posterior a Vacunación contra COVID-19. Instituto de Evaluación Tecnológica-IETS. 2023

4.1.8. Extracción de datos

Se extrajeron los resultados de todos los estudios seleccionados por texto completo en un formato estandarizado en Excel. Para la tabla de resumen de evidencia se incluyeron 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 implementó una metodología estructurada en varias etapas, que incluyó la revisión normativa, el análisis y la construcción del concepto jurídico.

La revisión inició 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 incluyó el principio de integralidad en la prestación de servicios de salud, así como otros aspectos relevantes para el contexto de esta tecnología.

Posteriormente, se procedió a la identificación y análisis de la normativa específica, lo que implicó una revisión exhaustiva de la legislación nacional en materia de salud pública y tecnología sanitaria, incluyendo leyes y decretos vigentes que sean aplicables. Se prestó 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 llevó a cabo una consulta en fuentes oficiales, lo cual incluyó 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 fue localizar resoluciones y circulares que puedan servir como antecedente normativo o regulatorio en el tema.

De igual forma, se realizó 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 estructuró un concepto jurídico integral que incluye 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 permitió desarrollar un análisis riguroso que respalda 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. Tamización y selección de los estudios incluidos

En el marco de esta RSL, se identificó 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 71 referencias, de las cuales 21 se escogieron teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad para estudios de efectividad y 50 para estudios de seguridad. En el portal clinicaltrials.gov se identificaron 5 estudios clínicos, de los cuales solo dos (NCT03055585 realizado en Indonesia y NCT03631719 correspondiente al estudio WMP-Colombia) han sido completados. En el portal WHO-ICRTP se encontraron 3 estudios, de los cuales solo uno (NCT03055585) ya ha finalizado. Por otra, de las búsquedas complementarias por bola de nieve y revisión de Google y Google Académico se identificaron 11 referencias adicionales que aportaron información sobre los desenlaces de esta revisión, específicamente de seguridad.

Se identificaron tres RSL (107–109) que evaluaban algunos de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. La RSL de Nordin (2022) (107) incluyó estudios hasta 2021 y reportó la inclusión de 4 de estos (93,110–112) los cuales aportaron información sobre efectividad, pero no seguridad. La revisión rápida de Angotti (2024) (108) realizó la búsqueda hasta el 8 de febrero de 2022 e incluyo cuatro artículos originales sobre la efectividad de la tecnología (100,110,111,113) y ninguno sobre seguridad. Fox et al publicaron una RSL de Cochrane (109), 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 (ECAc) (100). 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. A continuación, se presentan de forma independiente los resultados de los procesos de selección y la respectiva síntesis narrativa para los componentes de efectividad y seguridad.

Se identificaron 19 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 13 nuevas referencias. En total, se identificaron estudios realizados en 9 países diferentes: Indonesia con resultados de un ensayo ECAc (114–116) y otro cuasi-experimental (112), Brasil con resultados en Rio de Janeiro (117,118) y Niteroi (113), Malasia (111), Australia (69,110), Colombia (13,68,119), Singapur (120,121), Estados Unidos (122), México (11) y Tailandia (123). Las características principales de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 6. De acuerdo a su diseño, se identificaron: un ECAc con tres referencias que complementariamente aportaban para distintos desenlaces (114,124,125), 10 estudios de

intervención no aleatorizados (13,68,111,112,120–123,126,127), un estudio que incluía un estudio de casos y controles dentro de su diseño (68), otro de cohorte (117) y 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 (68,69,110,118,119).

Se incluyeron 34 estudios que informaban sobre algún aspecto relacionado con desenlaces de seguridad. De la revisión de las bases de datos bibliográficas se incluyen dos revisiones, (128,129), un documento técnico (12), cuatro artículos de opinión o comentario (130–133) y 16 artículos originales incluido (86,95,134–146). Por bola de nieve y consulta de Google o Google Académico se identificaron otros documentos de interés, incluyendo artículos y un documento técnico de valoración de riesgo de Singapur (n=11).

En total se incluyeron 53 documentos en esta revisión.

6.2. Evaluación de calidad de los estudios

En los **Anexo 5-9** se presentan la evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los estudios epidemiológicos incluidos según su diseño.

Estudios clínicos aleatorizados

Se evaluaron de 3 estudios utilizando la herramienta RoB 2, los cuales son publicaciones sobre los resultados del ECAc "*Applying Wolbachia to Eliminate Dengue"* o AWED (Indriani 2023 (124), Utarini 2021(125) y Tantowijoyo 2022(147)). El riesgo de sesgo global fue considerado como con "algunas preocupaciones" en todos los casos (3/3; 100%), reflejando limitaciones relacionadas con la aleatorización y las desviaciones de las intervenciones previstas. En la Figura 1 se muestra un resumen de las valoraciones realizadas, y en el anexo 5 se describen las razones que fundamentan las decisiones.

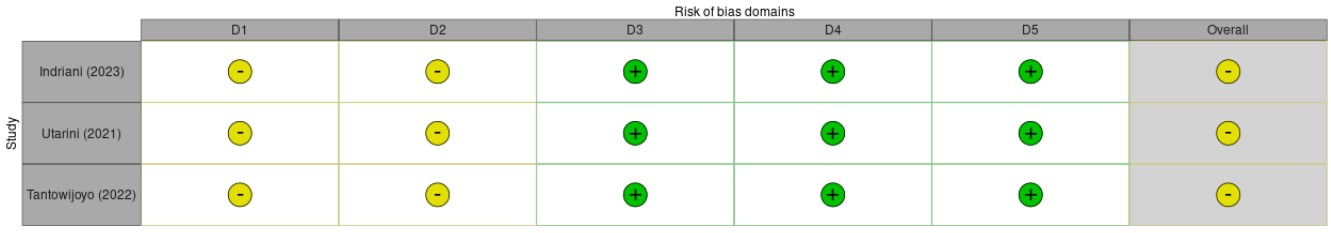


Figura 1 Valoración del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2. La figura fue generada a partir de datos resultantes de esta RSL en la herramienta robvis (https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/). D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización, D2: Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas, D3: Sesgo debido a la falta de datos de resultados, D4: Sesgo en la medición del resultado y D5: Sesgo en la selección del resultado

reportado. Overall: riesgo de sesgo Global. Los círculos amarillos corresponden a “algunas preocupaciones” y los verdes a “bajo”.

Estudios de intervención controlados no aleatorizados

Se evaluó un total de 9 estudios utilizando la lista de verificación de JBI para estudios de intervención controlados no aleatorizados o cuasiexperimentales, abarcando diversos aspectos metodológicos clave (Anexo 6). En cuanto a la claridad sobre cuál es la causa y cuál el efecto, todos los estudios (9/9; 100%) cumplieron con este criterio, incluyendo los de Nazni WA 2019(148), Indriani C 2020 (149), Pinto SB 2021 (126), Velez ID 2023 (150), Bansal S 2024 (151), Lim JT 2024 (152), Lozano S 2022 (153), Martín-Park A 2022 (154) y Kittayapong P 2019(155). Esto demuestra que no hubo confusión respecto a la relación temporal entre variables.

Respecto a la similitud entre los grupos en las comparaciones, 6 de los 9 estudios (6/9; 66,66%) cumplieron completamente con la comparabilidad adecuada de los grupos de intervención y control. Nazni WA 2019 (148) e Indriani C 2020 (149) reportaron grupos comparables al inicio**,** con ausencia de diferencias significativas y emparejamiento por tendencias históricas, respectivamente**.** Pinto SB 2021(126) y Velez ID 2023 (150) ajustaron por factores históricos y estacionales mediante análisis robustos como series temporales interrumpidas**.** Bansal S 2024 (151) y Lim JT 2024 (152)**,** utilizaron estrategias avanzadas como controles sintéticos y aleatorización restringida para garantizar comparabilidad inicial**.** Dos estudios (2/9;22,22%) Martín-Park A 2022 (154)**,** y Kittayapong P 2019 (155), seleccionaron áreas similares, pero no detallaron ajustes estadísticos exhaustivos posteriores. Finalmente, Lozano S 2022 (153) (1/9; 11,1%) no especificó claramente si se realizó una comparación inicial directa entre los grupos, lo que limita su cumplimiento con este criterio. En general, el 89% de los estudios implementó estrategias para garantizar la comparabilidad, aunque con variaciones en el nivel de detalle y rigor metodológico.

En términos de uniformidad en la intervención, cinco estudios (55.56%) confirmaron este aspecto, incluidos los de Velez ID 2023 (150), Bansal S 2024 (151), Lozano S 2022(153), Martín-Park A 2022 (154)**,** y Kittayapong P 2019 (155). Sin embargo, en 2 estudios (2/9; 22.22%), específicamente los de Nazni WA 2019 (148) y Pinto SB 2021(126), no quedó claro este ámbito, mientras que en otros dos (2/9; 22.22%), los de Indriani C 2020(149) y Lim JT 2024(152), se reportaron diferencias.

Todos los estudios (9/9; 100%) incluyeron un grupo de control, fortaleciendo la validez interna, y realizaron mediciones múltiples antes y después de la intervención, asegurando una evaluación adecuada de los cambios a lo largo del tiempo. Sin embargo, el seguimiento completo de los participantes fue reportado solo en 4 de los 9 estudios (4/9; 44.44%), los de Nazni WA 2019(148), Indriani C 2020(149), Pinto SB 2021 (126) y Bansal S 2024(151). En los otros 5 estudios (5/9; 55.56%), incluyendo los de Velez ID 2023(150), Lim JT 2024(152), Lozano S 2022(153), Martín-Park A 2022 (154) y Kittayapong P 2019(155), hubo problemas en este aspecto que no fueron adecuadamente analizados.

Finalmente, todos los estudios (9/9; 100%) aseguraron consistencia en la forma en que se midieron los resultados, confiabilidad en los métodos de medición y el uso de análisis estadísticos adecuados.

Estudio de cohorte

Se evaluó el estudio de cohorte de Ribeiro Dos Santos G 2022, utilizando la lista de verificación de JBI. Los grupos evaluados fueron similares y procedían de la misma población, y la medición de las exposiciones fue realizada de manera válida, fiable y consistente en ambos grupos. El estudio identificó e implementó estrategias para abordar factores de confusión, garantizando la validez de los resultados. Se informó un tiempo de seguimiento suficiente para evaluar los efectos, aunque este fue interrumpido durante el año 2020 debido a la pandemia de COVID-19. No obstante, se describieron los motivos de la suspensión y se dio continuidad al seguimiento en 2021. Por último, el análisis estadístico utilizado fue apropiado para la evaluación de la intervención, destacando la capacidad del modelo analítico para identificar relaciones espaciales y temporales en la transmisión de enfermedades como dengue y chikungunya (156).

Estudio casos y controles

Se evaluó el estudio de casos y controles de Vélez ID 2023 utilizando la lista de verificación de JBI. El estudio cumplió con todos los criterios metodológicos evaluados, destacándose la comparabilidad entre grupos, el emparejamiento adecuado de los casos y controles, la medición estándar y fiable de la exposición, así como la identificación y manejo de factores de confusión. Además, se realizó un análisis estadístico apropiado. Sin embargo, el periodo de exposición de interés fue considerado poco claro**,** lo que representa la única limitación identificada (150).

Estudios de prevalencia

Los estudios incluidos que aportaron información para desenlaces entomológicos de frecuencia fueron de naturaleza descriptiva, pero fueron evaluados utilizando la lista de verificación de JBI para la apreciación crítica de estudios de prevalencia, dado que es la que más se ajusta a las características del desenlace evaluado, es decir, la frecuencia de Wolbachia en mosquitos: O'Neill SL 2019 (69), Ryan PA 2020 (110), Gesto JSM 2021 (157), Vélez ID 2023b (158) y Calle-Tobón A 2024 (159). No se tuvo en cuenta en la valoración realizada, el criterio de estimación del marco muestral dado que los estudios son descriptivos. Respecto a la selección adecuada de los participantes, todos los estudios de prevalencia cumplieron con este criterio. Esto asegura que las poblaciones incluidas en los estudios fueron correctamente seleccionadas. Los detalles de la valoración se describen en el Anexo 9.

6.3. Síntesis narrativa de los estudios incluidos

6.3.1. Efectividad

Las características principales de los 19 estudios que aportaron información sobre desenlaces incluidos en la RSL se detallan en la Tabla 6:

Tabla 6 Características de los estudios incluidos en la sección de efectividad

Autor	Unidad experimental/ País de realización	Diseño del estudio	Duración del seguimiento	Número de participantes	Cepa	Co-intervención	Hubo grupo control	Descripción de las estrategias locales de control vectorial existentes
O'Neill SL (2019)	Norte de Queensland, Australia. No es endémica, pero se producen brotes de dengue, especialmente durante la estación húmeda	Intervención comunitaria. Estudio comparativo sin controles concurrentes (Serie temporal interrumpida)	2 años	187.000 habitantes	wMel	No reportan	No	No aplica
Ryan PA (2020)	Área geográfica urbana (Región de Cairns, Región de Cassowary Coast, Condado de Douglas, Región de Charters Towers)	Intervención comunitaria. Estudio comparativo sin controles concurrentes (series temporales interrumpidas)	2011-2017	157.666	wMel	No reportan	No	No aplica

Nazni WA (2019)	Kuala Lumpur, Malasia	Ensayo cuasi-experimental	1 año	Zona de liberación 1: 3.469 hogares 2: 2.930 hogares 3: 248 hogares 4: 1.408 hogares 5: 1.239 hogares 6: 672 hogares	wMel	No reportan	Sí	No reporta
Indriani C (2020)	Yogyakarta, Indonesia	Ensayo cuasi-experimental	Dos años después de la aplicación de Wolbachia y con un tiempo de observación adicional de seis meses	Intervención: 65.000 habitantes Control: 34.000 habitantes	wMel	No reportan	Sí	No se describe
Pinto SB (2021)	Niterói, Brasil	Ensayo cuasi-experimental	3 años	373.000 habitantes	wMel	No reportan	Sí	No se describe
Indriani C (2023)	Realizado en Yogyakarta, Indonesia, abarcó 35 divisiones administrativas llamadas kelurahans (aldeas urbanas) con una población	ECA	Desde 2017 a 2021 (suspendido por COVID: entre abril y julio de 2020) Hubo una ronda de monitoreo en agosto de 2020 y algo de	313.000 habitantes, aproximadamente	wMel	Fumigación focal con insecticida (cipermetrina en 2016-2018 y malatión en 2019-2020) alrededor de la residencia de los casos de dengue	Sí	Entre octubre de 2020 y enero de 2021 se realizaron sueltas de wMel en zonas no tratadas previamente (control)

	en 2017 de aproximadamente 313.000 habitantes		monitoreo entre octubre y diciembre de 2020 en 23 kelurahans donde las liberaciones estaban en curso			notificados (casos de DHF hospitalizados solo en 2016; DHF y DF a partir de 2017). Se pausó de septiembre de 2020 a diciembre de 2021 debido a la pandemia de COVID-19, y en 2022 se reanudó parcialmente, por tanto, no se incluyen datos de 2022 en el análisis		
Tantowijoyo W (2022)	Realizado en Yogyakarta, Indonesia abarcó 24 grupos con aproximadamente 312.000 personas-año	ECA	Desde 2017 a 2021	312.000 habitantes, aproximadamente	wMel	No reporta	Sí	Entre 2018 y 2019, 12 cohortes de conglomerados no tratados
Ribeiro Dos Santos G (2022)	En 2017 se implementó un amplio programa de liberación de Wolbachia (cepa wMel) en Río de Janeiro, Brasil.	Estudio de modelización espacio-temporal sin control (Series temporales de frecuencia)	Desde 2017 a 2019	890.000 habitantes	wMel	No reporta	No, pero se consideraron las áreas no tratadas en la ciudad como control así como las que no tuvieron introgresión a pesar de ser tratadas	No

Gesto JSM (2021)	Zonas residenciales de dos áreas de intervención asignadas, RJ1 y RJ2 en Río de Janeiro, Brasil.	Despliegue de campo a gran escala sin control (Series temporales de frecuencia)	Desde 2017 a 2020	211.018 habitantes	wMel	No reporta	No	No
Vélez ID (2023)[a]	Zonas residenciales de Bello, Medellín e Itagüí, Colombia	Despliegue de campo a gran escala sin control (Series temporales de frecuencia)	Desde 2015 a 2022 (suspendido por COVID-19: desde 16 de marzo 2020 a 19 abril 2021)	3.300.000 habitantes	wMel	No se describe	No	No
Vélez ID (2023)[b]	Zonas residenciales de Bello, Medellín e Itagüí, Colombia	Cuasi-experimental y un estudio prospectivo de casos y controles	Desde 2015 a 2022. Último seguimiento de julio 2021 a enero 2022 (suspendido por Covid 19: desde marzo 2020 a marzo 2021)	3.300.000 habitantes	wMel	No reporta	Sí	No se describe
Bansal S (2024)	Bukit Batok, Choa Chu Kang, Tampines y Yishun en Singapur.	Estudio de control sintético	Desde 2019 a 2022	607.872 habitantes	wAlbB	No reporta	Sí	No se describe

Lim JT, (2024)	Singapur, áreas intervenidas: Bukit Batok, Choa Chu Kang, Tampines, Yishun. Control: Bedok, Bishan, Clementi, Geylang, Jurong West, Kallang, Pasir Ris, Punggol, Queenstown, Sengkang, Toa Payoh, Woodlands	Emulación de ensayo controlado aleatorizado por conglomerados usando una base de datos nacional retrospectiva.	Desde la semana epidemiológica 1 de 2019 hasta la semana 26 de 2022.	133,821 personas reportadas con fiebre; 76,265 fueron incluidas tras la aplicación de criterios.	wAlbB	No reportan	Sí, basado en localidades similares con riesgo histórico balanceado.	Métodos convencionales de control de vectores en todas las localidades.
Lozano S. (2022)	Harris County, Texas, Estados Unidos.	Estudio experimental controlado no aleatorizado	11 semanas, desde la semana 28 hasta la semana 38 de 2019.	55 hogares (28 en el área tratada y 27 en el área no tratada).	wAlbB	No reportan	Sí, área no tratada ubicada a 20.3 km del área tratada.	No se realizaron intervenciones adicionales en las áreas de estudio durante el periodo de intervención, aunque no se restringió el control realizado por residentes.

Martín-Park A, (2022)	San Pedro Chimay y San Antonio Tahdzibichen, Yucatán, México.	Estudio cuasiexperimental controlado antes-después con áreas de intervención y control.	24 semanas (julio a diciembre de 2019).	Sitio de intervención: 1,241 habitantes, 300 casas. TAH (sitio de control): 724 habitantes, 174 casas.	wAlbB	No reportan	Sí, San Antonio Tahdzibichen.	Actividades de control rutinarias: campañas de descacharrización, fumigación con malatión, y control químico de criaderos.
Kittayapong P. (2019)	Distrito de Plaeng Yao, Provincia de Chachoengsao, Tailandia.	Ensayo piloto con liberación de machos estériles y evaluación entomológica en áreas de intervención y control.	6 meses (julio-diciembre de 2016).	No aplica (estudio basado en poblaciones de mosquitos).	wAlbA/ wAlbB	No reportan	Sí, en un área separada 12 km del sitio de intervención.	Control convencional con niebla (fogging) previo a la intervención en todas las áreas.
Calle-Tobón A. (2024)	Medellín, Colombia.	Estudio de corte transversal.	Muestreo realizado entre las semanas epidemiológicas 26 y 41 de 2023.	No aplica (enfoque entomológico).	wMel	No reportan	No existe y no aplica	No reportan

Fuente: propia a partir de los datos de la evaluación

6.3.1.1. Desenlaces epidemiológicos

- **Incidencia de dengue:**

Se encontraron 10 estudios que reportaron desenlaces epidemiológicos, de los cuales, 5 correspondieron a estudios cuasiexperimentales, 4 a estudios de prevalencia y un ECAc.

Tabla 7 Cambios en la incidencia de dengue según los estudios incluidos

Autor-Año	Tipo de Estudio	Resumen de los hallazgos	Estimado estadístico
Indriani C. et al. (2023)	cECA	Incidencia de fiebre hemorrágica del dengue 83% menor en áreas tratadas.	Total casos de FHD en la zona de estudio: 8.362 Casos en áreas no tratadas: 7.603 (181,5 por 100.000 personas-año) Casos en áreas totalmente tratadas: 222 (33,3 por 100.000 personas-año) IRR 0,17 (IC 95%: 0,14–0,20)
Utarini C. et al (2021)	cECA	Incidencia de casos de fiebre con infección por DENV confirmada. Eficacia protectora: 77,1% (IC 95%: 65,3 – 84,9).	Intervención: 67 casos de DCV 2.905 participantes (2,3%). Control: 318 casos de 3.401 participantes (9,4%). OR: 0,23 (IC 95%: 0,15 – 0,35; p = 0,004).
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.	N° aproximado de hogares: 3.469 Área: 90.267 m². Reducción del 40,3% IC 95%: 5,06 - 64,59
O'Neill SL et al. (2019)	Intervención sin control concurrente.	Reducción del 95% en la incidencia de dengue en áreas tratadas con Wolbachia.	Población total analizada: ≈140,000 personas (censo 2016).

			Área geográfica: 128 km² (66 km² de intervención con Wolbachia). Casos de dengue antes de Wolbachia: ≥94 casos en 53 meses Reducción en la incidencia de dengue en áreas tratadas con Wolbachia: 95% IC 95%: 84 – 98% RTI: 0,05 (IC 95%: 0,02 – 0,16, p < 0,001).
Indriani C. et al. (2020)	Estudio de intervención controlado no aleatorizado	Reducción del 67% en los casos de fiebre hemorrágica del dengue	Intervención en comparación con el área de control (26 vs. 79 casos por 100,000 personas-año; IRR = 0.33; p < 0.001). Reducción del 73% (IC 95%: 49%-86%; p < 0.001) que aumentó al 76% (IC 95%: 60%-86%; p < 0.001) al incluir datos hasta septiembre de 2019. Incluyendo casos combinados de fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue, la incidencia bruta disminuyó un 63% (60 vs. 163 casos por 100,000 personas-año; IRR = 0.37; p < 0.001).
Ryan et al. (2020)	Intervención sin control concurrente.	Reducción del 96% en la incidencia de dengue en poblaciones tratadas.	Población total tratada: aproximadamente 141.500 personas. Notificación de 515 casos de dengue adquirido localmente en las cuatro regiones desde 2011, de los cuales solo cuatro fueron localizados en zonas tratadas con Wolbachia. Reducción en la incidencia de dengue en las poblaciones tratadas con Wolbachia: 96% IC 95%: 84-99%.
Pinto SB et al. (2021)	Intervención sin control concurrente.	Reducción del 69% en la incidencia de dengue tres años después de la intervención.	Población de 484.918 habitantes, se dividió en cuatro zonas de liberación y una zona de control. Reducción del dengue en las zonas de intervención vs. zonas de control: 69% IC 95%: 54 – 79%.
Dos Santos et al. (2022)	Intervención sin control	Reducción relativa del 38% en la incidencia de dengue en áreas tratadas con introgresión exitosa versus las que no se detectó Wolbachia. Efecto dosis-	Modelos matemáticos espaciotemporalmente explícitos

	concurrente.	respuesta observado entre introgresión y menos incidencia.	aplicados a casos de dengue geocodificados (N=283.270). Reducción en la incidencia de dengue en áreas con presencia de mosquitos infectados con wMel, en comparación con zonas dentro del área de intervención donde no se detectó wMel: 38% IC 95%: 32–44%.
Vélez 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.	En Bello, incidencia de 6.4/100,000 personas-año con tratamiento completo, IRR 0,047; IC 95%: 0,037-0,060. En Medellín, incidencia de 9,0/100.000 con tratamiento completo, IRR: 0.051; IC 95%: 0,038-0,069. En Itagüí, la incidencia fue de 7,0/100.000 con tratamiento completo, IRR 0,032; IC 95%: 0,020-0,053
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.	Lugares de intervención (n=4), municipios de control (n=12). 47% de reducción (OR: 0,53; IC 95%: 0,31 – 0,75) tras 3 meses de exposición. 61% de reducción (OR: 0.39; IC 95%: 0,22 – 0,62) tras 12 meses de exposición.

Fuente: propia a partir de los datos de la evaluación. Siglas: FHD: Fiebre Hemorrágica del Dengue, IRR: Razón de incidencia, DCV: Dengue Confirmado Virológicamente, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza, RTI: Razón de Tasas de Incidencia.

Ensayos clínicos aleatorizados

El estudio AWED (acrónimo para *Applying Wolbachia to Eliminate Dengue*) registrado bajo el código NTC03186707, consistió en un ECA en la ciudad de Yogyakarta, Indonesia. En este ensayo, se seleccionaron 24 conglomerados, cada uno de aproximadamente 1 km², definidos por fronteras geográficas como ríos, carreteras o áreas no residenciales, con el fin de minimizar la dispersión de mosquitos entre áreas tratadas y no tratadas. Doce conglomerados fueron asignados al azar para recibir liberaciones de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con la cepa wMel de Wolbachia, mientras que los otros doce no fueron tratados inicialmente. Las liberaciones se llevaron a cabo entre marzo y diciembre de 2017, seguidas por monitoreos semanales utilizando trampas BG Sentinel para evaluar la prevalencia de

Wolbachia en los mosquitos recolectados. El desenlace primario del estudio fueros los casos confirmados de infección por DENV dentro de los casos de fiebre atendidos hospitalariamente (Utarini 2022 (160)). En un estudio posterior de Indriani C. et al. (2023) se hace un análisis secundario basado en notificaciones de dengue clásico o hemorrágico basada en los reportes de casos con código A90 y A91, respectivamente, de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión) a la Oficina de Salud de Yogyakarta. La incidencia de casos de fiebre hemorrágica del dengue (FHD notificados en cada unidad administrativa (kelurahans) y la frecuencia de fumigaciones con insecticidas en las áreas tratadas y no tratadas se evaluaron mediante un análisis de series temporales interrumpidas, con datos recopilados desde enero de 2006 hasta mayo de 2022. En las kelurahans completamente tratadas, es decir con una alta prevalencia de introgresión de Wolbachia, la incidencia de casos de FHD fue un 83% menor en comparación con las áreas no tratadas. Esto se tradujo en una razón de incidencia (IRR) de 0.17 (IC 95%: 0.14–0.20). Para casos de fiebre del dengue (DF, código A90 de la CIE-10), la reducción fue del 69% con un IRR de 0.31 (IC 95%: 0.23–0.41). También, La incidencia de FHD mostró una relación dosis-respuesta dependiendo del nivel de prevalencia de Wolbachia en la población de mosquitos: 80-100% de prevalencia: reducción del 78% (IRR 0.23; IC 95%: 0.18–0.30), 60-80% de prevalencia: reducción del 76% (IRR 0.24; IC 95%: 0.18–0.32), 40-60%: reducción del 63% (IRR 0.37 [95% CI 0.29-0.49]) y 20-40%: reducción del 53% (IRR 0.47 [95% CI 0.36-0.63]) (97).

En 2021, Utarini *et al.* informaron los resultados del ECAc AWED Wolbachia para eliminar el dengue realizado en Yogyakarta, Indonesia donde la frecuencia de infección por DENV en casos de fiebre atendidos en la red pública de hospitales de los conglomerados incluidos en el estudio, fue significativamente menor en los grupos de intervención con Wolbachia (2.3%; 67/2,905 participantes) en comparación con los grupos de control (9.4%; 318/3,401 participantes) con una OR de 0.23 (IC 95%, 0.15 – 35; p = 0.004), lo que representa una efectividad protectora del 77.1% (IC 95%, 65.3% – 84.9%). Este efecto se observó desde los 12 meses después del establecimiento de Wolbachia y fue consistente contra todos los serotipos de DENV, con mayor protección contra DENV-2 (83.8%; IC 95%, 72.1 – 90.6%) y la menor protección contra DENV-1 (71.0%; IC 95%, 18.2 – 89.7%) (116).

Estudios controlados no aleatorizados

El estudio de Nazni et al., (2019) tuvo como objetivo evaluar si la cepa Wolbachia wAlbB puede ser establecida y mantenida a alta frecuencia en poblaciones urbanas de Aedes aegypti en Kuala Lumpur, Malasia, y analizar su impacto en la transmisión del dengue. Para ello, se realizaron liberaciones de mosquitos infectados con Wolbachia en seis sitios de intervención con alta incidencia de dengue, mientras se utilizaban sitios control para comparación. Las áreas de intervención incluyeron diversos entornos urbanos, como edificios de apartamentos altos, casas unifamiliares y complejos comerciales. En esta publicación se reportaron los resultados del análisis de los datos del Sistema Nacional de Vigilancia del Dengue de Malasia entre 2013 y 2019, encontrando una reducción global del 40.3% (IC 95%: 5.06-64.59) en la incidencia de dengue, con una probabilidad posterior del 98.5% de que la reducción fuera atribuible a las liberaciones de Wolbachia.

O'Neill SL et al. (2019) analizaron las notificaciones de casos de dengue confirmados por laboratorio y probables en la ciudad de Townsville, Australia, clasificándolos como adquiridos localmente o importados, según antecedentes de viajes a países afectados por el dengue durante los 3 a 12 días previos a la aparición de la enfermedad. Utilizando un análisis de series de tiempo interrumpidas, encontraron una reducción del 95% (IC 95%: 84 – 98%) en la incidencia de dengue en áreas tratadas con Wolbachia, ajustado por factores como la estacionalidad, los casos importados y la autocorrelación temporal.

Indriani C. *et al* (2020) realizaron un ensayo cuasiexperimental en la ciudad de Yogyakarta (Indonesia), utilizando datos de vigilancia de salud pública sobre casos de fiebre

hemorrágica del dengue hospitalizados. Encontraron una disminución del 67% en los casos de fiebre hemorrágica del dengue en comparación con el área de control (26 vs. 79 casos por 100,000 personas-año; IRR = 0.33; p < 0.001). Un análisis de series de tiempo interrumpido (2006-2019) ajustado por diferencias iniciales y factores estacionales, mostró una reducción del 73% (IC 95%: 49%-86%; p < 0.001) que aumentó al 76% (IC 95%: 60%-86%; p < 0.001) al incluir datos hasta septiembre de 2019. Además, considerando casos combinados de fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue durante los primeros 2.5 años posteriores a la intervención, la incidencia bruta disminuyó un 63% (60 vs. 163 casos por 100,000 personas-año; IRR = 0.37; p < 0.001).

El estudio de **Ryan et al. (2020)** analizó los datos de casos de dengue confirmados por laboratorio y clínicamente diagnosticados (probables) notificados al sistema de salud en cuatro áreas administrativas del norte de Queensland (Australia). Los autores reportaron una reducción del 96% (IC 95%: 84-99%) en la incidencia del dengue en las poblaciones tratadas con Wolbachia, ajustado por la temporada, los casos importados y permitiendo la autocorrelación temporal de los casos.

El estudio de **Pinto SB *et al.* (2021)** tuvo como objetivo evaluar la efectividad de las liberaciones de mosquitos Ae. aegypti infectados con la cepa Wolbachia wMel para reducir la incidencia de dengue, chikungunya y Zika en Niteroi, Brasil. Los mosquitos infectados se liberaron semanalmente durante períodos de 10 a 16 semanas, utilizando cuadrículas de 50 metros para determinar los puntos de liberación y ajustando la densidad según la población residente. El monitoreo entomológico incluyó el uso de trampas BG Sentinel para medir la prevalencia de Wolbachia en los mosquitos recolectados, reduciendo la cantidad de trampas en vecindarios con prevalencias superiores al 60%. Se evaluaron los efectos epidemiológicos sobre dengue, a partir de los datos del sistema nacional de vigilancia de Brasil (SINAN) sobre casos notificados de dengue (2007-2020) y mediante análisis de series interrumpidas. La mayoría de las notificaciones fueron casos sospechosos basados en criterios clínicos, con poca confirmación de laboratorio (15%). Tres años después del inicio de las liberaciones, la intervención se asoció con una reducción del 69% (IC 95%: 54 – 79%) de dengue, en las zonas de intervención frente a las de control.

Dos Santos et al. (2022) realizaron un análisis de modelado espacio-temporal diseñado para evaluar el impacto de un programa de liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* (cepa *wMel*) en la incidencia de dengue y Chikunguña en Río de Janeiro, Brasil.

Este estudio se llevó a cabo en un área urbana compleja, lo que permitió observar la efectividad del programa en un entorno de gran heterogeneidad geográfica y epidemiológica. En el estudio, se observó que la liberación de mosquitos Aedes aegypti infectados con la cepa wMel de Wolbachia se asoció con una reducción promedio del 38% (IC 95%: 32–44%) en la incidencia de dengue en las áreas donde se detectó la presencia de estos mosquitos, en comparación con zonas y períodos dentro del área de intervención donde no se detectó wMel. Además, se reportó una reducción del 10% (IC 95%: 4–16%) en la incidencia de chikungunya. Las áreas con mayor proporción de mosquitos infectados mostraron efectos más significativos: en aquellas donde más del 60% de los mosquitos estaban infectados, la incidencia de dengue disminuyó hasta un 71% (IC 95%: 64–76%), mientras que la de chikungunya se redujo en un 23% (IC 95%: 11–35%). Asimismo, por cada incremento del 10% en la prevalencia de wMel, la incidencia disminuyó un 15% para dengue (IC 95%: 13–17%) y un 4% para chikungunya (IC 95%: 3–6%). Estos hallazgos destacan un efecto protector dosis-respuesta, aunque las reducciones fueron más marcadas para dengue (117).

Vélez ID et al. (2023) reportaron los resultados del estudio cuasiexperimental realizado en las ciudades de Bello, Medellín e Itagüí. Se tuvo en cuenta la definición nacional de caso de dengue que incluye casos confirmados por laboratorio y casos clínicamente sospechosos que no hayan sido sometidos a pruebas, excluyendo aquellos con resultados negativos de anticuerpos IgM. Para el análisis de series de tiempo interrumpido, recopilaron los recuentos de casos de dengue agregados por mes y por comuna de residencia de los pacientes (Medellín y Bello) o municipio de residencia (Itagüí) para alinearlos con las áreas geográficas utilizadas en las liberaciones y el seguimiento de wMel. Para los análisis descriptivos de la epidemiología basal del dengue antes de los despliegues a gran escala de Wolbachia, utilizaron los conjuntos de datos INS SIVIGILA para las tres ciudades (13).

El estado de exposición a *wMel* en cada comuna y mes se clasificó como: no tratado (antes de las liberaciones de *wMel*), parcialmente tratado (liberaciones en curso o completadas sin alcanzar ≥60% de estabilidad) o totalmente tratado (liberaciones completadas con ≥60% de estabilidad). En el análisis de series de tiempo interrumpidas, la "interrupción" corresponde al momento en que una comuna pasa a ser parcial o totalmente tratada. En Bello, la incidencia fue de 6.4/100,000 personas-año con tratamiento completo, 19.9/100,000 con tratamiento parcial, y 144.7/100,000 sin tratamiento, representando reducciones del 95%

(IRR 0.047; IC 95%: 0.037-0.060) y 85% (IRR 0.147; IC 95%: 0.095-0.227), respectivamente. En Medellín, la incidencia fue de 9.0/100,000 con tratamiento completo, 25.2/100,000 con tratamiento parcial, y 180.5/100,000 sin tratamiento, con reducciones del 95% (IRR 0.051; IC 95%: 0.038-0.069) y 85% (IRR 0.152; IC 95%: 0.123-0.189). En Itagüí, la incidencia fue de 7.0/100,000 con tratamiento completo, 15.7/100,000 con tratamiento parcial, y 299.8/100,000 sin tratamiento, reflejando reducciones del 97% (IRR 0.032; IC 95%: 0.020-0.053) y 93% (IRR 0.070; IC 95%: 0.045-0.110) (13).

En esta misma publicación, los autores incluyeron un segundo diseño para evaluar incidencia de dengue y efecto de la intervención Wolbachia. A partir de una población que son los pacientes con fiebre (n=25304) de la zona de estudio que acudieron a centros primarios de salud entre 2017 y 20221, se aplicaron criterios de elegibilidad y se incluyeron en el estudio 725 participantes (351 de áreas tratadas y 374 de áreas no tratadas), reclutados en 11 clínicas locales entre 2019 y 2021. Los casos VCD fueron 23, y se identificaron 15 casos adicionales de dengue presuntivo. En el análisis de intención para tratar, la incidencia de VCD fue un 45% menor en áreas tratadas en comparación con no tratadas, aunque no fue estadísticamente significativa (OR: 0.55, IC 95%: 0.25–1.17). Sin embargo, la incidencia de cualquier dengue (VCD + presuntivo) fue un 47% menor en áreas tratadas, siendo estadísticamente significativa (OR: 0.53, IC 95%: 0.30–0.93). En el análisis por protocolo, las áreas con alta prevalencia de Wolbachia mostraron una reducción del 73% en VCD (IC 95%: 4–92%) y del 69% en cualquier dengue (IC 95%: 16–88%) (13).

Lim JT et al. (2024) evaluaron los datos de personas con enfermedad febril diagnosticadas como dengue entre la semana epidemiológica 1 de 2019 y la 26 de 2022 mediante RT-qPCR, NS1 o IgM en laboratorios hospitalarios, comerciales y del Instituto de Salud Ambiental. En el análisis primario, la exposición a *Wolbachia* durante al menos 3, 6 o 12 meses redujo significativamente el riesgo de dar positivo para alguna de estas pruebas, con estimados de 47% (OR: 0,53; IC 95%: 0,31 – 0,75), 44% (OR: 0,56; IC 95%: 0.33 – 0.76) y 61% (OR: 0.39; IC 95%: 0.22 – 0.62), respectivamente (120).

Prevalencia de infección por DENV

No se encontraron resultados para este desenlace. Aunque el estudio de Utarini et al fue valorado como fuente de información para prevalencia de infección por dengue en la RSL

de Grupo Cochrane (Fox et al, 2021(109)) los datos realmente corresponden a reducción de casos nuevos, informando entonces sobre incidencia.

Casos de dengue definidos por criterios clínicos

Los análisis realizados con datos de la vigilancia correspondieron a casos sospechosos, probables o confirmados, pero no fue claro establecer si hubo casos definidos por criterios clínicos.

6.3.1.2. Desenlaces entomológicos

- **Frecuencia de ARN de dengue en la población de mosquitos**

No se encontraron estudios que reporten frecuencia de ARN de DENV en la población de mosquitos capturados

- **Densidad de mosquitos**

Se encontraron cinco estudios que reportan información relacionada con este desenlace, de los cuales uno corresponde a ECA (114) y cinco estudios a estudios de intervención controlados no aleatorizados (120,122,123,127,161).

Los resultados del estudio AWED, reportados por Tantowijoyo et al., informaron sobre la densidad de mosquitos *Ae. aegypti* antes, durante y después de las liberaciones de mosquitos infectados con Wolbachia (wMel). No se encontraron diferencias significativas en la abundancia relativa de *Ae. aegypti* entre los grupos tratados y no tratados antes o después de las intervenciones (razón de conteo 0.96; IC 95%: 0.76–1.21 antes y 1.00; IC 95%: 0.85–1.17 después). Durante las liberaciones, se registró una mayor captura por trampa en los conglomerados tratados en comparación con los no tratados (razón de conteo 1.23; IC 95%: 1.03–1.46). En general, los autores concluyen que las intervenciones no alteraron significativamente la densidad de *Ae. aegypti* en las áreas de tratamiento, lo que sugiere que los resultados epidemiológicos del ensayo no fueron afectados por variaciones en la densidad de los mosquitos (162).

En el estudio de Nazni et al. (2019) descrito previamente se monitoreó el tamaño de la población de *Ae. aegypti* antes, durante y después de las liberaciones de mosquitos infectados con Wolbachia utilizando ovitrampas. Los resultados indicaron que no hubo incrementos significativos en la densidad de mosquitos durante el período de liberación. De hecho, en algunos sitios, la densidad de *Ae. aegypti* parecía ser menor tras la introducción de Wolbachia. Sin embargo, este estudio no realiza comparaciones estadísticas con estimaciones de significancia (161).

El estudio de Lim et al., 2024, evaluó la efectividad de liberar mosquitos macho infectados con la cepa Wolbachia wAlbB como método para controlar el dengue mediante la supresión de poblaciones de *Ae. aegypti*. La intervención se realizó en cuatro áreas urbanas de Singapur, combinando las técnicas IIT- SIT. Los mosquitos infectados fueron liberados dos veces por semana, utilizando estrategias de liberación focalizadas o expansivas según la densidad de mosquitos y los patrones de transmisión de dengue en cada área. El impacto en las poblaciones de mosquitos se midió mediante el índice Gravitrap para Ae. aegypti (GAI), que calcula el promedio de hembras adultas capturadas por trampa funcional semanalmente. Se menciona en el estudio que se lograron reducciones significativas en los índices gravitrap, pero no se especifica cuánto ni el valor de significancia (163).

En el estudio de Lozano 2022, se evaluó la eficacia de las liberaciones de mosquitos macho infectados con Wolbachia en el control de poblaciones de hembras de *Ae, aegypti* en el condado de Harris, Texas. Las medidas clave utilizadas fueron los valores de **λ (lambda)**, que representan la densidad promedio estimada de hembras de *Ae. aegypti* por trampa y por unidad de área. En el área no tratada (**UA**, Untreated Area), λ permaneció constante durante el periodo de estudio, mientras que en el área tratada (**TA**, Treated Area) se observaron reducciones significativas en la densidad de mosquitos. Por ejemplo, en la semana 29, **λ UA** fue de 12.5 (IC 95%: 9.9, 16.5) y **λ TA** fue de 6.7 (IC 95%: 5.0, 9.2), lo que indica una reducción del 47% en la población de mosquitos en el área tratada. En la semana 30, **λ UA** alcanzó 14.8 (IC 95%: 11.6, 19.5) mientras que **λ TA** se redujo a 2.7 (IC 95%: 1.9, 3.7), representando una disminución del 82%. Desde la semana 31 hasta la semana 37, la reducción promedio en el área tratada fue del 94%, con valores de **λ UA** de 13.4 (IC 95%: 10.3, 18.6) y **λ TA** de 1.1 (IC 95%: 0.7, 1.7) en la semana 31. Estos resultados demuestran que las liberaciones de mosquitos infectados con Wolbachia lograron reducir significativamente la densidad de hembras de *Ae, aegypti*, evidenciando el impacto de la intervención en comparación con el área no tratada (164).

El estudio de Martín-Park et al. (2022) utilizó un diseño cuasi-experimental antes y después con grupo control para evaluar la efectividad de la técnica combinada de Insectos Incompatibles y de Insecto estéril (IIT-SIT) en dos localidades suburbanas de Mérida, Yucatán, México. En San Pedro Chimay (SPC), se realizaron liberaciones de aproximadamente 1,270,000 machos de *Ae. aegypti* infectados con la cepa wAlbB de Wolbachia, que induce incompatibilidad citoplásmica, esterilizando a los huevos tras el apareamiento con hembras silvestres. Estas liberaciones, realizadas dos veces por semana durante seis meses en un área de 50 hectáreas, buscaban mantener una proporción de 10:1 entre machos infectados y machos silvestres, mientras que San Antonio Tahdzibichén (TAH) sirvió como control. Los resultados mostraron una reducción significativa de la densidad de hembras adultas de *Ae. aegypti* en el área de tratamiento, alcanzando un 90.9% [0.09 (IC 95%: 0.04–0.23)] de disminución dentro de las casas un mes después del inicio de las liberaciones, y manteniéndose en niveles de 88.4%-89.4% hacia el final del estudio. En cuanto a Hembras adultas capturadas al aire libre: durante las semanas 28-33,

el IRR fue de 0.45 (IC 95%: 0.26–0.79), representando una reducción del 54.7% en el área de tratamiento comparada con el control. En las semanas 34-38, el IRR fue de 0.39 (IC 95%: 0.20–0.75), con una reducción del 61.4%. En las semanas finales (45-52), tras restaurar las liberaciones a niveles iniciales, el IRR fue de 0.25 (IC 95%: 0.09–0.68), indicando una reducción del 75.2% (127).

En el estudio de Kittayapong et al. (2018), se implementó una estrategia combinada de la SIT-IIT para suprimir poblaciones de *Ae. aegypti* en una localidad semi-rural en Tailandia. Se utilizó una línea de *Ae. aegypti* infectada con Wolbachia (wAlbA y wAlbB). En el área de control, que no recibió liberaciones de mosquitos infectados y solo aplicó medidas convencionales como fumigaciones iniciales, las densidades de hembras adultas y las tasas de eclosión de huevos se mantuvieron significativamente más altas que en el área de tratamiento. Se logró una reducción significativa en el número de hembras de *Ae. aegypti* en el área de tratamiento, alcanzando un 97.3% en comparación con el área de control (147).

En la tabla 8 se resumen los principales hallazgos del estudio en relación con este desenlace.

Tabla 8 Estudios que reportaron cambios en la densidad de los mosquitos post-intervención

Autor (Año)	País	Cambios en la densidad de los mosquitos post-intervención	Estimado estadístico
Tantowijoyo et al. (2021)	Indonesia	No diferencias significativas en la densidad antes o después de las intervenciones, excepto durante liberaciones (razón de conteo 1.23)	312.000 personas en 24 grupos. Seleccionados al azar para recibir Wolbachia (n=12) y no tratados (n=12). IC 95%: 1,03–1,46
Nazni et al. (2019)	Malasia	No incrementos significativos en la densidad durante las liberaciones	El estudio no realiza comparaciones estadísticas con estimaciones de significancia.
Lim (2024)	Singapur	Reducción significativa de la densidad según el Índice Gravitrap*.	El estudio no especifica de cuánto fue la reducción, ni el valor de significancia
Lozano (2022)	Estados Unidos	Las estimaciones variaron de acuerdo con la semana de medición después de la liberación, con reducciones del 47% (semana 29) - 94%, alcanzando el valor máximo desde la semana 31 hasta la 37.	Semana 29, **λ UA** 12,5 (IC 95%: 9,9, 16,5) y **λ TA** 6.7 (IC 95%: 5.0, 9.2). Desde la semana 31 hasta la semana 37, **λ UA** de 13.4 (IC 95%: 10.3, 18.6) y **λ TA** de 1.1 (IC 95%: 0.7, 1.7) en la semana 31.
Martin-Park et al. (2022)	México	Reducción del 90.9% en hembras adultas dentro de casas y del 75.2% al aire libre en semanas finales de seguimiento (45-52 semanas) después de la liberación.	Localidad de intervención con población de 1.241 individuos repartidos en 300 casas. Lugar de control con población de 724 individuos repartidos en 174 casas. IRR 0,09 (IC 95%: 0,04–0,23) y un IRR 0,25 (IC

			95%: 0.09–0.68), respectivamente
Kittayapong et al. (2018)	Tailandia	Reducción significativa del 97,3% en hembras adultas comparado con el área de control y en un 94,40% en las áreas adyacentes	Datos absolutos de capturas de hembras Aedes aegypti: Área de control: 185 hembras (media 30,83 ± 7,05). Área adyacente: 35 hembras (media 5,83 ± 2,64). Área de tratamiento: 16 hembras (media 26,7 ± 1,75). Reducción de hembras comparada con el área de control: Área de tratamiento: reducción del 97,30% OR = 0,027, IC 95% = 0,013-0,056, p = 0,000 Área adyacente: reducción del 94,40% OR = 0,056 (IC 95%: 0,029 – 0,108, p = 0,000).

Fuente: propia a partir de los datos de la evaluación.

*Índice Gravitrap: El índice Gravitrap mide la proporción de trampas positivas (aquellas que han capturado mosquitos) en una región en relación con el número total de trampas instaladas.

Siglas: λ: (valores de lambda) medida clave utilizada en el estudio para representar la densidad promedio estimada de hembras de *Ae. aegypti* por trampa y por unidad

- **Frecuencia de mosquitos portadores de Wolbachia**

De los estudios revisados, un total de 10 estudios reportaron el desenlace de prevalencia de Wolbachia en mosquitos *Ae. aegypti*, un ECA y 9 estudios observacionales. Las tasas de frecuencia de introgresión variaron ampliamente según el contexto y las características de las intervenciones. El rango de prevalencia de Wolbachia varió desde un 9.5% como tasa mínima de infección estimada en el estudio de Calle-Tobón et al. (2024) en Medellín, Colombia, dos años después de finalizar la intervención hasta un 98% de prevalencia estable reportada en el estudio de Nazni (2019) en Malasia. En la Tabla 9, se muestra algunos resultados de los estudios y cada uno de ellos se describe con más detalle a continuación.

Tabla 9 Frecuencia de introgresión de Wolbachia en los estudios epidemiológicos revisados

Autor (Año)	País	Prevalencia (%)	Datos adicionales proporcionados
O'Neill SL et al. (2019)	Australia	50 - 80 +	No reportados
Ryan et al. (2020)	Australia	66,0 – 95,0	No reportados
Utarini C. et al (2021)	Indonesia	95,8%	RIC: 91,5% – 97,8%

Nazni WA et al. (2019)	Malasia	80 – 98	No reportados
Pinto SB et al. (2021)	Brasil	33 – 90	Zona 1: >80% (11 meses post-liberación, 2017) Zonas 2 y 3: 40–70% (9–11 meses post-liberación, 2018) Zona 4: 20–40% (4–5 meses post-liberación, 2019)
Bansal et al, (2024)	India	62,01 – 91,32	A los 3 meses: reducción del 62,01% (IC 95%: 60,68–63,26). A los 6 meses: reducción del 78,40% (IC 95%: 77,56–79,18). A los 18 meses o más: reducción del 91,32% (IC 95%: 90,95–91,66). Efectividad total promedio durante todo el periodo de estudio: 79,23% (IC 95%: 78,40–79,99).
Kittayapong (2019)	Tailandia	50,21% ± 0,49%	Número total de mosquitos estériles liberados: 437.980 machos Wolbachia-infectados durante 24 semanas.
Gesto et al, (2021)	Brasil	30 – 70	RJ1: 50–80% (promedio final: 60%) RJ2: 30–60% (promedio final: 55%) Promedio general: 55–65% (marzo 2020) Población: 211.018 habitantes
Velez et al, (2023)	Colombia	18 – 98	Población total: 3,3 millones. Bello: 81–97%. Medellín: 18–98%. Itagüí: 90–92%.
Calle–Tobón et al, (2024)*	Colombia	9,5 – 33,2	Positividad: 33,5% (61/182 pools). Infección mínima: 9,5%. Infección máxima: 33,2%. Máximo por comuna: 24%. Comunas sin positividad: 5 comunas. Mosquitos analizados: 774 Población: 2.43 millones.

El estudio de O'Neill et al. (2019) se realizó en la ciudad de Townsville, en el norte de Australia, y fue el primer despliegue a escala urbana de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con la cepa wMel de Wolbachia. La intervención se realizó en cuatro fases durante un período de 28 meses. Los mosquitos fueron liberados utilizando contenedores de liberación de mosquitos (MRC) distribuidos en aproximadamente el 20% de las propiedades residenciales y comerciales en las áreas seleccionadas. Estas liberaciones iniciales fueron gestionadas por el equipo del programa, pero posteriormente se incorporó a la comunidad a través de programas escolares y actividades directas, logrando un alto nivel de participación. Las frecuencias de Wolbachia en los mosquitos capturados en trampas alcanzaron el 50% en las primeras semanas después de las liberaciones en todas las áreas. En el largo plazo, las frecuencias se estabilizaron por encima del 80%, incluso sin necesidad de liberaciones adicionales en la mayoría de las áreas intervenida (165).

El estudio de Ryan et al. (2020) se centró en evaluar el impacto de las liberaciones de mosquitos Ae. aegypti infectados con la cepa wMel de Wolbachia en varias localidades del norte de Queensland, Australia. Las liberaciones se realizaron en cuatro áreas administrativas locales: Cairns, Cassowary Coast, Douglas Shire y Charters Towers,

abarcando sitios seleccionados en función de casos históricos de dengue, densidad de población humana y presencia conocida de *Ae. aegypti*. En 16 de los 20 sitios (80%), la frecuencia de wMel alcanzó y se mantuvo por encima del 80% tras las liberaciones. Para la semana 12 de las liberaciones, la mediana de la frecuencia de Wolbachia en los mosquitos alcanzó el 82.4%, aumentando al 92.3% para la semana 22. Después de completar las liberaciones (semana 23 en adelante), las frecuencias medianas semanales oscilaron entre 66.0% y 95.0% hasta la semana 52, estabilizándose por encima del 80% en adelante (166).

Utarini (2021) et al informaron que en el estudio AWED descrito previamente, la mediana de la prevalencia de Wolbachia para cada conglomerado intervenido en el estudio fue de 95.8% (rango intercuartil: 91,5–97,8 %) durante los 27 meses de seguimiento clínico de las áreas intervenidas, el cual finalizó en marzo 2020 (167), lo cual representa 15 meses adicionales de seguimiento posterior a la última liberación (diciembre 2017).

En el estudio de Nazni (2019), las liberaciones de *Ae. aegypti* infectados con Wolbachia wAlbB se llevaron a cabo en seis sitios urbanos en el área metropolitana de Kuala Lumpur. Las liberaciones incluyeron tanto mosquitos adultos como huevos, dependiendo del sitio. Para las liberaciones de adultos, se realizaron semanalmente durante un periodo de 20 a 31 semanas, distribuyendo los mosquitos en puntos predefinidos en un sistema de cuadrícula que abarcaba diferentes niveles de edificios. El monitoreo de la frecuencia de Wolbachia y la densidad de mosquitos se realizó utilizando ovitrampas, colocadas en diferentes niveles de los edificios y áreas circundantes. La primera medición se efectuó cuatro semanas después de la primera liberación de adultos, o tras cuatro liberaciones de huevos en los sitios correspondientes. Posteriormente, las mediciones se realizaron de forma quincenal y, más tarde, mensual. Los análisis incluyeron la identificación de los mosquitos emergidos y la confirmación de infección con Wolbachia mediante qPCR. La frecuencia de Wolbachia aumentó rápidamente a más del 80% en todos los sitios. Después del cese de las liberaciones, la frecuencia de Wolbachia se mantuvo estable y alta (98%) (161).

En el estudio de Pinto et al. (2021) en Niteroi, Brasil, descrito previamente, se reporta que la introgresión de Wolbachia (wMel) en las poblaciones locales de *Ae. aegypti* varió entre las diferentes zonas de liberación y los tiempos transcurridos desde el fin de las liberaciones. En la zona 1, donde las liberaciones finalizaron en 2017, la prevalencia de Wolbachia alcanzó niveles superiores al 80% hacia el primer trimestre de 2020, es decir, aproximadamente 11 meses después de las últimas liberaciones. En las zonas 2 y 3, con liberaciones realizadas en 2018, las prevalencias oscilaron entre el 40% y el 70% hacia marzo de 2020, aproximadamente 9 a 11 meses después de las últimas liberaciones. En la zona 4, donde las liberaciones concluyeron en diciembre de 2019, la prevalencia alcanzó un rango de entre el 20% y el 40% hacia marzo de 2020, es decir, tras 4-5 meses posteriores a las liberaciones. Cabe resaltar que para esta última zona el tiempo de seguimiento fue menor que para las demás (168).

Bansal et al. en su estudio realizado en 2024, reporta una prevalencia de mosquitos portadores de Wolbachia de 62,01% (IC del 95%: 60,68 a 63,26) a los 3 meses, al 78,40% (77,56 a 79,18) a los 6 meses y al 91,32% (90,95 a 91,66) en al menos 18 meses de liberaciones (169).

En el estudio de Kittayapong 2019, cuyo enfoque se centró en la liberación de machos de *Ae. aegypti* infectados con Wolbachia y esterilizados mediante irradiación para suprimir las poblaciones locales de mosquitos, reportó que la prevalencia confirmada en machos liberados fue de 50.21 ± 0,49% de infección con Wolbachia, medido como el porcentaje promedio de machos irradiados infectados con Wolbachia que mantenían la infección tras múltiples lotes de liberación. Este valor se derivó de las pruebas de control de calidad realizadas en cada lote de mosquitos liberados en el campo (147).

Los resultados de las intervenciones con Wolbachia en Rio de Janeiro, Brasil se describen en el estudio de Gesto et al. (2021). El establecimiento de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con la cepa wMel de Wolbachia se realizó en Ilha do Governador, una isla urbana en Río de Janeiro. Esta intervención cubrió un área de 40 km² con una población estimada de 211,018 habitantes. La isla se dividió en dos áreas principales de intervención, RJ1 y RJ2, y se aplicaron dos estrategias de liberación: una asistida por vehículos en zonas con buena infraestructura vial, y otra con mochilas en áreas de acceso restringido como asentamientos. Se alcanzaron tasas de infección por Wolbachia entre el 50-70% en RJ1 (primera zona) y del 30-60% en RJ2 (segunda zona) al final del periodo de seguimiento. En el área de intervención RJ1, se reportaron frecuencias estables de Wolbachia superiores al 80% en 5 vecindarios específicos (de un total de 10 vecindarios en RJ1). En contraste, en el área de RJ2, donde la introgresión fue más heterogénea, solo 2 vecindarios (de un total de 12 vecindarios en RJ2) alcanzaron frecuencias comparables superiores al 80% (157).

El estudio de Vélez et al. (2023) reporta los resultados de frecuencia de introgresión de Wolbachia, tras las liberaciones a gran escala de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con la cepa wMel en las ciudades de Bello, Medellín e Itagüí, Colombia. Las mediciones de la prevalencia se realizaron de manera mensual o bimensual durante el período de liberación y post-liberación en las ciudades intervenidas. Para noviembre de 2021, se observó una prevalencia estable (constante durante varias mediciones) de wMel en la mayoría de las áreas monitoreadas, con valores superiores al 60% en el 67% de las zonas intervenidas. Los resultados muestran heterogeneidad en la introgresión entre diferentes comunas, alcanzando frecuencias de infección de entre el 18% y el 98%, dependiendo de las características del área y la metodología utilizada para las liberaciones (170). No obstante, el estudio de Calle-Tobón et al. (2024) evaluó la prevalencia y distribución de Wolbachia (wMel) en poblaciones de *Ae. aegypti* en Medellín, Colombia, dos años después de finalizar el programa de liberación masiva de mosquitos infectados implementado entre 2017 y 2022 por el *World Mosquito Program*. Utilizando 416 ovitrampas distribuidas en 19 comunas de Medellín, se recolectaron huevos de *Ae. aegypti* durante las semanas epidemiológicas 26 a 41 de 2023. Posteriormente, se analizaron 774 hembras adultas mediante PCR para detectar la presencia de Wolbachia. Los resultados mostraron que el 33.5% de los 182

pools analizados fueron positivos para Wolbachia, con una tasa mínima de infección estimada del 9.5% y una máxima del 33.2% (159).

6.3.1.3. Desenlaces clínicos

- **Frecuencia de dengue general:**

- **Frecuencia de dengue grave**

De los 18 estudios incluidos en el análisis de desenlaces de efectividad, dos (16.6%) reportaron datos sobre la frecuencia de dengue grave: el estudio de Pinto SB, 2021 (113), Indriani C 2023 (116)

El estudio de Pinto SB, 2021 (113), de diseño cuasi experimental, evaluó la eficacia de los despliegues de mosquitos infectados con la cepa Wolbachia wMel en la reducción de la incidencia de dengue, chikungunya y Zika en Niterói, Brasil. En este estudio, se notificaron 897 casos graves de dengue en la región entre 2007 y principios de 2020. De estos, 691 casos ocurrieron en las cuatro zonas de intervención y 206 casos en la zona de control. Tras las liberaciones de mosquitos infectados con Wolbachia, solo se reportaron tres casos graves en las zonas de intervención (dos en la zona 2 y uno en la zona 3), mientras que la zona de control no registró casos graves de dengue desde 2016. Por lo tanto, no se pudieron hacer inferencias sobre reducción de riesgo para este desenlace, ya que las reducciones se dieron tanto en las zonas intervenidas como en las zonas control.

En cuanto al estudio de Indriani C 2023 (124), con un diseño de estudio ECA tuvo como objetivo evaluar el impacto de la liberación de mosquitos infectados con Wolbachia en la reducción de la incidencia de dengue, incluidos los casos más graves como el dengue hemorrágico (DHF). Los resultados mostraron una reducción significativa en la incidencia de DHF, utilizado como indicador de dengue grave. En áreas completamente tratadas con Wolbachia, la incidencia de DHF disminuyó en un 83% en comparación con áreas no tratadas (IRR: 0.17; IC 95%, 0.14 a 0.20), mientras que en áreas parcialmente tratadas la reducción fue del 64% (IRR: 0.36; IC 95%, 0.31 a 0.43). Estos hallazgos subrayan la eficacia de la intervención en la disminución de los casos más graves de dengue, con mayores beneficios en las regiones con alta cobertura de la estrategia.

- **Mortalidad**

El estudio AWED mencionó como desenlace de evaluación, mortalidad 27 días después del reclutamiento del caso al estudio. Sin embargo, no menciona sobre los resultados de la medición.

- **Letalidad por dengue**

Este desenlace no fue reportado en los estudios incluidos

- **Hospitalización por Dengue**

El estudio de Utarini A, 2021 (125), demostró que la hospitalización fue significativamente menos frecuente en los participantes del grupo tratado con mosquitos infectados con Wolbachia (wMel) en comparación con el grupo no tratado. En el brazo intervenido, 81 de los 2905 participantes (2.8%) requirieron hospitalización, frente a 214 de los 3401 participantes (6.3%) en el brazo no tratado, lo que representa una reducción significativa en el riesgo de hospitalización con un odds ratio (OR) de 0.43 (IC95%,0.32 a 0.58; P=0.004). Al considerar exclusivamente las hospitalizaciones por dengue confirmado virológicamente (VCD), 13 de los 2905 participantes (0.4%) del grupo tratado fueron hospitalizados, en comparación con 102 de los 3401 participantes (3%) del grupo no tratado. Este análisis mostró una eficacia protectora del 86.2% (IC 95%, 66.2 a 94.3), subrayando el impacto significativo de la intervención en la reducción de los casos más graves de dengue que requieren hospitalización.

Tabla 10 Datos epidemiológicos sobre hospitalización por dengue

Autor (Año)	N total	Hospitalizaciones totales (%)	Hospitalizaciones por DCV (%)	OR	Eficacia protectora (%)	IC95%	Tiempo de seguimiento
Utarini et al. (2021)	6.306	Intervención: 81/2.905 (2,8%) Control: 214/3.401 (6,3%)	Intervención: 13/2.905 (0,4%) Control: 102/3.401 (3%)	0,43 (0,32–0,58)	86,20%	66,2% – 94,3%	27 meses

6.3.2. Seguridad

En cuanto a los artículos evaluados en la sección de efectividad, el estudio AWED incluyó desenlaces de seguridad, como mortalidad a los 27 días de las liberaciones, pero no reporta muertes. Por su parte, el estudio de Nazni (2019) reporta que la intervención con mosquitos no se relacionó con una mayor percepción de picaduras por parte de la comunidad. Los otros estudios no refieren resultados de seguridad.

El abordaje de la seguridad de Wolbachia tuvo en cuenta las valoraciones de posibles riesgos asociados a su uso que fueron reportadas o analizadas en los diferentes estudios, así como la opinión de expertos a través de revisiones, comentarios y editoriales. A continuación se describe el análisis de posibles riesgos y del impacto de sus consecuencias.

6.3.2.1. Estudios de análisis de riesgo sobre el uso de Wolbachia como tecnología sanitaria

Murray et al. (2016)

El estudio de Murray et al. (2016) describe una metodología de análisis de riesgo para la liberación de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con Wolbachia con el fin de controlar el dengue. Fue la primera realizada en Australia como parte de las implementaciones hechas por el *World Mosquito Program.* El análisis de riesgo se basó en un proceso de cuatro etapas: identificación de peligros y desarrollo de un modelo conceptual, desarrollo de un modelo predictivo de riesgo, análisis y actualización del modelo, y cálculo del riesgo. Para identificar los peligros, se llevaron a cabo talleres con expertos técnicos y comunitarios, y se utilizó un modelo de red bayesiana (BN) para capturar las relaciones causales entre los peligros y sus probabilidades. Este enfoque permitió una evaluación de los riesgos asociados con dos posibles resultados adversos: no lograr la liberación de los mosquitos modificados (DAR) y causar más daño del esperado (CMH). El modelo permitió la estimación de probabilidades y consecuencias derivadas de los peligros identificados y, mediante análisis de sensibilidad, determinó qué factores tenían mayor influencia en cada uno de los riesgos. El análisis concluyó que los riesgos de no lograr la liberación eran bajos, así como los riesgos de causar más daño, y los factores más influyentes fueron la efectividad de la implementación de Wolbachia en el control de mosquitos y la aceptación comunitaria.
Por otro lado, el riesgo de causar más daño se analizó a través de impactos en la salud pública, la efectividad en el control de mosquitos, y los efectos sobre la ecología y la economía local. Se identificaron varias variables influyentes, como la efectividad del control de mosquitos y la opinión pública, con la preocupación de que, tras la liberación, la percepción de que la amenaza de dengue había disminuido podría llevar a una reducción de los esfuerzos de control doméstico. A pesar de estos riesgos, se concluyó que el riesgo de causar más daño era trivial en comparación con los beneficios esperados, principalmente debido a la baja probabilidad de impactos negativos significativos sobre la salud pública, ya que el Wolbachia reduce la probabilidad de transmisión del dengue (139).

Buchari et al. (2022)

El equipo de investigadores del estudio AWED publicó un estudio con los resultados del análisis de riesgo asociado a esta implementación en la ciudad de Yogyakarta, Indonesia. El objetivo principal fue identificar y evaluar los riesgos potenciales, tanto a nivel ecológico como de salud pública, económico y sociocultural, en un horizonte de 30 años. Para ello, se utilizó un marco de análisis de riesgos basado en la metodología desarrollada por la *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization* (CSIRO), complementado con redes de estimaciones bayesianas para calcular probabilidades y consecuencias. Un equipo multidisciplinario de expertos identificó 56 posibles peligros, agrupados en cuatro categorías principales: impactos ecológicos, efectividad en el control de mosquitos, estándares de salud pública e impactos económicos y socioculturales. Cada riesgo fue evaluado en términos de probabilidad y gravedad de sus consecuencias, clasificándolos en escalas que van de "riesgo trivial" a "riesgo muy alto". El modelo probabilístico permitió

integrar estas evaluaciones y proyectar los posibles impactos adversos asociados con la liberación de mosquitos infectados con Wolbachia, concluyendo que la mayoría de los riesgos son triviales o muy bajos, lo que respalda el uso de esta tecnología, siempre que se implementen medidas de monitoreo continuo y sensibilización comunitaria para prevenir conflictos socioculturales.

En términos ecológicos, se identificaron posibles cambios en la diversidad genética, densidad de vectores y nichos ecológicos, aunque con probabilidades bajas y consecuencias moderadas. En cuanto a riesgos del manejo de mosquitos, se señalaron desafíos como la resistencia a insecticidas y la dificultad para identificar criaderos, pero con impactos considerados muy bajos. Respecto a los estándares de salud pública, se identificaron riesgos como la posible transmisión de otros patógenos o la evolución del virus del dengue, aunque con probabilidades bajas y sin evidencia significativa de afectación. En el ámbito económico y sociocultural, los principales riesgos incluyen conflictos sociales y costos adicionales para el monitoreo, aunque se estimaron como de riesgo bajo o moderado. En general, los expertos concluyeron que los riesgos son manejables y que el uso de Wolbachia puede ser una herramienta segura y efectiva, siempre que se mantenga un monitoreo continuo y se refuercen las acciones de sensibilización comunitaria.

Popovici et al. (2010)

Un estudio del Instituto Oswaldo Cruz (171) de los autores Popovici *et al*., aborda la seguridad de la estrategia de control del dengue utilizando mosquitos infectados con la bacteria Wolbachia. Para evaluar estos riesgos, se llevaron a cabo varios experimentos, entre ellos, estudios sobre la seguridad para los humanos, animales y el medio ambiente. Se realizaron investigaciones sobre la posibilidad de que Wolbachia se transfiera a los humanos a través de las picaduras de los mosquitos y si pudiera generar una respuesta inmune en los humanos. Los resultados demostraron que no se produce una respuesta inmune contra Wolbachia en los humanos, ya que no se detectaron anticuerpos específicos contra la bacteria en los voluntarios que fueron picados repetidamente por los mosquitos infectados.

Además, se realizaron experimentos para investigar si Wolbachia se podía transferir al medio ambiente, como a los depredadores de los mosquitos (como arañas) o a otros organismos no objetivo. Los resultados indicaron que no hubo transferencia detectable de Wolbachia a los depredadores ni al ambiente circundante. Se concluyó que la transferencia horizontal de Wolbachia a otras especies fuera del *Ae. aegypti* es altamente improbable. El estudio también subraya la importancia de involucrar a la comunidad desde el principio, mediante un programa de compromiso social y comunicación, para asegurar que los residentes estén informados y puedan expresar sus preocupaciones sobre la seguridad de la intervención.

Saraswati et al. (2023)

El artículo de Saraswati et al. (2023) evaluó la seguridad del uso de mosquitos *Ae. aegypti* infectados con la bacteria Wolbachia en la ciudad de Yogyakarta, Indonesia, para controlar

la transmisión del dengue. En particular, se enfocaron en dos aspectos principales: la posibilidad de que la bacteria se transmita de *Ae. aegypti* a otras especies de mosquitos y si los humanos podían infectarse con Wolbachia a través de las picaduras de los mosquitos liberados. Para abordar estos problemas de seguridad, realizaron dos tipos de pruebas: una para detectar la transmisión horizontal de Wolbachia a otras especies de mosquitos (*Culex quinquefasciatus* y *Ae. albopictus*) y otra para verificar si los residentes de las áreas tratadas desarrollaban anticuerpos contra Wolbachia. Los resultados del estudio mostraron que no hubo evidencia de que Wolbachia se transmitiera horizontalmente a otras especies de mosquitos cohabitantes en el mismo hábitat ni a los humanos. Los análisis de qPCR y serológicos confirmaron que Wolbachia no fue detectado en otras especies de mosquitos ni en las muestras de sangre de los humanos expuestos a los mosquitos infectados. Esto sugiere que la tecnología de mosquitos infectados con Wolbachia es segura para los humanos y el medio ambiente (172).

6.2.2.2 Identificación de amenazas y su potencial nivel de riesgo

A partir de los estudios anteriores de análisis de riesgo y de la lectura de revisiones, documentos técnicos y opiniones de expertos en publicaciones identificadas, se identificaron 19 riesgos específicos que se clasificaron en las categorías de desenlaces previstas:

1. Eventos adversos en humanos relacionados con las implementaciones de Wolbachia:

- Riesgo de infección en humanos
- Interacciones desconocidas con humanos
- Aumento de molestias en la comunidad por picaduras excesivas
- Transferencia de otros patógenos

2. Desenlaces no deseados relacionados con el vector:

- Resistencia a insecticidas
- Evolución de especies vectores más virulentas
- Evolución de resistencia en patógenos
- Competencia entre especies vectores
- Pérdida de eficacia a largo plazo
- Fallo en la implementación de Wolbachia
- Incremento en las dificultades de control
- Resistencia a largo plazo
- Impactos en áreas con múltiples vectores

3. Efectos no deseados en otras especies de insectos:

- Transferencia horizontal de Wolbachia
- Transferencia a otras especies de mosquitos

4. Efectos no deseados en el ecosistema:

- Persistencia ambiental
- Reducción en la diversidad genética

- Alteración de servicios ecosistémicos
- Impacto en la biodiversidad

En la Tabla 11 se presentan los riesgos identificados, su descripción, así como los estudios *in vitro* o epidemiológicos que se relacionan con la evaluación de la probabilidad de presentación de los mismos, y que fueron identificados en esta RSL.

Tabla 11 Estudios que informan sobre riesgos probables, potenciales o confirmados de la implementación del método Wolbachia-Aedes

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
Transferencia horizontal de Wolbachia	Evaluar si Wolbachia puede transmitirse a otras especies de insectos, animales o el entorno.	El potencial riesgo está basado en la existencia de transferencia horizontal de Wolbachia en otros insectos distintos a mosquitos (173,174); sin embargo, cuando se ha evaluado a nivel experimental en *Ae. aegypti* no se ha observado transferencia horizontal a predadores: Popovici et al. evaluaron la posibilidad de que *Wolbachia* se transfiera desde mosquitos infectados al entorno y a otras especies, incluidos depredadores y organismos no depredadores, mediante una serie de experimentos. En primer lugar, se realizaron pruebas con dos especies de arañas (*Menemerus bivittatus* y *Pholcus phalangioides*), que se alimentaron exclusivamente de mosquitos infectados con *Wolbachia* durante períodos prolongados. Los resultados mostraron que no se detectó ADN de *Wolbachia* en las arañas, salvo en dos casos donde también se encontró ADN de mosquito, lo que sugiere residuos de mosquitos no digeridos en lugar de una transferencia real. Se analizaron más de 500 arañas y 900 huevos sin evidencia de transmisión de *Wolbachia*. Además, se tomaron muestras de suelo, hojas y raíces de plantas, lombrices y milpiés de entornos donde se criaron mosquitos infectados durante meses. Ninguna de las muestras mostró presencia de ADN de *Wolbachia*, lo que confirma que esta bacteria no se transfiere a especies no depredadoras ni persiste en el ambiente. Estos resultados destacan que *Wolbachia* es un endosimbionte intracelular obligado que no puede sobrevivir fuera de sus organismos hospedadores (171). Aunque hay algunos ejemplos en la naturaleza, su transmisión horizontal a otras especies o al entorno es rara, lo que refuerza la seguridad de su uso como método de control biológico.
Persistencia ambiental	Wolbachia puede permanecer en el ambiente de zonas intervenidas	Wolbachia no sobrevive fuera de sus hospedadores debido a su naturaleza de endosimbionte, por lo cual se considera esta amenaza como un riesgo bajo. Popovici et al evaluaron este aspecto y aportan evidencia en contra de persistencia: PCR negativa en muestras de suelo, plantas y otros organismos ambientales (171).

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
Reducción en la diversidad genética	Cambios genéticos en las poblaciones de mosquitos o de Wolbachia.	Es un riesgo teórico para el cual no hay estudios que lo evalúen. Se considera que tras la liberación de una cepa de mosquitos única con transfección de Wolbachia se reduce la diversidad genética al reemplazarse los mosquitos silvestres por los infectados. Una homogenización no deseada de las poblaciones de vectores hacia rasgos genéticos indeseables, por ejemplo: mayor competencia vectorial, menor susceptibilidad a repelentes o insecticidas, o a un comportamiento de búsqueda y picadura más agresivo, pueden conducir a mayores tasas de transmisión futuras (83).
Alteración de servicios ecosistémicos	Cambios en las interacciones tróficas y funciones ecosistémicas debido a la disminución de mosquitos.	Es un riesgo teórico del cual no hay estudios que lo evalúen
Impacto en la biodiversidad	Reducción de poblaciones de mosquitos podría afectar depredadores y alterar las cadenas alimenticias locales.	Es un riesgo teórico del cual no hay estudios que lo evalúen, pero que tendría más riesgo de presentación para los métodos de supresión (172).
Transferencia otras especies de mosquitos	Transferencia de Wolbachia a otras especies de mosquitos e incertidumbre en los efectos sobre el control de otras enfermedades transmitidas por vectores.	En un estudio se demostró mediante análisis de qPCR y ensayos serológicos que Wolbachia no fue detectado en otras especies de mosquitos como *Culex quienquefasciatus* y *Ae. albopictus*, en áreas donde se liberaron Ae. aegypti con Wolbachia (172). Esta evidencia está en contra de que puede transferirse horizontalmente la bacteria a otras especies de mosquitos.
Competencia entre especies vectoras	El uso de Wolbachia podría favorecer una especie de vector sobre otra, alterando la dinámica de transmisión.	En el ensayo clínico AWED, los autores evaluaron también la abundancia relativa de *Ae. albopictus* en los grupos tratados y no tratados antes, durante y después de las liberaciones de mosquitos infectados con *Wolbachia*. No se observaron diferencias significativas en la densidad de *Ae. albopictus* entre los grupos durante todo el período de observación, con una razón de conteo promedio de 1.11 (IC 95%: 0.90–1.38, p = 0.33). Esto significa que la cantidad de mosquitos capturados en las áreas tratadas fue comparable a la de las áreas no tratadas. Además, la abundancia de *Ae. albopictus* fue considerablemente menor en comparación con *Ae. aegypti*, lo que refleja su rol menos predominante como vector en las áreas urbanizadas de Yogyakarta. Los autores

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
		concluyen que las liberaciones de mosquitos infectados con *Wolbachia* no tuvieron un impacto significativo en la población de *Ae. albopictus* ni alteraron el equilibrio ecológico entre ambas especies (137). Falta evidencia al respecto, pero es esperado que esto ocurra en métodos de supresión, mas no en reemplazo. Depende también de las zonas geográficas y la co-existencia de otros vectores en las mismas (128).
Resistencia a insecticidas	El uso de mosquitos inherentemente resistentes a insecticidas, que luego se transfecten con Wolbachia, puede agravar la transmisión de dengue.	Efectos inesperados al diseminar mosquitos resistentes a insecticidas, sobre todo en poblaciones en las que no se detectan (133). La resistencia a los insecticidas afecta el éxito de la sustitución de la población de Wolbachia. Para que el establecimiento de Wolbachia sea exitoso se debe hacer coincidir los niveles de resistencia a los insecticidas en las poblaciones liberadas y en las poblaciones objetivo (138). La introducción de mosquitos infectados por Wolbachia puede reducir eficazmente las poblaciones de *Aedes* y, potencialmente, reducir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos, en consonancia con las estrategias de control existentes, como las aplicaciones químicas. La combinación de la Wolbachia con alelos resistentes puede acelerar la transformación de la población, lo que permite establecer de manera más eficiente la infección por Wolbachia en las poblaciones objetivo. El enfoque parece prometedor, pero, existen problemas éticos en relación con la liberación de alelos resistentes, especialmente si no están presentes en la población objetivo, lo que podría tener consecuencias imprevistas (140). La transfección con Wolbachia no afecta el perfil de resistencia a los insecticidas per se (141). Liberar extensivamente mosquitos con Wolbachia que además tengan alta resistencia a los insecticidas puede causar homogeneización a gran escala geográfica, lo cual podría imponer consecuencias indeseables a largo plazo, como el arrastre genético de características como mayor competencia vectorial, menor susceptibilidad a repelentes e insecticidas, o un comportamiento más ávido de búsqueda de huéspedes y picaduras (133).

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
		Las poblaciones de *Ae. aegypti* de las áreas tratadas y control mostraron perfiles de resistencia similares a los insecticidas comunes (malatión, permetrina y ciflutrina) (137).
Evolución de especies vectores más virulentas	Sustitución de *Ae. aegypti* por otras especies más eficientes como vectores.	En el estudio de Nazni et al. (2019), se informa que *Ae. albopictus* estuvo presente en todos los sitios de intervención, pero este mosquito no fue un objetivo directo de las liberaciones con Wolbachia durante el período del estudio. Aunque no se realizaron intervenciones específicas con Wolbachia para Ae. albopictus, los autores mencionan que esta especie será objetivo de estudios posteriores para liberaciones de reemplazo utilizando cepas que bloquean la transmisión del dengue.
Evolución de resistencia en patógenos	Virus como el dengue podrían evolucionar para superar las barreras impuestas por Wolbachia.	La incapacidad de algunas cepas de Wolbachia para afectar ciertos genotipos virales podría conducir a la aparición de virus que logren evadir los mecanismos de bloqueo de Wolbachia a través de presión selectiva. La diversidad en las capacidades de bloqueo entre las cepas para otros arbovirus, como CHIKV y ZIKV también sigue siendo en gran medida desconocida (175). Los estudios de laboratorio muestran que, aunque el DENV puede replicarse en presencia de Wolbachia después de varios pasajes, no ha logrado desarrollar una ventaja replicativa (176). La distribución filogenética de las cepas de DENV aisladas del área intervenida del AWED va en contra de un evento de selección específica de una cepa en especial. El comportamiento genómico de los casos se explica mayormente por la cercanía a zonas no intervenidas por el estudio (177).
Riesgo de infección en humanos	Evaluar si Wolbachia puede infectar a humanos a través de picaduras de mosquitos.	En contra: PCR negativa para Wolbachia en saliva de mosquitos y ausencia de respuesta inmune específica en humanos expuestos (178).

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
		En contra: Estudios de Western blot y ELISA muestran ausencia de respuesta inmunitaria contra Wolbachia. Estudio de Lee et al exploró en 106 sujetos expuestos a mosquitos infectados con Wolbachia a través de contacto comunitario, y no encontró casos positivos (146).
Interacciones desconocidas con humanos	Transferencia no intencionada de genes o factores asociados a Wolbachia podría generar efectos imprevistos.	Evidencia teórica, no hay estudios que demuestren este efecto.
Aumento de molestias	Cambios en el comportamiento de los mosquitos, como mayor frecuencia de picaduras, podrían incrementar las molestias a las comunidades.	Nazni (2019) reportó en su estudio de efectividad que la comunidad no tuvo la percepción de un aumento en la tasa de picadura de mosquito (111).
Transferencia de otros patógenos	Los mosquitos infectados con *Wolbachia* podrían transmitir otros virus como Zika o chikungunya.	La infección por Wolbachia en *D. melanogaster* aumenta la respuesta inmune contra ZIKV (179). Dutra et al reporta que los mosquitos con implementación de Wolbachia en Brasil son resistentes a dos cepas de ZIKV circulantes en este país (86). Gesto et al demuestra experimentalmente que la cepa adaptada de wMel generada en Brasil es también refractaria a ZIKV (84). Reducción de 37% de la incidencia de Zika (IC95%, 60%), 56% (IC95%: 16-77%) de Chikunguya en el estudio de Niterori, Brasil (113).
Pérdida de eficacia a largo plazo	Disminución en la capacidad de Wolbachia para bloquear patógenos con el tiempo.	Ford apoya estabilidad por varios años de la introgresión, lo cual está en contra de perdida de eficacia (134). Hay mayor riesgo con la cepa WmelPop (135).
Fallo en la implementación de Wolbachia	Corresponde a falta de eficacia de introgresión de una cepa de Wolbachia en determinada población, a pesar de que esta ha mostrado ser efectiva en otra.	Las olas de calor reducen las densidades y frecuencias de WMel Wolbachia en el *Ae. aegypti*, lo que afecta particularmente a las larvas en estadio temprano (95,180,181). Tras la ola de calor, la frecuencia de infección se redujo al 83% en las larvas y al 88% en los huevos, pero se recuperó hasta casi el 100% en cuatro meses. Las olas de calor pueden afectar las intervenciones con *Ae. aegypti* infectado con

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
		wMel que se están implementando en varios países. Los efectos pueden depender de la proporción de hábitats larvarios que estén protegidos de fluctuaciones extremas de temperatura (95) El fallo de la cepa brasileña wMelBr de Wolbachia para invadir exitosamente la población de *Ae. aegypti* en Rio de Janeiro se debió a la alta densidad de mosquitos silvestres, la cual superaba significativamente la proporción de mosquitos infectados necesarios para la invasión; las fluctuaciones naturales en las poblaciones locales, que dificultaron estimaciones precisas; y las bajas tasas de recaptura debido al número limitado de trampas utilizadas. Estos factores indican que para lograr una invasión exitosa en este contexto es necesario prolongar el período de liberación o aumentar significativamente la cantidad de mosquitos infectados liberados, considerando siempre las dinámicas poblacionales y características locales (142). En un estudio de modelación de datos de introgresión resultante de liberaciones en campo se integra información de curvas dosis respuesta y se concluye que hay una varianza alta en la selectividad de los especímenes mosquitos a los efectos de Wolbachia sobre dengue. Es necesario entender qué lo causa, incluyendo co-infecciones, ya que esto puede impactar la efectividad hacia el dengue y la transmisión de otras infecciones virales (143). La infección con Wolbachia en mosquitos de Brasil causa que estos tengan alas más pequeñas, lo cual en teoría puede cambiar su dinámica de interacción con el humano y reducir picadura, y distribución. Estos cambios deben tenerse en cuenta en la modelación de la efectividad (144). En la mayoría de lugares la implementación ha sido exitosa, existe el riesgo que no funcione pero es mitigable si se estudia bien antes de realizaron liberaciones extensas en nuevas comunidades, o se escogen cepas de Wolbachia con menor susceptibilidad al calor (145).
Incremento en las dificultades de control	Cambios en los lugares de cría de mosquitos que	No hay evidencia

Riesgo Identificado	Descripción	Estudios que evalúan directamente el riesgo
	dificulten el manejo del vector.	
Resistencia a largo plazo	Pérdida de efectividad en generaciones futuras de mosquitos.	El estudio hace hincapié en la importancia de vigilar las mutaciones genéticas en las poblaciones de mosquitos, ya que pueden indicar la eficacia de las estrategias de control actuales y servir de base para futuras intervenciones destinadas a mitigar los riesgos ambientales. Riesgo de que no sea la cepa refractaria para todos los serotipos (182).
Impactos en áreas con múltiples vectores	La estrategia basada en Wolbachia puede no ser efectiva en regiones con múltiples especies vectoras.	En el análisis de efectividad incluyeron estudios donde *A. albopictus* está presente, pero en un mínimo porcentaje antes y después de la intervención. Por lo tanto, se requieren estudios de efectividad de Wolbachia en los que la fauna silvestre de mosquitos vectores de dengue sea más representativa para otros distintos al Ae. aegypti. Por lo tanto, es un riesgo teórico.

Fuente: Propia a partir de los datos de la evaluación

6.4. Valoración de la certeza de la evidencia

A continuación de muestran los resultados de la valoración de la certeza de la evidencia para los desenlaces tanto de efectividad (Tabla 12) como de seguridad (Tabla 13).

Tabla 12 Evaluación de la certeza de la evidencia de los desenlaces

Desenlace	Nivel de certeza	Limitaciones metodológicas de los estudios	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Probabilidad de sesgo de publicación	Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia:
Epidemiológicos							
Incidencia de dengue (caso probable, casos confirmados por serología o RT-PCR)	Baja	Serio[1]	Serio[2,3,4]	Serio[5]	No es serio[6]	Ninguno[7]	No aplica[8]
	1. La mayoría de los estudios son ensayos controlados sin aleatorización, aunque se contempló un ECAc que también detectó reducción del desenlace con gran magnitud. 2. La mayoría de los estudios evalúa directamente la incidencia de dengue, aunque algunos amplían su análisis a fiebre hemorrágica del dengue o casos combinados 3. Algunos estudios utilizan datos del sistema de vigilancia que incluyen casos sospechosos lo que puede afectar la especificidad del desenlace. 4. En algunos estudios, las pruebas IgM negativas no se confirmaron lo que puede introducir sesgos de clasificación y diagnóstico. 5. La mayoría presenta intervalos confiables, estrechos y significativos, pero otros reportan intervalos amplios o de menor precisión 6. Todos los estudios muestran reducciones significativas en la incidencia de dengue tras la implementación de Wolbachia. Las diferencias entre los estudios pueden explicarse por la heterogeneidad en los contextos geográficos, poblaciones y métodos de intervención 7. No hay evidencia directa de sesgo de publicación 8. Aunque se detectan varios aspectos positivos que pueden fortalecer la evidencia, estos no se tienen en cuenta por el riesgo de sesgo detectado. Sin embargo, se mencionan a continuación: Las reducciones en incidencia son grandes y consistentes, respaldando la solidez de la intervención. Algunos estudios muestran una relación entre la cobertura de Wolbachia y la reducción de incidencia, fortaleciendo la causalidad. Los efectos positivos se observan en múltiples regiones (Australia, Indonesia, Brasil, Colombia). Se reportan efectos dosis-respuesta entre introgresión de Wolbachia y reducción de la incidencia					

Desenlace	Nivel de certeza	Limitaciones metodológicas de los estudios	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Probabilidad de sesgo de publicación	Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia:
Prevalencia de infección por DENV	No hay estudios						
Casos de dengue definidos por criterios clínicos	No se encontraron resultados reportados para este desenlace						
Entomológicos							
Frecuencia de ARN de dengue en la población de mosquitos	No se encontraron resultados reportados para este desenlace						
Densidad de mosquitos	Muy baja	Serio[1]	Serio[2]	Muy serio[3]	No es serio[4]	Ninguno[5]	Ninguno[6]
	1. La mayoría de los estudios son observacionales excepto uno que fue un ECA (6 estudios) 2. La mayoría de los estudios se realizan en contextos específicos (e.g., urbano, tropical), lo que limita la generalización a zonas rurales o regiones con características ecológicas y climáticas diferentes. La población de mosquitos liberada no es homogénea; además de ser diferentes en el número de rondas de mosquitos liberados en cada estudio. 3. Aunque Nazni y Lozano presentan intervalos estrechos y clínicamente relevantes, la falta de IC claros en Lim, Martín-Park y Kittayapong reduce significativamente la confianza en los resultados de estos estudios. Tantowijoyo muestra una imprecisión importante con IC amplios que incluyen el valor nulo, lo que cuestiona la relevancia de los resultados. La ausencia de reportes claros sobre tamaños muestrales en la mayoría de los estudios aumenta la incertidumbre. 4. Las reducciones en densidad de mosquitos son consistentes en términos de dirección del efecto (disminución importante), aunque la magnitud varía entre estudios. La mayoría de los estudios reportan en algunos sitios, una densidad de población de Ae. aegypti menor que la registrada antes del establecimiento de Wolbachia. Las diferencias en la magnitud pueden explicarse por: Intensidad y frecuencia de las liberaciones de Wolbachia; variaciones ecológicas locales (e.g., clima, densidad inicial de mosquitos); metodologías de implementación y seguimiento. 5.No se identifican preocupaciones relacionadas con el sesgo de publicación. Se publica el protocolo del estudio y la descripción detallada del ensayo AWED 6.Aunque algunos estudios muestran efectos grandes y consistentes, la falta de datos claros en otros introduce incertidumbre, por tanto no se aumenta la certeza de la evidencia (Cuatro estudios (Lozano, Martín-Park, Nazni, y Kittayapong) reportan reducciones significativas (>75%) en						

Desenlace	Nivel de certeza	Limitaciones metodológicas de los estudios	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Probabilidad de sesgo de publicación	Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia:
	la densidad de mosquitos, lo cual representa un efecto grande y clínicamente relevante; dos estudios (Tantowijoyo y Lim) presentan limitaciones. Tantowijoyo no muestra efectos claros (IC incluye el valor nulo), y Lim no reporta intervalos de confianza claros, lo que afecta la capacidad de evaluar su precisión)						
Frecuencia de mosquitos portadores de Wolbachia	Muy baja	Serio[1]	Serio[2]	Muy serio[3]	Muy serio[4]	Ninguno[5]	Ninguno[6]
	1. La mayoría de los estudios son observacionales (10 estudios) 2. La aplicabilidad está limitada por contextos específicos (urbano y tropical), y algunos estudios presentan dificultades para generalización global. Las intervenciones realizadas en los diferentes estudios son homogéneas (Wolbachia); sin embargo, las liberaciones son diferentes o no se reporta cómo se realizaron. 3. Estudios como O'Neill, Ryan, Utarini, Nazni, y Pinto reportan IC consistentes y estrechos, lo que indica alta precisión en sus estimaciones. Estudios como Calle-Tobón, Kittayapong, y Bansal presentan problemas importantes en la precisión debido a IC amplios o no especificados. Estas limitaciones afectan la certeza global de los hallazgos. Estudios como Gesto y Vélez presentan variabilidad significativa entre áreas, lo que amplía los intervalos de confianza en ciertas regiones. La mayoría de los estudios no reportan el porqué del tamaño de la muestra. 4. La variabilidad observada en algunos estudios no es trivial y refleja problemas operativos, ecológicos y sociales que afectan la certeza global de los resultados. Aunque la dirección del efecto es consistente, la magnitud de las diferencias observadas en algunos contextos introduce incertidumbre significativa. 5. No se identifican preocupaciones relacionadas con el sesgo de publicación. Se publica el protocolo del estudio y la descripción detallada del ensayo AWED 6.Se observa alta magnitud en la mayoría de los estudios (O'Neill, Ryan, Utarini, Nazni, Kittayapong), con frecuencias generalmente >75%. Sin embargo, estudios como Calle-Tobón y Gesto muestran frecuencias bajas o variables (<50%), lo que introduce incertidumbre global. Debido a lo anterior la certeza permanece en muy baja debido a la heterogeneidad observada en algunos estudios y la falta de control de factores de confusión en varios contextos. En algunos estudios, la inmigración de mosquitos libres de Wolbachia desde áreas circundantes que no fueron tratadas puede haber reducido la frecuencia de Wolbachia donde el tamaño de población es bajo y barreras limítrofes relativamente débiles para el movimiento de la población de mosquitos.						
Clínicos							
Frecuencia de dengue grave	Muy baja	Serio[1]	Serio[2]	Serio[3]	No es serio[4]	Ninguno[5]	Ninguno[6]
	1. El diseño de los estudios observacionales introduce preocupaciones serias 2.Aunque los resultados son relevantes para contextos similares, no pueden extrapolarse de manera amplia sin datos adicionales que consideren variaciones ecológicas, culturales y de infraestructura. 3.La falta de datos específicos y el enfoque parcial en dengue grave afectan la precisión global. 4.No se identifican inconsistencias serias entre los resultados de los estudios.Los resultados son consistentes dentro de cada estudio: los tres						

Desenlace	Nivel de certeza	Limitaciones metodológicas de los estudios	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Probabilidad de sesgo de publicación	Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia:
	reportan una reducción significativa en la incidencia de casos graves o hospitalizaciones por dengue. Las diferencias metodológicas y contextuales entre los estudios (América Latina vs. Asia) no parecen generar resultados contradictorios, aunque pueden influir en la generalización. 5. No se identifican preocupaciones relacionadas con el sesgo de publicación. 6. La evidencia sigue siendo muy baja porque los factores que pueden aumentar la certeza no son aplicables de manera uniforme a los tres estudios.						
Frecuencia de dengue general	Muy Baja	Serio[1]	Serio[2]	No es serio[3]	Serio[4]	Ninguno[5]	No se tienen en cuenta
	1. Aunque el estudio de Utarini tiene bajo riesgo de sesgo gracias a su diseño ECA, los estudios de Vélez y Pinto son cuasi-experimentales, con riesgo de confusión residual y sesgos inherentes a la falta de randomización. 2. Los estudios son relevantes para áreas urbanas tropicales, pero su aplicabilidad a entornos rurales o a zonas con características epidemiológicas diferentes es limitada. Esto restringe la generalización de los hallazgos. 3.Los intervalos de confianza en los estudios de Utarini y Pinto son estrechos y clínicamente relevantes, con resultados consistentes. Aunque el componente caso-control de Vélez muestra imprecisión (IC amplio y cruza 1.0), no afecta significativamente las conclusiones generales debido al respaldo sólido del análisis de series temporales en ese mismo estudio. 4.Los tres estudios muestran reducciones significativas en la incidencia de dengue, pero la magnitud del efecto varía entre contextos (69% en Pinto, 77% en Utarini, 95-97% en Vélez). La heterogeneidad en la implementación (por ejemplo, diferencias en la prevalencia de Wolbachia entre zonas) introduce cierta inconsistencia. 5. No hay indicios de sesgo de publicación.						
Mortalidad	No se encontraron resultados reportados para este desenlace						
Letalidad por dengue	No se encontraron resultados reportados para este desenlace						
Hospitalización por dengue	Baja	No es serio[1]	Serio[2]	No es serio[3]	No es serio[4]	Ninguno[5]	Efecto grande[6]
	1.Ambos estudios (Untarini e Indriani) presentan diseños sólidos que controlan adecuadamente los sesgos. 2. Los hallazgos son aplicables a contextos urbanos tropicales, pero limitados para extrapolación a regiones con diferentes dinámicas vectoriales e infraestructura 3.Los intervalos de confianza son estrechos y clínicamente relevantes, lo que respalda la precisión.						

Desenlace	Nivel de certeza	Limitaciones metodológicas de los estudios	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Probabilidad de sesgo de publicación	Factores que pueden aumentar la certeza en la evidencia:
	4. Dirección del efecto en ambos estudios (Untarini e Indriani) muestran reducciones claras en hospitalizaciones por dengue, sin efectos contradictorios. Magnitud del efecto: Las reducciones (>80% en ambos casos) son consistentes y no presentan grandes disparidades. 5. No hay indicios de sesgo de publicación. 6. Los estudios de Utarini e Indriani muestran un efecto grande, lo que justificó un aumento en el nivel de evidencia pasando de muy bajo a bajo.						

Tabla 13 Evaluación de la certeza de la evidencia para la valoración del riesgo de presentación de desenlaces de seguridad

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo*	Valoración de certeza	Comentario	Mitigación
Transferencia horizontal de Wolbachia	Bajo	Moderada certeza	Se necesitarían más estudios que evaluaron en otras especies relacionadas con la cadena alimenticia o que tengan interacción con Aedes de manera que se reduzca la incertidumbre sobre el riesgo	Seguir realizando estudios a lo largo del tiempo que permitan visualizar si hay algún cambio
Persistencia ambiental	Bajo	Moderada certeza	En cuanto al entorno y otros microorganismos Wolbachia no se establecerá en el suelo según los estudios revisados. En general no se evidenciaron impactos significativos en estos aspectos.	Seguir realizando este tipo de estudios en diferentes contextos
Reducción en la diversidad genética	Bajo	Muy baja certeza	Son preocupaciones teóricas no evaluadas experimentalmente	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	La transferencia por depredadores, aunque se ha evidenciado, es extremadamente rara.	Hacer estudios que evalúen dinámicas ecosistémicas. Hacer seguimientos a largo plazo de las áreas intervenidas.
Impacto en la biodiversidad	Bajo	Muy baja certeza	Son preocupaciones teóricas no evaluadas experimentalmente	Acompañamiento de autoridades ambientales para seguimiento a largo plazo del entorno en donde se den las implementaciones.

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo*	Valoración de certeza	Comentario	Mitigación
Transferencia otras especies de mosquitos	Bajo	Moderada certeza	Debido a la naturaleza de transferencia vertical es poco probable,	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	Podría darse una competencia de apareamiento que disminuya la eficacia, sin embargo, esto depende de la estrategia de método de intervención. En la estrategia de supresión se espera si ese eficaz la eliminación del vector, mientras que en la de reemplazo no hay alteraciones en la densidad.	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
Resistencia a insecticidas	Moderado	Moderada certeza	Estudios de frecuencia de infección con Wolbachia en Brasil, Australia y Colombia}. Muestran que la frecuencia de infección puede ser variable dependiendo de las condiciones climática, Sin embargo, el éxito de la intervención depende de la cepa que se utilice y de los estudios previos en el contexto. Si los mosquitos infectados por Wolbachia se	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 PAHO 2019.

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo*	Valoración de certeza	Comentario	Mitigación
			introducen en un entorno en el que prevalece la resistencia a los insecticidas, se puede reducir la eficacia de ambos métodos de control Murray 2016.	
Evolución de especies vectores más virulentas	Baja	Muy baja certeza	Es un riesgo teórico basado en el reemplazo de *Ae. aegypti* por otra especie de mosquito con capacidad transmisión	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	Alta certeza	No se necesita mitigación porque el riesgo es improbable
Interacciones desconocidas con humanos	Baja	Muy baja certeza	Es improbable porque parte de un supuesto y es que haya transferencia de Wolbachia	No se necesitaría
Aumento de molestias	Bajo	Moderada certeza	En la sensibilización y comunicación con la comunidad se le deben explicar los pro y los contra así como la efectividad de la intervención.	Campañas de sensibilización y comunicación con la comunidad acerca de la intervención. Medida con indicadores y adaptadas a los contextos PAHO 2019.
Transferencia de otros patógenos	Bajo	Moderada certeza	Hay claridad sobre efectos contra algunos flavivirus, pero no otros como la fiebre amarilla	Aumentar los estudios que evalúen los efectos de Wolbachia sobre virus no estudiados.
Pérdida de eficacia a largo plazo	Baja	Muy baja certeza	Es importante vigilar las mutaciones genéticas en las	Realizar monitoreos para verificar la refractariedad de

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo*	Valoración de certeza	Comentario	Mitigación
			poblaciones de mosquitos, ya que pueden indicar la eficacia de las estrategias de control actuales y servir de base para futuras intervenciones destinadas a mitigar los riesgos ambientales. Riesgo de que no sea la cepa refractaria para todos los serotipos.	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	Puede deberse a múltiples factores como la temperatura o dificultades técnicas de la implementación, el riesgo es moderado si no se hacen los estudios previos a la implementación a larga escala.	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	No existen estudios que evalúen a largo plazo el comportamiento de las comunidades con respecto a manejo de vectores después de terminar las intervenciones	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	Algunos estudios de efectividad identificaron especímenes de *Ae.*	Se requiere mayor detalle en el reporte entomológico sobre los mosquitos

Riesgo Identificado	Nivel de riesgo*	Valoración de certeza	Comentario	Mitigación
			albopictus en las trampas de identificación de mosquitos antes y después de las liberaciones. La incidencia de dengue se redujo aún en presencia de otro vector, sin embargo, es importante recalcar que Ae. aegypti sobrepasa en frecuencia a Ae. albopictus en los lugares estudiados	atrapados en las supervisiones de las implementaciones Aedes-Wolbachia para precisar la magnitud de este riesgo.

*El análisis y clasificación de los riesgos se realizó basado en la evidencia recuperada, el análisis y opinión de expertos en el campo centrada en las consecuencias derivadas de la materialización del riesgo, sumado a la certeza que se tiene sobre la verdadera probabilidad de ocurrencia de ese evento (certeza en la evidencia).

7. Resultados de la investigación de los aspectos legales relacionados con la implementación de la tecnología Wolbachia como intervención en salud contra el dengue en Colombia

A continuación, se presentan los resultados de la investigación en el ámbito legal a partir de la resolución de las preguntas orientadoras formuladas.

7.1. ¿Qué principios constitucionales regulan el uso de tecnologías innovadoras en salud pública en Colombia?

El uso de tecnologías innovadoras en salud pública en Colombia se fundamenta en varios principios constitucionales que sirven de base para el diseño e implementación de cualquier intervención en el ámbito de la salud. Estos principios no solo orientan las acciones estatales, sino que también aseguran el equilibrio entre la protección de la salud y la preservación del medio ambiente.

Entre los principios más destacados se encuentra el principio de dignidad humana, consagrado en el artículo 1 de la Constitución Política (183). La dignidad humana constituye la razón de ser del Estado y, como valor superior y principio fundante, exige el reconocimiento de todas las personas como sujetos de derechos (184). Es un pilar esencial del Estado Social de Derecho, la democracia constitucional y los derechos humanos, lo cual obliga al Estado a garantizar el acceso a tecnologías que mejoren las condiciones de vida, incluyendo aquellas relacionadas con la salud pública.

De igual manera, el derecho fundamental a la salud, establecido en el artículo 49 de la Constitución, es otro principio clave que regula el uso de tecnologías innovadoras. La protección de este derecho implica adoptar medidas y herramientas científicas que contribuyan al control de enfermedades como el dengue. Esto obliga a las autoridades a garantizar el acceso a tecnologías que mejoren la salud de la población, siempre bajo criterios de seguridad, eficacia y equidad.

Por otra parte, cuando las tecnologías innovadoras implican la intervención del medio ambiente, el artículo 79 de la Constitución cobra especial relevancia. Este artículo garantiza el derecho a un ambiente sano y establece que el Estado tiene la obligación de regular y controlar actividades que puedan generar impactos ambientales negativos. En este sentido, el uso de organismos biológicos en salud pública, como es el caso de Wolbachia, debe evaluarse con estrictos criterios ambientales y científicos.

Tanto el derecho a la salud como el derecho a un medio ambiente sano traen consigo el llamado “principio de precaución” que constituye una herramienta constitucional y de orden internacional importante a efectos de determinar la necesidad de intervención de las autoridades frente a peligros potenciales que se ciernen sobre el medio ambiente y la salud pública. La precaución exige entonces una postura proactiva y anticipatoria de las autoridades a fin de prevenir una situación futura que pueda afectar gravemente dichas garantías constitucionales (185).

El principio de precaución no significa que las autoridades no puedan autorizar el uso de tecnologías innovadores solo cuando se haya demostrado que no tienen ningún riesgo, puesto que es imposible demostrar la ausencia de riesgo. En palabras de la Corte Constitucional “El principio de precaución supone que existen evidencias científicas de que un fenómeno, un producto o un proceso presentan riesgos potenciales a la salud o al medio ambiente, pero esas evaluaciones científicas no son suficientes para establecer con precisión ese riesgo. Y es que si no hay evidencias básicas de un riesgo potencial, no puede arbitrariamente invocarse el principio de precaución para inhibir el desarrollo de ciertas prácticas comerciales o investigativas. Por el contrario, en los casos de que haya sido detectado un riesgo potencial, el principio de precaución obliga a las autoridades a evaluar si dicho riesgo es admisible o no, y con base en esa evaluación deben determinar el curso de acción” (186).

Lo anterior quiere decir que el principio de precaución no debe ser utilizado como un mecanismo para bloquear de manera arbitraria o infundada el desarrollo de tecnologías innovadoras, sino como una herramienta para promover una evaluación objetiva y rigurosa de los riesgos potenciales. Este principio demanda una gestión prudente de los riesgos identificados, adoptando medidas proporcionales y razonables que permitan prevenir daños graves o irreversibles. De esta manera, se logra un equilibrio entre la protección de la salud y el ambiente y el fomento de la innovación y el desarrollo, garantizando que las decisiones sean fundadas y no obstruyan injustificadamente el avance tecnológico o científico.

En síntesis, estos principios aseguran que la incorporación de tecnologías innovadoras en salud pública sea un proceso equilibrado, donde la protección de los derechos fundamentales y la sostenibilidad ambiental se conjuguen con el impulso de la innovación, contribuyendo así a un desarrollo responsable y equitativo en beneficio de la sociedad.

7.2. ¿Cuál es la normativa específica aplicable al uso de organismos biológicos en intervenciones de salud pública en Colombia?

La implementación de organismos biológicos en intervenciones de salud pública, como la tecnología Wolbachia para el control del dengue, requiere un marco regulatorio claro que asegure tanto la protección de la salud como la validez científica y técnica de estas estrategias. En Colombia, el uso de estas tecnologías está regulado por un conjunto de normas que establece algunos lineamientos en torno a la investigación, prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores.

El primer fundamento normativo se encuentra en la Ley 9 de 1979, conocida como el Código Sanitario Nacional, que constituye la base del sistema de salud pública en el país. Esta norma declara que la salud es un bien de interés público y, por tanto, todas las acciones que puedan impactarla deben ser vigiladas y reguladas por el Estado. El artículo 488 de esta ley faculta a MINSALUD para reglamentar las actividades de investigación, prevención y control de enfermedades, incluyendo aquellas que involucran agentes biológicos, tales como las zoonosis o fitonosis. De esta manera, cualquier intervención con organismos biológicos, incluidos los vectores como los mosquitos infectados con Wolbachia, debe cumplir con requisitos estrictos que aseguren su inocuidad y efectividad en la protección de la salud pública establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social para tal efecto.

A esta normativa se suma la Ley 1751 de 2015 (187), o Ley Estatutaria de Salud, que eleva la salud al rango de derecho fundamental autónomo y obliga al Estado a garantizar su protección integral. Esta ley establece principios como la seguridad, la eficacia y la accesibilidad de las tecnologías aplicadas en salud pública. En particular, su artículo 5 dispone que el Estado debe abstenerse de realizar acciones que deterioren la salud de la población y, a su vez, formular políticas que promuevan la investigación, prevención y atención de enfermedades. Además, en su artículo 22 hace un llamado a la creación de políticas de Innovación, Ciencia y Tecnología en Salud, incentivando el desarrollo de investigaciones y tecnologías que puedan mejorar las condiciones de vida de la población. Bajo esta perspectiva, el uso de tecnologías innovadoras como Wolbachia debe ser evaluado cuidadosamente, garantizando siempre que su implementación contribuya al goce efectivo del derecho a la salud.

De manera complementaria, el Decreto 780 de 2016 (188), que compila y organiza la normativa del sector salud, proporciona lineamientos específicos para la investigación y control de zoonosis, así como para la vigilancia de vectores transmisores de enfermedades.

El decreto señala que las actividades relacionadas con la investigación en zoonosis y el uso de agentes biológicos requieren permiso de las autoridades sanitarias competentes. Además, el artículo 2.8.8.1.4.7 especifica las acciones necesarias para el control de vectores y materiales infecciosos, haciendo énfasis en la eliminación y prevención de riesgos que puedan amenazar la salud pública. Estas disposiciones aseguran que toda intervención en salud pública, particularmente aquellas que implican el uso de tecnologías biológicas, se realice dentro de un marco de seguridad técnica y sanitaria.

Finalmente, los lineamientos definidos por MINSALUD complementan este marco normativo. MINSALUD en el documento denominado "Lineamiento para la gestión y operación de los programas de enfermedades transmitidas por vectores y zoonosis y otras consideraciones para la ejecución de transferencias nacionales de funcionamiento 2024 - 2025"(189) señala que cualquier tecnología en fase de investigación, como la liberación de organismos biológicos con fines de control vectorial, no podrá ser incluida en los programas regulares de salud pública hasta contar con el aval de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No obstante, estas tecnologías pueden desarrollarse como proyectos de investigación, siempre que se obtengan los avales de las autoridades sanitarias locales y se garantice que no interfieran con los programas regulares y contingenciales de control de enfermedades transmitidas por vectores.

Es importante aclarar, sin embargo, que aunque esta condición se establece en el documento mencionado, el marco legal vigente en Colombia no exige el aval de la OMS para la implementación de tecnologías innovadoras. MINSALUD tiene la potestad para aprobar el uso de estas tecnologías en el país, en tanto no existe ninguna disposición normativa que condicione dicha aprobación a una validación previa de organismos internacionales.

En conclusión, de acuerdo con la normativa el uso de organismos biológicos en intervenciones de salud pública debe estar enfocado a una protección de la salud y la seguridad científica como ejes centrales. Desde las normas del Código Sanitario Nacional hasta los lineamientos actuales de MINSALUD, aseguran que las intervenciones con organismos biológicos, como la tecnología Wolbachia, se realicen de manera responsable y efectiva. En ese sentido la observación de estas reglas, así como de los lineamientos previstos por MINSALUD, no solo responde a la necesidad de garantizar el derecho fundamental a la salud, sino que también promueve el desarrollo de innovaciones científicas seguras y controladas que contribuyan al bienestar de la población.

7.3. ¿Qué disposiciones legales regulan la relación entre el uso de organismos biológicos y la protección ambiental en el contexto de intervenciones sanitarias?

El uso de organismos biológicos en intervenciones sanitarias, como la liberación de mosquitos infectados con la bacteria Wolbachia para el control del dengue, implica una intervención que debe equilibrar la necesidad de proteger la salud pública con la preservación del medio ambiente. En Colombia, este tipo de iniciativas se rige por un

conjunto de normas que buscan minimizar los riesgos ambientales y garantizar la sostenibilidad de los ecosistemas frente a posibles alteraciones. Las disposiciones legales incluyen la Ley 99 de 1993, el Decreto 1076 de 2015, la Ley 611 de 2000 y lineamientos técnicos emitidos por entidades competentes.

La Ley 99 de 1993 (190), conocida como la Ley General Ambiental, establece que toda actividad que pueda afectar la estabilidad de los ecosistemas, como la introducción de organismos biológicos, debe ser sometida a un riguroso proceso de evaluación de impacto ambiental (EIA), teniendo en cuenta que su liberación en el medio natural puede alterar las dinámicas ecológicas, la biodiversidad y los ciclos biológicos. Este procedimiento permite identificar los riesgos potenciales y establecer medidas preventivas y correctivas para evitar alteraciones irreversibles en el medio ambiente.

En cuanto a las competencias institucionales, la Ley 99 de 1993 asigna a las Corporaciones Autónomas Regionales (CAR) la responsabilidad de otorgar licencias ambientales y hacer seguimiento a las actividades que puedan generar impactos ambientales dentro de sus respectivas jurisdicciones.

En este contexto, las CAR tienen la responsabilidad de otorgar las licencias ambientales necesarias para la ejecución de proyectos que impliquen la introducción de especies o agentes biológicos dentro de sus territorios. Estas entidades, al ser las máximas autoridades ambientales en el ámbito regional, cuentan con la facultad de evaluar el impacto potencial de dichos proyectos en sus ecosistemas, verificando que se adopten medidas preventivas y correctivas que minimicen cualquier riesgo. De esta manera, las CAR no solo autorizan o niegan la ejecución de las actividades, sino que también ejercen seguimiento y control ambiental para garantizar el cumplimiento de la normativa.

Sin embargo, cuando el alcance del proyecto excede las competencias de las CAR por su magnitud o impacto, entra en juego la Autoridad Nacional de Licencias Ambientales (ANLA)**.** Esta entidad fue creada mediante el Decreto 3573 de 2011 (191), como un organismo técnico especializado con autonomía administrativa y financiera. En su artículo 3 indica que la ANLA tiene la competencia, entre otras, de “otorgar o negar las licencias, permisos y trámites ambientales de competencia del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, de conformidad con la ley y los reglamentos”.

El Decreto 1076 de 2015 (192), que compila la normativa ambiental del país, refuerza las disposiciones aplicables a la introducción de organismos biológicos. En su artículo 1.1.2.2.1 consagra que la ANLA es la entidad “encargada de que los proyectos, obras o actividades sujetos de licenciamiento, permiso o trámite ambiental cumplan con la normativa ambiental, de tal manera que contribuyan al desarrollo sostenible ambiental del país”

En concordancia con ese precepto legal el artículo 2.2.2.3.2.2 (numeral 16) es especialmente relevante, pues establece que cualquier proyecto que implique la introducción de especies, subespecies, híbridos o variedades foráneas con fines de control biológico requiere la obtención de una licencia ambiental por parte de la ANLA. Esta licencia debe cubrir dos fases: la fase de investigación, que abarca estudios experimentales y evaluaciones de riesgos, y la fase comercial, que solo puede autorizarse después de validar la seguridad y eficacia del proyecto. Dicho proceso garantiza que el uso de organismos biológicos no genere impactos negativos en la biodiversidad ni en el equilibrio de los ecosistemas.

Congruente con lo expuesto, al presentar un proyecto que conlleve la liberación de mosquitos infectados con Wolbachia, las autoridades (ANLA o CAR) evalúan si ese proyecto encaja en los listados de licenciamiento ambiental o si puede generar afectaciones relevantes a los ecosistemas.

El resultado de dicha valoración definirá la necesidad de un Estudio de Impacto Ambiental (EIA), un plan de manejo, o la exención de ciertos trámites, según el alcance y la escala de la intervención.

Aunque Wolbachia no es un organismo genéticamente modificado, la introducción de bacterias endosimbiontes en mosquitos silvestres se revisa bajo la óptica de la Ley 99 de 1993, que establece la aplicación del principio de precaución.

En conclusión, la implementación de tecnologías innovadoras como *Wolbachia* está sujeta a una estricta regulación ambiental que busca garantizar su viabilidad de manera responsable y sostenible. La articulación entre las CAR y la ANLA, junto con la aplicación de herramientas como la Evaluación de Impacto Ambiental (EIA), permite identificar y mitigar riesgos, asegurando que estas intervenciones contribuyan efectivamente a la salud pública sin comprometer el equilibrio ecológico del país.

7.4. ¿Qué competencias institucionales deben articularse para implementar esta tecnología de manera efectiva y segura?

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se advierte que la implementación de la tecnología Wolbachia, representa un desafío multisectorial en Colombia. Esta intervención, al involucrar aspectos de salud pública y protección ambiental, requiere la participación coordinada de diversas instituciones. La articulación de competencias resulta fundamental para garantizar que la aplicación de esta tecnología se realice de manera efectiva, segura y sostenible, cumpliendo con las exigencias científicas y normativas del país.

En primer lugar, la responsabilidad central recae en el MINSALUD. Como autoridad rectora en materia de salud pública, el MINSALUD tiene la competencia legal de formular políticas, lineamientos y protocolos técnicos que regulen el uso de tecnologías innovadoras en el ámbito sanitario. En este sentido, su labor consiste en asegurar que la implementación de Wolbachia cumpla con criterios de seguridad, eficacia y accesibilidad, alineándose con las estrategias nacionales de control de vectores. El ministerio también tiene el deber de

coordinar con las entidades territoriales de salud para garantizar que las acciones se ejecuten de manera articulada, considerando las particularidades de cada región priorizada.

Por otro lado, el INS, como entidad científica del sistema de salud, desempeña un rol fundamental en la evaluación y vigilancia epidemiológica de esta tecnología. Conforme al artículo 3 del Decreto 4109 de 2011 (193), el INS tiene la función de desarrollar investigación básica y aplicada en salud y biomedicina, así como gestionar el conocimiento científico para mejorar las condiciones de salud pública. En el caso de Wolbachia, el INS debe realizar la vigilancia de salud pública conforme lo dispuesto en los artículos 3 y 4 del Decreto 4109 de 2011 y el IETS la evaluación de la tecnología según lo previsto en los artículos 92 y 93 de la ley 1438 de 2011.

Desde una perspectiva ambiental, la Autoridad Nacional de Licencias Ambientales (ANLA) y las Corporaciones Autónomas Regionales (CAR) cumplen roles complementarios en la evaluación y regulación de los impactos ambientales de esta tecnología. El Decreto 1076 de 2015 establece que cualquier proyecto que implique la liberación de organismos foráneos debe contar con una licencia ambiental, particularmente si tiene un alcance nacional o de alto impacto. En estos casos, la ANLA evalúa los Estudios de Impacto Ambiental (EIA) y determina las medidas necesarias para mitigar riesgos ambientales. Por su parte, las CAR tienen la competencia de otorgar licencias ambientales para proyectos de impacto regional o local, garantizando que la intervención no afecte los ecosistemas bajo su jurisdicción y realizando un seguimiento permanente de las actividades autorizadas.

Las Secretarías Departamentales y Municipales de Salud juegan un papel operativo clave en la implementación de esta tecnología a nivel local. Estas entidades son responsables de ejecutar las acciones definidas por el Ministerio de Salud, coordinar con las autoridades ambientales locales y garantizar la participación comunitaria. La implementación exitosa de Wolbachia depende en gran medida del trabajo articulado entre el gobierno nacional y las entidades territoriales, las cuales deben adaptar la estrategia a las realidades locales y realizar un monitoreo constante para garantizar su efectividad.

En ese orden de ideas, la ruta jurídico-normativa para la implementación de Wolbachia en Colombia debe comenzar con la participación del IETS que conforme a la Ley 1438 de 2011, funge como fuente técnica y científica que consolida las evidencias de eficacia y seguridad relacionadas con esta tecnología. El IETS es el encargado de realizar la evaluación de efectividad y seguridad del uso de Wolbachia. Esta evaluación constituye el punto de partida sobre el cual el MINSALUD, evidenciara la viabilidad técnico científica de la tecnología.

En segundo lugar, el MINSALUD deberá solicitar a ANLA o, en su defecto, la CAR correspondiente, que se pronuncie sobre la pertinencia de una licencia ambiental, según lo previsto en la Ley 99 de 1993. Esta etapa encuentra fundamento en el principio de precaución, pues se requiere, no solo proteger la salud de la población, sino asegurar la

integridad de los ecosistemas, especialmente si se interviene en áreas con alta sensibilidad ecológica. En caso de que se concluyan necesarias las licencias o permisos especiales, corresponde a esos mismos entes ambientales establecer los planes de manejo y las evaluaciones de riesgo.

Un tercer momento lo constituye el diseño del protocolo de implementación, en esta fase el INS en consonancia con su misión de vigilancia epidemiológica y con el acompañamiento de las Secretarías de Salud territoriales, deberá elaborar una metodología que precise la cantidad y frecuencia de las liberaciones, además de las medidas de bioseguridad. Estas directrices tendrán en cuenta la evaluación de efectividad y seguridad realizada por el IETS que muestra el estado de la evidencia científica, y se complementará con la construcción de un plan de comunicación en los lugares donde se implementará la tecnología que permita la sensibilización y participación de las comunidades, lo cual será decisivo para legitimar socialmente la intervención.

A continuación, las Secretarías de Salud ejecutarán en campo los protocolos de liberación de mosquitos infectados, mientras que el INS evalúa, a través de mediciones periódicas, el impacto real en la reducción de casos de dengue. Paralelamente, la ANLA o la CAR efectuarán la supervisión ambiental, validando que no surjan efectos adversos en la biodiversidad y que se cumplan las obligaciones consignadas en los eventuales permisos otorgados.

Finalmente, el MINSALUD, en articulación con las demás entidades, procesará los datos epidemiológicos y entomológicos, identificarán los desafíos o áreas de oportunidad, y emitirá recomendaciones para optimizar la estrategia. Estos hallazgos se podrán plasmar en informes que serán socializados entre las instituciones involucradas y la población, abriendo espacios de retroalimentación. Esta articulación transformará una intervención meramente entomológica en una política integral, y reforzará la confianza de la comunidad, que verá en la vigilancia transparente un compromiso real con la salud y el entorno.

En conclusión, la implementación de la tecnología Wolbachia en Colombia requiere una articulación institucional eficiente que involucre a entidades del ámbito sanitario, ambiental y científico. El MINSALUD, el INS y el IETS aseguran la seguridad técnica y científica del proyecto, mientras que la ANLA y las CAR garantizan la protección ambiental a través de licencias y controles rigurosos. Las entidades territoriales de salud, por su parte, ejecutan y adaptan las intervenciones a nivel local, asegurando su correcta implementación. La coordinación entre estas instituciones no solo permite implementar esta tecnología de manera segura y efectiva, sino que también promueve un equilibrio entre la protección de la salud pública y la sostenibilidad ambiental, cumpliendo así con las necesidades del país y las exigencias internacionales.

7.5. ¿Qué antecedentes normativos o fallos judiciales ofrecen orientación para el uso de la tecnología Wolbachia?

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.

Este marco constitucional y legal define criterios y principios aplicables, tales como la necesidad de garantizar el derecho fundamental a la salud, la adopción de estrategias basadas en evidencia científica y el cumplimiento del principio de precaución ambiental, elementos indispensables para la implementación responsable y sostenible de este tipo de intervenciones.

7.6. Restricciones legales que pueden obstaculizar la aplicación de *Wolbachia* y estrategias de mitigación

En Colombia no existe una prohibición explícita que impida la aplicación de la tecnología Wolbachia para el control del Dengue, no obstante sí se pueden identificar algunos obstáculos en su implementación.

Un posible obstáculo identificable es el licenciamiento ambiental. De acuerdo con la Ley 99 de 1993 y el Decreto 1076 de 2015, cualquier intervención que pueda afectar los ecosistemas está supeditada a la valoración por las autoridades ambientales, la ANLA o la CAR. La introducción de un nuevo factor biológico comprende la sujeción al principio de precaución, lo que podría implicar la exigencia de estudios de impacto o planes de manejo ambiental de tal manera que si la autoridad considera que el proyecto se incluye en el listado de actividades sujetas a licenciamiento o permiso, su implementación quedará supeditada a la obtención de la autorización, lo cual generará tiempo adicionales y la posible imposición de restricciones o condicionamientos.

En el evento anterior, las estrategias de mitigación consistirían en la elaboración de un documento con evidencia científica de la seguridad y eficacia de Wolbachia en el que se muestren experiencias previas en otras regiones y la ausencia de impactos significativos en la biodiversidad, lo cual hace parte del presente informe; (ii) la aplicación de un enfoque de evaluación de riesgos en el que identifiquen los potenciales efectos ambientales incorporando planes de monitoreo posliberación y (iii) la concertación temprana con la autoridad ambiental con el fin de clarificar el proceso de licenciamiento o el permiso requerido y de esta manera asegurar el cumplimiento de las exigencias legales establecidas por las autoridades ambientales de forma ágil y transparente.

Otro posible obstáculo lo constituiría el hecho de que en Colombia no existe una normatividad especifica que regule la liberación de mosquitos infectados con endosimbiontes como Wolbachia. Esta ausencia de lineamientos concretos puede generar vacíos interpretativos y, por consiguiente, incertidumbre en las autoridades que tramitan

permisos ambientales y sanitarios, quienes podrían aplicar criterios más restrictivos para autorizar el proyecto.

Ante este posible obstáculo, la estrategia de mitigación podría consistir en el diseño de guías operativas fundamentada en buenas prácticas internacionales, por ejemplos las adoptadas por el *World Mosquito Program*, que se le ofrezcan a las autoridades ambientales como una referencia para la adopción de decisiones en este materia. De igual forma, se podría impulsar iniciativas de regulación específicas, lideradas por el MINSALUD en colaboración con el Ministerio del Ambiente y Desarrollo Sostenible, que definan los pasos que se debe seguir en el caso de control vectorial no contemplados expresamente en la Ley.

Por otra parte, en relación con las posibles implicaciones bioéticas, se sugiere, conforme a lo previsto en el literal g) del artículo 5 de la Ley 1374 de 2010 se sugiere consultar al Consejo Nacional de Bioética, a quien le asiste la competencia legal de emitir conceptos sobre las implicaciones bioéticas de aspectos emergentes o persistentes que tengan o puedan llegar a tener impacto en la vida humana, en la calidad de vida o en el medio ambiente o que afecten o puedan afectar la pluralidad de género, étnica, religiosa y cultural.

Por último, aunque la aceptación comunitaria no es estrictamente un requisito legal, su desconfianza o su oposición al proyecto puede derivar en acciones legales, como la interposición de acciones de tutela o populares. Estas acciones pueden suspender cautelar o definitivamente el proyecto. En consecuencia, como estrategias de mitigación se propondrían (i) la implementación de procesos de socialización y diálogo con las comunidades desde el inicio, explicando de forma clara y científica en qué consiste Wolbachia y cuáles son sus beneficios o limitaciones; (ii) la constitución de mesas de trabajo o comités locales en los que las autoridades ambientales, sanitarias y los lideres comunitarios participen activamente con el propósito de fomentar la corresponsabilidad en la adopción de decisiones y (iii) la transparencia de la información en relación con la intervención, los resultados de monitoreo y los planes de contingencia a fin que la comunidad pueda percibir el proyecto como legítimo y seguro.

7.7. Conclusiones de los resultados de la investigación legal

La implementación de la tecnología Wolbachia en Colombia se enmarca en un sistema normativo y constitucional integral que regula tanto el derecho a la salud como la protección ambiental, dos pilares fundamentales en el uso de organismos biológicos en intervenciones de salud pública.

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.

En el ámbito normativo, 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.

Asimismo, 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.

Finalmente, aunque no existen fallos judiciales específicos sobre Wolbachia en Colombia, el marco constitucional y legal identificado establece los criterios y principios fundamentales para la implementación responsable y sostenible de este tipo de intervenciones, entre los cuales se destacan la garantía del derecho fundamental a la salud, la adopción de estrategias sustentadas en evidencia científica y la aplicación del principio de precaución para proteger el medio ambiente.

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.

8. Análisis del balance riesgo - beneficio del uso de Wolbachia como estrategia de salud pública contra el dengue

La presente evaluación de tecnología sanitaria integra una sección de evaluación de efectividad que incluye toda la evidencia sobre la reducción de dengue y desenlaces clínicos importantes para la salud humana, la evidencia de que el método funcione en campo (medidas entomológicas), así como un análisis de la seguridad a través de los estudios epidemiológicos que han evaluado los posibles riesgos derivados de su uso, detallando los tipos de amenaza que teóricamente o basado en alguna evidencia experimental o dato indirecto, puedan derivarse de la implementación de Wolbachia. Así

mismo, por las implicaciones ambientales y regulatorias que se asocian a la autorización de esta tecnología sanitaria, se ha construido un marco legal de referencia y se ha determinado la viabilidad legal de que se pueda usar la implementación de este método de control vectorial en Colombia.

La implementación de la estrategia Wolbachia-Aedes como una tecnología sanitaria aplicada al control de dengue fue evaluada para garantizar su efectividad y seguridad a partir de la evidencia disponible en la literatura, procurando que se evalúen los beneficios, pero también los riesgos advertidos y potenciales que amenacen la salud humana y el ambiente, sea de manera directa o a través de consecuencias medidas en el vector o el ecosistema. La decisión de uso de esta tecnología se fundamenta en que los beneficios de esta superen los potenciales efectos indeseados.

La evaluación de la efectividad de Wolbachia-Aedes ha permitido concluir que la estrategia de reemplazo del programa WMP es la que presenta mayor evidencia epidemiológica sobre su impacto en dengue, ya que ha sido aplicada en varios países y distintos continentes, observándose diferentes niveles de introgresión de Wolbachia y de efectos de reducción de incidencia de dengue. En su mayoría, los resultados son favorables indicando una introgresión exitosa (>60%) y reducciones significativas de la incidencia de la enfermedad. La evidencia derivada de ECAc es la de mayor peso para definir efectividad. Wolbachia (wMel) fue evaluada el estudio AWED realizado en Indonesia, mostrando resultados favorables en reducción de incidencia de dengue grave con manifestaciones hemorrágicas (83%) y fiebre del dengue (como se reportaron en los estudios), incidencia de infección por DENV dentro de los casos febriles registrados en la ciudad y atendidos en la red de atención de salud, hospitalizaciones por dengue y altas tasas de introgresión de wMel en las poblaciones de mosquitos (>90%) (116,160). Otros estudios de evaluación de efectividad identificados fueron en su mayoría estudios de intervención controlados y sin aleatorización, los cuales reportaron resultados similares a los observados con el ECA siendo consistentes en la dirección del efecto beneficioso del uso de esta intervención. Cabe resaltar que hubo heterogeneidad en las cifras de reducción de incidencia de dengue, y que esto, al parecer tiene una relación importante con las frecuencias de introgresión de Wolbachia, en las cual se presentó también una alta heterogeneidad intra e inter-estudios y que se explican mayoritariamente por variaciones en el proceso de implementación de esta tecnología y factores externos como la participación comunitaria en la misma. A su vez, estas diferencias en la introgresión de Wolbachia dentro de comunidades permitió generar de forma natural un panorama para la comparación dosis-respuesta, observándose, en los casos de éxito parcial de introgresión, menor efecto en la reducción de incidencia de complicaciones o eventos en salud, en otras palabras, menor efectividad para la reducción de desenlaces clínicos importantes no deseados (97,117). En el estudio de Ribeiro do Santos, por ejemplo, se hicieron intervenciones con Wolbachia en tres áreas extensas de Rio de Janeiro, Brazil (que no cubrían toda la ciudad) y luego, mediante análisis de modelos espacio-temporales, donde se generaron unidades espacio-tiempo, a la que se le asignaron valores de exposición a Wolbachia (medida por introgresión) y datos de incidencia de dengue, se pudo concluir que existía correlación entre la introgresión de Wolbachia y la incidencia de la infección, así como, establecer medidas de efectos por rangos de introgresión. Por cada incremento del 10% en la prevalencia de wMel, la incidencia se redujo en 15% para dengue (IC 95%: 13–17%), y también, 4% para chikunguya (IC 95%: 3–6%)(117).

La estrategia de la WMP evaluada en Colombia mostró heterogeneidad en los resultados de introgresión, con resultados exitosos en la mayoría de las comunidades intervenidas (67% de estas). Una tasa de introgresión del 60% se asoció con reducción de casos de dengue (establecidos por notificaciones)(13). No obstante, es necesario definir la periodicidad de la intervención puesto que dos años después el muestreo de mosquitos en Medellín, indicó una caída en la tasa de introgresión a niveles más bajos del umbral de éxito, y que además coincide, según los análisis de series temporales, con la aparición de otro pico de dengue en esta ciudad (119). En este aspecto, es importante resaltar que se requiere determinar la periodicidad de las liberaciones para mantener la efectividad a largo plazo, las cuales, de acuerdo con lo publicado requieren repetirse en un plazo de 2 a 7 años. La estabilidad a largo plazo de la estrategia es una preocupación expresada en las diferentes valoraciones de riesgo publicadas hasta la fecha. Alrededor de este aspecto, se menciona que desde lo biológico es esperado que el sistema sea estable a través del tiempo. La medición más larga de estabilidad tiene 10 años, y en esta se comparó la frecuencia de introgresión y los genomas de mosquitos infectados antes de los inicios de la implementación (2010) y nueve años después (2020) encontrándose un sostenimiento de la introgresión a través del tiempo, escasas diferencias genómicas y poca divergencia entre poblaciones de mosquitos captados en lugares diferentes (194). Sin embargo, existen factores locales que influyen en la estabilidad de la estrategia e incluyen las características del paisaje y del clima, la densidad poblacional y su heterogeneidad, la existencia de otras medidas de control vectorial como las fumigaciones e incluso la predominancia de cierto tipo de vivienda, como las edificaciones. Estos factores pueden influir en la necesidad de liberaciones adicionales durante la implementación y en la periodicidad posterior (195).

En la valoración de riesgo de la estrategia Wolbachia-Aedes, uno de los aspectos para tener en cuenta es que el proceso de diseño e implementación asegure su efectividad, ya que la tasa de éxito puede variar de acuerdo con la zona geográfica y las características de la población. El clima es un factor puesto en consideración por varios expertos temáticos, puesto que se ha evidenciado que a temperaturas más altas, hay mayor heterogeneidad en los resultados de efectividad (113,196), especialmente para la cepa wMel (197). La relación entre la temperatura y el éxito de la introgresión es un tema actual de estudio, sobre el cual existe evidencia a nivel de laboratorio (181,198) y de estudios de campo que apoyan que a temperaturas por encima de 30°C, se disminuye la efectividad de la cepa wMel como estrategia de control del dengue. Ulrich et al., hicieron pruebas de laboratorio con temperaturas entre 30-40° para describir el comportamiento de hembras portadoras de Wolbachia en comparación con las que se incuban a una temperatura entre 20-30°C (181). Uno de los primeros estudios de liberaciones de campo realizado en Cairns, Australia, mostró que aunque la frecuencia de introgresión disminuyó durante una oleada de calor con temperatura extrema de 43.6 grados, la frecuencia de introgresión de Wolbachia en huevos y larvas recuperados en las trampas centinela se redujo a un 88%, pero se recuperó a valores casi cercanos a 100% luego de 4 meses del evento extremo (95). Los resultados de liberaciones de campo de mosquitos infectados con wMel en tres comunidades de Vietnam apoyan que la temperatura tiene influencia sobre la frecuencia de introgresión, encontrándose valores menores durante los meses más cálidos evaluados. También se hicieron análisis de la temperatura sobre los mosquitos criados en el laboratorio, que apoyan la disminución de la estabilidad de wMel a altas temperaturas (>30 grados) (180).

No obstante, también hay datos que muestran que existen factores adicionales a la temperatura que influyen en este desenlace. Por ejemplo, en el mismo estudio de Vietnam se encuentra la correlación inversa entre temperatura e inestabilidad de Wolbachia en dos comunidades, hubo una tercera ubicada en el sur del país, que también es de clima cálido, pero en los que la introgresión fue exitosa y más estable a largo plazo (180). En este sentido, consideramos que se necesita evidencia en Colombia sobre el éxito de la introgresión de Wolbachia (wMel) en mosquitos *A. aegypti* en comunidades ubicadas en zonas más calidas. Actualmente en Colombia, además del Valle de Aburrá, se han realizado liberaciones de mosquito Aedes-Wolbachia en Cali, para lo cual se tiene datos preliminares publicados en la página oficial de la WMP pero sin publicaciones científicas al respecto (https://www.worldmosquitoprogram.org/es/avances-nivel-mundial/colombia/cali). De acuerdo con la diversidad de climas y condiciones geográficas del país, resulta poco confiable recomendar generalizar los resultados del estudio de Medellín y de los métodos de implementación, puesto que pueden presentarse variaciones en la efectividad a temperaturas más altas (95).

Por otra parte, la estrategia de supresión usando otras cepas de Wolbachia (wMelA y wMelB) ha sido también evaluada en campo, aunque con menor medida. Existen 4 estudios que apoyan las reducciones significativas en la densidad de mosquitos en las áreas intervenidas versus las áreas no intervenidas. Solo el estudio de Lim et al. (2024) evaluó la eficacia de liberar machos de *Aedes aegypti* infectados con la cepa wAlbB de Wolbachia para controlar el dengue en Singapur mediante un enfoque combinado de supresión de poblaciones y esterilidad. Utilizando un diseño emulado de un ECAc, se analizaron datos de 76,265 pacientes febriles sometidos a pruebas de dengue entre 2019 y 2022, comparando cuatro áreas intervenidas. La intervención mostró una reducción significativa en el riesgo de dengue virológicamente confirmado, con mayores reducciones de la enfermedad a mayor tiempo de exposición a la intervención. Además, la abundancia de mosquitos silvestres disminuyó drásticamente en las áreas intervenidas, lo que sugiere que esta estrategia es efectiva para reducir la transmisión de dengue en entornos urbanos densamente poblados (120).

Otro riesgo potencial que se había declarado en valoraciones de riesgo iniciales era que Wolbachia tuviera un efecto deletéreo sobre otras infecciones transmitidas por *Ae. aegypti.* Sin embargo, actualmente hay evidencia *in vitro* que wMel puede bloquear la transmisión de CHIKV y ZIKV (84), sin embargo, hay incertidumbre sobre otras enfermedades transmitidas por vectores como la fiebre amarilla y la fiebre del Nilo Occidental. También hay evidencia epidemiológica derivada de Brasil que sustenta la reducción de la incidencia de Chikunguya y Zika en áreas intervenidas con Aedes-Wolbachia y comparadas con las que no tuvieron intervención o introgresión (113). Por lo tanto, más que un riesgo se puede concluir que la protección frente a CHIKV y ZIKV es un beneficio adicional de esta tecnología, con evidencia en aumento.

Por otra parte, los estudios de efectividad no reportaron efectos adversos detectados durante la intervención en las comunidades. Solo se expresa de forma explícita en un estudio que no se aumentó la percepción de mayor número de picaduras en la comunidad, pero en el resto hubo poca claridad u omisión del dato sobre resultados de seguridad. Lo que fue más común fue la declaración y valoración de la aceptación de la estrategia de

intervención por parte de la comunidad, lo cual indirectamente, sugiere que la intervención no induce a corto plazo, efectos mayores indeseados sobre las personas expuestas, pero esto necesitará demostrarse y reportarse de manera más explicitas en los estudios realizados.

Lo que sí fue común, fue la identificación de estudios de valoración de riesgo en comunidades intervenidas, incluyendo la primera que fue realizada en Australia, y luego Indonesia, Singapur, Vietnam y Brasil. Las valoraciones de riesgo (o "*risk assessment*") de las estrategias utilizan una metodología parecida, en la que se reúnen expertos de diferentes campos asociados a la implementación, emiten una lista de riesgos potenciales y se evalúa la probabilidad de que ocurran y el impacto de la consecuencia. Se tiene en cuenta la evidencia experimental y el riesgo teórico. Para este conjunto de evidencia disponible hasta hoy, cuya certeza es de muy baja a moderada, el grupo desarrollador de esta evaluación de tecnología sanitaria no encontró riesgos significativos que generen preocupación sobre el uso de Wolbachia contra dengue. En aras de evaluar si las conclusiones reflejadas en estos estudios sobre el riesgo estaban sustentadas en evidencia científica, se revisó no solamente las publicaciones referidas en los documentos técnicos, sino que se incluyeron estudios *in vitro* identificados en la presente RSL en los análisis de valoración de la certeza, haciendo uso de una herramienta para valorar este aspecto a partir de estudios para inferir mecanismos. Un total de 19 tipos de amenazas fueron identificadas y evaluadas en términos de riesgo y certeza de la decisión. Para la mayoría de los riesgos potenciales, se consideró que el riesgo es mínimo, aunque el nivel de certeza es más variable. Para algunos desenlaces relacionados con infección por Wolbachia a humanos, o a otras especies de animales por transferencia horizontal, la certeza de la evidencia es alta (humanos) o moderada para descartar el riesgo, puesto que todos los experimentos realizados *in vitro* descartan la presentación del fenómeno desde *Ae. aegypti* hasta otras especies. Otros tipos de riesgo como los impactos al ecosistema son bajos, pero de muy baja certeza ya que son teóricamente probables, y sin evidencia científica. Las metodologías de reemplazo probablemente impacten menos las cadenas tróficas de mosquitos y predadores por no afectar la densidad de los mosquitos mientras que los métodos de supresión pudieran tener un mayor impacto. No obstante, según lo mencionado en las valoraciones de riesgo de esta estrategia, la alimentación de los predadores de Aedes (ranas, arañas o lagartos, por ejemplo) no depende únicamente de este mosquito, y represente aproximadamente el 3% de su dieta.

Varios desenlaces de riesgo tienen en común el impacto de otros vectores de dengue, como *Ae. albopictus,* en la transmisión de la enfermedad después de la intervención con Wolbachia dirigida solamente a *Ae. aegypti.* Las amenazas pueden ser de varios tipos, una, es que pueda haber un reemplazo vectorial al reducirse la población de Ae. aegypti infectivos para DENV, y el otro, es que falle la implementación en reducir la carga de enfermedad por enfocarse en un solo vector, mientras que el riesgo continua con Ae. albopictus. El tema de reemplazo vectorial de dengue, principalmente por *Ae. albopictus*, es una preocupación actual expresada por varios autores, que no necesariamente se relaciona con la tecnología Wolbachia. En primer lugar, es importante mencionar que el reemplazo de *Ae. aegypti* por *Ae. albopictus* ya ha ocurrido en otras poblaciones, y sigue aumentando el riesgo de presentarse, pero esto depende de varios factores y no necesariamente de que *A. aegypti* desplace a *A. albopictus* en un contexto de competencia.

Por ejemplo, el cambio climático ha generado impactos en la adaptabilidad de las especies, y al parecer, favorece a Ae. albopictus en algunos contextos. En la evaluación técnica de riesgo de Singapur (199) se menciona que *A. albopictus* ha aumentado en el país, pero no necesariamente hay una relación de causalidad con la implementación de la estrategia de supresión basada en Wolbachia-Ae. aegypti combinada con esterilización. Por otro lado, en la estrategia de reemplazo, se espera menos impacto de desplazamiento vectorial porque la densidad de Ae. aegypti se mantiene estable, y hay evidencia de que tampoco se cambia (no aumenta) la densidad de Ae. albopictus.

Otro aspecto discutido que genera incertidumbre en el impacto de otros vectores como Ae. albopictus en el éxito de la implementación es la relevancia de este mosquito como vector del dengue. Observaciones de "experimentos naturales" indican que, a pesar de las condiciones aparentemente favorables, los lugares donde *Ae. albopictus* predomina sobre *Ae. aegypti* no han experimentado una epidemia típica de dengue con casos graves de la enfermedad (200), aunque esto puede considerarse más anecdótico porque no hay estudios con diseños rigurosos que permitan establecer conclusiones claras. En la Reunión Island, por ejemplo, se ha mantenido una predominancia de *Ae. albopictus,* que de hecho causó una epidemia de Chikunguya en 2006; pero, que no ha tenido mayor impacto en la transmisión de dengue. El 20% de la población de *Ae. albopictus* en esta isla está infectado con Wolbachia (wAlbA y wAlbB) y hay evidencia que Wolbachia limita significativamente la transmisión de DENV-2 en este mosquito (201). Sin embargo, en un estudio más reciente de 2024 ya se describe que en el periodo 2017-2021 hubo un comportamiento epidemiológico sin precedentes con brotes epidémicos de dengue, que coincidían con picos en la densidad de *Ae. albopictus,* y que aunque Wolbachia bloquea a DENV-2 no tiene un efecto similar sobre DENV-1 (202). En este sentido, la efectividad de las intervenciones con Wolbachia podría depender no solo del control de Ae. aegypti, sino también de estrategias complementarias para limitar el impacto de Ae. albopictus y otras especies en la transmisión del dengue.

Todo lo anterior demuestra que hay certeza (baja a moderada) de los beneficios que el uso de esta estrategia (Wolbachia- *Ae. Aegypti*) ofrece como alternativa en el control de dengue y también se tiene evidencia (muy baja a moderada) de que los efectos no deseados del uso de esta tecnología sobre el humano, otros vectores, el ecosistema son triviales o mínimos y que en ningún caso superan los beneficios que esta tecnología significa para la salud. Vale la pena mencionar que los beneficios representados por la efectividad de la intervención sobre desenlaces clínicamente relevantes requieren de una serie de condiciones para evitar que falle y no se puedan obtener los resultados esperados.

9. Limitaciones

El análisis de los estudios incluidos en esta revisión permite identificar diversas limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretar los hallazgos y evaluar la aplicabilidad de las intervenciones analizadas. Estas limitaciones pueden agruparse en tres categorías

principales: sesgos inherentes a los diseños de estudio, restricciones en la generalización de los resultados y brechas en la evidencia disponible.

En los ECA se identificaron preocupaciones relacionadas con el proceso de aleatorización y la implementación de las intervenciones, lo que genera un riesgo de sesgo en la asignación de los participantes y en la adherencia a las intervenciones. Estos factores pueden afectar la validez interna de los estudios y la confiabilidad de los resultados. Asimismo, dado que los ECA fueron realizados en contextos específicos, su aplicabilidad a poblaciones con características epidemiológicas distintas es limitada, lo que dificulta la extrapolación de los hallazgos a otros entornos (160).

Los estudios de intervención controlados no aleatorizados presentan desafíos adicionales relacionados con la comparabilidad de los grupos de intervención y control. Aunque algunos estudios implementaron estrategias para reducir el sesgo de selección, en otros casos no se aplicaron ajustes estadísticos adecuados, lo que introduce un potencial sesgo de confusión. Asimismo, el seguimiento incompleto de los participantes en varios estudios compromete la validez de los hallazgos y la capacidad de evaluar adecuadamente los efectos de la intervención a largo plazo. La heterogeneidad en la implementación de las estrategias evaluadas también representa una limitación, ya que las diferencias en los procedimientos pueden generar variabilidad en los resultados y afectar la identificación de un efecto consistente.

El estudio de cohorte (117) incluido en la revisión presentó una interrupción en el seguimiento de los participantes, lo que pudo haber afectado la continuidad en la recolección de datos y, en consecuencia, la robustez de los resultados obtenidos. Aunque se implementaron estrategias para controlar factores de confusión, la influencia de variables externas no puede descartarse completamente, lo que podría haber condicionado la relación entre la intervención y los desenlaces medidos.

En el estudio de casos y controles (150), la principal limitación identificada fue la falta de claridad en la determinación del periodo de exposición, lo que introduce incertidumbre en la relación temporal entre la intervención y los desenlaces observados. Esta deficiencia metodológica puede afectar la validez de las conclusiones y la solidez de la evidencia generada a partir del estudio.

Los estudios que miden frecuencia de la introgresión de Wolbachia incluidos en la revisión presentan limitaciones inherentes a su diseño (O'Neill SL 2019 (69), Ryan PA 2020 (110), Gesto JSM 2021 (157), Vélez ID 2023b (158) y Calle-Tobón A 2024 (159), especialmente en lo que respecta a la representatividad de las poblaciones estudiadas y la posibilidad de generalizar los hallazgos, ya que en su mayoría no tuvieron en cuenta en su diseño la definición de un tamaño muestral para responder a esta pregunta. Al tratarse de estudios descriptivos, no es posible establecer relaciones causales, lo que restringe su utilidad para la evaluación del impacto de las intervenciones analizadas. Asimismo, la falta de una estimación clara del marco muestral introduce incertidumbre en la precisión de las estimaciones reportadas.

A pesar de la contribución de los estudios revisados a la comprensión de la efectividad de las estrategias basadas en Wolbachia para el control del dengue, persisten brechas en la evidencia que requieren ser abordadas en futuras investigaciones. Específicamente, se identificó la necesidad de estudios con seguimientos más prolongados que permitan evaluar

la sostenibilidad de la intervención y sus efectos a largo plazo. También es fundamental ampliar la investigación a diferentes contextos epidemiológicos y geográficos para determinar la aplicabilidad de los hallazgos en poblaciones con características diversas.

En relación con la seguridad de Wolbachia, los estudios epidemiológicos revisados no reportaron efectos adversos de las implementaciones sobre las comunidades; y los documentos técnicos y artículos con resultados de las valoraciones de riesgo apoyan que es una estrategia con bajo riesgo de causar daños a la humanidad y la naturaleza. Sin embargo, esta revisión requiere complementarse con una valoración de riesgo exhaustiva para valorar especialmente el impacto ambiental de incorporar especímenes infectados artificialmente con una bacteria que no hace parte de su microbiota, lo cual representa, relaciones biológicas nuevas, que pueden tener impactos desde el interior del insecto (i.e. cambios en la microbiota que pueden modificar su sistema inmune e incluso la transmisión de arbovirus (203) hasta modificaciones a nivel ecosistémico, La presente RSL se basa en la identificación de riesgos previos reportados por otros autores; sin embargo, puede dejar por fuera otros riesgos teóricos potenciales que no hayan sido previstos, y que requieren un abordaje interdisciplinario más amplio con mayor robustez en el enfoque ambiental.

Además, se recomienda el desarrollo de estudios observacionales con diseños metodológicos más rigurosos, incorporando estrategias avanzadas para reducir el sesgo de confusión y mejorar la comparabilidad de los grupos de estudio. La integración de análisis de costo-efectividad también es relevante para fortalecer la base de evidencia y facilitar la toma de decisiones en políticas de salud pública. De acuerdo con lo anterior, las limitaciones identificadas en los estudios revisados deben ser consideradas al interpretar sus hallazgos y al planificar futuras investigaciones dirigidas a optimizar la implementación de estrategias basadas en Wolbachia para el control del dengue.

10. Recomendaciones de política pública frente al uso de Wolbachia como tecnología sanitaria contra el dengue en Colombia

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:

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. Se

necesita potenciar los estudios de biología básica, ecológicos, genéticos y de perfiles de resistencia a insecticidas en diferentes ecosistemas colombianos.

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. Los resultados actuales obtenidos en los municipios del Valle de Aburrá, Colombia no son representativos para toda Colombia, teniendo en cuenta su diversidad de climas y contextos sociodemográficos.

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. Es posible que se requiera particularizar la frecuencia de las liberaciones de acuerdo con diferentes contextos geográficos.

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. Este marco debe incluir procesos claros para la obtención de conceptos técnicos, estudios interdisciplinarios de impacto, licencias previas y mecanismos de monitoreo continuo. Además, debe promover la

transparencia, la participación comunitaria y la coordinación entre las diferentes áreas relacionadas con la bioseguridad, la salud pública y la sostenibilidad ambiental, asegurando que estas tecnologías contribuyan de manera efectiva al bienestar de la población y al equilibrio ecológico.

11. No solo para este caso, sino para la evaluación y seguimiento de la enfermedad causada por DENV y otros arbovirus, se hace necesario reforzar los sistemas de vigilancia de dengue y la confirmación por laboratorio de los casos. Se necesita del fortalecimiento de los laboratorios que permitan hacer pruebas más sensibles y con mayor oportunidad. Los estudios del impacto de la introducción de mosquitos infectados con *Wolbachia* deben evaluar el impacto con datos de vida real en un periodo de varios años.

12. Debido a las altas tasas de transmisión de dengue en los países vecinos, la estrategia a implementar debe alinearse con las recomendaciones de la OMS para el control en el continente y además establecer las colaboraciones internacionales necesarias para un desarrollo más rápido y eficiente de la metodología.

11. Referencias

1. OPS/OMS, Documento operativo de aplicación del manejo integrado de vectores adaptado al contexto de las Américas. 2019.pdf.

2. Ministerio de Salud y Protección Social, Lineamiento para la gestión y operación de los programas de enferemedades transmitidas por vectores y zoonosis y otras consideraciones para la ejecución de transferencias nacionales de funcionamiento 2014-2025. Mayo 2024 (V_1-2024).pdf.

3. Organización de las Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible [Internet]. 2015. Disponible en: https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_es.pdf

4. Organización Panamericana de la Salud. Agenda de salud sostenible para las Américas 2018-2030: un llamado a la acción para la salud y el bienestar en la Región [Internet]. 2017. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/49169

5. Plan Nacional de Desarrollo de Colombia 2022-2026 [Internet]. Disponible en: https://www.dnp.gov.co/plan-nacional-desarrollo/pnd-2022-2026

6. Congreso de Colombia. Ley 2294 de 2023 Por medio de la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2022-2026, “Colombia Potencia Mundial de la Vida” [Internet]. Disponible en: https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=209510

7. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031. 2022.

8. Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución 3280 de 2018 - Ruta de Promoción y manteniminto de la salud.pdf.

9. OPS/Ministerio de Salud y Protección Social, Desde las mejores experiencias para el fortalecimiento del Manejo Integrado de Vectores en Colombia. 2023.pdf.

10. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Desde las Mejores Experiencias para el Fortalecimiento del Manejo Integrado de Vectores en Colombia [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/foro-manejo-integrado-de-vectores-2023.pdf

11. Circular conjunta externa No. 13 de 2023, Plan de contingencia por dengue. Instrucciones para la organización y respuesta para el control del dengue en Colombia.pdf.

12. Evaluación de las estrategias innovadoras para el control de Aedes aegypti: desafíos para su introducción y evaluación del impacto [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2019 [citado 27 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51376

13. 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.

14. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Protocolo de vigilancia en salud pública. Dengue [Internet]. Instituto Nacional de Salud - Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2024 jul [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Dengue.pdf

15. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. Viruses. agosto de 2020;12(8):829.

16. Ly H. Dengue fever in the Americas. Virulence. 31 de diciembre de 2024;15(1):2375551.

17. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Protocolo de vigilancia en salud pública. Dengue [Internet]. Instituto Nacional de Salud - Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2024 jul [citado 25 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Dengue.pdf

18. 2024_Boletin_epidemiologico_semana_33.pdf [Internet]. [citado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2024_Boletin_epidemiologico_semana_33.pdf

19. Malagon JN, Padilla JC, Rojas-Alvarez DP. Guía de Atención Clínica Integral del paciente con Dengue. Infectio. 1 de diciembre de 2011;15(4):293-301.

20. Halstead SB. Dengue. Lancet. 10 de noviembre de 2007;370(9599):1644-52.

21. Barnett R. Dengue. The Lancet. 28 de octubre de 2017;390(10106):1941.

22. Vargas-Navarro A, Bustos-Vázquez E, Salas-Casas A, Ruvalcaba-Ledezma JC, Imbert-Palafox JL. Infección por Dengue, un problema de salud pública en México. Journal of Negative and No Positive Results. 2021;6:293-306.

23. Organización Panamericana de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Pan American Health Organization. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Pan American Health Organization, editor. OPS Publicación Científica;(548),1995 [Internet]. 1995; Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/VBD/arias-dengue.htm

24. Cáceres Munar BA, Urbina A, Ortíz T, Rodríguez A, Fernández OL, Ospina LF, et al. High prevalence of dengue, Zika, and chikungunya viruses in blood donors during a dengue outbreak and an endemic period in Colombia. Front Med (Lausanne). 2024;11:1380129.

25. Pham TH, Nguyen PN, Ho QN. Perinatal Transmission of Dengue Infection among Dengue Hemorrhagic Fever Outbreaks in Southern Vietnam: The First Case Managed at Tu Du Hospital and Review of Literature. Am J Trop Med Hyg. enero de 2023;108(1):155-60.

26. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. Virology. 1 de febrero de 1990;174(2):479-93.

27. Gutierrez-Barbosa H, Medina-Moreno S, Zapata JC, Chua JV. Dengue Infections in Colombia: Epidemiological Trends of a Hyperendemic Country. Trop Med Infect Dis. 3 de octubre de 2020;5(4):156.

28. Halstead SB. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. Adv Virus Res. 2003;60:421-67.

29. Guzman MG, Vazquez S. The complexity of antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. Viruses. diciembre de 2010;2(12):2649-62.

30. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. Science. 17 de noviembre de 2017;358(6365):929-32.

31. Almeida AP, Gonçalves YM, Novo MT, Sousa CA, Melim M, Gracio AJ. Vector monitoring of Aedes aegypti in the Autonomous Region of Madeira, Portugal. Weekly releases (1997–2007). 15 de noviembre de 2007;12(46):3311.

32. Lima A, Lovin DD, Hickner PV, Severson DW. Evidence for an Overwintering Population of Aedes aegypti in Capitol Hill Neighborhood, Washington, DC. 6 de enero de 2016 [citado 27 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/94/1/article-p231.xml

33. Nelson MJ, Organization PAH. Aedes aegypti: biology and ecology. Aedes Aegypti: biologia y ecologia [Internet]. 1986 [citado 27 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/28514

34. Obando OAA, Silva MAN. ¿Cuánto se conoce acerca de la diversidad genética del mosquito tigre? Una revisión sistemática. Salud UIS. 3 de julio de 2017;49(3):422-37.

35. Hoyos-Polo A, Rúa-Uribe G, Wolff M. Aedes albopictus (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae): nuevos registros para Colombia. Revista chilena de entomología. diciembre de 2023;49(4):825-42.

36. Rúa-Uribe GL, Suárez-Acosta C, Rojo RA. Implicaciones epidemiológicas de Aedes albopictus (Skuse) en Colombia. Revista Facultad Nacional de Salud Pública. 2012;30(3):328-37.

37. Gómez-Palacio A, Suaza-Vasco J, Castaño S, Triana O, Uribe S. Infección de Aedes albopictus (Skuse, 1894) con el genotipo asiático-americano del virus del dengue serotipo 2 en Medellín y su posible papel como vector del dengue en Colombia. Biomédica. 2017;37(2):135-42.

38. Identificación de especies del género Aedes (Diptera; Culicidae) y detección de infección por Arbovirus (CHIKV, DENV, MAYV, ZIKV) circulantes en tres municipios de Arauca, Colombia. [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://research-hub.urosario.edu.co/vivo11/display/n_e74043f2-29ec-4367-969d-af7a53bb2264

39. Souza AM de P e. Evolução Da Dengue No Mundo. 1 de enero de 2019 [citado 9 de diciembre de 2024]; Disponible en: https://www.academia.edu/104883618/Evolu%C3%A7%C3%A3o_Da_Dengue_No_Mundo

40. Houé V, Gabiane G, Dauga C, Suez M, Madec Y, Mousson L, et al. Evolution and biological significance of flaviviral elements in the genome of the arboviral vector Aedes albopictus. Emerg Microbes Infect. 2019;8(1):1265-79.

41. Vega-Rúa A, Marconcini M, Madec Y, Manni M, Carraretto D, Gomulski LM, et al. Vector competence of Aedes albopictus populations for chikungunya virus is shaped by their demographic history. Commun Biol. 24 de junio de 2020;3(1):326.

42. Richards SL, Ponnusamy L, Unnasch TR, Hassan HK, Apperson CS. Host-feeding patterns of Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) in relation to availability of human and domestic animals in suburban landscapes of central North Carolina. J Med Entomol. mayo de 2006;43(3):543-51.

43. Canizales CC, Carranza JC, Vallejo GA, Urrea DA. Aedes albopictus distribution in Ibagué, Colombia: Potential risk of arboviral outbreaks. Biomedica. 1 de diciembre de 2023;43(4):506-19.

44. Muhammad NAF, Abu Kassim NF, Ab Majid AH, Abd Rahman A, Dieng H, Avicor SW. Biting rhythm and demographic attributes of Aedes albopictus (Skuse) females from different urbanized settings in Penang Island, Malaysia under uncontrolled laboratory conditions. PLoS One. 2020;15(11):e0241688.

45. Zamora-Delgado J, Castaño JC, Hoyos-López R. DNA barcode sequences used to identify Aedes (Stegomyia) albopictus (Diptera: Culicidae) in La Tebaida (Quindío, Colombia). Revista Colombiana de Entomología. diciembre de 2015;41(2):212-7.

46. Camacho-Gómez M, Zuleta LP. Primer reporte de Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse) en la Orinoquia colombiana. Biomédica. 39(4):785-97.

47. Carrasquilla MC, Ortiz MI, León C, Rondón S, Kulkarni MA, Talbot B, et al. Entomological characterization of Aedes mosquitoes and arbovirus detection in Ibagué, a Colombian city with co-circulation of Zika, dengue and chikungunya viruses. Parasites & Vectors. 6 de septiembre de 2021;14(1):446.

48. Gloria-Soria A, Payne AF, Bialosuknia SM, Stout J, Mathias N, Eastwood G, et al. Vector Competence of Aedes albopictus Populations from the Northeastern United States for Chikungunya, Dengue, and Zika Viruses. Am J Trop Med Hyg. 21 de diciembre de 2020;104(3):1123-30.

49. Ferreira-de-Lima VH, Andrade P dos S, Thomazelli LM, Marrelli MT, Urbinatti PR, Almeida RMM de S, et al. Silent circulation of dengue virus in Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) resulting from natural vertical transmission. Sci Rep. 2 de marzo de 2020;10(1):3855.

50. Pan American Health Organization, Pan American Health Organization. Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. 2022; Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/55867

51. 2023-cde-definiciones-caso-dengue-chik-zika-es.pdf [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2023-09/2023-cde-definiciones-caso-dengue-chik-zika-es.pdf

52. Li Y, Dou Q, Lu Y, Xiang H, Yu X, Liu S. Effects of ambient temperature and precipitation on the risk of dengue fever: A systematic review and updated meta-analysis. Environ Res. diciembre de 2020;191:110043.

53. Paraná VC, Feitosa CA, da Silva GCS, Gois LL, Santos LA. Risk factors associated with severe dengue in Latin America: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. marzo de 2024;29(3):173-91.

54. Fry SR, Meyer M, Semple MG, Simmons CP, Sekaran SD, Huang JX, et al. The Diagnostic Sensitivity of Dengue Rapid Test Assays Is Significantly Enhanced by Using a Combined Antigen and Antibody Testing Approach. PLOS Neglected Tropical Diseases. 21 de junio de 2011;5(6):e1199.

55. Dengue_Guías para atención (Tto.) en la Región de las Amércicas-OPS 2015.pdf.

56. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition. 2009 [citado 20 de noviembre de 2024];(WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1). Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/44188

57. Estrategia de GI para Prev. y Control dengue en las Américas-OPS 2017.pdf.

58. OPS [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/dengue

59. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Paginas/enfermedades-transmitidas-por-el-Aedes-aegypti.aspx

60. Organización Panamericana de la Salud. Documento operativo de aplicación del manejo integrado de vectores adaptado al contexto de las Américas [Internet]. 2019. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51760

61. OPS/OMS, Estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas. 2017.pdf.

62. OPS/OMS, Documento técnico para la implementación de intervenciones basado en escenarios operativos genéricos para el control de Aedes aegypti. 2019.pdf.

63. Wang WH, Urbina AN, Lin CY, Yang ZS, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, et al. Targets and strategies for vaccine development against dengue viruses. Biomedicine & Pharmacotherapy. 1 de diciembre de 2021;144:112304.

64. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. The Lancet. 11 de octubre de 2014;384(9951):1358-65.

65. OMS [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/15-05-2024-who-prequalifies-new-dengue-vaccine

66. OPS/OMS, Evaluación de las estrategias innovadoras para el control de Aedes aegypti: desafíos para su introducción y evaluación del impacto. 2019.pdf.

67. World Mosquito Program [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.worldmosquitoprogram.org/es/noticias-historias/comunicados-de-prensa/wolbachia-reduce-dramaticamente-los-casos-de-dengue

68. 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 [Internet]. 30 de noviembre de 2023 [citado 27 de noviembre de 2024];17(11):e0011642. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10688688/

69. 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 [Internet]. Gates Open Research; 2019 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://gatesopenresearch.org/articles/2-36

70. Anders KL, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Andari B, et al. Update to the AWED (Applying Wolbachia to Eliminate Dengue) trial study protocol: a cluster randomised controlled trial in Yogyakarta, Indonesia. Trials. 25 de mayo de 2020;21(1):429.

71. Evaluación de tecnologías de salud - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/evaluacion-tecnologias-salud

72. Hertig M, Wolbach SB. Studies on Rickettsia-Like Micro-Organisms in Insects. J Med Res [Internet]. marzo de 1924 [citado 27 de noviembre de 2024];44(3):329-374.7. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2041761/

73. Organización Panamericana de la Salud (OPS) & Organización Mundial de la Salud (OMS). Evaluación de las estrategias innovadoras para el control de Aedes aegypti: desafíos para su introducción y evaluación del impacto. Washigton; 2019.

74. Weinert LA, Araujo-Jnr EV, Ahmed MZ, Welch JJ. The incidence of bacterial endosymbionts in terrestrial arthropods. Proc R Soc B [Internet]. 22 de mayo de 2015 [citado 27 de noviembre de 2024];282(1807):20150249. Disponible en: https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.2015.0249

75. Inácio Da Silva LM, Dezordi FZ, Paiva MHS, Wallau GL. Systematic Review of Wolbachia Symbiont Detection in Mosquitoes: An Entangled Topic about Methodological Power and True Symbiosis. Pathogens [Internet]. 6 de enero de 2021 [citado 27 de noviembre de 2024];10(1):39. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-0817/10/1/39

76. Documento técnico para la implmentación e intervenciones basado en escenarios operativos genericos para el control del Aedes aegypti.

77. Sicard M, Bonneau M, Weill M. *Wolbachia* prevalence, diversity, and ability to induce cytoplasmic incompatibility in mosquitoes. Current Opinion in Insect Science. 1 de agosto de 2019;34:12-20.

78. Sinha A, Li Z, Sun L, Carlow CKS. Complete Genome Sequence of the Wolbachia wAlbB Endosymbiont of Aedes albopictus. Genome Biol Evol. 1 de febrero de 2019;11(3):706-20.

79. Ogunlade ST, Adekunle AI, Meehan MT, McBryde ES. Quantifying the impact of Wolbachia releases on dengue infection in Townsville, Australia. Sci Rep [Internet]. 11 de septiembre de 2023 [citado 27 de noviembre de 2024];13(1):14932. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-023-42336-2

80. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged Aedes aegypti populations. Nature. agosto de 2011;476(7361):450-3.

81. Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, Iturbe-Ormaetxe I, Johnson PH, Muzzi F, et al. Successful establishment of Wolbachia in Aedes populations to suppress dengue transmission. Nature. agosto de 2011;476(7361):454-7.

82. McMeniman CJ, Lane RV, Cass BN, Fong AWC, Sidhu M, Wang YF, et al. Stable introduction of a life-shortening Wolbachia infection into the mosquito Aedes aegypti. Science. 2 de enero de 2009;323(5910):141-4.

83. Schmidt TL, Barton NH, Rašić G, Turley AP, Montgomery BL, Iturbe-Ormaetxe I, et al. Local introduction and heterogeneous spatial spread of dengue-suppressing Wolbachia through an urban population of Aedes aegypti. Read A, editor. PLoS Biol [Internet]. 30 de mayo de 2017 [citado 27 de noviembre de 2024];15(5):e2001894. Disponible en: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.2001894

84. Gesto JSM, Ribeiro GS, Rocha MN, Dias FBS, Peixoto J, Carvalho FD, et al. Reduced competence to arboviruses following the sustainable invasion of Wolbachia into native Aedes aegypti from Southeastern Brazil. Sci Rep [Internet]. 11 de mayo de 2021 [citado 27 de noviembre de 2024];11(1):10039. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-021-89409-8

85. Osorio J, Villa-Arias S, Camargo C, Ramírez-Sánchez LF, Barrientos LM, Bedoya C, et al. wMel Wolbachia alters female post-mating behaviors and physiology in the dengue vector mosquito Aedes aegypti. Commun Biol [Internet]. 21 de agosto de 2023 [citado 27 de noviembre de 2024];6(1):865. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s42003-023-05180-8

86. Dutra HLC, Rocha MN, Dias FBS, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian Aedes aegypti Mosquitoes. Cell Host & Microbe [Internet]. junio de 2016 [citado 27 de noviembre de 2024];19(6):771-4. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931312816301573

87. Pocquet N, O'Connor O, Flores HA, Tutagata J, Pol M, Hooker DJ, et al. Assessment of fitness and vector competence of a new caledonia wmel aedes aegypti strain before field-release. PLoS Neglected Tropical Diseases. 1 de septiembre de 2021;15(9).

88. Pan X, Zhou G, Wu J, Bian G, Lu P, Raikhel AS, et al. *Wolbachia* induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito *Aedes aegypti*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 3 de enero de 2012;109(1):E23-31.

89. Hussain M, Zhang G, Leitner M, Hedges LM, Asgari S. Wolbachia RNase HI contributes to virus blocking in the mosquito Aedes aegypti. iScience. 20 de enero de 2023;26(1):105836.

90. Frentiu FD. Lipids and Pathogen Blocking by *Wolbachia*. Trends in Parasitology. 1 de diciembre de 2017;33(12):916-7.

91. Geoghegan V, Stainton K, Rainey SM, Ant TH, Dowle AA, Larson T, et al. Perturbed cholesterol and vesicular trafficking associated with dengue blocking in Wolbachia-infected Aedes aegypti cells. Nat Commun. 13 de septiembre de 2017;8(1):526.

92. Mushtaq I, Sarwar MS, Munzoor I. A comprehensive review of Wolbachia-mediated mechanisms to control dengue virus transmission in Aedes aegypti through innate immune pathways. Front Immunol [Internet]. 8 de agosto de 2024 [citado 28 de noviembre de 2024];15. Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1434003/full

93. 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 Research. 1 de noviembre de 2018;2:36.

94. Bourtzis K, Dobson SL, Xi Z, Rasgon JL, Calvitti M, Moreira LA, et al. Harnessing mosquito-Wolbachia symbiosis for vector and disease control. Acta Tropica. 2014;132(1).

95. Ross PA, Axford JK, Yang Q, Staunton KM, Ritchie SA, Richardson KM, et al. Heatwaves cause fluctuations in wMel wolbachia densities and frequencies in aedes aegypti. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2020;14(1).

96. World Mosquito Program [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2024]. Colombia. Disponible en: https://www.worldmosquitoprogram.org/es/avances-nivel-mundial/colombia

97. 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. Global Health Action [Internet]. 31 de diciembre de 2023 [citado 29 de noviembre de 2024];16(1):2166650. Disponible en: https://doi.org/10.1080/16549716.2023.2166650

98. Ooi EE, Wilder-Smith A. Externalities modulate the effectiveness of the Wolbachia release programme. Lancet Infect Dis. noviembre de 2022;22(11):1518-9.

99. Hoffmann AA, Ross PA, Rašić G. Wolbachia strains for disease control: Ecological and evolutionary considerations. Evolutionary Applications. 2015;8(8).

100. 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. New England Journal of Medicine. 10 de junio de 2021;384(23):2177-86.

101. Weng SC, Masri RA, Akbari OS. Advances and challenges in synthetic biology for mosquito control. Trends Parasitol [Internet]. enero de 2024 [citado 27 de noviembre de 2024];40(1):75-88. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11064511/

102. Garritty C, Hamel C, Trivella M, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Devane D, et al. Updated recommendations for the Cochrane rapid review methods guidance for rapid reviews of effectiveness. BMJ. 6 de febrero de 2024;384:e076335.

103. Estrada K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, Segura D, Sierra-Matamoros F. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud [Internet]. IETS; 2022. Disponible en: https://www.iets.org.co/wp-content/uploads/2022/03/Manual-elaboracion-de-evaluaciones-de-efectividad-clinica.pdf

104. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. octubre de 2009;62(10):1013-20.

105. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials

106. Joanna Briggs Institute (JBI). Critical Appraisal Tools [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://jbi.global/critical-appraisal-tools

107. 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.

108. 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

109. 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.

110. 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.

111. 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. Current Biology. 16 de diciembre de 2019;29(24):4241-4248.e5.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. 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. Global health action. 2023;16(1):2166650.

117. 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.

118. 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.

119. Calle-Tobón A, Rojo-Ospina R, Zuluaga S, Giraldo-Muñoz JF, Cadavid JM. Evaluation of Wolbachia infection in Aedes aegypti suggests low prevalence and highly heterogeneous distribution in Medellín, Colombia. Acta Trop. octubre de 2024;260:107423-107423.

120. 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. 19 de octubre de 2024;31(7).

121. 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.

122. 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.

123. 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 neglected tropical diseases. 2019;13(10):e0007771.

124. Indriani C, Tanamas SK, Khasanah U, Ansari MR, Rubangi null, 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. 31 de diciembre de 2023;16(1):2166650.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. Golstein C, Boireau P, Pagès JC. Benefits and limitations of emerging techniques for mosquito vector control. C R Biol. 2019;342(7-8):270-2.

129. Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, O' Neill SL. Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. EMBO Rep. junio de 2011;12(6):508-18.

130. O'Neill SL. Wolbachia mosquito control: Tested. Science. 2016;352(6285):526.

131. Ostera GR, Gostin LO. Biosafety concerns involving genetically modified mosquitoes to combat malaria and dengue in developing countries. J Am Med Assoc. 2011;305(9):930-1.

132. Niranjan Reddy B, Gupta B, Rao BP. Vector population manipulation for control of arboviruses--a novel prospect for India. Pest Manag Sci. abril de 2014;70(4):517-23.

133. Pavan MG, Garcia GA, David MR, Maciel-de-Freitas R. The double-edged sword effect of expanding Wolbachia deployment in dengue endemic settings. Lancet Reg Health - Am [Internet]. 2023;27((Pavan M.G.; Garcia G.A.; David M.R.; Maciel-de-Freitas R., freitas@ioc.fiocruz.br) Laboratório de Mosquitos Transmissores de Hematozoários, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2027346487&from=export

134. Ford SA, Allen SL, Ohm JR, Sigle LT, Sebastian A, Albert I, et al. Selection on Aedes aegypti alters Wolbachia-mediated dengue virus blocking and fitness. Nat Microbiol. 2019;4(11):1832-9.

135. Suh E, Mercer DR, Dobson SL. Life-shortening Wolbachia infection reduces population growth of Aedes aegypti. Acta Trop. 2017;172((Suh E., eus57@psu.edu; Mercer D.R.; Dobson S.L.) Department of Entomology, University of Kentucky, Lexington, KY, United States):232-9.

136. Buchori D, Mawan A, Nurhayati I, Aryati A, Kusnanto H, Hadi UK. Risk Assessment on the Release of Wolbachia-Infected Aedes aegypti in Yogyakarta, Indonesia. Insects. 12 de octubre de 2022;13(10).

137. 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 neglected tropical diseases. 2022;16(4):e0010284.

138. Garcia GA, Hoffmann AA, Maciel-de-Freitas R, Villela DAM. Aedes aegypti insecticide resistance underlies the success (and failure) of Wolbachia population replacement. Sci Rep. 9 de enero de 2020;10(1):63.

139. Murray JV, Jansen CC, De Barro P. Risk Associated with the Release of Wolbachia-Infected Aedes aegypti Mosquitoes into the Environment in an Effort to Control Dengue. Front Public Health. 2016;4:43.

140. Hoffmann AA, Turelli M. Facilitating Wolbachia introductions into mosquito populations through insecticide-resistance selection. Proc Biol Sci. 7 de junio de 2013;280(1760):20130371.

141. Endersby NM, Hoffmann AA. Effect of Wolbachia on insecticide susceptibility in lines of Aedes aegypti. Bull Entomol Res. junio de 2013;103(3):269-77.

142. Garcia G de A, Sylvestre G, Aguiar R, da Costa GB, Martins AJ, Lima JBP, et al. Matching the genetics of released and local Aedes aegypti populations is critical to assure Wolbachia invasion. PLoS Negl Trop Dis. enero de 2019;13(1):e0007023.

143. King JG, Souto-Maior C, Sartori LM, Maciel-de-Freitas R, Gomes MGM. Variation in Wolbachia effects on Aedes mosquitoes as a determinant of invasiveness and vectorial capacity. Nat Commun. abril de 2018;9(1):1483-1483.

144. Dutra HLC, Lopes da Silva V, da Rocha Fernandes M, Logullo C, Maciel-de-Freitas R, Moreira LA. The influence of larval competition on Brazilian Wolbachia-infected Aedes aegypti mosquitoes. Parasit Vectors. mayo de 2016;9(1):282-282.

145. Sarwar MS, Jahan N, Ali A, Yousaf HK, Munzoor I. Establishment of Wolbachia infection in Aedes aegypti from Pakistan via embryonic microinjection and semi-field evaluation of general fitness of resultant mosquito population. Parasites Vectors [Internet]. 2022;15(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017704078&from=export

146. Lee E, Nguyen TH, Nguyen TY, Vu SN, Tran ND, Nghia LT, et al. Transient Introgression of Wolbachia into Aedes aegypti Populations Does Not Elicit an Antibody Response to Wolbachia Surface Protein in Community Members. Pathogens [Internet]. 2022;11(5). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016781955&from=export

147. 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.

148. 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.

149. 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. 2020;4:50.

150. 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.

151. 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. The Lancet Planetary Health. 1 de septiembre de 2024;8(9):e617-28.

152. 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. 19 de octubre de 2024;31(7):taae103.

153. 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. 14 de noviembre de 2022;16(11):e0010907.

154. 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.

155. 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. octubre de 2019;13(10):e0007771.

156. 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. noviembre de 2022;22(11):1587-95.

157. 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.

158. 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.

159. 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.

160. 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. New England journal of medicine. 2021;384(23):2177.

161. 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.

162. 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.pdf.

163. 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.

164. 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.

165. 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.

166. 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.

167. 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.

168. 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.

169. 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.

170. 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.

171. Popovici J, Moreira LA, Poinsignon A, Iturbe-Ormaetxe I, McNaughton D, O'Neill SL. Assessing key safety concerns of a Wolbachia-based strategy to control dengue

transmission by Aedes mosquitoes. Mem Inst Oswaldo Cruz. diciembre de 2010;105(8):957-64.

172. Saraswati U, Supriyati E, Rahayu A, Rovik A, Kurniasari I, Hermantara R, et al. Kajian aspek keamanan nyamuk Aedes aegypti Linnaeus ber-Wolbachia di Yogyakarta, Indonesia: Assessing the safety of Wolbachia-infected Aedes aegypti Linnaeus mosquitoes in Yogyakarta, Indonesia. Jurnal Entomologi Indonesia. 14 de agosto de 2023;20(2):117-117.

173. Fenn K, Conlon C, Jones M, Quail MA, Holroyd NE, Parkhill J, et al. Phylogenetic Relationships of the Wolbachia of Nematodes and Arthropods. PLoS Pathog. octubre de 2006;2(10):e94.

174. Kondo N, Nikoh N, Ijichi N, Shimada M, Fukatsu T. Genome fragment of Wolbachia endosymbiont transferred to X chromosome of host insect. Proceedings of the National Academy of Sciences. 29 de octubre de 2002;99(22):14280-5.

175. Salje H, Jiggins FM. Risks of releasing imperfect Wolbachia strains for arbovirus control. The Lancet Microbe. 1 de julio de 2024;5(7):622-3.

176. Koh C, Audsley MD, Di Giallonardo F, Kerton EJ, Young PR, Holmes EC, et al. Sustained Wolbachia-mediated blocking of dengue virus isolates following serial passage in Aedes aegypti cell culture. Virus Evol [Internet]. 2019;5(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011493550&from=export

177. Edenborough K, Supriyati E, Dufault S, Arguni E, Indriani C, Denton J, et al. Dengue virus genomic surveillance in the applying Wolbachia to eliminate dengue trial reveals genotypic efficacy and disruption of focal transmission. Sci Rep. 2024;14(1):28004.

178. Moreira LA, Saig E, Turley AP, Ribeiro JMC, O'Neill SL, McGraw EA. Human Probing Behavior of Aedes aegypti when Infected with a Life-Shortening Strain of Wolbachia. PLoS Negl Trop Dis. 15 de diciembre de 2009;3(12):e568.

179. Tafesh-Edwards G, Kyza Karavioti M, Markollari K, Bunnell D, Chtarbanova S, Eleftherianos I. Wolbachia endosymbionts in Drosophila regulate the resistance to Zika virus infection in a sex dependent manner. Front Microbiol. 2024;15:1380647.

180. Hien NT, Anh DD, Le NH, Yen NT, Phong TV, Nam VS, et al. Environmental factors influence the local establishment of Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes in two small communities in central Vietnam. Gates Open Res. 7 de abril de 2022;5:147.

181. Ulrich JN, Beier JC, Devine GJ, Hugo LE. Heat Sensitivity of wMel Wolbachia during Aedes aegypti Development. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016;10(7). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611501681&from=export

182. Ferguson NM, Kien DTH, Clapham H, Aguas R, Trung VT, Chau TNB, et al. Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of Aedes aegypti. Sci Transl Med. 18 de marzo de 2015;7(279):279ra37.

183. Asamblea Nacional Constituyente. Constitución Política de la República de Colombia. 20 de julio de 1991.

184. Sentencia C -147 de 2017 Corte Constitucional.

185. Sentencia C-595 de 2010 Corte Constitucional.

186. Sentencia C-988 de 2004 Corte Constitucional.

187. Congreso de Colombia. Ley 1751 de 2015. Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. 16 de febrero de 2015.

188. Presidente de la República de Colombia, Ministro de Salud. Decreto 780 de 2016. Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. 6 de mayo de 2016.

189. Saldarriaga LAM, Gonzalez GP. JAIME HÉRNAN URREGO MARTINEZ.

190. Ley 99 de 1993.

191. Decreto 3570 de 2011.

192. Decreto 1076 de 2015.

193. Decreto 4109 de 2011.

194. Ross PA, Robinson KL, Yang Q, Callahan AG, Schmidt TL, Axford JK, et al. A decade of stability for wMel Wolbachia in natural Aedes aegypti populations. PLOS Pathogens. 23 de febrero de 2022;18(2):e1010256.

195. Ross PA. Designing effective Wolbachia release programs for mosquito and arbovirus control. Acta Trop. octubre de 2021;222:106045.

196. 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 [Internet]. 2021;12((Gesto J.S.M.; Pinto S.B.; Moreira L.A., luciano.andrade@fiocruz.br) Grupo Mosquitos Vetores: Endossimbiontes e Interação Patógeno Vetor, Instituto René Rachou, Fiocruz Minas, Belo Horizonte, Brazil). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635691190&from=export

197. Montenegro D, Cortés-Cortés G, Balbuena-Alonso MG, Warner C, Camps M. Wolbachia-based emerging strategies for control of vector-transmitted disease. Acta tropica. 2024;260:107410.

198. Ross PA, Wiwatanaratanabutr I, Axford JK, White VL, Endersby-Harshman NM, Hoffmann AA. Wolbachia Infections in Aedes aegypti Differ Markedly in Their Response to Cyclical Heat Stress. PLOS Pathogens. 5 de enero de 2017;13(1):e1006006.

199. National Environmental Agency, Singapoer. Risk assessment of USE OF MALE WOLBACHIA-CARRYING AEDES AEGYPTI FOR SUPPRESSION OF THE AEDES AEGYPTI MOSQUITO POPULATION [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.nea.gov.sg/corporate-functions/resources/research/environmental_health_institute/wolbachia-aedes-mosquito-suppression-strategy/wolbachia-is-safe#:~:text=The%20risks%20associated%20with%20releases,not%20replace%2C%20source%20reduction%20efforts.

200. Lambrechts, L., Scott, T. W., & Gubler, D. J. (2010). Consequences of the expanding global distribution of Aedes albopictus for dengue virus transmission. PLoS neglected tropical diseases, 4(5), e646. - Buscar con Google [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=Lambrechts%2C+L.%2C+Scott%2C+T.+W.%2C+%26+Gubler%2C+D.+J.+(2010).+Consequences+of+the+expanding+global+distribution+of+Aedes+albopictus+for+dengue+virus+transmission.+PLoS+neglected+tropical+diseases%2C+4(5)%2C+e646.&oq=Lambrechts%2C+L.%2C+Scott%2C+T.+W.%2C+%26+Gubler%2C+D.+J.+(2010).+Consequences+of+the+expanding+global+distribution+of+Aedes+albopictus+for+dengue+virus+transmission.%C2%A0PLoS+neglected+tropical+diseases%2C%C2%A04(5)%2C+e646.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzUyNmowajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8

201. Mousson L, Zouache K, Arias-Goeta C, Raquin V, Mavingui P, Failloux AB. The Native Wolbachia Symbionts Limit Transmission of Dengue Virus in Aedes albopictus. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012;6(12). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L368067390&from=export

202. Hafsia S, Barbar T, Alout H, Baudino F, Lebon C, Gomard Y, et al. Vector competence of Aedes albopictus field populations from Reunion Island exposed to local epidemic dengue viruses. PLoS One. 2024;19(9):e0310635.

203. Mantilla-Granados JS, Castellanos JE, Velandia-Romero ML. A tangled threesome: understanding arbovirus infection in Aedes spp. and the effect of the mosquito microbiota. Front Microbiol [Internet]. 3 de enero de 2024 [citado 10 de marzo de 2025];14. Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1287519/full

12. 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

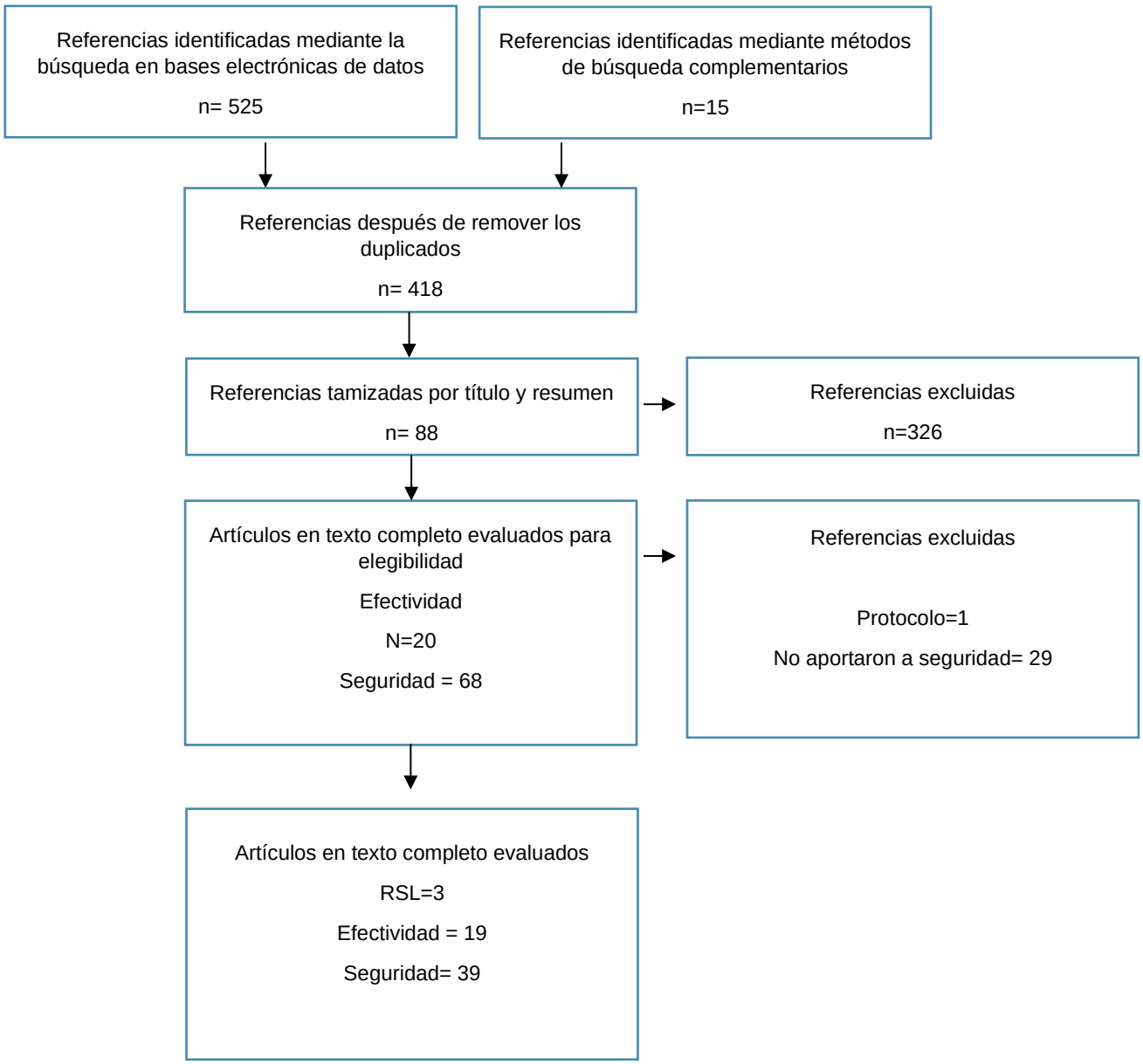
Reporte de búsqueda electrónica No. #4

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 eris.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 edsp.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.

Estudios de seguridad

1. Golstein C, Boireau P, Pagès JC. Benefits and limitations of emerging techniques for mosquito vector control. C R Biol. 2019;342(7-8):270-2.
2. Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, O' Neill SL. Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. EMBO Rep. junio de 2011;12(6):508-18.
3. O'Neill SL. Wolbachia mosquito control: Tested. Science. 2016;352(6285):526.
4. Ostera GR, Gostin LO. Biosafety concerns involving genetically modified mosquitoes to combat malaria and dengue in developing countries. J Am Med Assoc. 2011;305(9):930-1.
5. Niranjan Reddy B, Gupta B, Rao BP. Vector population manipulation for control of arboviruses--a novel prospect for India. Pest Manag Sci. abril de 2014;70(4):517-23.
6. Pavan MG, Garcia GA, David MR, Maciel-de-Freitas R. The double-edged sword effect of expanding Wolbachia deployment in dengue endemic settings. Lancet Reg Health - Am [Internet]. 2023;27((Pavan M.G.; Garcia G.A.; David M.R.; Maciel-de-Freitas R., freitas@ioc.fiocruz.br) Laboratório de Mosquitos Transmissores de Hematozoários, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2027346487&from=export
7. Ford SA, Allen SL, Ohm JR, Sigle LT, Sebastian A, Albert I, et al. Selection on Aedes aegypti alters Wolbachia-mediated dengue virus blocking and fitness. Nat Microbiol. 2019;4(11):1832-9.
8. Suh E, Mercer DR, Dobson SL. Life-shortening Wolbachia infection reduces population growth of Aedes aegypti. Acta Trop. 2017;172((Suh E., eus57@psu.edu; Mercer D.R.; Dobson S.L.) Department of Entomology, University of Kentucky, Lexington, KY, United States):232-9.
9. Buchori D, Mawan A, Nurhayati I, Aryati A, Kusnanto H, Hadi UK. Risk Assessment on the Release of Wolbachia-Infected Aedes aegypti in Yogyakarta, Indonesia. Insects. 12 de octubre de 2022;13(10).
10. 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 neglected tropical diseases. 2022;16(4):e0010284.

11. Garcia GA, Hoffmann AA, Maciel-de-Freitas R, Villela DAM. Aedes aegypti insecticide resistance underlies the success (and failure) of Wolbachia population replacement. Sci Rep. 9 de enero de 2020;10(1):63.
12. Murray JV, Jansen CC, De Barro P. Risk Associated with the Release of Wolbachia-Infected Aedes aegypti Mosquitoes into the Environment in an Effort to Control Dengue. Front Public Health. 2016;4:43.
13. Ferguson NM, Kien DTH, Clapham H, Aguas R, Trung VT, Chau TNB, et al. Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of Aedes aegypti. Sci Transl Med. 18 de marzo de 2015;7(279):279ra37.
14. Hoffmann AA, Turelli M. Facilitating Wolbachia introductions into mosquito populations through insecticide-resistance selection. Proc Biol Sci. 7 de junio de 2013;280(1760):20130371.
15. Endersby NM, Hoffmann AA. Effect of Wolbachia on insecticide susceptibility in lines of Aedes aegypti. Bull Entomol Res. junio de 2013;103(3):269-77.
16. Garcia G de A, Sylvestre G, Aguiar R, da Costa GB, Martins AJ, Lima JBP, et al. Matching the genetics of released and local Aedes aegypti populations is critical to assure Wolbachia invasion. PLoS Negl Trop Dis. enero de 2019;13(1):e0007023.
17. King JG, Souto-Maior C, Sartori LM, Maciel-de-Freitas R, Gomes MGM. Variation in Wolbachia effects on Aedes mosquitoes as a determinant of invasiveness and vectorial capacity. Nat Commun. abril de 2018;9(1):1483-1483.
18. Dutra HLC, Lopes da Silva V, da Rocha Fernandes M, Logullo C, Maciel-de-Freitas R, Moreira LA. The influence of larval competition on Brazilian Wolbachia-infected Aedes aegypti mosquitoes. Parasit Vectors. mayo de 2016;9(1):282-282.
19. Sarwar MS, Jahan N, Ali A, Yousaf HK, Munzoor I. Establishment of Wolbachia infection in Aedes aegypti from Pakistan via embryonic microinjection and semi-field evaluation of general fitness of resultant mosquito population. Parasites Vectors [Internet]. 2022;15(1). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017704078&from=export
20. Lee E, Nguyen TH, Nguyen TY, Vu SN, Tran ND, Nghia LT, et al. Transient Introgression of Wolbachia into Aedes aegypti Populations Does Not Elicit an Antibody Response to Wolbachia Surface Protein in Community Members. Pathogens [Internet]. 2022;11(5). Disponible en: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016781955&from=export
21. Organización Panamericana de la Salud. Evaluación de las estrategias innovadoras para el control de Aedes aegypti: desafíos para su introducción y evaluación del impacto. julio de 2019; Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51376
22. Ross PA, Axford JK, Yang Q, Staunton KM, Ritchie SA, Richardson KM, et al. Heatwaves cause fluctuations in wMel Wolbachia densities and frequencies in Aedes aegypti. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2020;14(1).
23. Dutra HLC, Rocha MN, Dias FBS, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian Aedes aegypti Mosquitoes. Cell Host & Microbe [Internet]. junio de 2016 [citado 27 de noviembre de 2024];19(6):771-4.

Bola de nieve

24. Fenn K, Conlon C, Jones M, Quail MA, Holroyd NE, Parkhill J, et al. Phylogenetic Relationships of the Wolbachia of Nematodes and Arthropods. PLoS Pathog. octubre de 2006;2(10):e94.
25. Kondo N, Nikoh N, Ijichi N, Shimada M, Fukatsu T. Genome fragment of Wolbachia endosymbiont transferred to X chromosome of host insect. Proceedings of the National Academy of Sciences. 29 de octubre de 2002;99(22):14280-5.
26. Koh, C., Audsley, M. D., Di Giallonardo, F., Kerton, E. J., Young, P. R., Holmes, E. C., & McGraw, E. A. (2019). Sustained Wolbachia-mediated blocking of dengue virus isolates following serial passage in Aedes aegypti cell culture. Virus evolution, 5(1), vez012.
27. Edenborough, K., Supriyati, E., Dufault, S., Arguni, E., Indriani, C., Denton, J., ... & Simmons, C. P. (2024). Dengue virus genomic surveillance in the applying Wolbachia to eliminate dengue trial reveals genotypic efficacy and disruption of focal transmission. *Scientific Reports*, *14*(1), 28004.
28. Boehm, E. C., Jaeger, A. S., Ries, H. J., Castañeda, D., Weiler, A. M., Valencia, C. C., ... & Aliota, M. T. (2023). Wolbachia-mediated resistance to Zika virus infection in Aedes aegypti is dominated by diverse transcriptional regulation and weak evolutionary pressures. *PLoS neglected tropical diseases*, *17*(10), e0011674.
29. Moreira LA, Saig E, Turley AP, Ribeiro JMC, O'Neill SL, McGraw EA. Human Probing Behavior of Aedes aegypti when Infected with a Life-Shortening Strain of Wolbachia. PLoS Negl Trop Dis. 15 de diciembre de 2009;3(12):e568.
30. Popovici, J., Moreira, L. A., Poinsignon, A., Iturbe-Ormaetxe, I., McNaughton, D., ' O'Neill, S. L. (2010). Assessing key safety concerns of a Wolbachia-based strategy to control dengue transmission by Aedes mosquitoes. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 105, 957-964.
31. National Environmental Agency, Singapoer. Risk assessment of USE OF MALE WOLBACHIA-CARRYING AEDES AEGYPTI FOR SUPPRESSION OF THE AEDES AEGYPTI MOSQUITO POPULATION [Internet]. 2016
32. Saraswati U, Supriyati E, Rahayu A, Rovik A, Kurniasari I, Hermantara R, et al. Kajian aspek keamanan nyamuk Aedes aegypti Linnaeverber-Wolbachia di Yogyakarta, Indonesia: Assessing the safety of Wolbachia-infected Aedes aegypti Linnaeus mosquitoes in Yogyakarta, Indonesia. Jurnal Entomologi Indonesia. 14 de agosto de 2023;20(2):117-117
33. Schmidt, T. L., Barton, N. H., Rašić, G., Turley, A. P., Montgomery, B. L., Iturbe-Ormaetxe, I., ... & Turelli, M. (2017). Local introduction and heterogeneous spatial spread of dengue-suppressing Wolbachia through an urban population of Aedes aegypti. *PLoS biology*, *15*(5), e2001894.
34. Ross PA, Robinson KL, Yang Q, Callahan AG, Schmidt TL, Axford JK, et al. A decade of stability for wMel Wolbachia in natural Aedes aegypti populations. PLOS Pathogens. 23 de febrero de 2022;18(2):e1010256.
35. Ross PA. Designing effective Wolbachia release programs for mosquito and arbovirus control. Acta Trop. octubre de 2021;222:106045.
36. Montenegro D, Cortés-Cortés G, Balbuena-Alonso MG, Warner C, Camps M. Wolbachia-based emerging strategies for control of vector-transmitted disease. Acta tropica. 2024;260:107410.

37. Ross PA, Wiwatanaratanabutr I, Axford JK, White VL, Endersby-Harshman NM, Hoffmann AA. Wolbachia Infections in Aedes aegypti Differ Markedly in Their Response to Cyclical Heat Stress. PLOS Pathogens. 5 de enero de 2017;13(1):e1006006.
38. Ulrich JN, Beier JC, Devine GJ, Hugo LE. Heat Sensitivity of wMel Wolbachia during Aedes aegypti Development. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016;10(7).
39. Hien NT, Anh DD, Le NH, Yen NT, Phong TV, Nam VS, et al. Environmental factors influence the local establishment of Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes in two small communities in central Vietnam. Gates Open Res. 7 de abril de 2022;5:147.

Anexo 4 Lista de estudios excluidos

Ref	Autores	Título	Razón de exclusión
1	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.	Exploraron la relación de transmisión de los casos de dengue detectados en áreas tratadas y no tratadas con wMel de la ciudad de Yogyakarta, y el grado en que el movimiento humano entre grupos tratados y no tratados puede haber sesgado la medición del efecto de la intervención con wMel. No evalúan los desenlaces de interés
2	Chow, Jo Yi and Geng, Lin and Bansal, Somya and Dickens, Borame Sue Lee and Ng, Lee Ching and Hoffmann, Ary Anthony and Lim, Jue Tao	Evaluating quasi-experimental approaches for estimating epidemiological efficacy of non-randomised field trials: applications in Wolbachia interventions for dengue.	Se refiere a la evaluación de un método estadístico para evaluar eficacia en estudios no-aleatorizados, más no explora desenlaces de interés para esta revisión.
3	Surasiang, T. and Chumkiew, S. and Martviset, P. and Chantree, P. and Jamklang, M.	Mosquito larva distribution and natural Wolbachia infection in campus areas of Nakhon Ratchasima, Thailand	Evalúa tasas de infección natural de Wolbachia en mosquitos y no resultados de la intervención
4	Zhang, M. and Xi, Z.	Wolbachia Transinfection Via Embryonic Microinjection	Corresponde a la descripción de un método de transfección de Wolbachia en mosquitos pero no explora desenlaces
5	Achee, N.L. and Grieco, J.P. and Vatandoost, H. and Seixas, G. and Pinto, J. and Ching-Ng, L. and Martins, A.J. and Juntarajumnong, W. and Corbel, V. and Gouagna, C. and David, J.-P. and Logan, J.G. and Orsborne, J. and Marois, E. and Devine, G.J. and Vontas, J.	Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control	Revisión narrativa general que no aborda el tema de seguridad
6	Telschow, A. and Grziwotz, F. and Crain, P. and Miki, T. and Mains, J.W. and Sugihara, G. and Dobson, S.L. and Hsieh, C.-H.	Infections of Wolbachia may destabilize mosquito population dynamics	No explora desenlaces de seguridad
7	Nguyen, T.H. and Nguyen, H.L. and Nguyen, T.Y. and Vu, S.N.	Field evaluation of the establishment potential of wmelpop Wolbachia in	El articulo está centrado en mosquitos con liberaciones de wMEL POP en Australia y

Ref	Autores	Título	Razón de exclusión
	and Tran, N.D. and Le, T.N. and Vien, Q.M. and Bui, T.C. et al	Australia and Vietnam for dengue control	Vietnam, describe detalladamente la metodología de liberación, pero no enfatiza en riesgo.
8	Segoli, M. and Hoffmann, A.A. and Lloyd, J. and Omodei, G.J. and Ritchie, S.A.	The Effect of Virus-Blocking Wolbachia on Male Competitiveness of the Dengue Vector Mosquito, Aedes aegypti	Explora mecanismos biológicos que promueven la transmisión de Wolbachia, mas no desenlaces de seguridad
9	Guruprasad, N.M. and Jalali, S.K. and Puttaraju, H.P.	Wolbachia-a foe for mosquitoes	No hace referencia a desenlaces de seguridad
10	Povelones, M. and Christophides, G.K.	Meeting report of the mosquito Kolymbari meeting 2013	No hace referencia a desenlaces de seguridad
11	Bian, G. and Xu, Y. and Lu, P. and Xie, Y. and Xi, Z.	The endosymbiotic bacterium Wolbachia induces resistance to dengue virus in Aedes aegypti	No hace referencia a desenlaces de seguridad
12	Caragata EP and Tikhe CV and Dimopoulos G	Curious entanglements: interactions between mosquitoes, their microbiota, and arboviruses.	Explica los mecanismos del microbiota en el mosquito en general y se solo hay un pequeño espacio relacionado con Wolbachia pero es más a nivel como se da la infección y los mecanismos que de riesgo
13	O'Neill SL	The Use of Wolbachia by the World Mosquito Program to Interrupt Transmission of Aedes aegypti Transmitted Viruses.	No hace referencia a desenlaces de seguridad
14	Mustafa MS and Rastogi V and Gupta RK and Jain S and Singh PM and Gupta A	Wolbachia: The selfish Trojan Horse in dengue control.	Aunque aborda temas relacionado con Wolbachia algunos son muy descriptivos acerca de la efectividad y el modo de acción de >Wolbachia, y hay pocos temas que aborden seguridad a pesar de que se habla de la Esperanza de vida de mosquitos infectados. También habla de la posibilidad de que se desarrolle algún mecanismo de defensa contra el dengue o que no funcione para una nueva cepa

Ref	Autores	Título	Razón de exclusión
15	Wuliandari JR and Lee SF and White VL and Tantowijoyo W and Hoffmann AA and Endersby-Harshman NM	Association between Three Mutations, F1565C, V1023G and S996P, in the Voltage-Sensitive Sodium Channel Gene and Knockdown Resistance in Aedes aegypti from Yogyakarta, Indonesia.	La mayor parte del texto se habla de los mecanismos de resistencia a insecticidas y la detección de la misma resistencia a partir de *Ae. aegypti*
16	Lambrechts L and Ferguson NM and Harris E and Holmes EC and McGraw EA and O'Neill SL and Ooi EE and Ritchie SA and Ryan PA and Scott TW and Simmons CP and Weaver SC	Assessing the epidemiological effect of wolbachia for dengue control.	El articulo habla en una parte de los cuidados que se deben tener antes de realizar las liberaciones, pero esto no es de seguridad, está más relacionado con recomendaciones que influyen en la efectividad
17	Alphey L and McKemey A and Nimmo D and Neira Oviedo M and Lacroix R and Matzen K and Beech C	Genetic control of Aedes mosquitoes.	El articulo describe el modo de acción de Wolbachia, pero se centra más en las tecnologías con genética, Sin embargo, expose algunos riesgos
18	Caragata EP and Walker T	Using bacteria to treat diseases.	No hace referencia a desenlaces de seguridad
19	Gesto, JoÃ£o Silveira Moledo and Ribeiro, Gabriel Sylvestre and Rocha, Marcele Neves and Dias, Fernando Braga Stehling and Peixoto, Julia and Carvalho, Fabiano Duarte and Pereira, Thiago Nunes and Moreira, Luciano Andrade	Reduced competence to arboviruses following the sustainable invasion of Wolbachia into native Aedes aegypti from Southeastern Brazil.	No hace referencia a desenlaces de seguridad
20	Garcia, Gabriela de Azambuja	O papel da resistÃªncia a inseticidas e da densidade de Aedes aegypti na disseminaÃ§Ã£o da Wolbachia em populaÃ§Ãµes nativas do Rio de Janeiro, Brasil	Aunque aborda el tema de la resistencia a insecticidas, no aborda claramente desenlaces de seguridad.
21	Caragata, Eric P and Dutra, Heverton L C and Moreira, Luciano A	Exploiting Intimate Relationships: Controlling Mosquito-Transmitted Disease with Wolbachia.	Información muy general acerca de Wolbachia
22	Wimalasiri-Yapa, B.M.C.R. and Huang, B. and Ross, P.A. and Hoffmann, A.A. and Ritchie, S.A.	Differences in gene expression in field populations of Wolbachia-infected Aedes aegypti	Explora mecanismos de acción, pero no desenlaces de seguridad.

Ref	Autores	Título	Razón de exclusión
	and Frentiu, F.D. and Warrilow, D. and van den Hurk, A.F.	mosquitoes with varying release histories in northern Australia	
23	Valdez-Delgado, Kenia Mayela and RÃos-Delgado, Jana Celina and Nettel-Cruz, JosÃ© AsunciÃ³n and Angulo-Kladt, Roberto and Villarreal-TreviÃ±o, Cuauhtemoc	Aerial release of Aedes aegypti male mosquitoes using an unmanned aerial vehicle: a novel control strategy.	No aporta información para desenlaces de seguridad
24	Garcia, Gabriela de Azambuja and Dos Santos, Lilha Maria Barbosa and Villela, Daniel Antunes Maciel and Maciel-de-Freitas, Rafael	Using Wolbachia Releases to Estimate Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) Population Size and Survival.	No aporta información para desenlaces de seguridad
25	Dutra, Heverton Leandro Carneiro and Dos Santos, Lilha Maria Barbosa and Caragata, Eric Pearce and Silva, JÃ©ssica Barreto Lopes and Villela, Daniel Antunes Maciel and Maciel-de-Freitas, Rafael and Moreira, Luciano Andrade	From lab to field: the influence of urban landscapes on the invasive potential of Wolbachia in Brazilian Aedes aegypti mosquitoes.	No aporta información para desenlaces de seguridad
26	Hoffmann, A.A. and Ahmad, N.W. and Keong, W.M. and Ling, C.Y. and Ahmad, N.A. and Golding, N. and Tierney, N. and Jelip, J. and Putit, P.W. and Mokhtar, N. and Sandhu, S.S. and Ming, L.S. and Khairuddin, K. and Denim, K. and Rosli, N.M. and Shahar, H. and Omar, T. and Ghazali, M.K.R. and Zabari, N.Z.A.M. and Karim, M.A.A. and Saidin, M.I. and Nasir, M.N.M. and Aris, T. and Sinkins, S.P.	Operationalized releases of wAlbB Wolbachia in Aedes aegypti lead to sharp decreases in dengue incidence dependent on Wolbachia frequency	No aporta información para desenlaces de seguridad
27	Ferguson NM and Kien DT and Clapham H and Aguas R and Trung VT and Chau TN and Popovici J and Ryan PA and O'Neill SL and McGraw EA and Long VT and Dui le T and Nguyen HL and Chau NV and Wills B and Simmons CP rgu	Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of Aedes aegypti.	No aporta información para desenlaces de seguridad

Anexo 5 Evaluación riesgo de sesgo ROB2 (ECA)

Dominios/Juicio de Riesgo de sesgo	Indriani C, 023	Utarini, 2021	Tantowijoyo 2022
Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Sesgo debido a la falta de datos de resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo en la medición del resultado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo en la selección del resultado reportado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Riesgo de sesgo Global	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones

Fuente: Elaboración propia

Anexo 6. Lista de Verificación de Evaluación Crítica de JBI para Estudios Cuasi-Experimentales

Preguntas	Nazni WA, 2019[1]	Indriani C, 2020[2]	Pinto SB, 2021[3]	Velez ID, 2023[4]	Bansal S, 2024[5]	Lim JT, 2024[6]	Lozanos, 2022[7]	Martín-Park A, 2022[8]	Kittayapong P, 2019[9]
¿Está claro en el estudio cuál es la 'causa' y cuál es el 'efecto' (es decir, no hay confusión sobre qué variable ocurre primero)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Fueron los participantes incluidos en las comparaciones similares?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	No	Si	Si
¿Recibieron los participantes incluidos en las comparaciones tratamientos/cuidado similares, aparte de la exposición o intervención de interés?	No claro	No	No claro	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Hubo un grupo de control?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se realizaron múltiples mediciones del resultado tanto antes como después de la intervención/exposición?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El seguimiento fue completo y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en términos de su seguimiento?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No
¿Se midieron los resultados de los participantes incluidos en cualquier comparación de la misma manera?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se midieron los resultados de manera confiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

1. El estudio se centra en poblaciones de mosquitos Aedes aegypti en diferentes localidades con ocurrencia persistente de dengue durante los 4 años anteriores, pero se especifica en la similitud en otras características entre los lugares de intervención y control. Hubo un grupo de control compuesto por áreas no intervenidas. No se refiere que las áreas intervenidas y no intervenidas recibieran tratamientos adicionales distintos de la intervención con Wolbachia. El estudio incluye mediciones del resultado antes y después de la implementación de Wolbachia, lo que permite evaluar cambios a lo largo del tiempo y distinguir tendencias preexistentes de los efectos de la intervención. El artículo no detalla si hubo pérdidas de seguimiento ni si estas diferencias fueron adecuadamente analizadas.

2. El estudio aborda adecuadamente las cuestiones metodológicas clave para evaluar el impacto de la liberación de mosquitos Aedes aegypti infectados con Wolbachia en la reducción de la incidencia del dengue. Sin embargo, no se menciona si se llevaron a cabo acciones de control de vectores simultáneas durante el estudio.

3. El estudio identifica claramente la "causa" como la liberación de mosquitos infectados con Wolbachia y el "efecto" como la reducción en la incidencia de dengue y otras enfermedades transmitidas por Aedes. Se establece una relación temporal adecuada, ya que la intervención precede la medición de los resultados.
Los autores aseguran cierta comparabilidad entre las áreas intervenidas y no intervenidas con respecto a las tendencias históricas del dengue. Sin embargo, no se describe detalladamente si existen diferencias demográficas, ambientales o socioeconómicas significativas entre los grupos.
No hay evidencia de que las áreas intervenidas y no intervenidas recibieran tratamientos adicionales distintos de la intervención con Wolbachia. Esto sugiere que las diferencias observadas en los resultados probablemente se deban a la intervención. Sí, hubo un grupo de control compuesto por áreas no intervenidas. Esto refuerza la validez del estudio al proporcionar un punto de referencia para comparar los efectos de la intervención. ediciones múltiples antes y después de la intervención:
El estudio incluye mediciones del resultado antes y después de la implementación de Wolbachia, lo que permite evaluar cambios a lo largo del tiempo y distinguir tendencias preexistentes de los efectos de la intervención.
El artículo no detalla si hubo pérdidas de seguimiento ni si estas diferencias fueron adecuadamente analizadas.
Los resultados (incidencia de enfermedades transmitidas por Aedes) fueron medidos consistentemente en las áreas intervenidas y no intervenidas, utilizando sistemas de vigilancia epidemiológica bien establecidos. La medición de resultados parece confiable, ya que se basa en datos oficiales de vigilancia epidemiológica, aunque la precisión podría estar limitada por la calidad del reporte local y factores como el subdiagnóstico. El estudio utiliza análisis estadísticos robustos para evaluar la efectividad de la intervención. Sin embargo, como es un diseño cuasi-experimental, existe un riesgo residual de confusión debido a factores no controlados.

4. La selección de participantes fue adecuada para un estudio de intervención comunitaria, no excluyó subgrupos poblacionales, y abarcó toda la comunidad geográficamente definida. El estudio no utilizó un diseño de muestreo tradicional, sino que se centró en una intervención en toda la población específica
Limitaciones identificadas: La pandemia de COVID-19 y las restricciones asociadas interrumpieron tanto el seguimiento como el despliegue de wMel entre marzo de 2020 y marzo de 2021, lo que dio lugar a datos de seguimiento incompletos para la mayoría de las zonas de liberación, así como a retrasos en el despliegue de wMel en algunas zonas

5. Como fortalecimiento del control de vectores a largo plazo y a gran escala en ciudades tropicales, el estudio evaluó el potencial de la técnica de insectos incompatibles (IIT) junto con la técnica de insectos estériles (SIT) basado en Wolbachia, y se observó reducción en las poblaciones de hembras silvestres de Ae. aegypti.
Estudio sintético no aleatorio, con un pre y pos-control
Limitaciones identificadas: se excluyeron 20 sectores del análisis debido a la escases de datos previos a la intervención, por lo que los datos de Gravitrap se evaluaron en 97 sectores de los cuatro municipios.

6. Fortalezas: Uso de métodos estadísticos avanzados para equilibrar características observadas entre grupos (IPW).
Consistencia en la medición de desenlaces con herramientas diagnósticas confiables.
Limitaciones:
Seguimiento desigual: Falta de claridad sobre cómo se manejaron las diferencias en la intensidad del monitoreo entre grupos.
Confusión residual: Ajustes insuficientes para factores no medidos, como microclimas, variaciones contextuales o comportamiento de búsqueda de atención.
Impacto de la incidencia interanual: No se abordó cómo las variaciones epidémicas entre años pueden haber influido en los resultados.
Análisis de sensibilidad insuficiente: No se exploró cómo factores no observados podrían haber afectado las conclusiones.

7. Fortalezas del estudio:
Temporalidad clara: El diseño establece la secuencia de causa-efecto entre la intervención y el desenlace.
Medición uniforme: Los métodos de monitoreo fueron aplicados de manera consistente en todas las áreas.
Análisis estadístico avanzado: El modelo bayesiano jerárquico es robusto para manejar incertidumbre y variabilidad en los datos.
Limitaciones identificadas:
Confusión residual: Las diferencias en densidad poblacional, urbanismo y microclimas entre áreas tratadas y no tratadas no fueron completamente ajustadas.
Diferencias en seguimiento: No se describió cómo se manejaron las interrupciones por eventos climáticos y si afectaron más a las áreas tratadas o no tratadas.
Generalización limitada: Los resultados son específicos de Harris County, Texas, y podrían no ser aplicables a otros contextos geográficos o climáticos.
Falta de análisis de sensibilidad: No se realizaron pruebas para evaluar cómo las variables no medidas podrían haber influido en los resultados.

8. Fortalezas del estudio:Uso de un diseño cuasi-experimental riguroso con un grupo de control definido.
Implementación de mediciones sistemáticas y múltiples indicadores entomológicos para evaluar el impacto de la intervención.
Métodos estadísticos avanzados y adecuados para el análisis de los datos.
Limitaciones identificadas:

Similitud de los grupos: Diferencias iniciales en las características de las localidades tratadas y de control (tamaño de la población y área geográfica) que no se ajustaron completamente.
Invasión de Aedes albopictus: La aparición de esta especie en la localidad tratada introdujo confusión y pudo haber impactado los resultados finales.
Generalización limitada: Los resultados son específicos de las localidades estudiadas y podrían no ser aplicables a otras áreas con condiciones ecológicas o sociales diferente

9. Fortalezas del estudio:la intervención claramente antecediendo los desenlaces medidos.
Mediciones longitudinales: La recopilación de datos antes, durante y después de la intervención asegura una evaluación robusta de los cambios en el tiempo.
Estándares consistentes de medición: Los métodos de monitoreo se aplicaron de manera uniforme en todas las localidades.
Innovación metodológica: Combina técnicas novedosas como la liberación de machos estériles e infectados con Wolbachia.
Limitaciones identificadas:
Similitud limitada entre grupos:Las áreas tratadas y de control no fueron completamente comparables en términos de densidad poblacional y características ambientales, lo que introduce un sesgo potencial en las estimaciones de efecto.
Dispersión de mosquitos estériles:No se abordó suficientemente cómo la dispersión de mosquitos estériles fuera del área tratada pudo influir en los resultados observados en el grupo control.
Generalización limitada:
Los hallazgos son específicos a las condiciones semi-rurales de Tailandia y podrían no ser aplicables a entornos urbanos o con diferentes características ecológicas.
Impacto no evaluado de confusores ambientales: Factores como microclimas locales o variaciones en la cobertura de criaderos no fueron ajustados en el análisis.

Fuente: Elaboración propia

Anexo 7. Lista de verificación del JBI para la valoración crítica de estudios de cohortes

Pregunta	Ribeiro Dos Santos G, 2022
1. ¿Eran los dos grupos similares y procedían de la misma población?	Sí
2.¿Se midieron las exposiciones de forma similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	Sí
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Sí
4. ¿Se identificaron los factores confundentes?	Sí
5.¿Se indicaron las estrategias para tratar los factores confundentes?	Sí
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	Sí
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	Sí
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	Sí
9. ¿Se completó el seguimiento y, en caso negativo, se describieron y analizaron los motivos de la pérdida de seguimiento?	Poco claro
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	Poco claro
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí
Desarrolló un marco analítico flexible que midió con éxito, a una escala fina, el efecto de una intervención dirigida espacial y temporalmente sobre la transmisión de patógenos con dinámicas complejas. El modelo identificó la relación entre el nivel de introgresión y el efecto sobre la transmisión de la enfermedad. La geocodificación sistemática de los casos de dengue y chikungunya por parte del departamento de salud de la ciudad se detuvo en gran medida en 2020, por la pandemia de Covid-19 El seguimiento fue suspendido durante el año 2020. Pero se reporta el motivo de suspensión y la continuidad que se le da al seguimiento en 2021	

Fuente: Elaboración propia

Anexo 8. Lista de verificación para la valoración crítica de estudios de casos y controles - JBI

Pregunta	Velez ID, 2023
1. ¿Eran los grupos comparables aparte de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	Sí
2. ¿Se emparejaron adecuadamente los casos y los controles?	Sí
3. ¿Se utilizaron los mismos criterios para identificar los casos y los controle	Sí
4. ¿Se midió la exposición de forma estándar, válida y fiable?	Sí
5. ¿Se midió la exposición de la misma manera en los casos y en los controles?	Sí
6. ¿Se identificaron los factores confundentes?	Sí
7. ¿Se indicaron las estrategias para abordar los factores confundentes?	Sí
8. ¿Se evaluaron los resultados de forma estándar, válida y fiable para los casos y los controles?	Sí
9. ¿Fue el periodo de exposición de interés lo suficientemente extenso como para ser significativo?	Poco claro
10. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Sí
La selección de participantes fue adecuada para un estudio de intervención comunitaria, no excluyó subgrupos poblacionales, y abarcó toda la comunidad geográficamente definida. El estudio no utilizó un diseño de muestreo tradicional, sino que se centró en una intervención en toda la población específica3 áreas de intervención y 3 áreas de control Tras la finalización de la inscripción de los participantes en el estudio de casos y controles en diciembre de 2021, entre enero y abril de 2022 se liberaron mosquitos infectados con wMel en las tres zonas restantes que habían servido como zonas de control durante el estudio de casos y controles. 8/23 VCD y 338/687 test-negativos residentes en la intervención y 15/23 VCDs y 349/687 test-negativos en las áreas no tratadas): La incidencia de VCD fue menor en el área de intervención en comparación con el área no tratada, pero no fue estadísticamente significativa. (13/38 casos de dengue en intervención y 25/38 en áreas no tratadas): Se observó una reducción similar pero estadísticamente significativa para el criterio de valoración de cualquier dengue, incluidos tanto los VCD como los casos presuntos de dengue. Limitaciones identificadas: La pandemia de COVID-19 y las restricciones asociadas interrumpieron tanto el seguimiento como el despliegue de wMel entre marzo de 2020 y marzo de 2021, lo que dio lugar a datos de seguimiento incompletos para la mayoría de las zonas de liberación, así como a retrasos en el despliegue de wMel en algunas zonas	

Fuente: Elaboración propia

Anexo 9 Lista de Verificación de JBI para la apreciación critica de Estudios de Prevalencia

Pregunta	O'Neill SL. 2019	Ryan PA. 2020	Gesto JSM. 2021	Vélez ID. 2023b	Calle-Tobón A. 2024
1. ¿El marco muestral fue adecuada para abordar a la población objeto?	Si	Si[4]	Poco claro[5]	Sí[6]	Si[7]
2. ¿Se seleccionaron a los participantes de una forma apropiada?	Si[2]	Si[8]	Si[9]	Si[10]	Si
3. ¿El tamaño de la muestra fue adecuado?	No aplica[3]	No aplica[3]	No aplica[3]	No aplica[3]	No apiica[3]
4. ¿Se describieron en detalle a los sujetos de estudio y su entorno?	Si	Si	Si	Si	Poco claro
5. ¿Se condujo el análisis de datos con suficiente cobertura de la muestra identificada?	Si	Si	Si	Si	Si
6. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condición?	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se realizó la medición de la condición de forma estándar y confiable para todos los participantes?	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Hubo un análisis estadístico apropiado?	Si	Si	Si	Si	Si
9. ¿Fue adecuada la tasa de respuesta? De no ser así, ¿se gestionó la baja tasa de forma adecuada?	Si	Si	Si	Si	Poco claro[12]

1. El marco muestral fue adecuado, ya que seleccionaron áreas críticas para la intervención, respaldadas por datos históricos de dengue en Townsville
2. Los mosquitos seleccionados provinieron de áreas con alta incidencia de dengue, asegurando representatividad
3. El tamaño de muestra, entendido como un criterio basado en humanos, no es relevante en estos estudios donde los sujetos son mosquitos
4. Áreas seleccionadas basadas en la incidencia de dengue y densidad poblacional
5. No se especificó completamente el diseño muestral y su representatividad
6. Amplia cobertura de áreas urbanas en Bello, Medellín e Itagüí, con criterios claros de selección
7. Uso de ovitrampas distribuidas uniformemente, diseñadas para cubrir toda el área de estudio en Medellín
8. Se seleccionaron áreas críticas
9. Los mosquitos fueron seleccionados en áreas clave afectadas por arbovirosis
10. Selección en áreas críticas con alta incidencia de arbovirosis
11. Ovitrampas diseñadas para recolectar mosquitos de forma estratégica en Medellín
12. Aunque proporciona datos sobre el número total de muestras analizadas y su representatividad general, no menciona explícitamente si hubo problemas relacionados con la recolección incompleta de muestras (por ejemplo, ovitrampas no recolectadas o fallas en el análisis) ni estrategias para manejar estas situaciones.