

Serie Nota Técnica N° 01-SDETS/CETS-2025

Octubre 2025

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

Actualización de la Nota Técnica SDETS-CETS/INS N° 04-2024



Autores de la actualización (al 16 de octubre de 2025)

Autoras:

Ethel Nathaly Rodriguez López¹

Sandra Noemi Zeña Ñañez¹

Diana Fiorela Sánchez Velazco¹

Revisores

Lesly Karem Chávez Rimache¹

Sergio Goicochea Lugo¹

Autores de la versión inicial

Autora:

Andrea Mercedes Rivera Santillan¹

Revisores:

Sergio Goicochea Lugo¹

Karen Huamán Sánchez¹

¹Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud (INS).

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú.

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue (actualización). Elaborado por Ethel Nathaly Rodriguez López, Sandra Noemi Zeña Ñañez y Diana Fiorela Sánchez Velazco. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, octubre de 2025. Nota Técnica N° 01-SDETS/CETS-2025.

NOTA TÉCNICA N° 01-SDETS/CETS-2025: Eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue (actualización)

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

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

FECHA: 27 de octubre de 2025.

I. ANTECEDENTES

- El presente informe de actualización se efectúa a solicitud de la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA) del Ministerio de Salud mediante oficio N° D000978-2025-DIGESA-MINSA.
- El objetivo fue actualizar la nota técnica que sintetiza la evidencia científica disponible respecto a la eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue (NT N°04-2024 publicada por el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud).

II. INTRODUCCIÓN

Esta actualización del informe, correspondiente a octubre de 2025, toma como antecedente la versión de abril de 2024, Norma Técnica (TN) N°04-2024 (1), donde se formuló la PICO original.

En Perú, el dengue mantiene un comportamiento endémico. Durante el año 2023, los fenómenos climatológicos, ciclón Yaku y el “Niño Costero”, generaron aumento de la temperatura y lluvias, creando condiciones favorables para la reproducción del vector *Aedes aegypti* (2). De acuerdo con el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC), hasta la semana epidemiológica 40 de 2025 se han registrado 36 099 casos confirmados y probables de dengue (2,3). En relación con el cuadro clínico, se ha reportado que el 83.35 % de casos correspondió a dengue sin signos de alarma, mientras que 16.16 % presentó signos de alarma y 0.5 % fueron casos de dengue grave (2). Asimismo, la tasa de incidencia acumulada nacional alcanzó 106.14 casos por cada 100 mil habitantes,

superando este promedio en diez departamentos: San Martín, Loreto, Tumbes, Cajamarca, Amazonas, Madre de Dios, Ucayali y Junín (2).

Según la NTS N°198-MINSA/DIGESA-2023 "Norma Técnica de Salud para la vigilancia entomológica y control de *Aedes aegypti*, vector de Arbovirosis y la Vigilancia del Ingreso de *Aedes albopictus* en el territorio nacional" (4), las intervenciones disponibles para el control del vector del dengue son el control larvario, el uso de larvicidas y/o adulticidas, la inspección de viviendas, y la educación.

Wolbachia pipientis es una bacteria que se encuentra naturalmente en el 50% de las especies de insectos, incluidos algunos mosquitos, moscas de la fruta, polillas, libélulas y mariposas (5). Las cepas wMel y wAlbB reducen la capacidad del mosquito para transmitir dengue, zika y chikungunya, disminuyendo así su potencial vectorial. Actualmente, mediante ingeniería biológica, la microinyección de embriones o linajes germinales de mosquitos *Aedes aegypti* con la bacteria endosimbiótica *Wolbachia* representa una nueva estrategia de control.

En el 2023, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) se pronunció sobre el uso de *Wolbachia* en las Américas para el control de vectores responsables de enfermedades de interés en salud pública (6), señalando que promueven el uso de *Wolbachia* en las poblaciones de *Aedes aegypti*; no obstante, resaltan que se debe considerar varios desafíos en la implementación de esta tecnología a gran escala. Entre ellos se resalta: costos de producción e implementación, costos de infraestructura para producción en masa, localización de las plantas, aspectos climáticos, desarrollo de métodos rápidos y de bajo costo para la motorización, entre otros.

Dada la elevada incidencia de dengue pese a las medidas preventivas en zonas endémicas, resulta pertinente evaluar la eficacia/efectividad, seguridad y costo-efectividad del uso de los mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue más las medidas preventivas disponibles, en comparación con el uso de las medidas preventivas. El objetivo de esta revisión es examinar la evidencia científica disponible y aportar información que oriente la toma de decisiones en el ámbito de la salud pública.

III. ANÁLISIS

A. METODOLOGÍA

1. Pregunta PICO validada

Una vez recibida la solicitud, el equipo metodológico realizó una revisión de literatura para formular la pregunta en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: *outcomes* o desenlaces), la cual fue previamente aprobada en la NT N°04-2024. La pregunta clínica y en formato PICO fue la siguiente:

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

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Población general potencialmente en riesgo de infección por dengue.
Intervención	Mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> junto con las medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue.
Comparador	Medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue.
Desenlaces	<ol style="list-style-type: none">1) Eficacia / efectividad<ul style="list-style-type: none">- Infección por dengue (número casos de infección por dengue)- Hospitalizaciones por dengue- Mortalidad por dengue2) Seguridad<ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos de cualquier grado3) Costo-efectividad
Diseño de estudio	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios observacionales comparativos y estudios de costo-efectividad.

2. Estrategia de búsqueda

Para recopilar evidencia científica relevante sobre la eficacia/efectividad, seguridad y costo-efectividad de los mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue en adición a las medidas preventivas en la población de interés, se diseñaron y ejecutaron estrategias de búsqueda en cuatro bases de datos: Medline (a través de PubMed), *The*

Cochrane Library, LILACS y Epistemonikos. La fecha de la última búsqueda de este reporte fue el 7 de octubre de 2025. Las estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos se encuentran disponibles en el **Anexo 01**.

Para incrementar la sensibilidad de la búsqueda, se realizó una búsqueda manual de referencias bibliográficas de los estudios incluidos, una búsqueda en el portal Clinicaltrials.gov y una búsqueda en páginas web de instituciones relacionados al control del dengue:

- Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/mosquito-control/community/sit/Wolbachia.html>
- Organización Mundial de la Salud (OMS): <https://www.who.int/es>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS): <https://www.paho.org/es/documentos/uso-Wolbachia-americas-para-control-vectores-responsables-enfermedades-interes-salud>
- World Mosquito Program: <https://www.worldmosquitoprogram.org/es/nuestra-historia-0>

3. Criterios de elegibilidad

Para conocer la eficacia/efectividad y seguridad, se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA) y estudios observacionales comparativos con las siguientes características: a) población: población general potencialmente en riesgo de infección por dengue; b) intervención: mosquitos infectados con *Wolbachia* junto con las medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue; c) comparador: medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue; d) desenlaces: eficacia, seguridad.

Para conocer la costo-efectividad, se incluyeron estudios de costo-efectividad que abordaran la intervención de interés y que hayan sido realizados en países en vías de desarrollo.

Se realizaron restricciones por fecha de publicación del 1 enero del 2024 al 7 de octubre del 2025 en las bases de datos Medline (a través de PubMed) y Epistemonikos, con el fin de obtener literatura actualizada a la reportada en la NT N°04-2024. Asimismo, se adicionaron dos bases de datos a la búsqueda y no se realizaron restricciones por fecha de publicación para las nuevas bases de datos incorporadas en el presente informe: *The Cochrane Library* y LILACS. Se incluyeron las publicaciones en inglés o español. Se incluyeron las publicaciones en inglés, español o portugués. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes de caso, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales, los libros y los resúmenes de congresos.

4. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y supervisada por un revisor. Para ello, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Luego, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase inicial.

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA reportadas en el **Anexo 02**. Asimismo, la lista de los estudios excluidos y sus razones de exclusión se reportan en el **Anexo 03**.

La extracción de datos de los estudios fue realizada por un evaluador, y supervisada por un revisor.

5. Síntesis de evidencia

Se reportaron las frecuencias absolutas y relativas para desenlaces dicotómicos y medidas de tendencia central y dispersión para desenlaces numéricos, en el caso hubiera. En caso de que los estudios reportaran medidas de efecto e intervalos de confianza, también fueron reportados en el presente informe.

Se elaboró una tabla descriptiva de resumen de los principales hallazgos de los estudios incluidos que evaluarán la eficacia/efectividad y seguridad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia*. Los resultados de los estudios de costo efectividad fueron sintetizados de forma narrativa.

B. RESULTADOS

1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda para actualizar la nota técnica previa contempló los cinco estudios previamente incluidos en la N° 04-2024 (tres estudios sobre eficacia/efectividad y seguridad, y dos estudios sobre costo-efectividad) e identificó un total de 83 artículos a evaluar en las siguientes bases de datos: Medline (a través de PubMed), *The Cochrane Library*, LILACS y Epistemonikos. Luego de un proceso de eliminación de duplicados, se tamizaron 68 artículos por título y resumen, de los cuales seis artículos fueron revisados a texto completo. Se excluyó un artículo y se incluyeron los cinco artículos restantes. La búsqueda manual de referencias bibliográficas y la búsqueda en el portal *Clinicaltrials.gov* identificó 90 artículos. Sin embargo, ninguno de ellos fue incluido.

Finalmente, se incluyeron un total de 10 artículos científicos, cinco que provenían de la búsqueda actualizada en bases de datos, así como de registros y otras vías; y cinco que provenían de la versión previa de la Nota Técnica. De los 10 artículos incluidos, cinco proporcionaban información sobre la eficacia/efectividad y seguridad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia*; y cinco proporcionaban información sobre la costo-efectividad de esta intervención. El flujograma de selección de los estudios (Diagrama de Flujo PRISMA) y el motivo de exclusión de las citas no seleccionadas están disponibles en los **Anexos 02 y 03**.

2. Características de los estudios incluidos

A. Características de los estudios sobre la eficacia/efectividad y seguridad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia*.

ESTUDIO SECUNDARIO: RS

“*Wolbachia*-carrying *Aedes* mosquitoes for preventing dengue infection” (Fox, 2024) (7) – NUEVO

Fox et al. (7) publicaron una revisión sistemática de ensayos clínicos que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de las implementaciones de especies de *Aedes* portadoras de *Wolbachia* (específicamente cepas wMel-, wMelPop- y wAlbB- de *Wolbachia*) para prevenir la infección por el virus del dengue.

La RS considero elegibles a ECA, incluidos los ensayos controlados aleatorizados por conglomerados (ECAC) realizados en entornos endémicos o con propensión a epidemias de dengue publicados hasta el 24 de enero de 2024. En base a ello, los autores identificaron tres ensayos clínicos que cumplían con los criterios de selección: el estudio de Utarini et al. (2021) (8) fue incluido por contar con resultados, mientras que los de Collins et al. (2022) (9,10) y Ong et al. (2022) (11–13) fueron excluidos por encontrarse en curso.

Respecto al ECA publicado por Utarini (2021), el estudio fue incluido en la NT N° 04-2024 y sus características se detallan en la información sobre los estudios primarios incluidos en el presente informe.

ESTUDIO PRIMARIO: ECA

“Efficacy of *Wolbachia*-infected mosquito deployments for the control of dengue” (Utarini, 2021) (8)

Utarini et al. 2021 (8) reportaron los resultados de un ensayo aleatorizado por conglomerados que evaluó la eficacia de la distribución de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con la cepa wMel de *Wolbachia* para reducir la incidencia de dengue.

El ECA incluyó veinticuatro grupos geográficos a recibir despliegues de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa w Mel) como complemento de las

medidas locales de control de mosquitos (n=12 grupos); o a continuar con las medidas locales de control de mosquitos únicamente (n=12 grupos). Se liberaron huevos de mosquitos infectados con *Wolbachia* entre marzo y diciembre de 2017. Cada grupo recibió entre 9 y 14 rondas de liberaciones. El monitoreo de las cantidades de mosquitos infectados con *Wolbachia* (w Mel) se realizaron a través de una red de 348 trampas para mosquitos adultos BG-Sentinel.

Los participantes del estudio fueron personas con edades entre 3 y 45 años, con fiebre aguda indiferenciada, y que asistieron a 18 clínicas de atención primaria distribuidos en diferentes puntos del área de estudio.

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

Los desenlaces evaluados en el estudio y de interés para la PICO validada son:

- Incidencia de casos sintomáticos de dengue confirmados virológicamente de cualquier gravedad durante un periodo de seguimiento de 27 meses.
- Hospitalizados por dengue confirmado virológicamente durante un periodo de seguimiento 27 meses.
- Número de muertes durante un periodo de seguimiento de 21 días posterior al enrolamiento.
- Eventos adversos de cualquier grado potencialmente relacionado con la presencia de *Aedes* portadores de *Wolbachia* durante un periodo de seguimiento de 21 días posterior al enrolamiento.

ESTUDIO PRIMARIO: Emulación de ECA a partir de registros observacionales (target trial)

“Assessing *Wolbachia*-mediated sterility for dengue control: emulation of a cluster-randomized target trial in Singapore” (Lim, 2024) (14) – NUEVO

Lim et al. 2024 (14) reportaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados emulado a partir de datos observacionales con el objetivo de evaluar la eficacia de la liberación de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con wAlbB para el control del dengue.

La intervención consistió en liberaciones sostenidas de mosquitos adultos *Aedes aegypti* infectados con wAlbB dos veces por semana en áreas urbanas de viviendas públicas que se llevó a cabo entre enero del 2019 y junio del 2022. Teniendo en cuenta que se emularon grupos de intervención y control a partir de información de registros públicos, se consideró que el grupo intervención y control estarían expuestos a las medidas convencionales de control vectorial.

El brazo de intervención incluyó localidades donde el programa nacional NEA ejecutó el despliegue de mosquitos, mientras que el grupo control estuvo conformado por 12 municipios sin intervención, emparejados previamente con las zonas tratadas según la incidencia histórica de dengue, densidad poblacional y características urbanas. Se aplicó un emparejamiento estratégico basado en datos preintervención para emular la asignación balanceada por conglomerados.

La asignación de intervención tuvo una aleatorización restringida por la tasa de incidencia históricas. Los municipios son la unidad de aleatorización y los que fueron intervenidos en cuatro residencias colindantes de Singapur (Bukit Batok, Choa Chu Kang, Tampines y Yishun). Además, se aplicó ponderación por probabilidad inversa y ajuste por variables sociodemográficas, ambientales y antropogénicas seleccionadas algorítmicamente.

El estudio incluyó 76 265 personas que presentan enfermedad febril indiferenciada en cualquier clínica de medicina general, policlínica u hospital público/privado durante la duración del ensayo y tienen domicilios que se encuentran en las ubicaciones del ensayo entre la enero del 2019 y junio de 2022 (aproximadamente 41 meses). De las

76 265 personas, 26 071 correspondían al grupo intervención (expuestas a *Wolbachia*) y 50 194 al grupo control (no expuestas a *Wolbachia*).

Los casos de dengue para ambos diseños de estudio epidemiológico se definieron como pacientes con infección por dengue confirmada mediante un resultado positivo en la prueba ELISA NS1, RT-qPCR o IgM para DENV. Los controles son pacientes con resultados negativos en las pruebas de DENV RT-qPCR y ELISA NS1 e IgM. Finalmente, la fuente de información para identificar casos y controles fue el sistema nacional de vigilancia del Ministerio de Salud de Singapur, que recoge los resultados diagnósticos de todos los centros de atención médica y laboratorios participantes en el sistema nacional de notificación obligatoria de dengue.

El desenlace evaluado en el estudio y de interés para la PICO validada es:

- Incidencia de casos de dengue confirmados mediante un resultado positivo en la prueba ELISA NS1, RT-qPCR o IgM para DENV, en un seguimiento de 3, 6 y 12 meses.

ESTUDIO PRIMARIO: ECNA con estudio caso control incidente anidado

“Reduced dengue incidence following city-wide wMel *Wolbachia* mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis and a prospective case-control study” (Velez, 2023) (15)

Velez et al. (15) presentaron los resultados de dos diseños de estudio paralelos: un ECNA y un caso control incidente anidado al ECNA.

Estudio de diseño ensayo clínico no aleatorizado

El primer diseño de estudio epidemiológico consistió en un ensayo clínico no aleatorizado con el objetivo de comparar la incidencia de casos de dengue notificados en el sistema de vigilancia rutinaria de enfermedades de Colombia luego de la liberación mosquitos infectados con *Wolbachia* versus los resultados históricos antes de liberar los mosquitos, mediante un análisis de series de tiempo interrumpidas.

La intervención fue el despliegue a gran escala de mosquitos adultos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa wMel) en tres ciudades contiguas de Colombia (Bello, Medellín e Itagüí). El despliegue de mosquitos se llevó a cabo dichas ciudades entre octubre de 2016 y abril de 2022 (aproximadamente 66 meses).

La temporalidad fue de enero de 2008, de 2009 y de 2010 hasta junio de 2023 para las ciudades de Itagüí, Medellín y Bello, respectivamente. La temporalidad post-intervención fue del 2015 al 2023 para Bello, Medellín e Itagüí. El estado de exposición a wMel de cada comuna en cada mes se definió como sin tratamiento (antes de las liberaciones de w Mel), parcialmente tratado (liberaciones de wMel en curso o completadas, pero no estables a $\geq 60\%$ wMel) o totalmente tratado (liberaciones completadas y estables a $\geq 60\%$ w Mel). La "interrupción" en el análisis por series de tiempo se representó por el punto temporal en el que una comuna pasa a estar parcial o totalmente tratada.

La notificación de los casos de dengue en el sistema de vigilancia rutinaria de enfermedades se basa en un diagnóstico clínico de dengue, sin requerir necesariamente pruebas de laboratorio confirmatorias.

Estudio con diseño caso-control anidado en el ECNA

El segundo diseño de estudio epidemiológico se desarrolló de forma simultánea al primer diseño de estudio, fue de tipo casos y controles incidentes anidado al ECNA, y tuvo el objetivo de evaluar el efecto del despliegue de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* en la incidencia del dengue virológicamente confirmado.

La intervención los despliegues a gran escala de mosquitos adultos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa wMel) se llevó a cabo entre agosto del 2017 y diciembre del 2021. Además, el brazo de intervención y control estuvieron expuestos a las medidas convencionales de control vectorial en Colombia durante todo el estudio.

A diferencia del ensayo no aleatorizado en el que las comparaciones con contra registros históricos, el estudio de caso-control compara los resultados entre comunidades en las que se liberaron mosquitos con *Wolbachia* versus comunidades en las que no hubo liberación de mosquitos, evaluando los resultados de forma prospectiva, en el mismo periodo de tiempo.

Para asignar la intervención y control se tuvo en cuenta que las comunidades tengan similar incidencia agregada del dengue del 2013 al 2016, cantidad de población, grupo poblacional (menor de 15 años), área territorial y estatus socioeconómico. En base a ello, el grupo intervención fueron tres comunidades adyacentes en la ciudad de

Medellín, perteneciente al país de Colombia (Aranjuez A, Manrique A y Santa Cruz) con una población de 323 000 habitantes. Por otra parte, el grupo sin intervención fueron tres comunidades en la ciudad de Medellín (Aranjuez B, Manrique B y Popular) con población de 331 000 habitantes.

El estudio incluyó 710 personas de 3 años a más que vivieron en las comunidades durante 10 días antes de que presentaran fiebre (autoinformada o cuantificada como ≥ 38 °C). Los investigadores estimaron un tamaño muestral de 63 casos de dengue confirmados y al menos 252 controles con prueba negativa. Sin embargo, los autores no alcanzaron el tamaño muestral esperado en los 31 meses de seguimiento (mayo de 2019 y diciembre de 2021).

Los casos de dengue del estudio de casos y controles se definieron como pacientes con infección por dengue confirmada mediante un resultado positivo en la prueba ELISA NS1 o RT-qPCR para DENV. Los controles fueron pacientes con resultados negativos en las pruebas de DENV RT-qPCR, NS1 ELISA y DENV IgG e IgM ELISA. Finalmente, la fuente de información para determinar un caso o control fue Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia.

El desenlace evaluado en el estudio y de interés para la PICO validada es:

- Incidencia de casos de dengue confirmados mediante un resultado positivo en la prueba ELISA NS1 o RT-qPCR para DENV, en un seguimiento de 31 meses.

ESTUDIO PRIMARIO: ECNA

“Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study” (Pinto, 2021) (16)

Pinto et al. (16) realizaron un estudio cuasiexperimental cuyo objetivo fue evaluar el impacto del despliegue de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa w Mel) en la ciudad de Niterói, Brasil. Niterói es un municipio del estado de Río de Janeiro con 484,918 habitantes y 135 km², el cual fue dividido en cuatro zonas para la liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* (zonas 1 a 4). El estudio tuvo un diseño de comparación antes y después de tal forma que se compararon los resultados

en el periodo posterior, abarcando de 8 a 37 meses a la liberación de los mosquitos en cada una de las zonas versus un periodo histórico.

El desenlace evaluado en el estudio y de interés para la PICO validada es:

- Incidencia de casos notificados de dengue durante un periodo de seguimiento de 37 meses

B. Características de los estudios incluidos para el análisis de costo-efectividad

“Economic evaluation of *Wolbachia* deployment in Colombia: A modeling study” (Shepard, 2025) (17) - NUEVO

El estudio tuvo como propósito evaluar la costo-efectividad de la liberación de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con la cepa wMel de *Wolbachia* en Colombia, un país con elevada endemicidad de dengue. El objetivo principal fue estimar los costos, beneficios y razones de costo-efectividad incremental (RCEI) en comparación con las estrategias tradicionales de control vectorial implementadas por el sistema de salud.

El análisis utilizó información proveniente de fuentes nacionales oficiales, incluyendo el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), el Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) y la base “Suficiencia”, además de datos de costos del Seguro Obligatorio para Accidentes de Tránsito (SOAT) y de los servicios de salud públicos y privados.

El modelo se desarrolló desde dos perspectivas analíticas. Desde la perspectiva del sistema de salud, se consideraron los costos médicos directos evitados, como consultas, hospitalizaciones y tratamientos. Desde la perspectiva societal, se incorporaron los costos indirectos relacionados con la pérdida de productividad laboral y los gastos no médicos asociados al dengue.

“Simulation-based economic evaluation of the *Wolbachia* method in Brazil: a cost-effective strategy for dengue control” (Zimmermann, 2024) (18) - NUEVO

Este estudio evaluó la costo-efectividad de la liberación de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* en el contexto sanitario de Brasil. Para ello, se utilizó un modelo de simulación estocástica que comparó esta intervención con las estrategias

convencionales de control vectorial. El modelo integró información epidemiológica nacional, costos de atención médica y parámetros entomológicos obtenidos de estudios previos, asumiendo una efectividad promedio del 70 % en la reducción de casos sintomáticos de dengue, sostenida durante al menos 20 años bajo condiciones adecuadas de monitoreo.

La estimación de costos se realizó considerando cuatro fases: preparación, que incluyó infraestructura y capacitación; liberación; monitoreo inicial de uno a dos años; y monitoreo sostenido. Los valores se basaron en experiencias reales de implementación en Niterói y Río de Janeiro. El comparador fue la continuidad de las estrategias tradicionales de control vectorial, tales como fumigación y eliminación de criaderos. El análisis se desarrolló desde la perspectiva del sistema público de salud (SUS), que incluyó los costos médicos y programáticos, y desde una perspectiva social, que consideró las pérdidas de productividad laboral.

“Dengue control in the State of Goiás-Brazil using “wMel *Wolbachia*”: a cost-effectiveness study” (Barbosa, 2023) (19) - NUEVO

Evaluó la costo-efectividad de liberar mosquitos *Aedes aegypti* infectados con la cepa wMel de *Wolbachia* para el control del dengue en Brasil, un país con alta carga endémica y elevados costos sanitarios.

El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema público de salud e incluyó costos médicos directos, como consultas, hospitalizaciones y pruebas diagnósticas, así como costos programáticos, entre ellos insecticidas, brigadas y monitoreo. La efectividad del programa se basó en estudios previos desarrollados en Brasil e Indonesia, los cuales reportaron reducciones del 65 % al 77 % en la incidencia de dengue. Se asumió que este efecto se mantendría durante 13 años bajo vigilancia local.

El estudio dividió los costos del programa *Wolbachia* en cuatro fases: preparación, liberación, monitoreo a corto plazo y monitoreo a largo plazo, comparando la intervención con el control vectorial convencional.

“An economic evaluation of *Wolbachia* deployments for dengue control in Vietnam” (Turner, 2023) (20)

El estudio evaluó la costo-efectividad del uso de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con la cepa wMel de *Wolbachia* como estrategia de control del dengue en zonas urbanas de Vietnam con alta carga de enfermedad. Los autores asumieron una efectividad del 75 % en la reducción de casos sintomáticos de dengue y una duración mínima del efecto de veinte años. La intervención se modeló en diez entornos urbanos, conformados por cuatro ciudades metropolitanas y seis provincias, considerando su implementación de manera independiente en cada uno de ellos.

El costo del programa se estructuró en cuatro fases: preparación, liberación, monitoreo a corto plazo, que incluía la posibilidad de nuevas liberaciones, y monitoreo a largo plazo. El comparador utilizado fue la continuidad de las medidas convencionales de control del dengue, es decir, el *statu quo*.

El análisis económico se realizó desde tres perspectivas complementarias. Desde la perspectiva del proveedor de atención médica se incluyeron los costos médicos directos evitados y los ahorros en las actividades gubernamentales de control. Desde la perspectiva del sector salud se añadieron los costos evitados de prevención y vigilancia. Finalmente, desde la perspectiva social se consideraron los costos no médicos evitados, como transporte y tiempo perdido, además de las pérdidas de productividad prevenidas.

“Economic evaluation of *Wolbachia* deployment in Colombia” (Shepard, 2022)

El estudio titulado tuvo como objetivo analizar la costo-efectividad de la liberación de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* en el contexto colombiano. Para ello, se utilizaron datos nacionales de casos de dengue reportados por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) entre 2010 y 2019, complementados con información del Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), del Seguro Obligatorio para Accidentes de Tránsito (SOAT) y de la base gubernamental “Suficiencia”. Un panel de tres expertos participó en la interpretación de los datos epidemiológicos y en la validación de los supuestos del modelo.

El horizonte temporal del análisis fue de diez años. El costo de tratamiento por caso de dengue se estimó a partir de la integración de tres fuentes: las tarifas del SOAT, los registros de servicios prestados por RIPS y los costos individuales reportados en la base “Suficiencia”. Con base en estos insumos, se construyó un modelo económico



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



comparando la implementación de *Wolbachia* frente a las estrategias tradicionales de control vectorial empleadas por el sistema de salud colombiano.

Tabla 02. Características de la revisión sistemática incluida

Autor y año	Lugar/ región	N° de estudios/ diseño	N° de participantes de estudios de interés	Características de los estudios sumados a las (año): registro	N° de participantes de estudios de interés	Intervención	Comparador	Desenlaces de interés reportados	Financiamiento de la RS
Fox et al. 2024	Yogyakarta, Indonesia	1 ECA	ECA Utarini 2021: Población en lugares con liberación de <i>Wolbachia</i> : 2905. Población en lugares sin liberación de <i>Wolbachia</i> : 3401.	Utarini et al. (2021) CD015636 ECA por conglomerado Seguimiento: enero 2017 – enero 2020 (27 meses)	Niños y adultos con riesgo de infección por dengue	Liberación de mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> cepa <i>wMel</i>	Zonas o poblaciones sin liberación de mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> que continúan con las estrategias convencionales de control vectorial	Incidencia de dengue virológicamente confirmado (por RT-PCR o antígeno NS1) Hospitalización por dengue confirmado o sospechoso	Organización Mundial de la Salud (OMS)*

Abreviaturas: RS: Revisión Sistemática. ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado. OMS: Organización Mundial de la Salud.
 * Algunos autores (YS, IAR, GV) fueron contratados por la OMS para realizar una RS sobre mosquitos con *wMel-Wolbachia* como método de biocontrol del dengue.

Tabla 03. Características de los estudios primarios incluidos.

Título / registro	Autor (año)/ lugar	Diseño de estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces de interés reportados (seguimiento)	Eventos reportados		Financiamiento
							Grupo (N)	Eventos n (%)	
Efficacy of <i>Wolbachia</i> -infected mosquito deployments for the control of dengue NCT03055585	Utarini et al. (2021) Indonesia (Yogyakarta)	ECA por conglomerados	Personas de 3 a 45 años, con fiebre aguda indiferenciada, que asistieron a 18 clínicas de atención primaria distribuidos en diferentes puntos del área de estudio.	Implementación de liberaciones de mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i>	Ausencia de liberaciones de mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i>	<p>Incidencia de casos sintomáticos de dengue confirmados virológicamente (DCV) de cualquier gravedad (seguimiento 27 meses)</p> <p>Hospitalizaciones y mortalidad (seguimiento 21 días)</p>	Con <i>Wolbachia</i> (N= 12 grupos)	N=12 grupos	Tahija Foundation
Assessing <i>Wolbachia</i> -mediated sterility for dengue control: emulation of a cluster-randomized target trial in Singapore	Lim et al. (2024) Singapur	ECNA emulado Ejecutado entre enero del 2019 y junio del 2022		<p>Liberaciones escalonadas de mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con la cepa wMel de <i>Wolbachia</i> de mayo del 2020 a junio del 2022 +</p> <p>Medidas convencionales de control vectorial durante todo el estudio</p>	Medidas convencionales de control vectorial durante todo el estudio	<p>Incidencia de casos de dengue (3 meses)</p>	<p>Expuestos a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N= 7049)</p>	<p>956/7049 (13.6%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ministerio de Finanzas de Singapur Ministerio de Sostenibilidad y Medio Ambiente La agencia Nacional del Medio Ambiente Programa Nacional de Robótica
						<p>Incidencia de casos de dengue (6 meses)</p>	<p>Sin exposición a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N=69 216)</p>	<p>14 986/69 216 (4.1%)</p>	
<p>Expuestos a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con</p>	<p>767/5935 (12.9%)</p>								

							<p><i>Wolbachia</i> (N= 5935)</p> <p>Sin exposición a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N=69 216)</p> <p>14 986/69 216 (21.7%)</p>		
						<p>Incidencia de casos de dengue (12 meses)</p>	<p>Expuestos a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N= 7049)</p> <p>428/4068 (10.5%)</p>		
							<p>Sin exposición a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N=69 216)</p> <p>14 986/69 216 (21.7%)</p>		
<p>Reduced dengue incidence following city-wide wMel <i>Wolbachia</i> mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis</p>	<p>Velez et al. (2023) Colombia (Medellín)</p>	<p>Caso control incidente anidado a ECNA. Ejecutado entre</p>	<p>710 personas* de 3 años a más que vivieron durante 10 días en alguna de las seis comunas adyacentes de interés antes de</p>	<p>Liberaciones escalonadas de mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con la cepa wMel de <i>Wolbachia</i> del agosto del 2017 a mayo del 2019</p>	<p>Medidas convencionales de control vectorial durante todo el estudio</p>	<p>Incidencia de casos de dengue confirmado mediante prueba ELISA NS1 o RT-qPCR para DENV (31 meses)</p>	<p>Expuestos a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N= 346)</p> <p>8/346 (2.3%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bill & Melinda Gates Foundation (Grant OPP1159497 to SLO) 	

and a prospective case-control study NCT03631719		agosto del 2017 y diciembre del 2021	que presentaran fiebre (autoinformada o cuantificada como $\geq 38^\circ\text{C}$)	+ Medidas convencionales de control vectorial durante todo el estudio			Sin exposición a mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (N=364)	15/364 (4.1%)	<ul style="list-style-type: none"> The Wellcome Trust in partnership with the UK Department for International Development (Grant 102591/Z/13/A to SLO) The US Agency for International Development (Grant AID-OAA-A-16-00081 to SLO).
Effectiveness of <i>Wolbachia</i> -infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other <i>Aedes</i> -borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study / Registro Temporal Especial (RET), 0551716178/2017	Pinto et al. (2021) Brasil (Niteiro)	ECNA	Residentes de Niterói, Brasil — población urbana afectada por dengue, chikungunya y zika.	Liberación de <i>Aedes aegypti</i> infectados con la cepa wMel <i>Wolbachia</i> en algunas zonas urbanas seleccionadas de Niterói durante el periodo 2017–2019.	Zonas del municipio de Niterói sin liberaciones de mosquitos con <i>Wolbachia</i> , mantenían las medidas vectoriales tradicionales (control larvario, fumigación, etc.).			Incidencia notificada de dengue (casos reportados al sistema de vigilancia)***	Ministerio de Salud de Brasil, Fundación Bill y Melinda Gates a través de la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud
<p>Abreviaturas: ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado.</p> <p>*El grupo intervención fue conformado por las comunas (conglomerados): Aranjuez A, Manrique A y Santa Cruz con una población total de 323 000, mientras que el grupo control fue conformado por las comunas (conglomerados): Aranjuez B, Manrique B y Popular con una población total de 331 000.</p> <p>*** Se reporta narrativamente la incidencia notificada en el estudio cuasiexperimental en resultados</p>									

Tabla 04. Características de los estudios costo-efectividad.

Título	Autor (año)	País	Endemicidad	Estrategias comparadas	Tipo de análisis	Moneda y año	Efectividad	Modelo	Horizonte temporal/ descuento	Análisis de sensibilidad	Duración del efecto	Financiamiento
Economic evaluation of <i>Wolbachia</i> deployment in Colombia: A modeling study	Shepard (2025)	Colombia	Alta (no se reportan los criterios para definir "alta")	Liberación de <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia wMel</i> en comparación con el control convencional del vector (fumigación, eliminación de criaderos).	ACE	\$ (2022)	AVAD	Modelo dinámico	20 años, con 3 % de descuento anual para costos y beneficios.	Probabilístico y univariante	20 años	Fundación Bill & Melinda Gates, World Mosquito Program, y apoyo institucional de la Universidad de Brandeis (EE. UU.).
Simulation-based economic evaluation of the <i>Wolbachia</i> method in Brazil: a cost-effective strategy for dengue control	Zimmermann (2024)	Brasil	Alta (no se reportan los criterios para definir "alta")	Despliegue del método <i>Wolbachia</i> vs mantenimiento del control convencional del vector (<i>status quo</i>).	ACE	\$ (2022)	AVAD	Markov	20 años, con 5 % de descuento anual en costos y beneficios.	Probabilístico y univariante	20 años	Agencia Brasileña de Innovación (FINEP), Ministerio de Salud de Brasil y apoyo técnico del World Mosquito Program.
Dengue control in the state of goias-brazil using "wMel <i>Wolbachia</i> ": a cost-effectiveness study	Barboza (2023)	Brasil	Alta (no se reportan los criterios para definir "alta")	Implementación de <i>Wolbachia</i> (programa de liberación y monitoreo) en comparación con las estrategias convencionales de control químico y vigilancia entomológica.	ACE	\$ (2022)	AVAD	Modelo determinístico	13 años, con 3 % de descuento anual en costos y beneficios.	Univariante	20 años	Universidad Federal de Goiás, fondos locales de salud pública y apoyo del World Mosquito Program.



An economic evaluation of <i>Wolbachia</i> deployments for dengue control in Vietnam	Turner (2023)	Vietnam	Alta (no se reportan los criterios para definir "alta")	Implementación del método <i>Wolbachia</i> (liberación de <i>Aedes aegypti</i> infectados con la cepa wMel) en comparación con el statu quo (control vectorial convencional mediante fumigación y eliminación de criaderos).	ACE	\$ (2022)	AVAD	Modelo dinámico	20 años, con 3 % de descuento anual para costos y beneficios.	Probabilístico y univariante	20 años	Fundación Bill & Melinda Gates (World Mosquito Program) y Wellcome Trust.
Economic evaluation of <i>Wolbachia</i> deployment in Colombia	Shepard (2022)	Colombia	Alta (no se reportan los criterios para definir "alta")	Implementación de mosquitos <i>Aedes aegypti</i> infectados con <i>Wolbachia</i> (cepa wMel) en comparación con el control vectorial convencional.	ACE y ACB	\$ (2020)	AVAD	Modelo empírico de proyección económica	10 años, con descuento 3 % anual para costos y beneficios	Probabilístico y univariante	10 años	World Mosquito Program Monash University Clayton, Victoria, Australia.

ACB: Análisis costo-beneficio. **ACE:** Análisis costo-efectividad. **AVAD:** año de vida ajustado por discapacidad. **PIB:** Producto Bruto interno.

3. Principales hallazgos y limitaciones

A. Principales resultados sobre la eficacia/efectividad y seguridad en población de interés que habita en lugares endémicos de dengue

ESTUDIO PRIMARIO: “Efficacy of *Wolbachia*-infected mosquito deployments for the control of dengue” (Utarini, 2021) (8)

Los resultados reportados aquí provienen de lo descrito en la RS publicada por Fox et al. (7), el cual incluyó a este estudio primario.

El desenlace principal fue la incidencia de casos sintomáticos de dengue confirmados virológicamente (DCV) de cualquier gravedad. Los resultados mostraron que la incidencia de DCV fue significativamente menor en el grupo tratado con mosquitos infectados con *Wolbachia* (67 casos entre 2905 participantes; 2.3%) en comparación con el grupo no tratado (318 casos entre 3401 participantes; 9.4%) (OR: 0.23; IC 95%: 0.15 a 0.35; $p=0.004$), lo que corresponde a una eficacia protectora del 77.1% (IC 95%: 65.3% a 84.9%).

Asimismo, la intervención con *Wolbachia* mostró una eficacia protectora del 86.2% (IC 95%: 66.2 a 94.3) en la reducción de hospitalizaciones por DCV, con 13 casos (0.4%) en el grupo tratado frente a 102 casos (3.0%) en el grupo control. De manera concordante, la incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa también fue menor en los participantes que residían en los conglomerados que recibieron la intervención (81/2905; 2.8%) en comparación con los de los conglomerados control (214/3401; 6.3%), lo que refleja una reducción significativa en el riesgo general de hospitalización (OR: 0.43; IC 95%: 0.32 a 0.58). En cuanto al desenlace de mortalidad, no se reportaron muertes en ninguno de los grupos durante el periodo de seguimiento posterior a la aleatorización.

El ensayo clínico presentó limitaciones metodológicas: El estudio empleó una aleatorización restringida por variables, un método que garantiza una generación aleatoria reproducible y reduce el riesgo de desequilibrios o manipulación en la asignación, especialmente en contextos con un número limitado de conglomerados. Sin embargo, no se presentaron de manera detallada las características demográficas y basales de los participantes entre los grupos de intervención y control (por ejemplo,

edad, sexo, periodo de ingreso al estudio o número de casos de dengue virológicamente confirmados por conglomerado). Esta información es relevante para valorar posibles diferencias en el comportamiento de búsqueda de atención médica de los miembros de la comunidad, considerando que la intervención se realizó de forma abierta y sin control con placebo durante varios meses en 2017.

Aunque los autores reportaron un número similar de participantes elegibles en ambos brazos (3721 en el grupo tratado y 4423 en el no tratado), se excluyó del análisis una proporción importante de ellos: 816 del grupo tratado y 1022 del grupo no tratado. La principal razón fue la ausencia de resultados virológicos concluyentes (ni positivos ni negativos), observándose una diferencia significativa entre grupos (498 vs. 720, respectivamente; $p < 0.001$), sin que se describan las causas específicas de dicha discrepancia. Esto podría introducir un sesgo de selección si la exclusión se asoció a factores no aleatorios.

Además, las poblaciones de mosquitos infectados con *Wolbachia* no permanecieron completamente estáticas y se detectó contaminación en los límites de los conglomerados, lo que podría haber atenuado las estimaciones de eficacia. El estudio también se realizó en un entorno urbano específico de Yogyakarta, por lo que la generalización a otros contextos debe hacerse con cautela. Finalmente, la interrupción anticipada del reclutamiento por la pandemia de COVID-19 redujo el tamaño muestral previsto, aunque, según los autores, no comprometió la potencia estadística para detectar el efecto observado.

ESTUDIO PRIMARIO: “Assessing *Wolbachia*-mediated sterility for dengue control: emulation of a cluster-randomized target trial in Singapore” (Lim, 2024) (14)

Lim et al. 2024 (14) publicó un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados emulado a partir de datos observacionales con el objetivo de evaluar la eficacia de la liberación de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con wAlbB para el control del dengue a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

Los resultados a los 3 meses mostraron que la diferencia de incidencia de dengue fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con mosquitos infectados con

Wolbachia (13.6%) en comparación con el grupo no tratado (21.7%) (OR: 0.53, IC 95%: 0.31 a 0.75), lo que corresponde a una eficacia del 47%.

A los 6 meses, se observó que la diferencia de incidencia de dengue se mantuvo estadísticamente significativa en el grupo tratado con mosquitos infectados con *Wolbachia* (12.9%) en comparación con el grupo no tratado (21.7%) (OR: 0.56, IC 95%: 0.33 a 0.76), lo que corresponde a una eficacia del 44%.

A los 12 meses, la diferencia de incidencia de dengue se mantuvo estadísticamente significativa en el grupo tratado con mosquitos infectados con *Wolbachia* (10.5%) en comparación con el grupo no tratado (21.7%) (OR: 0.39, IC 95%: 0.22 a 0.62), lo que corresponde a una eficacia del 61%.

En cuanto a las limitaciones, dado que el estudio es una emulación de un ensayo clínico utilizando estrategias estadísticas de control de confusores, persiste la posibilidad de que confusores no medidos o no ajustados en las estrategias estadísticas, estén presentes y puedan influir en el resultado (p. ej., diferencias no capturadas en comportamiento humano o inmunidad de la población). Por otro lado, el estudio documentó la exclusión de aproximadamente 43% de los datos (57 556 individuos por criterios de calidad/exposición) y una vez definidas las cohortes, no se reportan pérdidas de seguimiento posteriores, ya que los datos provinieron de vigilancia pasiva de casos de dengue (todos los casos detectados en el periodo se incluyeron si cumplían criterios). Sin embargo, la exclusión inicial podría sesgar los resultados si los excluidos tenían diferente probabilidad de dengue.

ESTUDIO PRIMARIO: “Reduced dengue incidence following city-wide wMel *Wolbachia* mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis and a prospective case-control study” (Velez, 2023) (15)

Estudio de diseño ensayo clínico no aleatorizado

Los resultados del estudio de series de tiempo interrumpido, después de ajustar las tendencias estacionales, mostraron que al comparar el periodo después de que se realizara el despliegue de mosquitos infectados con *Wolbachia* con exposición clasificada como “totalmente tratada (liberaciones de mosquitos infectados con *Wolbachia* completadas y estables a $\geq 60\%$ w Mel)” en comparación con el periodo previo a la intervención, la eficacia en la reducción de los casos notificados de dengue

fue de 95.3% (IC 95%: 94% a 96.3%), 94.9% (IC 93.1% a 96.2%), y 96.8% (94.7% a 98%) en las ciudades de Bello, Medellín, e Itagüí, respectivamente. En contraste, cuando la exposición fue clasificada como “parcialmente tratada (liberaciones de wMel en curso o completadas, pero no estables a $\geq 60\%$ wMel)”, la eficacia fue de 85.3% (77.3% a 90.5%), 84.8% (81.1% a 87.7%), y 93.0% (89.1% a 95.5%) en dichas ciudades, respectivamente.

Estudio con diseño caso-control anidado en el ECNA

Velez et al. (15) publicó un caso-control incidentes, anidado a un ensayo clínico no aleatorizado por conglomerados en el que se efectuó como intervención los despliegues a gran escala de mosquitos adultos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* en un seguimiento por 31 meses. Los autores describieron que la incidencia de dengue no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los barrios tratados con mosquitos infectados con *Wolbachia* (2.3%) versus aquellos que no fueron tratados con esta intervención (4.1%) (OR: 0.55, IC 95%: 0.25 a 1.17). Además, mencionan que estos resultados podrían explicarse debido a que no alcanzaron el tamaño de muestra objetivo de 63 casos de dengue confirmados virológicamente entre mayo de 2019 y diciembre de 2021, lo cual es consistente con la baja incidencia de dengue en todo el Valle de Aburrá, región en la que se desarrolló el estudio.

Entre las limitaciones de ambos estudios se debe tener en cuenta lo siguiente: Al enmarcarse en un diseño no aleatorizado, persiste la posibilidad de confusores residuales. Respecto a que no alcanzó el tamaño muestral planeado (63 casos; 252 controles), esto aumenta fuertemente el riesgo de error tipo II y poder detectar efectos pequeños o moderados. Asimismo, no se documentó un ajuste formal por la agrupación de participantes en zonas tratadas y no tratadas. Esto podría haber conllevado a una subestimación de la varianza y una sobreestimación de la magnitud del efecto. Si bien se aplicó un factor de inflación (1.5) para compensar parcialmente el efecto del agrupamiento, dicho procedimiento no sustituye un modelado estadístico explícito del *clustering*, lo que representa una fuente potencial de sesgo analítico, incluido en otros riesgos de sesgo.

En cuanto a la fuente de información para el estudio de diseño ensayo clínico no aleatorizado, estos datos fueron obtenidos de registros de datos procedentes de la vigilancia rutinaria en Colombia, que tal como señalan los autores, se basa en un diagnóstico clínico de dengue, sin requerir pruebas de laboratorio confirmatorias como

la detección del antígeno NS1 o pruebas de ácido nucleico para ARN viral. Esto significa que un subconjunto de casos notificados serán enfermedades febriles de otra etiología, y estos casos de dengue "falsos positivos" seguirán notificándose incluso en ausencia de una verdadera transmisión local. Asimismo, la notificación de casos no distingue de manera confiable entre casos autóctonos de dengue y casos "importados" con un historial de viaje reciente fuera de la ciudad de residencia, por lo que una mayor actividad de dengue en otras partes de Colombia podría conducir a un aumento en los casos residentes en Aburrá.

ESTUDIO PRIMARIO: “Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other Aedes-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study” (Pinto, 2021) (16)

Pinto et al. (16) realizaron un estudio cuasiexperimental cuyo objetivo fue evaluar el impacto del despliegue de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* (cepa w Mel) en la ciudad de Niterói, Brasil.

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

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

dengue fue 69.4 % menor (IC 95%: 54.4% a 79.4%) en el periodo después de la intervención versus antes de la misma.

En cuanto a las limitaciones del estudio se debe tener en cuenta lo siguiente: los lugares donde se desplegaron mosquitos con *Wolbachia* no fueron asignados al azar, por lo que la estimación del efecto de la intervención podría estar afectada por factores de confusión relacionados con diferencias entre las áreas de liberación y la zona de control. Además, los datos provenientes de la vigilancia rutinaria de enfermedades presentan limitaciones tanto en especificidad, ya que no todos los casos notificados corresponden a verdaderos casos de dengue, chikungunya o zika, como en sensibilidad, debido a que no todos los casos reales son notificados.

Para mitigar estas limitaciones, se incluyó una serie temporal histórica de la incidencia de dengue de los diez años previos a la intervención en cada área de liberación, con el fin de disponer de un control comparable para cada zona. Sin embargo, al tratarse de un diseño cuasiexperimental sin control concurrente aleatorizado, persiste la posibilidad de confusión temporal pese a los ajustes por estacionalidad y población. Asimismo, la confirmación diagnóstica individual de dengue fue limitada en los registros de vigilancia, lo que podría haber generado una clasificación errónea no diferencial del desenlace

B. Resultados sobre la costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control de dengue:

“Economic evaluation of *Wolbachia* deployment in Colombia: A modeling study” (Shepard, 2025)

Los resultados del análisis económico proyectaron que la implementación de la estrategia *Wolbachia* podría prevenir aproximadamente 1.3 millones de casos de dengue, más de 6 000 hospitalizaciones y alrededor de 400 muertes en un periodo de veinte años. Desde la perspectiva del sistema de salud, la intervención generó un costo incremental negativo de -1 225 dólares por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado, lo que representa un ahorro neto frente a las estrategias convencionales de control vectorial. Desde la perspectiva social, la estrategia fue dominante, con una razón beneficio-costos de 5.6 a nivel nacional, lo que indica un retorno económico positivo para la sociedad. Los análisis de sensibilidad confirmaron

la robustez de los resultados, manteniendo la condición de costo-efectividad incluso en escenarios menos favorables, como una eficacia reducida al 50% o variaciones en los costos de implementación. Entre las principales limitaciones, los autores destacaron las inconsistencias entre las fuentes de datos, las cuales podrían reflejar subregistros o discrepancias en los tarifarios, así como la ausencia de un umbral explícito de costo-efectividad para el contexto colombiano, lo que dificulta la comparación con otros entornos epidemiológicos y económicos.

En conclusión, los hallazgos del estudio indicaron que la implementación nacional de la estrategia *Wolbachia* sería costo-efectiva y generaría ahorros a largo plazo, especialmente en regiones con alta incidencia de dengue y capacidad técnica suficiente para sostener programas integrados de control vectorial.

“Simulation-based economic evaluation of the *Wolbachia* method in Brazil: a cost-effective strategy for dengue control” (Zimmermann, 2024)

Los resultados de la evaluación económica indicaron que la liberación de mosquitos *Aedes aegypti* infectados con *Wolbachia* podría prevenir entre 5.5 y 6 millones de casos de dengue en un periodo de veinte años, además de evitar aproximadamente 11 000 hospitalizaciones y 800 muertes. El costo incremental por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado fue de 1 190 dólares, valor sustancialmente inferior al umbral de costo-efectividad establecido para Brasil, estimado en aproximadamente 9 000 dólares por AVAD, lo que clasifica a la intervención como altamente costo-efectiva. Desde la perspectiva social, la estrategia se consideró dominante, ya que generó un ahorro neto en comparación con las medidas convencionales de control vectorial.

Los análisis de sensibilidad demostraron la robustez de los resultados, manteniendo la condición de alta costo-efectividad incluso bajo escenarios menos favorables, con una eficacia reducida al 50% o una duración del efecto de diez años. En estos escenarios, el costo por AVAD evitado se mantuvo entre 2 000 y 3 500 dólares. Las principales limitaciones señaladas incluyeron la dependencia del modelo respecto a supuestos sobre la transmisión viral y la dinámica poblacional del mosquito, así como la variabilidad regional en la eficacia observada. También se destacó que los estudios de referencia se realizaron en entornos urbanos con alta participación comunitaria, lo que podría limitar la extrapolación de los resultados a otras regiones del país. Además,

no se consideraron los efectos indirectos de largo plazo, como el impacto potencial sobre otras arbovirosis o los cambios derivados de variaciones climáticas. En conclusión, la estrategia se identificó como una alternativa costo-efectiva para reducir la carga del dengue en Brasil, aunque su sostenibilidad depende del mantenimiento de coberturas adecuadas, monitoreo continuo y respaldo institucional.

“An economic evaluation of *Wolbachia* deployments for dengue control in Vietnam” (Turner, 2023)

Los resultados de la evaluación económica se compararon con un umbral de costo-efectividad equivalente a la mitad del producto bruto interno per cápita de Vietnam, estimado en menos de 1 760 dólares por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado. En promedio, la relación incremental de costo-efectividad (ICER) fue de 1 118 dólares por AVAD evitado, con un rango de variación entre 711 y 2 088 dólares según la localidad analizada. Por perspectiva, los valores obtenidos fueron de 708 dólares por AVAD evitado desde la perspectiva del proveedor de atención médica, 420 dólares desde la perspectiva del sector salud y 776 dólares desde la perspectiva social, lo que sugiere un ahorro neto para la sociedad.

Los autores señalaron que la validez de estos resultados depende de mantener una eficacia estable durante un periodo de veinte años. Entre las principales limitaciones identificadas se destacó la incertidumbre en las estimaciones de la carga basal de dengue, que podría haber sobrestimado los beneficios del programa. También se reconocieron factores que podrían afectar la efectividad a largo plazo, como la reinvasión de mosquitos no infectados, la evolución viral, la influencia de la temperatura sobre la transmisión de *Wolbachia*, la variabilidad ambiental que podría generar zonas con baja frecuencia de infección y la posible aparición de cepas más virulentas del virus.

En síntesis, la estrategia basada en la liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* se consideró costo-efectiva y potencialmente costo-ahorradora en contextos urbanos de Vietnam con alta carga de dengue. No obstante, los autores recomendaron interpretar los resultados con cautela, dado que corresponden a un contexto epidemiológico y económico específico, y sugirieron realizar estudios locales que validen la sostenibilidad y efectividad de la intervención antes de su implementación a mayor escala.

“Dengue control in the State of Goiás-Brazil using “wMel *Wolbachia*”: a cost-effectiveness study” (Barbosa, 2023)

Los resultados del análisis económico mostraron que, con una reducción estimada del 70% de los casos de dengue y una duración del efecto de veinte años, la intervención alcanzó un costo incremental de 1 250 dólares por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado, valor considerablemente inferior al umbral de costo-efectividad establecido para Brasil, equivalente a 9 000 dólares por AVAD. Por lo tanto, la estrategia se consideró costo-efectiva por los autores.

Incluso en escenarios menos favorables, con una eficacia del 50 % o una duración del efecto de diez años, los valores se mantuvieron dentro de rangos aceptables, entre 2 000 y 3 500 dólares por AVAD evitado. El impacto económico del programa dependió de factores contextuales, como la densidad poblacional, la carga de enfermedad y la capacidad logística local. Los autores señalaron que el estudio no incluyó beneficios indirectos, como la posible reducción de otras arbovirosis (zika o chikungunya), ni consideró fluctuaciones de precios, además de utilizar datos extrapolados de otras regiones. En conclusión, la estrategia *Wolbachia* se identificó como una intervención sostenible y costo-efectiva para el control del dengue en contextos endémicos. No obstante, se destacó que su éxito depende de la aceptación comunitaria, la infraestructura técnica disponible y el monitoreo continuo. Asimismo, se recomendó validar los resultados mediante evaluaciones empíricas antes de su implementación a mayor escala.

“Economic evaluation of *Wolbachia* deployment in Colombia” (Shepard, 2022)

El análisis económico reportó una razón incremental de costo-efectividad (ICER) de – 1 225 dólares por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado, lo que indica un ahorro neto asociado a la intervención, resultado de los costos evitados en atención médica y control vectorial. De acuerdo con las estimaciones, la implementación de *Wolbachia* generaría un retorno social de 5.61 dólares por cada dólar invertido, equivalente a una razón beneficio-costos de 5.61, lo que sugiere un impacto económico positivo y sostenido.

Entre las principales limitaciones, se identificaron discrepancias entre las bases de datos utilizadas, reflejadas en diferencias significativas en el número de casos de dengue reportados por RIPS y “Suficiencia”, lo que sugiere subregistro y falta de uniformidad en los registros. También se observaron inconsistencias entre los tarifarios empleados, ya que los costos unitarios estimados a partir del SOAT no coincidían con las proyecciones macroeconómicas, generando incertidumbre respecto al costo real del tratamiento. Asimismo, el estudio no definió explícitamente la perspectiva adoptada (sistema de salud o societal) ni el umbral de costo-efectividad utilizado para clasificar la intervención, lo que limita la interpretación comparativa de los resultados.

Finalmente, los autores señalaron que la estrategia *Wolbachia* implica un desembolso fiscal inicial elevado, concentrado principalmente en las fases de preparación y despliegue, mientras que los beneficios económicos y sanitarios se acumulan progresivamente a lo largo del tiempo. En conjunto, los hallazgos del estudio sugieren que la intervención podría generar ahorro neto y beneficios sociales sostenibles, aunque subrayan la necesidad de fortalecer la calidad y consistencia de los registros epidemiológicos y económicos para futuras evaluaciones de costo-efectividad en el país.

Tabla 05. Resumen descriptivo de los principales hallazgos sobre la eficacia/efectividad y seguridad reportados en los estudios primarios incluidos

Desenlaces		Tiempo de seguimiento	Estudios primarios			
			ECA Utarini 2021*	Emulación de ECA a partir de registros observacionales Liam 2024	ECNA con estudio caso control anidado Velez 2023	ECNA Pinto 2021
Eficacia / efectividad	Infección por dengue	3 meses	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	El grupo tratado con mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> (13.6%) en comparación con el grupo no tratado (21.7%), mostró una reducción de infección estadísticamente significativa (OR: 0.53, IC 95%: 0.31 a 0.75), lo que corresponde a una eficacia del 47%.	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento
		6 meses	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	El grupo tratado con mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> (12.9%) en comparación con el grupo no tratado (21.7%) mostró una reducción de infección	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento

			estadísticamente significativa (OR: 0.56, IC 95% 0.33 a 0.76), lo que corresponde a una eficacia del 44%.		
	12 meses	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	El grupo tratado con mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> (10.5%) en comparación con el grupo no tratado (21.7%) mostró una reducción de infección estadísticamente significativa (OR: 0.39, IC 95%: 0.22 a 0.62), lo que corresponde a una eficacia del 61%.	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento
	27 meses	La intervención con <i>Wolbachia</i> mostró una eficacia protectora del 77.1% (IC 95%: 65.3 a 84.9), mostró una reducción de infección estadísticamente significativa frente al grupo sin intervención (OR: 0.23; IC 95%: 0.15 a 0.35; P = 0.004).	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento
	31 meses	No reporta resultados a este	No reporta resultados a este	La intervención con mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> no mostro una reducción	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento

			tiempo de seguimiento	tiempo de seguimiento	estadísticamente significativa en la frecuencia de infección por dengue en comparación al grupo control (frecuencia de infección en la intervención: 2.3% (8/346), frecuencia de infección en el control: 4.1% (15/364); OR: 0.55, IC 95%: 0.25 a 1.17)	
		37 meses	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	La intervención con mosquitos infectados con <i>Wolbachia</i> redujo la incidencia de dengue. En comparación con las áreas control, la frecuencia de infección fue 69.4% menor en las áreas que recibieron la intervención (IC 95%: 54.4% a 79.4%).
	Hospitalizaciones por dengue virológicamente confirmado (DVC)	21 días	La intervención con <i>Wolbachia</i> mostró una eficacia protectora del 86.2% (IC 95%: 66.2% a 94.3%) en la reducción de hospitalizaciones por dengue virológicamente confirmado, con 13 casos (0.4%) en el grupo tratado frente a 102 casos (3.0%) en el grupo sin intervención.	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento

	Hospitalizaciones por cualquier causa	21 días	Hubo menos hospitalizaciones en los participantes que residían en los conglomerados con intervención (81/2 905; 2.8%) en comparación con los de los conglomerados control (214/3 401; 6.3%), reduciendo el riesgo de hospitalización (IC 95%: 0.32 a 0.58).	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento
	Mortalidad	21 días	Ningún participante falleció en el grupo intervención ni control	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento
Seguridad	Eventos adversos de cualquier grado	21 días	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento	No reporta resultados a este tiempo de seguimiento
Abreviaturas: CC: Caso – control *Incluido en la RS de Fox et al. Se reporta en esta tabla los resultados descritos en la RS.						

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* junto con las medidas preventivas actualmente disponibles (control larvario, uso de larvicidas y/o adulticidas, inspección de viviendas, educación) para el control del dengue en la población general potencialmente en riesgo de infección por dengue.
- Sobre la eficacia, los estudios evaluados que abordan la intervención de interés de forma controlada incluyen a un ensayo aleatorizado, y tres estudios no aleatorizados (uno de los cuales contó con un estudio caso-control anidado y otro fue un ensayo emulado a partir de datos observacionales). Los estudios presentaron limitaciones respecto a sesgos de selección, diseño de estudio, y/o tamaño de muestra. La mayoría de los estudios reportó que la incidencia de casos de dengue se redujo en el grupo en el que se utilizaron mosquitos infectados con *Wolbachia*. Sin embargo, la incidencia de reducción varió entre los estudios y no todos los casos fueron confirmados virológicamente. En adición, un estudio reportó que la frecuencia de hospitalizaciones se redujo en el grupo intervenido con mosquitos infectados con *Wolbachia* y un estudio reportó que no se han registrado casos de mortalidad en el grupo de intervención ni de control.
- Sobre la seguridad, los estudios no evaluaron desenlaces relacionados a eventos adversos asociados a la intervención.
- Sobre la costo-efectividad, si bien los estudios de análisis de costo-efectividad identificados señalan que el uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del vector del dengue sería costo-efectivo, se debe tener en cuenta que el análisis de costos depende de contextos específicos.
- La posición de instituciones internacionales como la OPS/OMS promueven el uso de esta intervención; no obstante, resaltan que se debe considerar varios desafíos en la implementación de esta tecnología a gran escala. Entre ellos se resalta: costos de producción e implementación, costos de infraestructura para producción en masa, localización de las plantas, aspectos climáticos, desarrollo de métodos rápidos y de bajo costo para la motorización, entre otros.

- En términos generales, la evidencia disponible del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* reporta reducciones en la frecuencia de infección de dengue. En adición, la información para el desenlace de hospitalización sugiere la reducción de casos de hospitalización por dengue. Los estudios no evaluaron desenlaces relacionados a seguridad. Asimismo, los estudios incluidos destacan la importancia de considerar factores contextuales y comunitarios (participación comunitaria) en su ejecución, así como la evaluación de los costos y procesos necesarios para su implantación.

V. REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud (INS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CDC). Eficacia, seguridad y costo-efectividad del uso de mosquitos infectados con *Wolbachia* para el control del dengue. Instituto Nacional de Salud: INS; 2024 abr. (Nota Técnica N° 04-2024).
2. Ministerio de Salud (MINSA), Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). CDC Perú emite alerta epidemiológica por riesgo de presentación de brotes de gran magnitud de dengue en regiones del país por fenómeno del Niño Costero. [Internet]. 2023 [citado el 23 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/prensa/cdc-peru-emite-alerta-epidemiologica-por-riesgo-de-presentacion-de-brotes-de-gran-magnitud-de-dengue-en-regiones-del-pais-por-fenomeno-del-nino-costero/>
3. Ministerio de Salud (MINSA), Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Sala Situacional de Enfermedades Metaxénicas [Internet]. 2025 [citado el 23 de octubre de 2025]. Disponible en: https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_metaxenica/
4. Ministerio de Salud (MINSA), Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA). Norma Técnica de Salud para la Vigilancia Entomológica y Control de *Aedes aegypti*, vector de arbovirosis, y la vigilancia del ingreso de *Aedes albopictus* en el territorio nacional [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2023 feb [citado el 23 de octubre de 2025]. (Resolución Ministerial N° 228-2023/MINSA; Norma Técnica de Salud N° 198-MINSA/DIGESA-2023). Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3957960-228-2023-minsa>

5. Minwuyelet A, Petronio GP, Yewhalaw D, Sciarretta A, Magnifico I, Nicolosi D, et al. Symbiotic *Wolbachia* in mosquitoes and its role in reducing the transmission of mosquito-borne diseases: updates and prospects. *Front Microbiol* [Internet]. el 13 de octubre de 2023 [citado el 23 de octubre de 2025];14:1267832. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1267832/full>
6. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Uso de *Wolbachia* en las Américas, para el control de vectores responsables de enfermedades de interés en salud pública: Análisis de información y posición de la OPS. [Internet]. Washington (DC): OPS/OMS; 2023 ago. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2023-08/2023-cde-uso-wolbachia-americas-vectores.pdf>
7. Fox T, Sguassero Y, Chaplin M, Rose W, Doum D, Arevalo-Rodriguez I, et al. *Wolbachia* - carrying *Aedes* mosquitoes for preventing dengue infection. *Cochrane Infectious Diseases Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 3 de marzo de 2023 [citado el 16 de octubre de 2025];2023(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015636>
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* [Internet]. el 10 de junio de 2021 [citado el 16 de octubre de 2025];384(23):2177–86. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2030243>
9. Collins MH, Potter GE, Hitchings MDT, Butler E, Wiles M, Kennedy JK, et al. EVITA Dengue: a cluster-randomized controlled trial to Evaluate the efficacy of *Wolbachia*-Infected *Aedes aegypti* mosquitoes in reducing the incidence of Arboviral infection in Brazil. *Trials*. diciembre de 2022;23(1):185.
10. A Cluster-Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of *Wolbachia*-Infected *Aedes Aegypti* Mosquitoes in Reducing the Incidence of Arboviral Infection in Brazil [Internet]. 2020 [citado el 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04514107>
11. Ong J, Ho SH, Soh SXH, Wong Y, Ng Y, Vasquez K, et al. Assessing the efficacy of male *Wolbachia*-infected mosquito deployments to reduce dengue incidence in Singapore: study protocol for a cluster-randomized controlled trial. *Trials*. el 17 de diciembre de 2022;23(1):1023.
12. Liew C, Soh LT, Chen I, Ng LC. Public sentiments towards the use of *Wolbachia*-*Aedes* technology in Singapore. *BMC Public Health*. diciembre de 2021;21(1):1417.

13. Assessing the Efficacy of Male *Wolbachia*-infected Mosquito Deployments to Reduce Dengue Incidence in Singapore: a Cluster Randomized Controlled Trial [Internet]. 2022 [citado el 28 de julio de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505682>
14. 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.* el 19 de octubre de 2024;31(7):taae103.
15. 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. Viennet E, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. el 30 de noviembre de 2023 [citado el 16 de octubre de 2025];17(11):e0011713. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0011713>
16. 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. Donald C, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. el 12 de julio de 2021 [citado el 16 de octubre de 2025];15(7):e0009556. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009556>
17. Shepard DS, Lee SR, Halasa-Rappel YA, Rincon Perez CW, Harker Roa A. Economic evaluation of *Wolbachia* deployment in Colombia: A modeling study. Rasool B, editor. *PLOS One.* el 30 de abril de 2025;20(4):e0307045.
18. Zimmermann IR, Alves Fernandes RR, Santos Da Costa MG, Pinto M, Peixoto HM. Simulation-based economic evaluation of the *Wolbachia* method in Brazil: a cost-effective strategy for dengue control. *Lancet Reg Health - Am.* julio de 2024;35:100783.
19. Barbosa ADM, Veronezi RJB. Dengue control in the state of goias-brazil using “wMel *wolbachia*”: a cost-effectiveness study. *Rev Científica Esc Estadual Saúde Pública Goiás Cândido Santiago* [Internet]. 2023 [citado el 23 de octubre de 2025];9. Disponible en: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/672/340>
20. Turner HC, Quyen DL, Dias R, Huong PT, Simmons CP, Anders KL. An economic evaluation of *Wolbachia* deployments for dengue control in Vietnam. Christofferson RC, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* el 30 de mayo de 2023;17(5):e0011356.

21. Gebremariam TT, Leung P, Rusanganwa V. Global prevalence of naturally occurring *Wolbachia* in field-collected *Aedes* mosquitoes: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Evolutionary Biology*; 2024 [citado el 16 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.09.19.614020>

VI. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS

ENRL formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información y realizó el proceso de eliminación de registros duplicados. ENRL realizó el tamizaje de estudios, tanto en la fase de revisión de títulos y resúmenes, como la de revisión a texto completo. LKCR resolvió las controversias durante el tamizaje. ENRL, SNZÑ y DFSV redactaron la versión preliminar del documento. LKCR supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. LKCR y SGL revisaron la versión final del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

VII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

VIII. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed: estudios de eficacia/efectividad y seguridad.

Base de datos	Medline (Pubmed)	
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Desde 1 enero del 2024 al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado

1	"dengue"[MeSH Terms] OR "dengue"[Title/Abstract] OR "break bone fever"[Title/Abstract] OR "breakbone fever"[Title/Abstract] OR "aedes"[MeSH Terms] OR "aedes"[Title/Abstract]	5,328
2	"Wolbachia"[MeSH Terms] OR "Wolbachia"[Title/Abstract]	537
3	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]) OR (((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]))	553,769
4	#1 AND #2 AND #3	18

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en PubMed: estudios de costo-efectividad.

Base de datos	Medline/ Pubmed	
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Desde 1 enero del 2024 al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	"dengue"[MeSH Terms] OR "dengue"[Title/Abstract] OR "break bone fever"[Title/Abstract] OR "breakbone fever"[Title/Abstract] OR "aedes"[MeSH Terms] OR "aedes"[Title/Abstract]	5,328
2	"Wolbachia"[MeSH Terms] OR "Wolbachia"[Title/Abstract]	537
3	"Cost-effectiveness analysis"[MeSH Terms] OR "Cost-Effectiveness"[Title/Abstract]	14,087
4	#1 AND #2 AND #3	5

2. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS: estudios de eficacia/efectividad y seguridad.

Base de datos	LILACS	
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	"dengue" OR "aedes" OR "dengue grave" OR "virus del dengue"	17,406
2	"Wolbachia"	319
4	("dengue" OR "aedes" OR "dengue grave" OR "virus del dengue") AND ("Wolbachia") AND db:("LILACS") AND type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews") AND instance:"lilacsplus"	1

4	#1 AND #2 AND #3	1
---	------------------	---

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS: estudios costo-efectividad.

Base de datos	LILACS	
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	"dengue" OR "aedes" OR "dengue grave" OR "virus del dengue"	17,406
2	" <i>Wolbachia</i> "	319
4	("dengue" OR "aedes" OR "dengue grave" OR "virus del dengue") AND (" <i>Wolbachia</i> ") AND db:("LILACS") AND type_of_study:("health_economic_evaluation") AND instance:"lilacsplus"	1
4	#1 AND #2 AND #3	1

3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Tabla 5. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Dengue] explode all trees OR ("dengue") OR ("dengue"):ti,ab,kw	1052
2	MeSH descriptor: [<i>Wolbachia</i>] explode all trees OR (" <i>Wolbachia</i> ") OR (<i>Wolbachia</i>):ti,ab,kw	93
3	#1 AND #2	38

4. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos

Tabla 6. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos: estudios de eficacia/efectividad y seguridad.

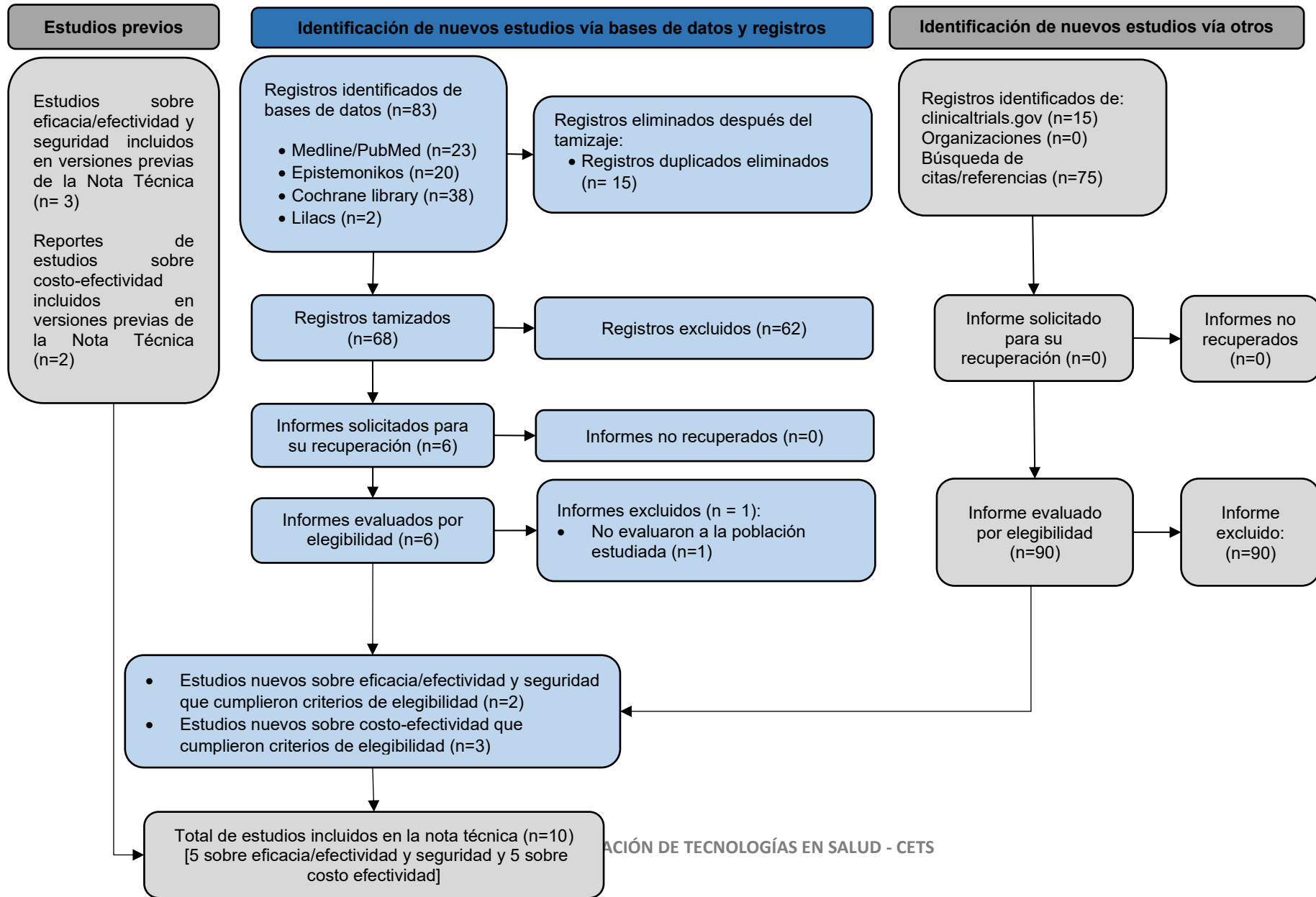
Base de datos	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.

Rango de fecha de búsqueda	Desde 1 enero del 2024 al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	title:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever" OR "breakbone fever") OR abstract:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever" OR "breakbone fever")	3,378
2	title:("Wolbachia") OR abstract:("Wolbachia")	130
3	title:("systematic review" OR "trial" OR "clinical trial") OR abstract:("systematic review" OR "trial" OR "clinical trial")	188,594
4	(title:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever") OR abstract:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever")) AND (title:("Wolbachia") OR abstract:("Wolbachia")) AND (title:("systematic review" OR "trial" OR "clinical trial") OR abstract:("systematic review" OR "trial" OR "clinical trial"))	18
4	#1 AND #2 AND #3	18

Tabla 7. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos: estudios costo-efectividad.

Base de datos	Epistemonikos	
Fecha de búsqueda	7 de octubre del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Desde 1 enero del 2024 al 7 de octubre del 2025.	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	title:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever" OR "breakbone fever") OR abstract:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever" OR "breakbone fever")	3,378
2	title:("Wolbachia") OR abstract:("Wolbachia")	130
3	title:("cost-effectiveness analysis" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness") OR abstract:("cost-effectiveness analysis" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness")	5,507
4	(title:("cost-effectiveness analysis" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness") OR abstract:("cost-effectiveness analysis" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness")) AND (title:("Wolbachia") OR abstract:("Wolbachia")) AND (title:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever" OR "breakbone fever") OR abstract:("dengue" OR "aedes" OR "break bone fever" OR "breakbone fever" OR "breakbone fever"))	2
4	#1 AND #2 AND #3	2

Anexo 02. Flujoograma de selección de estudios



Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la selección a texto completo en la búsqueda de actualización.

N°	Primer autor	Título	Motivo de exclusión
1	Gebremariam (2024) (21)	Global prevalence of naturally occurring <i>Wolbachia</i> in field collected Aedes mosquitoes: a systematic review and meta-analysis	Diferente población de estudio.