

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

Washington DC. 4 de agosto de 2023

525 23rd St. NW
Washington, DC 20037

www.paho.org

  **PAHOWHO**
 **OPSPAHO**
 **PAHOTV**

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

Introducción

- ✓ En las Américas, *Aedes aegypti* es el vector de las principales arbovirosis urbanas como el dengue, con aproximadamente 500 millones de personas en riesgo de contraerlas (Organización Panamericana de la Salud., 2023).
- ✓ En esta región, el dengue se ha incrementado en las últimas cuatro décadas, pasando de 1.5 millones de casos acumulados durante el periodo de 1980 a 1989, a 16.2 millones de casos acumulados durante el periodo del 2010-2019 (Organización Panamericana de la Salud., 2023).
- ✓ Aunque existen avances en el desarrollo de vacunas contra el dengue, su uso masivo como medida de salud pública aún no es viable. Tampoco existen hasta el momento fármacos específicos registrados en el mercado, para el tratamiento de la infección por dengue. En consecuencia, las intervenciones para el control del vector continúan siendo la principal herramienta para la protección de las poblaciones en riesgo.
- ✓ El incremento global de la carga de enfermedad debido a estos padecimientos ha estimulado el desarrollo de nuevas tecnologías con el objetivo de tornar más efectivo el control de vectores.
- ✓ Estas innovaciones poseen diversas propiedades que les permiten actuar como control biológico de las arbovirosis al producir una variedad de efectos como la supresión de las poblaciones salvajes naturales de *Aedes aegypti* (liberación de mosquitos macho sometidos a esterilización, genes autolimitantes, *Wolbachia*) o la interrupción de la transmisión con el reemplazo de las poblaciones salvajes (liberación de mosquitos hembra con *Wolbachia*)
- ✓ El Grupo Asesor de Control de Vectores (VCAG por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó en su 13er reunión en diciembre de 2020 que las evidencias de los estudios desarrollados por el *World Mosquito Program* (WMP), utilizando cepas de *Wolbachia* wMel para la interrupción de la transmisión, tiene valor en salud pública contra el dengue, es decir que esta tecnología sirve para disminuir la capacidad del *A.aegypti* de transmitir el virus dengue. (<https://www.who.int/vector-control/vcag/meeting-reports/en/>)
- ✓ La principal evidencia presentada a VCAG son los resultados de un estudio (ensayo aleatorizado controlado - cRCT por su sigla en inglés), realizado en Yogyakarta, Indonesia, donde la incidencia y las hospitalizaciones por el dengue en las áreas con liberación de *Wolbachia* fueron reducidas en 77% y 86% respectivamente (Utarini, y otros, 2021)
- ✓ Otros estudios no aleatorizados, pero controlados, realizados en países no endémicos como Australia (Ryan, y otros, 2020) y endémicos, como Indonesia, Brasil y Vietnam fueron presentados, indicando también la reducción en la transmisión del dengue.

- ✓ Sin embargo, estas nuevas tecnologías comparten varios desafíos para su implementación a gran escala, entre ellas, el costo y complejidad de infraestructura necesaria para la producción (masiva), de mosquitos, en cantidades necesarias para liberar y lograr el efecto deseado (reemplazo o supresión de poblaciones de *Aedes aegypti*), incluyendo el costo para sostener el uso de la tecnología a largo plazo. La necesidad de un sólido proceso de abogacía e involucramiento de la comunidad para evitar rechazo de la población a este tipo de intervenciones debido al desconocimiento o debido a información equivocada, la necesidad de armonización del uso de *Wolbachia* con otros métodos de control, y la utilización de métodos complejos para la vigilancia y evaluación, que sirvan para confirmar la efectividad de la intervención.

Experiencias y avances en la evaluación de *Wolbachia* en las Américas

- ✓ En Brasil, el Ministerio de Salud, con el apoyo del consorcio FIOCRUZ y *World Mosquito Program* (WMP), ha desarrollado ensayos a gran escala desde 2017 para liberación de mosquitos hembra infectadas con la cepa de *Wolbachia Wmel* (WMP, 2023), con intervenciones desplegadas en los municipios de Rio de Janeiro, Niterói, Belo Horizonte y Campo Grande y Petrolina.
- ✓ En líneas generales, los resultados de estos ensayos han mostrado la capacidad de establecimiento de la cepa *wMel* de *Wolbachia* entre la población de mosquitos salvajes, y la disminución de la competencia vectorial de las especies salvajes para transmitir arbovirosis. Lo anterior, apoyado con el uso de modelajes matemáticos, permitió estimar una reducción de incidencia de dengue y chikunguña (Santos, y otros, 2022) (Gesto, y otros, 2021).
- ✓ Actualmente se está desarrollando un estudio cRCT para reunir las mejores evidencias que puedan demostrar una reducción en la incidencia de las arbovirosis en Belo Horizonte, Brasil, y se esperan resultados en los próximos 2 años (Collins, y otros, 2022).
- ✓ En Colombia, los análisis de los estudios realizados comenzaron en 2015 (WMP, 2023), y en 2019, se publicó el diseño de un protocolo para evaluar el impacto de la implementación de *Wolbachia* (Velez, y otros, 2019). Actualmente se desarrollan estudios en Bello, Medellín, Cali, Itagüí y Sabaneta, sin resultados disponibles.
- ✓ A partir de despliegue de *Wolbachia* en Colombia, el WMP publicó un informe en el que se afirma haber encontrado un costo-beneficio favorable en la implementación de *Wolbachia* (Shepard, y otros, 2022).
- ✓ En México, se han realizado estudios desde 2019, mediante la liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* en el municipio de La Paz, en el estado de Baja California (WMP, 2023), aún sin resultados disponibles.
- ✓ Otros proyectos, distintos del WMP, apoyados y financiados por el gobierno nacional y gobiernos locales de México, se están desarrollando para la producción (cría), y liberación de mosquitos infectados con la cepa de *Wolbachia* *WA1bB* (Martín-Park, y otros, 2022), aún sin resultados o información disponible.

Acciones de cooperación de la OPS/OMS con el objeto de atender las necesidades y demandas de cooperación técnica de los países

Con el fin de atender las necesidades de los países para avanzar en la comprensión sobre los beneficios y desafíos vinculados al uso de estas nuevas tecnologías de control de vectores, la OPS adoptó las siguientes acciones:

- ✓ En el año 2017 creó un grupo de evaluación externo (e independiente), de expertos, con el objetivo de asesorar y apoyar a los países en el desarrollo de pruebas piloto de estas nuevas tecnologías.
- ✓ Elaboró y publicó en 2019, el documento sobre *Evaluación de estrategias innovadoras para el control de Aedes aegypti: desafíos para su introducción y evaluación de impacto* (Organización Panamericana de la Salud., 2019).
- ✓ En su función de secretariado, y a solicitud de Brasil y Colombia, el grupo de evaluación externa convocado por la OPS, ha proporcionado evaluaciones independientes en 2019 y 2020, a los proyectos piloto patrocinados por el *World Mosquito Program* (WMP) y sus socios sobre el uso de *Wolbachia*.
- ✓ En general en Colombia y Brasil los resultados entomológicos observados sugieren que el tiempo de establecimiento de la *Wolbachia* en las poblaciones de *Aedes aegypti* salvajes ocurrió de manera heterogénea en los diferentes locales de liberación y los resultados epidemiológicos, en el momento de la evaluación, no fueron definitivos para comprobar el impacto en la reducción de la transmisión del dengue.
- ✓ Diseño e impulso un nuevo modelo operativo para el control *Aedes aegypti* (Organización Panamericana de la Salud, 2019), basado en la estratificación del riesgo de transmisión, lo que facilita la reorganización de las herramientas convencionales de control, y la incorporación de nuevas tecnologías, en el marco de la estrategia del manejo integrado de vectores (MIV). Iniciativas de uso de esta nueva metodología se ha utilizado desde 2018 en municipalidades de México y Brasil para documentar su valor técnico y costo beneficio.
- ✓ Apoyo, (en mayo de 2023), al Ministerio de Salud de Brasil, en la realización de taller de capacitación de personal de salud, para la identificación de áreas de riesgo para la ocurrencia de dengue. Este ejercicio ha permitido al país identificar 42 municipios prioritarios candidatos a recibir intervenciones innovadoras para el control del *Aedes aegypti*, incluyendo la *Wolbachia*.
- ✓ Impulso del uso de Espacios de Cooperación Virtual (ECV) dentro de la Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA) para el análisis integrado de la información que permita fortalecer el proceso de toma de decisiones para la implementación de nuevas tecnologías y dar seguimiento a sus resultados.

Posición de la OPS/OMS frente al uso de *Wolbachia* como medida de salud pública

- ✓ Las experiencias documentadas en las Américas para la incorporación de nuevas tecnologías permiten concluir que se ha avanzado en el desarrollo de técnicas para la cría de los mosquitos, su distribución en escala más amplia, y en mecanismos de información/divulgación para promover el involucramiento de la comunidad.
- ✓ En la Región también existe el potencial de disponer (próximamente), de otras iniciativas para la producción de mosquitos infectados con cepas de *Wolbachia*, por ejemplo, del gobierno mexicano y del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos. Esto permitirá, disminuir el costo, ampliar la oferta y el acceso de la tecnología para un número mayor de países.
- ✓ La OPS, en adhesión a la posición del Grupo Asesor de Control de Vectores (VCAG), que considera que los datos actualmente disponibles son suficientes para iniciar la elaboración de la guía de implementación de esta herramienta, elaborará un documento técnico operativo de orientaciones a los Estados Miembros, considerando las ventajas y limitaciones de su uso en la Región. Igualmente seguirá promoviendo y apoyando la realización de estudios adicionales con el más alto grado de evidencia, dirigidos a evaluar el impacto de *Wolbachia* en la reducción de la incidencia de arbovirosis, la interacción *Wolbachia* con otros recursos de control vectorial, y las estrategias más adecuadas de comunicación e involucramiento de la población.
- ✓ La OPS reitera la necesidad de la adopción (por los países), de la estrategia del manejo integrado de vectores (MIV) como modelo para la incorporación de las nuevas tecnologías; lo que permitirá la optimización de su uso con otras herramientas de control disponibles e incrementará su efectividad.

Oportunidades y desafíos para el uso de la *Wolbachia* para el control de dengue y otras arbovirosis.

Oportunidades	Desafíos
Control biológico	Dificultades de escalar la producción para atender las necesidades de todos los países.
Ambientalmente aceptable. Especie específica para mosquitos <i>Aedes aegypti</i> .	Costo de la infraestructura para la producción en masa Localización de las plantas de producción cerca de las áreas de liberación.
Sostenible especialmente cuando adoptada la estrategia de reemplazo de poblaciones salvajes de <i>Aedes aegypti</i> .	Altas temperaturas del medio ambiente pueden reducir la capacidad de establecimiento de la <i>Wolbachia</i> en las poblaciones de <i>Aedes aegypti</i> salvajes.
A depender de la estrategia adoptada se puede eliminar poblaciones de mosquitos salvajes y/o reducir la transmisión del dengue.	Desarrollo de métodos rápidos y de bajo costo para monitorear las poblaciones salvajes de <i>Aedes aegypti</i> .
Puede ser incorporada al conjunto de intervenciones ya existentes en el marco del Manejo Integrado de Vectores (MIV)	Desarrollo de medios efectivos y roles para la participación de la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Collins, M. H., Potter, G. E., Hitchings, M. D., Butler, E., Wiles, M., & Kennedy, J. K. (2022, Mar). 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*, 23(185), 2-18. doi:10.1186/s13063-022-05997-4
- Gesto, J. S., Pinto, S. B., Dias, F. B., Peixoto, J., Costa, G., Montgomery, S. K., . . . O, S. L. (2021, Jul 29). Large-Scale Deployment and Establishment of Wolbachia Into the *Aedes aegypti* Population in Rio de Janeiro, Brazil. *Front Microbiol*, 12(711107), Published online. doi:10.3389/fmicb.2021.711107
- Martín-Park, A., Che-Mendoza, A., Contreras-Perera, Y., Pérez-Carrillo, S., Puerta-Guardo, H., Villegas-Chim, J., & Guillermo-May., G. (2022, Apr). 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*, 16(4). doi:10.1371/journal.pntd.0010324
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Documento técnico para la implementación de intervenciones basado en escenarios operativos genéricos para el control del Aedes aegypti*. Washington, D.C.: OPS. Tomado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51654>
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Evaluación de las estrategias innovadoras para el control de Aedes aegypti: desafíos para su introducción y evaluación del impacto*. Washington, D.C.: OPS. Tomado de: <https://www.paho.org/es/documentos/evaluacion-estrategias-innovadoras-para-control-aedes-aegypti-desafios-para-su>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023, July 10). *Dengue*. Tomado de: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
- Ryan, P. A., Turley, A. P., Wilson, G., Hurst, T. P., Retzki, K., Brown-Kenyon, J., . . . Jewel, N. P. (2020, April 8). 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*, 3(1547). doi:10.12688/gatesopenres.13061.2
- Santos, G. R., Durovni, B., Saraceni, V., Riback, T. I., Pinto, S. B., Anders, K. L., & Moreira, L. A. (2022, November). Estimating the effect of the wMel release programme on the incidence of dengue and chikungunya in Rio de Janeiro, Brazil: a spatiotemporal modelling study. *The Lancet Infectious Disease.*, 22(11), 1587-1595. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00436-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00436-4)
- Shepard, D. S., Roa, A. H., Halasa-Rappel, Y. A., Perez, C. R., Salazar, L. V., & Lee, S. R. (2022, Oct 13). Economic evaluation of Wolbachia deployment in Colombia. Tomado de: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/learn/scientific-publications/economic-evaluation-wolbachia-deployment-colombia>
- Utarini, A., Citra, I., A., A. R., Warsito, T., Eggi, A., Ridwan, A. M., Lauren, H. (2021, June 10). Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *N Engl J Med*, 384, 2177-2186. doi:10.1056/NEJMoa2030243
- Velez, I. D., Santacruz, E., Kutcher, S. C., Duque, S. L., Uribe, A., Barajas, J., Martínez, L. (2019). The impact of city-wide deployment of Wolbachia-carrying mosquitoes on arboviral disease incidence in Medellín and Bello, Colombia: study protocol for an interrupted time-series analysis and a test-negative design study. *F1000Research*, 8(1327), 1-28. doi:10.12688/f1000research.19858.2
- WMP. (2023, 03 05). *World Mosquito Program. Global Progress*. Tomado de: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/global-progress>