

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS DELTAMETRINA Y CLORPIRIFÓS
UTILIZADOS EN EL CONTROL DE *AEDES AEGYPTI* ADULTO
COMO VECTOR TRANSMISOR DE ENFERMEDADES METAXÉNICAS”**

Estudio descriptivo transversal realizado en las cabeceras departamentales de:
Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central,
con mayor prevalencia de Zika, Dengue y Chikungunya octubre-noviembre 2017

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Edson José Adrián Bolaños Lima
Estuardo Alejandro Castro Pop
Ronald Estuardo Velásquez Noj
Ivonne Marie Linares Pinetta
Antonio Eliseo Cux López
Cynthia María Way Cuadra
Karen Andrea Menéndez Ayala**

Médico y Cirujano

Guatemala, mayo de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. EDSON JOSÉ ADRIÁN BOLAÑOS LIMA	200710595	2326953500612
2. ESTUARDO ALEJANDRO CASTRO POP	200717801	2718147990101
3. RONALD ESTUARDO VELÁSQUEZ NOJ	200817239	1985819040101
4. IVONNE MARIE LINARES PINETTA	200910066	1917024470101
5. ANTONIO ELISEO CUX LÓPEZ	200910403	2363916900704
6. CYNTHIA MARÍA WAY CUADRA	200917954	1627824700101
7. KAREN ANDREA MENÉNDEZ AYALA	200917959	2340399220101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS DELTAMETRINA Y CLORPIRIFÓS UTILIZADOS EN EL CONTROL DEL Aedes Aegypti ADULTO COMO VECTOR TRANSMISOR DE ENFERMEDADES METAXÉNICAS"

Estudio descriptivo transversal realizado en las cabeceras departamentales de: Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central, con mayor prevalencia de Zika, Dengue y Chikungunya octubre-noviembre 2017

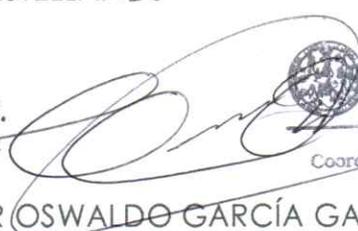
Trabajo asesorado por el Ing. Flavio Antonio Linares Portillo, co-asesora Dra. Elsa Marina Berganza y revisado por la Dra. Carmen Irene Villagrán de Tercero, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiuno de mayo del dos mil dieciocho


DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950


DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA
COORDINADOR


USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1.	EDSON JOSÉ ADRIÁN BOLAÑOS LIMA	200710595	2326953500612
2.	ESTUARDO ALEJANDRO CASTRO POP	200717801	2718147990101
3.	RONALD ESTUARDO VELÁSQUEZ NOJ	200817239	1985819040101
4.	IVONNE MARIE LINARES PINETTA	200910066	1917024470101
5.	ANTONIO ELISEO CUX LÓPEZ	200910403	2363916900704
6.	CYNTHIA MARÍA WAY CUADRA	200917954	1627824700101
7.	KAREN ANDREA MENÉNDEZ AYALA	200917959	2340399220101

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

"RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS DELTAMETRINA Y CLORPIRIFÓS
UTILIZADOS EN EL CONTROL DEL AEDIS AEGYPTI ADULTO
COMO VECTOR TRANSMISOR DE ENFERMEDADES METAXÉNICAS"

Estudio descriptivo transversal realizado en las cabeceras departamentales de: Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central, con mayor prevalencia de Zika, Dengue y Chikungunya octubre-noviembre 2017

El cual ha sido revisado por el Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los veintiún días de mayo del año dos mil dieciocho.

"ID Y ENSAÑAD A TODOS"

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

 
USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

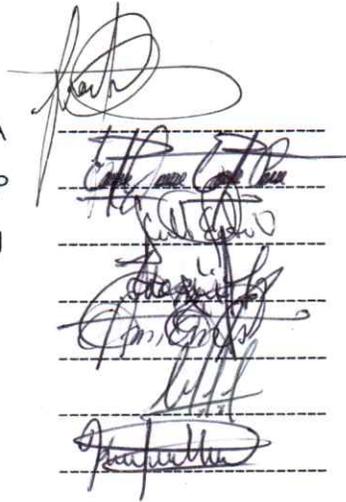
Guatemala, 21 de mayo del 2018

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotras:

1. EDSON JOSÉ ADRIÁN BOLAÑOS LIMA
2. ESTUARDO ALEJANDRO CASTRO POP
3. RONALD ESTUARDO VELÁSQUEZ NOJ
4. IVONNE MARIE LINARES PINETTA
5. ANTONIO ELISEO CUX LÓPEZ
6. CYNTHIA MARÍA WAY CUADRA
7. KAREN ANDREA MENÉNDEZ AYALA



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

"RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS DELTAMETRINA Y CLORPIRIFÓS
UTILIZADOS EN EL CONTROL DEL AEDES AEGYPTI ADULTO
COMO VECTOR TRANSMISOR DE ENFERMEDADES METAXÉNICAS"

Estudio descriptivo transversal realizado en las cabeceras departamentales de:
Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central,
con mayor prevalencia de Zika, Dengue y Chikungunya octubre-noviembre 2017

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados
obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones
propuestas.

Revisora: Dra. Carmen Villagrán de Tercero
Reg. de personal 3800

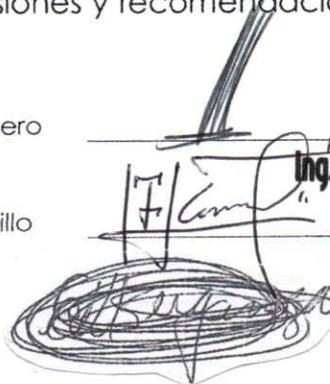
Asesor: Ing. Flavio Antonio Linares Portillo

Co-asesora: Dra. Elsa Marina Berganza

Dra. Carmen Villagrán de Tercero
Médico y Cirujano
Col. 3177

Ing. Agr. M.Sc. Flavio Linares
Colegiado No. 684

DRA. ELSA MARINA BERGANZA Y BERGANZA
MÉDICO Y CIRUJANA
COLEGIADA NO. 4867



A Dios por darme la vida, las fuerzas, sabiduría y perseverancia para cada día cumplir con cada uno de mis sueños. A mis padres Flavio Antonio Linares Portillo y Any Pinetta de Linares por su amor, apoyo incondicional, por siempre estar para mí y enseñarme que, con trabajo duro, esfuerzo y perseverancia puede lograrse todo lo que uno se propone en la vida. Este logro es especialmente para ustedes. A mis hermanos Diego Linares y Fabianna Linares por apoyarme siempre, darme palabras de ánimo y por ser mis colegas y compartir conmigo esta hermosa carrera. A mi abuelita Concha de Pinetta que con su cariño siempre me apoyó y creyó en mí. A mis tíos y primos por su compañía, apoyo incondicional, por las palabras de ánimo durante este camino, cada uno de ustedes han aportado grandes cosas en mi vida y me son parte de lo que hoy soy. A mis maestros quienes con su vocación me impulsaron a ser una mejor profesional y a siempre estudiar para la vida. A la Dra. Carmen de Tercero por apoyarnos durante este proyecto. Por último quiero agradecer a mis amigos por estar en cada madrugada y cada mal día y quienes de alguna forma hicieron que cada momento difícil se volviera fácil, en especial a María Fernanda Velásquez, Regina Asturias, Estela Herrera, Nathaly Avelar y Yazmin Espinoza gracias por todo lo vivido, por las alegrías, hermandad y apoyo brindado durante todos estos años, sé que siempre tendremos el apoyo una de la otra, nada hubiera sido lo mismo sin haber compartido esos momentos con ustedes y les agradezco por ser parte de mi vida.

Ivonne Marie Linares Pinetta

Agradezco a Dios por guiarme y darme sabiduría y fortaleza en cada momento de esta hermosa carrera. A mi madre, por ser un apoyo incondicional y guía desde el momento en que este sueño cruzó por mi cabeza y hoy mami lo hemos logrado. A mis hermanos porque sin su cariño y apoyo esto no hubiera sido posible, espero ser un ejemplo para ustedes. A mi abuela que con su cariño siempre me apoyaste y creíste en mí. A papá Julio que desde el cielo está festejando porque ahora ya tiene a su doctora. A Carlos por su apoyo durante estos años. A mis tíos y primos por su apoyo y cariño, por festejar los logros junto a mí en cada etapa. A mi novio por ser mi compañero, mi amigo, y por su apoyo y guía durante estos años. A los amigos que esta carrera me la dieron, por su apoyo y amistad sin ustedes esto no hubiera sido posible, Majo, Silvia, Sofía y a mis compañeros de tesis, sé que fue difícil, pero lo logramos. A cada paciente, hospital, doctores y maestros, por guiarme y permitirme aprender, valorar y comprender esta hermosa carrera. A la universidad de San Carlos de Guatemala mi alma mater por ser mi segundo hogar y permitirme culminar una meta más.

Cynthia María Way Cuadra

Agradezco principalmente a Dios por ser mi guía en cada paso que he dado, por darme las fuerzas y permitirme llegar a este momento, a mis padres las personas más importantes en mi vida Marina Ayala y Otto Menéndez, este logro es en especial para ustedes, gracias por ser mi motor y motivación a lo largo de esta carrera, por creer en mí, por sus enseñanzas, sacrificios, paciencia y sobretodo su amor incondicional, sin ustedes nada de esto sería posible, no fue fácil, pero lo hemos logrado. A mis hermanos Josseline y Otto por su apoyo en todo momento, su ejemplo, y comprensión, los amo y admiro, siempre serán mis mejores amigos. A Axel Mejía, mi compañero de vida, mi mejor amigo, gracias por ser luz en mi vida, por motivarme a ser mejor persona cada día, tu apoyo incondicional me ha llevado hasta aquí, gracias por tu gran amor, comprensión y por las palabras de aliento que me diste en cada etapa, sé que este logro también es tuyo. A mis abuelitas y familia en general gracias por su compañía, apoyo y amor en este camino, cada uno de ustedes ha aportado grandes cosas a mi vida. A la familia Rayo Fong por todo su apoyo y amistad durante esta etapa, siempre les estaré agradecida. Por último, quiero agradecer a mis amigos por brindarme alegría, hermandad y apoyo durante estos años, en especial Alejandro y Cynthia gracias por todo lo vivido, nada hubiera sido los mismos sin ustedes a mi lado, les agradezco por formar parte de mi vida.

Karen Andrea Menéndez Ayala

Agradezco a mis padres, por darme a vida, apoyo incondicional y ser los pilares de mi vida. Porque algunas personas necesitan alas para volar y yo solo necesité de mi padre y de mi madre, que en los momentos más difíciles y de querer renunciar, han sido los únicos que mis fuerzas han logrado que pueda retomar. Agradezco a mis maestros, profesores y doctores que me enseñaron que no se estudia, ni se aprende solo para un momento o un examen, sino para toda una vida. Agradezco a esos amigos que permanecieron cuando el camino se puso más estrecho y justo de tiempo. Agradezco a esos pacientes que han sido un libro abierto y que en esta profesión tan noble me haya podido formar.

Ronald Estuardo Velásquez Noj

Agradezco a mis venerables padres internos que están en secreto por la gran ayuda recibida. Paz inferencial ★

Antonio Eliseo Cuz López

Quiero dedicar mi acto de graduación, primeramente a Dios, por haberme ayudado durante estos años, tu siempre estuviste a mi lado y me diste las fuerzas para seguir adelante, cumplir este sueño no sería posible sin ti. A mi abuela María Luisa López Xoná; a ti en especial quiero dedicarte este acto, estaré eternamente agradecido contigo por todo el amor que me diste y porque toda mi vida estuviste a mi lado para ayudarme y enseñarme, espero que desde el cielo te sientas orgullosa de esta meta que tú en especial me ayudaste a alcanzar, gracias por creer en mí, jamás te podre olvidar y te llevare siempre en mi corazón, te amo mamá. A mis padres, María Oliva Pop y Erick Rodolfo Castro, por todo su apoyo y amor incondicional, no todo fue fácil durante estos años pero siempre supieron como guiarme, gracias por siempre estar en cada paso que doy, y por haberme ayudado a llegar hasta donde hoy me encuentro, esto es gracias a ustedes. A mi hija Nicole Alejandra Castro, quien es una luz en mi vida que me ha guiado e impulsado desde el día en que nació, mi pequeña hermosa, tú fuiste quien me dio ánimos cuando más lo necesite durante mi EPS rural, por favor, sin importar por lo que estés pasando nunca dejes de confiar en Dios, él siempre te ayudara, te amo y siempre te apoyare mi pequeña. A mi hermano Erick, gracias por toda la ayuda, regaños, consejos, y demás, sos un excelente profesional y un gran ejemplo a seguir. A mis amigos, y amigas, en especial a Karen, Cynthia y Edson, fue un enorme gusto haber compartido tantas cosas con ustedes durante estos años, y poderme graduar junto a ustedes es una gran dicha, esto no sería lo mismo sin ustedes. A mi tío Ernesto y mis tías Fidelina y Marta, gracias por su cariño y apoyo. A la Dra. Carmen de Tercero por todo el apoyo brindado, y a la tricentaria Universidad San Carlos de Guatemala, por todo lo aprendido en esta casa de estudios.

Estuardo Alejandro Castro Pop

Al Altísimo que nos dio la vida y guía nuestros pasos. A mis padres Agustín Bolaños y Nely Lima, seres de luz en mi vida, sin sus consejos, apoyo, amor, esto no seria posible. A mis hermanos Jafra y Alex por su amor, compañía y apoyo. A mi familia por su cariño y amistad, por estar siempre a nuestro lado. Amigos y compañeros, quienes hicieron lo difícil sencillo y divertido, a quienes me brindaron su apoyo y que en estos momentos no están a mí lado. A mis profesores quienes, con su vocación de docencia ofrecieron su conocimiento, orientación y ayuda. A mis pacientes con quienes forme lazos de amistad y compromiso, por su paciencia y su determinación a salir adelante aun en los casos mas adversos. A la Universidad San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas por ser mi segunda casa y darme todo lo necesario para culminar mis estudios. A mis asesores quienes con su conocimiento nos impulsaron a realizar este proyecto de tesis. Gracias.

Edson José Adrián Bolaños Lima

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

A la tricentenaria Universidad San Carlos de Guatemala nuestra Alma Mater, a la Facultad de Ciencias Médicas nuestra casa de estudios por sus enseñanzas en nuestra formación como profesionales. A las áreas de Salud de las cabeceras departamentales de Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central que formaron parte de este estudio, principalmente a el área de vectores de cada área de salud que nos brindaron su apoyo, experiencia y participación en este estudio. A la Universidad del Valle y a la Farmacéutica Bayer por su apoyo y participación en este estudio. Al Consejo del Centro de Investigaciones Biométicas quienes nos brindaron el apoyo del Laboratorio Clínico para la realización del estudio. Al Ing. Flavio Antonio Linares Portillo, a la Dra. Carmen Villagrán de Tercero, la Dra. Elsa Marina Berganza y a Ranferi Trampe por brindarnos su tiempo, orientación y apoyo en el transcurso de este estudio.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la resistencia a los insecticidas Deltametrina y Clorpirifós utilizados en el control de *Aedes aegypti* adulto como vector transmisor de enfermedades metaxénicas en las cabeceras departamentales de Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central durante los meses de octubre a noviembre del año 2017. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** La recolección de larvas se realizó de agua estancada o depósitos de agua semilimpia alrededor de las viviendas, colocadas en bandejas y alojadas en jaulas diseñadas específicamente para la crianza de mosquitos (larvas, pupas y adulto) que se albergaron en ambientes con temperatura y humedad controlada. El bioensayo realizado se basó en el Protocolo de Susceptibilidad y/o Resistencia de vectores proporcionado por The Center for Disease Control and Prevention – CDC -. Se utilizó una población de 280 mosquitos. Se tomaron diez mosquitos por insecticida por área, realizando la prueba cuatro veces, midiendo la cantidad de mosquitos muertos en un lapso de 15, 30, 45 y 60 minutos; probando así la efectividad o ausencia de la misma del insecticida. **RESULTADOS:** Se observó que no existe resistencia a los insecticidas Deltametrina 4.5% y Deltrametrina 10% demostrado con una mortalidad de 96.79% y de 91.07% respectivamente al llegar al tiempo diagnóstico, reflejando de esta manera la viabilidad de dichos insecticidas para el control del vector *Aedes aegypti*. En cuanto a Clorpirifós 48% se observó una mortalidad de 45.71% al llegar al tiempo diagnóstico lo cual demuestra un grado de resistencia de 54.29% y la no viabilidad del insecticida. **CONCLUSIONES:** El estudio demuestra que el Clorpirifós 48% no es adecuado para utilizarse en programas de aspersion para control de vectores en las regiones de Zacapa, Chiquimula, Escuintla, Jutiapa, Santa Rosa, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala. Sin embargo, una alternativa es Deltametrina 4.5% y Deltametrina 10%.

Palabras claves: *Aedes aegypti*, insecticida, resistencia.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO DE REFERENCIA	3
2.1.	Marco de antecedentes.....	3
2.1.1.	Sudamérica.....	3
2.1.2.	Norteamérica.....	4
2.1.3.	Centroamérica y el caribe.....	5
2.2.	Marco teórico.....	8
2.3.	Marco conceptual.....	10
2.3.1.	<i>Aedes aegypti</i>	10
2.3.1.1.	Ciclo biológico de <i>Aedes aegypti</i>	12
2.3.1.2.	Rango de vuelo de <i>Aedes aegypti</i>	16
2.3.2.	Resistencia a insecticida.....	17
2.3.2.1.	Resistencia metabólica.....	17
2.3.2.2.	Resistencia al sitio activo.....	21
2.3.2.3.	Reducción de la penetración.....	25
2.3.2.4.	Resistencia en el comportamiento.....	25
2.3.3.	Insecticida.....	32
2.3.3.1.	Deltametrina.....	34
2.3.3.2.	Clorpirifós.....	36
2.3.4.	Mecanismo de resistencia a insecticidas del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	37
2.3.5.	Vector.....	38
2.3.6.	Virus Zika.....	38
2.3.7.	Vigilancia epidemiológica.....	38
2.3.8.	Propósito de la vigilancia epidemiológica.....	39
2.4.	Marco geográfico.....	39
2.5.	Marco demográfico.....	45
3.	OBJETIVOS	49
3.1.	Objetivo general.....	49
3.2.	Objetivos específicos.....	49
4.	POBLACIÓN Y MÉTODOS	51
4.1.	Tipo y diseño de la investigación.....	51
4.2.	Unidad de análisis.....	51

4.3.	Población y muestra.....	51
4.4.	Selección de los sujetos de estudio.....	51
4.4.1.	Criterios de inclusión.....	51
4.4.2.	Criterios de exclusión.....	52
4.5.	Definición y medición de las variables.....	52
4.6.	Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos.....	53
4.7.	Procesamiento y análisis de datos.....	56
4.8.	Alcances y límites.....	57
4.9.	Aspectos éticos de la investigación.....	57
4.9.1.	Principios éticos generales.....	57
4.9.2.	Categoría de riesgo.....	58
5.	RESULTADOS	59
5.1.	Resistencia a insecticidas.....	63
5.2.	Viabilidad de los insecticidas.....	63
5.3.	Eficiencia de los insecticidas para el control vectorial.....	63
5.4.	Dosis de insecticidas.....	63
6.	DISCUSIÓN	65
7.	CONCLUSIONES	69
8.	RECOMENDACIONES	71
9.	APORTES	73
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
11.	ANEXOS	81

1. INTRODUCCIÓN

En el control integrado de vectores, la educación, información, participación comunitaria, el saneamiento ambiental, ciclo y comportamiento del vector, y el uso racional de insecticidas son claves para la efectividad de los programas nacionales de control. El control químico sigue siendo fundamental en estos programas, por lo que la resistencia a insecticidas puede ser el principal obstáculo para la exitosa prevención y control integrado de las enfermedades transmitidas por *Aedes aegypti* (Dengue, Chikungunya y Zika). La resistencia a insecticidas es el desarrollo de la capacidad de los zancudos de tolerar la dosis de insecticidas que resultan letales para la mayoría de los individuos de una población normal de la misma especie.^{1, 2, 3}

En América latina se han producido estudios al respecto de la resistencia a insecticidas por parte del *Aedes aegypti*, estudios que se han llevado a cabo empleando la metodología de la Organización Mundial de la Salud – OMS -, mediante bioensayos determinando la susceptibilidad de adultos y larvas del insecto, siendo Cuba quien encabeza a los países latinoamericanos con ensayos clínicos de resistencia.^{4, 5}

En el año 2003 se realizó el estudio de la resistencia y susceptibilidad a insecticidas organofosforados y piretroides en larvas y adultos del mosquito en dos localidades de Panamá.⁶ En el año 2004 en Cuba se estudiaron a dos cepas del mosquito, el cual evidenció que las larvas y mosquitos mostraban completa susceptibilidad a los insecticidas organofosforados empleados en el estudio; sin embargo, observaron alta resistencia a Temefós y a Fentión. En el estado adulto se observó resistencia a Malatión, Fenitrotión y Propoxur; sin embargo, se obtuvo un mejor resultado con los piretroides.⁷ Posteriormente en el año 2009 se realizó un estudio similar en El Salvador en el cual las larvas de la cepa estudiada mostraban alta resistencia a Temefós. Los mosquitos adultos resultaron susceptibles a Lambdacialotrina y a Clorpirifós y su resistencia a Deltametrina y Cipermetrina quedó en la categoría de verificación.⁸ Hacia el año 2006 en Perú, se realiza un estudio acerca de la susceptibilidad y resistencia a Temefós y Deltametrina con cepas de diversas regiones del norte del país, encontrando en algunas regiones hasta un 30% de resistencia a Temefós y 24% a Deltametrina.⁹

La resistencia a los insecticidas puede ser dirigida hacia un producto en particular o hacia ciertas clases de productos. Los programas integrales de manejo de vectores deberían incluir un componente de manejo de la resistencia, cuyo propósito sea demorar o prevenir la resistencia a insecticidas en los vectores clave.⁵ Idealmente, debería incluir el monitoreo anual del estado de

resistencia en las poblaciones objetivo de: a. Proporcionar datos basales en la planificación del programa y seleccionar los pesticidas antes de iniciar las operaciones de control. b. Detectar la resistencia en su etapa inicial para tomar medidas de manejo a tiempo y c. monitorear continuamente el efecto de las estrategias de control sobre la resistencia a insecticidas.

La transmisión del virus Zika en Guatemala fue reconocida oficialmente por el gobierno guatemalteco a finales del año 2015. Desde el inicio del año 2016, el virus Zika se ha identificado en la mayoría de departamentos del país y se han detectado otros casos de enfermedades transmitidas por el vector *Aedes aegypti* como Dengue y Chikungunya. A partir de estos años, en Guatemala se desarrolla la promoción de medidas para el control vectorial y prevención de la enfermedad mediante charlas hacia las comunidades, monitoreo y control de depósitos de agua, y aplicación de adulticidas y larvicidas en áreas endémicas.¹⁰ Es importante destacar que, en Guatemala, la capacidad de evaluar y monitorear la intervención química para el control de vectores es mínima. En el país, a la fecha, no se han realizado estudios acerca de *Aedes aegypti* y su resistencia a insecticidas y larvicidas a dosis estándar establecidas por la Organización Mundial de la Salud; dicho grado de resistencia es desconocido ya que no se toman en cuenta los factores locales que inciden en la resistencia, así como el pH del agua y turbidez, entre otros.

La aparición de resistencia a insecticidas en vectores claves como *Aedes aegypti* afecta los costes del programa de control de vectores del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social – MSPAS -, su efectividad y la reputación institucional, además de aumentar la vulnerabilidad y los casos en la población local afectada. Es más fácil prevenir la resistencia a los insecticidas que recuperar la susceptibilidad en forma reactiva. Debido a esto, se realizó el estudio descriptivo transversal prospectivo en las cabeceras departamentales de: Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central, las cuales han reportado el mayor número de casos de enfermedades metaxénicas, durante los meses de octubre – noviembre del año 2017.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Marco de antecedentes

La resistencia del mosquito *Aedes aegypti* ha sido ampliamente documentada en distintos países del continente, lo que ha llevado al establecimiento de protocolos para evaluar su susceptibilidad frente a los distintos insecticidas empleados en el control de su población.

2.1.1. Sudamérica

En el año 2006 en Perú se realizó un estudio sobre la determinación de la resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti* y *Anopheles albimanus*. En el estudio se determinaron los niveles de resistencia a Temefós y Deltametrina (dos de los principales insecticidas empleados en el programa de control vectorial en Guatemala) en cinco poblaciones naturales de *Aedes aegypti* del norte de Perú. El estudio comprobó la viabilidad de Temefós como principal larvicida y Deltametrina como una opción viable. Para esto se realizaron bioensayos en larvas y adultos siguiendo la metodología de la Organización Mundial de la Salud. El estudio valoró el mecanismo de resistencia a nivel enzimático por medio de la visualización de bandas de β -esterasas lo cual se hizo por electroforesis en gel de poliacrilamida en larvas de cuarto estadio. Con los siguientes resultados: las poblaciones de *Aedes aegypti* presentaron factores de resistencia (FR) a Temefós de 6.84 con un KDT50 = 160.42 minutos y 70% de mortalidad a las 24 horas. Se identificó resistencia en las poblaciones de *Aedes aegypti* y *Anopheles albimanus* para Deltametrina y se identificó la esterasa β 2 con un Rf de 0.23 en la población de *Aedes aegypti*.¹¹

En tanto, en Colombia para el año 2007 un estudio evaluó la sensibilidad a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* (Díptera: Culicidae) del departamento de Caldas, Colombia en 2007 y 2011. Se realizaron pruebas de sensibilidad a los organofosforados Temefós, Malatión, Fenitrotión y Metil-pirimifós y al piretroide Deltametrina, siguiendo las metodologías estandarizadas de la Organización Mundial de la Salud y de Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos.¹²

En el 2007, encontraron resistencia a Temefós en dos barrios del municipio de La Dorada, con grados de resistencia de 11.5 y 13.3. Por ello, la Dirección Territorial de Salud de Caldas suspendió el uso de este larvicida en dichos barrios. Cuatro años después, en el 2011, se observó una reducción en los grados de resistencia a Temefós, así como resistencia al Metil-pirimifós.

Todas las poblaciones evaluadas fueron sensibles a los insecticidas Deltametrina, Malatión y Fenitotrión en los dos períodos. ¹²

2.1.2. Norteamérica

En México en el año 2003 se realiza el estudio titulado “Estado de la susceptibilidad y mecanismos de resistencia en *Aedes aegypti* a insecticidas de mayor uso y alternativos en el estado de Nuevo León, 2003.”

El objetivo principal del autor de esta tesis fue establecer la susceptibilidad de poblaciones larvianas a Malatión y Temefós 50% y verificación en adultos a Malatión 5%, Propoxur 0.1%, Deltametrina 0.05%, Permetrina 0.75%, Lambdacialotrina 0.05% y Bifentrina 0.1%, así como también el determinar los mecanismos enzimáticos de resistencia: a 3 esterasas, oxidasas, glutatión-s-transferasas, acetilcolinesterasa y acetilcolinesterasa insensible, a nivel de larva y adultos, además se determinó la presencia del gen de resistencia "kdr" en mosquitos adultos. ¹³

Se emplearon bioensayos propuestos por la Organización Mundial de Salud (1981) para larvas y adultos. Para pruebas bioquímicas se empleó la metodología del CDC de Atlanta, GA, USA (1984, 1988, 1991, 1997), en la cual utilizó muestras colectadas en distintos municipios del estado de Nuevo León; así como también se trabajó con la cepa susceptible New Orleans, con la cual se compararon los resultados obtenidos, para determinar el nivel de susceptibilidad. ¹³

Los resultados de susceptibilidad a Temefós 50%, mostraron que existía resistencia en ese momento con cepas específicas de un municipio de Monterrey, el cual evidenció ser más tolerante y la del municipio Villa de Santiago la más susceptible; mientras que a Malatión 50% también la cepa Monterrey, resulto ser la más tolerante y San Nicolás la más susceptible. En lo que respecta a la susceptibilidad de poblaciones adultas de mosquitos, se determinó que los mosquitos fueron más susceptibles a

Deltametrina 0.05% ya que se presentaron los menores tiempos letales medios (TL50), los cuales fluctuaron entre 8.27 min. Mientras que la menor susceptibilidad se registró con Propoxur 0.1%, donde se registraron TL50 de 99.67 min para la cepa Apodaca y 139.46 min para la cepa Villa de Santiago.¹³

Posteriormente en el año 2013 se presentó el estudio de tesis “Resistencia a insecticidas en el mosquito vector del dengue *Aedes aegypti* en dos épocas de transmisión de la enfermedad en Mérida Yucatán.” En el cual se caracterizaron los mecanismos enzimáticos de resistencia en poblaciones de *Aedes aegypti* de Mérida, Yucatán, recolectadas en época de lluvias (año 2007 y 2009) y secas (año 2007, 2008, 2009 y 2010).⁸

Para los bioensayos con larvas se usó la metodología de la OMS (1981). Para los adultos se utilizó la técnica de botella impregnada, con la cual se determinaron los parámetros de concentración knockdown media CK50, concentración letal media CL50, tiempo knockdown medio TK50 y tiempo letal medio TL50. Se utilizó la técnica de Brogdon et. al. (1997a, 1998b) para determinar enzimas detoxificativas.⁸

Los niveles de resistencia al derribo y post-recuperación exhibidos por las poblaciones adultas de *Aedes aegypti* correspondientes a la época de lluvias, fueron significativamente diferentes a los niveles presentados por las poblaciones de adultos de las épocas de sequía. La presencia de enzimas de resistencia fue variable en las poblaciones, las enzimas α -esterasas se presentaron elevadas significativamente en los mosquitos expuestos a Permetrina y Temefós, α y β -esterasas en mosquitos expuestos a Deltametrina, α -esterasas y oxidasas de función múltiple en mosquitos expuestos a Fenotrina.⁸

2.1.3. Centroamérica y el Caribe

En el año 2004 en el estado de Cuba, se presentó el estudio: “Resistencia a insecticidas en larvas y adultos de *Aedes aegypti*: prevalencia de la esterasa A4 asociada con la resistencia a Temefós”.¹⁴

Fueron estudiadas 2 cepas de *Aedes aegypti* provenientes de dos consejos populares con altos índices de infestación de este vector, producto de la necesidad de hacer un control efectivo de larvas y adultos en el municipio Guanabacoa. Se determinaron

los niveles de susceptibilidad y/o resistencia a insecticidas organofosforados, piretroides y un carbamato.¹⁴

En este estudio, se utilizó además una cepa de referencia de *Aedes aegypti* susceptible a insecticidas, suministrada por el CDC con sede en San Juan, Puerto Rico. Emplearon los insecticidas organofosforados: Malatión, Clorpirifós, Metil-pirimifós, Temefós, Fenitotrión y Fentiión; piretroides: Lambdacialotrina, Deltametrina, Cipermetrina y Ciflutrina; carbamato: Propoxur. Se utilizó el método de bioensayo de la OMS para evaluar resistencia vectorial tanto en adultos como en larvas.¹⁴

Los resultados de los bioensayos en larvas mostraron completa susceptibilidad a los insecticidas organofosforados Malatión, Clorpirifós, Metil-pirimifós y al carbamato Propoxur. Sin embargo, se observó alta resistencia a Temefós y a Fentiión, no se observó resistencia a Fenitotrión en uno de los consejos populares, pero sí en el otro. En el estado adulto, a la dosis recomendada por la Organización Mundial de la Salud, se observó resistencia a Malatión, Fenitotrión y Propoxur, sin embargo, se obtuvieron mejores resultados con los piretroides, con porcentajes de mortalidad por encima de 90%. El mecanismo de resistencia fue evaluado mediante el uso del sinergista SSS-tributilfosforotriado (DEF) y piperonil butóxido, con lo cual se demostró que las enzimas esterasas y oxidasas de función múltiple desempeñaron un papel importante en la resistencia a Temefós y a Fentiión.¹⁴

En el 2009, se replicó el estudio para valorar el estado de la resistencia a insecticidas y sus mecanismos en *Aedes aegypti* en el municipio Boyeros, Cuba. Se evaluó la resistencia a insecticidas químicos en larvas y adultos a través de metodologías de la OMS. Los mecanismos de resistencia se determinaron a través de sinergistas y pruebas bioquímicas. En este estudio se empleó electroforesis en gel de poliacrilamida para la visualización de enzimas esterasas.⁶ En larvas se observó susceptibilidad a los insecticidas organofosforados evaluados. Resistencia se observó a los piretroides Cipermetrina y Deltametrina. Los bioensayos en larvas con el producto comercial de Temefós mostraron 100% de mortalidad con recambio diario de agua y se demostró que ni las esterasas, ni la enzima glutatión transferasa, desempeñaron un papel importante en la resistencia a insecticidas en larvas. En el estado adulto, la cepa Boyeros resultó resistente a los piretroides Ciflutrina y Lambdacialotrina, en verificación a Deltametrina, y

resultó susceptible a Cipermetrina; también resultó ser resistente al organofosforado Clorpirifós y al organoclorado DDT. ⁶

Cuba encabeza a los países latinoamericanos con ensayos de resistencia a insecticidas en adultos y larvas del mosquito *Aedes aegypti*. En el año 2005 se evaluó la resistencia en el adulto del mosquito en el municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. En relación con los insecticidas Lambdacialotrina, Clorpirifós y Cipermetrina. ⁹

Los resultados demostraron que la cepa en estudio no es resistente para los insecticidas Lambdacialotrina y Cipermetrina y para el insecticida Clorpirifós se comporta igual de susceptible que la cepa de referencia. ⁹

Luego, evaluaron la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador en el año 2009. Su objetivo fue evaluar el nivel de susceptibilidad a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* procedente de El Salvador y describir los posibles mecanismos de resistencia al Temefós. ⁷

Mediante bioensayos, se determinó la susceptibilidad de las larvas al insecticida organofosforado Temefós y a tres piretroides (Deltametrina, Lambdacialotrina y Cipermetrina) y de los adultos a un insecticida organofosforado (Clorpirifós). Se determinó el factor de resistencia (FR50) con respecto a una cepa sensible de referencia (Rockefeller). Se estableció el mecanismo de resistencia a Temefós mediante el empleo de sustancias sinergistas, ensayos bioquímicos de actividad enzimática y zimogramas con electroforesis en gel de poliacrilamida. ⁷

Las larvas de la cepa estudiada mostraron una alta resistencia a Temefós (FR50 = 24,16). De las enzimas analizadas, se encontró que solo la esterasa A4 estaba vinculada al mecanismo de resistencia a Temefós. Los mosquitos adultos resultaron susceptibles a Lambdacialotrina y a Clorpirifós y su resistencia a Deltametrina y Cipermetrina quedó en la categoría de verificación. ⁷

En Panamá se condujo una evaluación de resistencia a insecticidas y sus mecanismos en 2 cepas de *Aedes aegypti* en el año 2003. Se determinaron los niveles de resistencia a insecticidas organofosforados y piretroides en *Aedes aegypti* de dos localidades de Panamá. El nivel de susceptibilidad en ambas localidades se demostró a

través de los bajos valores de FR50, tanto para los organofosforados como para los piretroides.¹⁵ Estas cepas resultaron susceptibles a todos los insecticidas organofosforados, excepto Metil-pirimifós. Las larvas colectadas de las dos localidades resultaron susceptibles a todos los piretroides evaluados con valores de FR50 < 5x. En los ensayos de adultos, de acuerdo con las categorías de la OMS (entre 98 y 100% de mortalidad: susceptibles. Entre 80 y 97%: verificación y menor que 80%: resistencia), las dos localidades mostraron 100% de mortalidad frente a Cipermetrina, Lambdacialotrina, Deltametrina y Ciflutrina, por lo que los adultos resultaron también susceptibles a todos los piretroides.¹⁵

2.2. Marco teórico

Guatemala presenta todas las características epidemiológicas y ambientales para la transmisión de enfermedades metaxénicas (enfermedades transmitidas por vectores); factores importantes como la mala urbanización, calentamiento global, la pobreza y educación colaboran sinérgicamente para que estas enfermedades continúen. Las enfermedades transmitidas por vectores son uno de los principales desafíos de Salud Pública en América. Su incidencia a través del tiempo aumenta, ocasionando un alto impacto negativo en los ámbitos económicos, políticos y sociales.⁵

Una de las teorías acerca de la resistencia de los mosquitos hacia los insecticidas, es la cronicidad en la que los mismos han sido creados y el mecanismo de acción de cada uno influye en que eventualmente se cree resistencia cruzada (Ver anexo 11.1.). Por ejemplo, en 1943 fueron creados los insecticidas organoclorados, dentro de los cuales se destaca el DDT. El uso de dicho insecticida trajo aparejado una serie de inconvenientes, ya que no presenta selectividad y se acumula en tejidos grasos del hombre, animales y persiste en el medio ambiente. Entre 1948 y 1952 se introdujo el rociado con DDT y para 1962, 22 países habían logrado la erradicación. Sin embargo, el incremento de la resistencia al DDT y otros insecticidas y las dificultades políticas y organizativas causaron la interrupción en el control del *Aedes aegypti*, re-invasiéndolo la mayoría de los países que habían logrado erradicar este mosquito. Esto llevó a que fueran creados los Piretroides en 1977, los cuales son compuestos sintéticos derivados de alcaloides presentes en las cabezuelas del piretro *Chrysanthemum (Tanacetum) cinerariifolium*.⁷ Ciertos estudios asumen que los organismos tienen la capacidad de desarrollar varios tipos de resistencia. Entre ellos se encuentra la resistencia genética, en la cual una vez los alelos que confieren resistencia están

presentes en una población de insectos, la frecuencia de dicha resistencia hacia otro insecticida en la cual actúen dichos alelos estará presente.¹⁶

Un ejemplo clásico es el que se observa con el gen *kdr*, tanto el DDT como los piretroides interfieren en los canales de sodio en la membrana nerviosa interrumpiendo la transferencia de iones y la transmisión de impulsos entre las células nerviosas. El alelo *kdr*, al alterar las propiedades de la membrana axonal, la hace menos receptiva a unirse con dichos insecticidas. De esta manera confiere resistencia a piretroides en poblaciones que habían sido seleccionadas anteriormente con DDT y viceversa.¹⁶ De esta manera el uso de DDT contribuyó al fracaso rápido de los piretroides, mediante la selección de un mecanismo de resistencia común. Debido a esto se tiene la teoría de que es posible que algunas de las poblaciones de mosquitos captadas durante nuestro estudio hayan sido tratadas con DDT con anterioridad por lo que es posible que muestren resistencia hacia Deltametrina.¹⁷

Otro mecanismo de resistencia, es la resistencia metabólica por medio de resistencia al sitio activo, la cual es el segundo mecanismo de resistencia más común encontrado en insectos. Los insecticidas generalmente actúan en un sitio específico dentro del insecto, como se menciona previamente. Típicamente actúan dentro del sistema nervioso como es el caso de organofosforados, carbamatos y piretroides; dos de los cuales serán utilizados en este estudio.

El sitio de acción puede ser modificado en cepas resistentes de insectos de tal manera que el insecticida ya no se une eficazmente; lo cual lleva a que los insectos no sean afectados o sean afectados en menor cantidad por el insecticida que los insectos susceptibles. Por ejemplo, el sitio activo para los organofosforados y carbamatos es la acetilcolinesterasa de las sinapsis de las células nerviosas ya que bloquean la acción de la enzima acetilcolinesterasa, interrumpiendo la transmisión de impulsos entre las células nerviosas. Se han encontrado varias formas mutadas de acetilcolinesterasa que resultan en una sensibilidad reducida a la inhibición por estos insecticidas, por ejemplo, la resistencia de *Culex spp* a organofosforados.^{1,6}

Las poblaciones de insectos resistentes a cierto tipo de insecticida como los mencionados resistentes a DDT pudieron adquirir su resistencia mediante la utilización prolongada de insecticidas, la mala dosificación de los mismos, entre otros. El tiempo en el que se usen los insecticidas es muy importante ya que, para tener un equilibrio inestable, debe haber muy pocos sobrevivientes resistentes después del tratamiento inicial.¹

La resistencia a los insecticidas en los mosquitos no siempre se basa en mecanismos bioquímicos como la desintoxicación metabólica o mutaciones en el sitio diana, pero también puede ser conferida por cambios de comportamiento en respuesta a la exposición prolongada a un insecticida lo que contribuye a evitar las dosis letales de un insecticida. Dentro de estos cambios de comportamiento se observa la utilización de refugios o la migración, ya que el insecticida puede no causar resistencia si únicamente cierta cantidad de la población de insectos fue sometida al insecticida mientras la otra parte de la población se encontraba en refugios o había migrado hacia otro lugar, por lo que al regresar o salir de su refugio presentan por primera vez un contacto hacia el insecticida.¹⁸

La dosis del plaguicida es un factor determinante importante de la dominancia. En relación con esto, existe la formulación y la tasa de disipación del plaguicida en el medio ambiente. Después de la aplicación inicial, la concentración del plaguicida efectivamente decae, por causa de la degradación, dilución, y demás. Si esto ocurre rápido, entonces se puede pensar que la población recibe una dosis muy alta o no recibe nada. La disipación de un plaguicida persistente ocurre de manera lenta; sin embargo, por algún tiempo existe una dosis efectiva pequeña que puede ser muy favorable para el desarrollo de la resistencia. Un plaguicida persistente también puede matar a inmigrantes susceptibles y de esta manera evitar una inmigración. Un ejemplo de dosis persistente es la ocurrida en Cuba en 1981, en la cual por siete años consecutivos realizaron un control contra *Aedes aegypti* mediante el insecticida organofosforado Malatión, lo cual creó resistencia de este insecticida hacia la población *Aedes aegypti* y hacia la población susceptible de *Culex quinquefasciatus*.⁴

2.3. Marco conceptual

2.3.1. *Aedes aegypti*

El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector de los virus que causan dengue, fiebre amarilla, Chikungunya, Zika, entre otras enfermedades metaxénicas. Los seres humanos se infectan por picaduras de hembras infectadas, que a su vez se infectan principalmente al succionar la sangre de personas infectadas.¹⁹

Este mosquito, de origen africano, fue introducido en América a principios de siglo XX. Es una especie diseminada por el hombre por medio del transporte de sus adultos, huevos, larvas o ninfas en barcos, aviones o transportes terrestres. Sus hábitos son netamente antropófilos y domésticos, con radicación de criaderos en la vivienda humana o en sus alrededores. Depósitos de agua ubicados en objetos o construcciones como: neumáticos, baterías viejas, recipientes de todo tipo, botellas, floreros y piletas, entre otros, le sirven a *Aedes aegypti* para establecer sus criaderos. Prefieren agua limpia, con bajo tenor orgánico y de sales disueltas.

La puesta de huevos la realizan en la superficie del recipiente en la interface agua-aire. El ciclo completo de *Aedes aegypti*, de huevo a adulto, se completa en óptimas condiciones de temperatura y alimentación en diez días. Las hembras hematófagas poseen hábitos de alimentación diurnos en cercanías a los domicilios humanos, con gran afinidad a la alimentación sobre el hombre.²⁰

El *Aedes aegypti* es un insecto que presenta una amplia distribución en áreas tropicales y subtropicales del mundo y está limitado a latitudes entre 35 grados norte a 35 grados sur, aunque a veces se ha observado a 45 grados latitud norte cuando hay invasiones en la estación cálida; sin embargo, no sobreviven en la estación de invierno.²⁰

Posición Taxonómica de *Aedes aegypti* es:

- Reino: animalia
- Phylum: arthropoda
- Clase: hexápoda o insecta
- Orden: díptera
- Familia: Culicidae
- Subfamilia: Culicinae
- Género: Aedes
- Subgénero: Stegomyia
- Especie: aegypti

2.3.1.1. Ciclo biológico de *Aedes aegypti*

- Copulación:

El mosquito *Aedes Aegypti* puede aparearse 24 horas después de haber emergido a adulto, durante el cortejo. Las hembras pueden hacer enjambres de pocos individuos, el macho reconoce este ruido producido por la frecuencia del movimiento de sus alas, vuela hacia el enjambre y en el aire, engancha con sus genitales a la hembra, ambos caen luego al suelo y en segundos la insemina vaciando sus testículos para llenar la espermateca. El apareamiento puede tener lugar cuando la hembra está en reposo o están volando. La hembra queda fecundada de por vida, y cada vez que ovoposite los huevos saldrán fecundados. ²¹

La ingesta de sangre ocurre principalmente en horas diurnas, proporcionando a la hembra la maduración de los oocytos. La frecuencia en la toma de sangre que realiza el *Aedes Aegypti* es importante a nivel epidemiológico porque se incrementa el contacto sobre el hospedero, favoreciendo la transmisión del virus. De hecho, el mosquito *Aedes Aegypti* puede alimentarse más de una vez para cada ovoposición. Especialmente si es perturbado antes de estar completamente lleno. En comparación con una sola alimentación, múltiples tomas de sangre en un solo ciclo gonotrófico incrementan las oportunidades para que el vector ingiera y transmita la infección viral. ²¹

Son insectos de metamorfosis completa (holometabolía). Durante su desarrollo ontogénico pasan por los estados de huevo, larva, pupa y adulto. Se llama ciclo gonotrófico al periodo de tiempo que va desde la toma de sangre, ovoposición hasta que vuelve a tomar la siguiente alimentación. Consiste en una toma de sangre, seguida de la digestión de la sangre, maduración de los oocytos y la ovoposición. ²¹

El tiempo para la digestión de la sangre y su consecuente producción de huevos varía de tres a cinco días dependiendo de la temperatura ambiental. La temperatura determina el tiempo de la digestión y el desarrollo ovárico, pues tiende a retardarse a bajas temperaturas.

- Ovopostura:

Las hembras hacen su ovopostura al cuarto día. Los factores que puede afectar la ovopostura en el *Aedes Aegypti* son la contaminación del agua, la profundidad del agua, la superficie en donde son ovipositados los huevos, la temperatura y la intensidad de la luz.²⁰

- Huevo:

Mide aproximadamente un milímetro de longitud, en forma de cigarro. Son más limpios que los huevos de la mayoría de las especies que se crían en recipientes. En el momento de postura son blancos, pero muy rápidamente adquieren un color negro brillante (Ver anexo 11.2). Son fecundados durante la postura y el desarrollo embrionario se completa en 48 horas si el ambiente es húmedo y cálido, pero puede prolongarse hasta cinco días con temperaturas más baja. Eclosionan en un lapso de dos a tres días. Con posterioridad a ese periodo, los huevos son capaces de resistir desecación y temperaturas extremas con sobrevividas de siete meses a un año.

Una vez completado el desarrollo embrionario, un porcentaje reducido de huevos pueden resistir largos períodos de desecación y pueden prolongarse por más de un año en algunas ocasiones. La capacidad de resistencia a la desecación es uno de los principales obstáculos para el control del mosquito y esta condición, además, permite transportarlos a grandes distancias en recipientes secos.²¹

- Larva:

Las larvas que emergen inician un ciclo de cuatro estadios larvales, son exclusivamente acuáticas y, como la mayoría de los insectos holometábolos, la fase larval es el período de mayor alimentación y crecimiento. Pasan la mayor parte del tiempo alimentándose de material orgánico sumergido o acumulado en las paredes y el fondo del recipiente, para lo cual utilizan las cerdas bucales en forma de abanico. Se asemejan a otras larvas de mosquitos por la cabeza, el tórax ovoide y el abdomen de nueve segmentos. El segmento posterior o anal del abdomen posee cuatro

branquias lobuladas para la regulación osmótica y un sifón para la respiración en la superficie del agua. La posición de reposo en el agua es casi vertical (Ver anexo 11.2). En cuanto al desplazamiento acuático, lo hacen con un movimiento serpenteante característico. Son fotosensibles (sensibles a la luz), desplazándose hacia el fondo del recipiente aun cuando son perturbados.

La duración del desarrollo larval depende de la temperatura, la disponibilidad de alimentos y la densidad de larvas en el recipiente. En condiciones óptimas, con temperaturas de 25 a 29°C, el período desde la eclosión hasta la pupación puede ser de cinco a siete días, pero comúnmente dura de siete a catorce días.

Los tres primeros estadios se desarrollan rápidamente, mientras que el cuarto demora más tiempo con mayor aumento de tamaño y peso. En condiciones rigurosas (baja temperatura, escasez del alimento) el cuarto estadio larval puede prolongarse por varias semanas, hasta siete meses, previo a su transformación en pupa. Son incapaces de resistir temperaturas inferiores a 10°C o superiores a 45°C, impidiéndole a menos de 13°C su pasaje a estadio pupal. Las larvas de *Aedes aegypti* pueden diferenciarse a simple vista de las larvas de otras especies por su sifón más corto que el de la mayoría de los otros culícidos.²¹

- Pupa:

Las pupas no se alimentan. Presentan un estado de reposo donde se producen importantes modificaciones anatómico-fisiológicas hasta la aparición de los adultos. Reaccionan inmediatamente a estímulos externos tales como vibración y se desplazan activamente por todo el recipiente. Se mantienen en la superficie del agua debido a su flotabilidad y esta propiedad facilita la emergencia del insecto adulto. El período pupal dura de uno a tres días en condiciones favorables, con temperaturas entre 28 y 32°C. Las variaciones extremas de temperatura pueden aumentar este período. La pupa tiene en la base del tórax un par de tubos respiratorios o trompetas que atraviesan la superficie del agua y permiten la respiración. En la base del abdomen poseen un par de remos, paletas o aletas natatorias que sirven para el nadar (Ver anexo 11.2).²¹

- Adulto:

Al emerger de la pupa, el insecto adulto permanece en reposo permitiendo el endurecimiento del exoesqueleto y las alas. Dentro de las 24 horas siguiente a la emergencia pueden aparearse iniciándose la etapa reproductora del insecto (Ver anexo 11.2 y 11.3). El sonido emitido por el batido de las alas de las hembras durante el vuelo atrae al macho hacia ella, pero una vez que la hembra ha tenido su alimentación sanguínea ocurren pocos apareamientos, porque ella debe batir sus alas con mayor rapidez para compensar el aumento de peso y este aumento en la frecuencia del movimiento de las alas no es atractivo para los mosquitos machos. El apareamiento en general se realiza durante el vuelo, pero en algunas ocasiones se lleva a cabo en una superficie horizontal o vertical. Al aparearse, el macho sujeta el ápice del abdomen de la hembra con su terminalia e inserta su edeago dentro del receptáculo genital de la hembra, la bolsa copulatriz de la hembra se llena de esperma, el que pasa a la espermateca en uno o dos minutos.²¹

Esa inseminación es suficiente para fecundar todos los huevos que la hembra produce durante toda su vida. Los mosquitos hembras son los únicos que succionan sangre y poseen una probóscis larga. Las hembras vuelan en sentido contrario al viento, siguiendo los olores y gases emitidos por el huésped. Ambos, machos y hembras, requieren carbohidratos como principal fuente de energía; sin embargo, las hembras dependen de sangre para obtener la energía necesaria para la producción de huevos. Las hembras comienzan la búsqueda de sangre y la principal fuente de atracción son las trazas de dióxido de carbono y ácido láctico emanadas por el hospedero. Cuando están cerca utilizan estímulos visuales para localizar al huésped mientras sus receptores táctiles y térmicos los guían hacia el sitio de alimentación. Esta alimentación sanguínea es necesaria como fuente de proteína para el desarrollo de los huevos. La alimentación sanguínea y la postura se llevan a cabo principalmente durante el día, especialmente durante las primeras horas o a la media mañana y a media tarde o al anochecer. Las horas con mayor actividad alimenticia, ocurren entre las 6:00 a 8:00 horas y de 16:00 a 19:00 horas. Durante la alimentación las hembras producen anticoagulantes, antihistamínicos y analgésicos que le permiten ingerir sangre a repleción. Después de la alimentación, las hembras entran en periodo de reposo y las ovarias comienzan un proceso de

oogénesis que después de tres a cuatro días culmina en la oviposición de 50 a 120 huevos.²¹

Generalmente, después de cada alimentación sanguínea se desarrolla un lote de huevos, pero si el mosquito es perturbado antes de estar completamente lleno de sangre puede alimentarse con sangre más de una vez entre cada postura. Si una hembra completa su alimentación (dos o tres mililitros de sangre) desarrollará y pondrá aproximadamente 200 huevos, dispersos en distintos lugares. La hembra tiende a depositar sus huevos en varios lugares y no en un solo lugar. Hay un umbral de distensión del estómago que estimula el desarrollo de los ovarios, por eso el período entre alimentación sanguínea y postura es de tres días en condiciones óptimas de temperatura. La hembra puede alimentarse de sangre nuevamente el mismo día que pone el huevo.²¹

La ovoposición generalmente se produce hacia el final de la tarde. La hembra grávida es atraída hacia recipientes oscuros o sombreados con paredes duras, sobre las que deposita sus huevos y prefiere aguas relativamente limpias con poco contenido de materia orgánica. Los huevos son pegados a las paredes del recipiente en la zona húmeda a pocos mm de la superficie del agua. La distribución de los huevos en varios recipientes asegura la viabilidad de la especie. La posición de los huevos a pocos milímetros de la superficie del agua permite que éstos maduren, y en la próxima lluvia, al subir el nivel de agua del recipiente, los huevos eclosionan en el momento de contacto con el líquido. El macho se distingue de la hembra por sus antenas plumosas y sus palpos más largos. Sus partes bucales no están adaptadas para chupar sangre, procuran su alimento de carbohidratos como el néctar de las plantas.²¹

2.3.1.2. Rango de vuelo de *Aedes aegypti*

La dispersión de vuelo de *Aedes aegypti* es muy limitada. Por lo general una hembra adulta no sobrepasa los 50 metros de distancia de vuelo durante su vida, y a menudo permanece en la misma casa o lugar donde emergió siempre que disponga de huéspedes y sitios de reposo y de postura adecuados. Los basurales donde se almacenan pequeñas colecciones de agua en recipientes diversos

(cubiertas de autos, latas, botellas, bolsas plásticas, etc.) brindan sitios adecuados para el establecimiento de esta especie por lo cual se esperaría que no se muevan demasiado de su lugar de emergencia. Es rara una dispersión de vuelo más de 100 metros, pero se ha demostrado que una hembra grávida puede volar hasta tres kilómetros en busca de un lugar para poner sus huevos si no encuentra cerca sitios apropiados. Los machos se dispersan menos que las hembras.²¹

2.3.2. Resistencia a insecticida

El grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud – OMS - en resistencia de las plagas a los plaguicidas,¹ definen la resistencia como la evolución de un brote de insectos con la capacidad de tolerar dosis de veneno que serían mortales para la mayoría de los individuos de una población normal de la misma especie.¹² Otros autores mencionan que la resistencia a un insecticida, es la capacidad adquirida de artrópodos para tolerar una dosis de un insecticida que serían letales para la mayoría de los individuos de una población normal de la misma especie. El arma principal para contrarrestar la resistencia ha sido utilizar compuestos alternativos con estructuras químicas que no son afectadas por la resistencia cruzada. La reducción gradual de los compuestos disponibles a medida que la resistencia a ellos se desarrolla ha enfatizado la necesidad de maximizar la “vida útil” de los nuevos plaguicidas a través de su aplicación bajo condiciones que retrasen o prevengan el desarrollo de la resistencia hacia los mismos. Para lograr este objetivo es esencial que se conozcan los parámetros que influyen en el proceso de la selección de los insecticidas. La resistencia no evoluciona a la misma velocidad en todos los organismos que se someten a la presión de selección. La resistencia se puede desarrollar rápidamente en algunas especies, más lentamente en otras y en algunas más, no se desarrolla.¹⁶

Existen varios mecanismos que permiten a los insectos resistir la acción de los insecticidas, los cuales pueden agruparse en cuatro categorías:

2.3.2.1. Resistencia metabólica

La resistencia metabólica es el mecanismo de resistencia más común que ocurre en los insectos. Estos mecanismos se basan en los sistemas enzimáticos

que todos los insectos poseen para ayudarles a desintoxicar los materiales de origen extranjero. Existen tres categorías de enzimas que cumplen con esta función, entre los cuales se encuentran esterasas, monooxigenasas y glutatión-S-transferasas. Esos sistemas de enzimas a menudo son mejorados en cepas de insectos resistentes que les permite metabolizar o degradar los insecticidas antes de que puedan ejercer un efecto tóxico. Uno de los mecanismos de resistencia metabólica más común es el de niveles elevados o actividad de enzimas esterasas que hidrolizan enlaces éster o secuestran insecticidas. Las esterasas usualmente están envueltas en la resistencia a organofosforados, carbamatos y en menor proporción a piretroides. Las monooxidasas están involucradas en el metabolismo de piretroides y en la activación o detoxificación de insecticidas organofosforados y en menor proporción de metil-carbamatos. Casi todas las cepas de *Culex quinquefasciatus* que se resisten a una gama amplia de insecticidas organofosforados poseen múltiples copias de un gen para quince esterasas, lo que les permite sobreproducir este tipo de enzima. En contraste, se han encontrado cepas de *Anopheles* resistentes a Malatión con niveles no elevados de una forma alterada de esterasas que específicamente metabolice el organofosforado Malatión a un ritmo mucho más rápido que el de los individuos susceptibles. Por lo tanto, la resistencia metabólica puede variar desde una resistencia específica a una resistencia general que afecta a una amplia gama de compuestos.

De forma similar, el nivel de resistencia conferido puede variar de bajo a muy alto y puede diferir de compuesto a compuesto. Se han identificado mecanismos de resistencia metabólica en poblaciones de vectores para todas las clases principales de insecticidas utilizados actualmente para el control de vectores, incluyendo organofosforados, carbamatos, piretroides y DDT. ¹⁶

Las carboxil-esterasas son un grupo amplio de enzimas capaces de metabolizar una gran variedad de sustratos mediante la hidrolización de los enlaces éster en presencia de agua. Las esterasas pueden clasificarse en base a su preferencia o por los sustratos α o β naftol (α NA y β NA), a sus patrones electroforéticos o bien, por su secuencia nucleotídica.

Muchos insecticidas contienen enlaces éster, por lo cual es esperado encontrar que el principal mecanismo de resistencia en cepas de insectos resistentes se deba a la actividad intensificada o sobreproducción de esterasas. En forma general, los insecticidas organofosforados y metil-carbamatos actúan como inhibidores de esterasas, ya que tienen una alta afinidad por las enzimas, pero son sustratos pobres.

En los insectos resistentes, existe una mayor frecuencia de la interacción esterasa-insecticida, evitando que el insecticida alcance su sitio blanco (la acetilcolinesterasa). Cuando las esterasas están presentes en la misma proporción molar que el insecticida, estas son capaces de secuestrar efectivamente a los insecticidas e hidrolizarlos lentamente.

El papel de las esterasas como mecanismo de resistencia puede ser inferido mediante tres formas:

- Detección de niveles elevados de productos de la hidrólisis de insecticidas en estudios de metabolismo en insectos resistentes.
- Sinergismo de la toxicidad del insecticida en insectos resistentes mediante el uso de inhibidores de esterasas no tóxicos, tales como TPP (0,0,0-trifenil fosfato), DEF (S,S,S-tributil fosforotrioato) o IBP (0,0-bis(1-metiletil)s-fenilmetil fosforotrioato).
- Detección de niveles altos de actividad de esterasas generales, usando sustratos simples y ensayos espectrofotométricos homogenizados o tejidos de insectos, o bien, por electroforesis y tinción de geles.¹

La sobreproducción de esterasas es una respuesta evolutiva contra la presión de selección por insecticidas organofosforados y carbamatos, su presencia se ha documentado en numerosas especies de artrópodos, incluyendo mosquitos, garrapatas, áfidos y cucarachas.

El papel de las esterasas en la detoxificación de los piretroides ha sido poco estudiado, existen varios reportes de la actividad intensificada de esterasas en poblaciones de mosquitos resistentes, entre éstas *Anopheles gambiae*, *Anopheles*

albimanus, *Culex quinquefasciatus* y *Aedes aegypti*¹⁴, sin embargo, los genes involucrados aún son desconocidos. Algunos estudios han demostrado que las esterasas tienen baja actividad catalítica sobre algunos piretroides, sugiriendo que los elevados niveles de esterasas presentes en cepas resistentes a piretroides, podría deberse a una reSelección con organofosforados¹⁴.

La principal causa de la excesiva síntesis de esterasas en insectos resistentes, se debe a la amplificación de genes dentro del genoma, aunque también la transcripción sobrerregulada y expresión genética alterada han sido documentadas. El mecanismo de resistencia metabólica estudiado con más detalle en vectores de enfermedades, es el sistema de esterasas elevadas en *Culex*. En este mosquito la sobreproducción de enzimas se debe a la amplificación de uno o más genes de esterasas, variando entre 20 a 250 copias en el genoma. Existen varios alelos de esterasas asociados con la resistencia, sin embargo, el genotipo más común es la coamplificación de dos genes de esterasas: $est\alpha$ y $est\beta$. Alrededor del 90% de las poblaciones resistentes de *Culex* presentan un genotipo $est\alpha 2/est\beta 2$ ¹. Se ha encontrado muy poca variación en la cinética de inhibición entre los distintos alelos de esterasas, por lo cual la ventaja selectiva del genotipo $est\alpha 2/est\beta 2$ podría estar ligada a un tercer gen (aldehído oxidasa) que se co-eleva solamente con este fenotipo.

Los genes homólogos a las esterasas amplificadas en el mosquito *Culex*, han sido identificados en la misma proximidad y orientación en *Anopheles gambiae*, pero se desconoce si están involucrados en la resistencia a piretroides, ya que las esterasas son inefectivas contra los piretroides en este mosquito.¹

Las monoxidasas del citocromo-P450 son una familia de enzimas encontrada en la mayoría de organismos, incluyendo a los insectos. Estas enzimas actúan en el metabolismo de xenobióticos y tienen un rol en el metabolismo endógeno. Las enzimas P450 se unen al oxígeno molecular y reciben electrones del NADPH para introducir una molécula de oxígeno en el sustrato. Las monoxidasas tienen un amplio rango de sustratos, pero en general, estas enzimas metabolizan sustratos lipofílicos para producir moléculas con mayor solubilidad en agua, o bien

con grupos funcionales que permiten las reacciones de conjugación, promoviendo la excreción.

Las monoxidasas P450 están envueltas en el metabolismo de todos los insecticidas, permitiendo la detoxificación a través de la hidroxilación alifática del DDT, deshidroxilación aromática del carbamato y propoxur, y la epoxidación de ciclodienos, o bien, permitiendo la activación de los organofosforados a través de reacciones de oxidación. La gran diversidad de monoxidasas se debe a la existencia de múltiples isoformas de P450, varios patrones de expresión y un amplio espectro de sustratos.

Las glutatión-s-transferasas son enzimas diméricas multifuncionales que juegan un rol en la detoxificación de un gran rango de xenobióticos. Las enzimas catalizan el ataque nucleofílico del glutatión reducido, en los centros electrofílicos de los compuestos lipofílicos. Múltiples formas de estas enzimas han sido reportadas en mosquitos, mosca doméstica, drosófilos y mosca de las ovejas. Se sugiere que las glutatión-s-transferasas juegan un rol en la resistencia, ya que muchos estudios han mostrado que los homogenizados de insectos resistentes a insecticidas presentan altos niveles de actividad de estas enzimas.

El principal rol de las glutatión-s-transferasas en la resistencia a insecticidas en mosquitos, es el metabolismo del DDT a productos no tóxicos, aunque también tienen un rol secundario en la resistencia a organofosforados. La resistencia al DDT basada en glutatión-s-transferasas es muy común en varias especies de anofelinos, reflejando el fuerte uso de este insecticida para el control de la malaria durante varias décadas.

2.3.2.2. Resistencia al sitio activo

El segundo mecanismo de resistencia más común encontrado en los insectos es la resistencia al sitio activo. Los insecticidas generalmente actúan en un sitio específico dentro del insecto, típicamente dentro del sistema nervioso, en el caso de organofosforados, carbamatos y piretroides. El sitio de acción puede ser modificado en cepas resistentes de insectos de tal manera que el insecticida ya no se une eficazmente; lo cual lleva a que los insectos no sean afectados o sean

afectados en menor cantidad por el insecticida que los insectos susceptibles. Por ejemplo, el sitio diana para los insecticidas organofosforados y carbamato es la acetilcolinesterasa (AChE) en las sinapsis de las células nerviosas.¹ Se han encontrado varias formas mutadas de AChE que resultan en una sensibilidad reducida a la inhibición por estos insecticidas por ejemplo la resistencia de *Culex spp* a organofosforados.

Los organofosforados y carbamatos tienen su sitio blanco en la acetilcolinesterasa. La acetilcolinesterasa hidroliza al neurotransmisor excitatorio acetilcolina en la membrana post-sináptica del nervio. La acetilcolina de los insectos tiene una especificidad de sustrato intermedio entre la acetilcolina de los vertebrados y la butiril-colinesterasa.

La forma molecular predominante en insectos es un dímero globular anfifílico que se une a la membrana mediante un ancla glipofílica. Alteraciones en la acetilcolina en insectos resistentes a organofosforados y carbamatos resulta en una reducción o inhibición en la sensibilidad de la enzima por estos insecticidas. El análisis detallado del perfil de inhibición de la acetilcolinesterasa de *Aedes aegypti* sugiere que existe un solo locus acetilcolinesterasa en esta especie. En este caso, la resistencia basada en alteraciones de la acetilcolinesterasa podría estar ligada al sexo. Los genes de acetilcolinesterasa han sido clonados en los mosquitos *Aedes aegypti* y *Anopheles stephensi*, aunque ambos genes están ligados al sexo.¹

Cinco mutaciones puntuales asociadas con la resistencia a organofosforados y carbamatos han sido identificadas en el gen de acetilcolinesterasa en *D. melanogaster*¹ y estudios dirigidos por mutagénesis de la acetilcolinesterasa ligado al sexo de *Aedes aegypti*, han demostrado que estas mutaciones también confieren resistencia en mosquitos¹. Sin embargo, ninguna de estas mutaciones han sido identificadas en mosquitos colectados en campo o seleccionados en laboratorio.

De forma similar una mutación conocida como *gen kdr* en la secuencia de aminoácidos en los canales de sodio controlados por voltaje de las membranas celulares nerviosas conduce a una reducción en la sensibilidad de los canales a la unión de DDT y piretroides. (Ver anexo 11.1.)¹⁶

El rápido efecto de derribe que caracteriza a los insecticidas DDT y piretroides, es ocasionado por la activación persistente de los canales de sodio. Esta activación se debe a la forma en que los insecticidas se unen al poro del canal, prolongando el mecanismo de inactivación dependiente de voltaje. La reducción en la sensibilidad del canal de sodio dependiente de voltaje a la unión de los insecticidas es la causa del fenotipo resistente conocido como “kdr” presente en varias especies de insectos.

Debido a que el canal de sodio es el sitio blanco del DDT y piretroides, muchos estudios en la década de los 80 y 90’s se enfocaron en esta proteína. El canal de sodio dependiente de voltaje de los insectos, es una proteína transmembrana que contiene alrededor de 2108 aminoácidos plegados en cuatro dominios homólogos e hidrofóbicos, separados por uniones hidrofílicas. Cada dominio se compone de seis segmentos transmembrana (s1 – s6).

Diversas especies de insectos resistentes al DDT y piretroides presentan alteraciones en el gen del canal de sodio. La asociación entre la resistencia kdr con modificaciones en el canal de sodio fue confirmada mediante estudios de unión de neurotoxinas y mediante estudios de mapeo genético.

En 1946, la Organización Panamericana de la Salud – OPS -, armada con DDT inició una campaña de erradicación de *Aedes aegypti*. Solo un año después, ocurrieron los primeros casos de resistencia en especies de este mosquito. Para 1972, el mosquito *Aedes aegypti* ya había sido erradicado del 73% del territorio y de 19 países. Sin embargo, en el mismo año, la resistencia al DDT fue reconocida como problema serio y la campaña terminó antes que la meta de erradicación fuera alcanzada.¹⁰

Los problemas de resistencia han continuado a pesar del uso de nuevos grupos de insecticidas. Alrededor de 100 especies de mosquitos han generado resistencia a uno o más insecticidas¹. El control de malaria y dengue, han incluido algunos organoclorados (Hexacloruro de benceno, DDT), organofosforados (Metilparatión, Temefós, Malatión, Clorpirifós), carbamatos (Propoxur y Carbosulfán) y piretroides (Resmetrina, Permetrina, Fenotrina).

La resistencia a Dieldrín fue registrada en 1950; sin embargo, la participación de los receptores GABA en este tipo de resistencia fue elucidada hasta 1990. El receptor GABA en los insectos es un canal de iones de cloro heteromultimérico, con función de inhibir la neurotransmisión en el sistema nervioso central del insecto y en uniones neuromusculares. El receptor GABA de los insectos está implicado como sitio de acción para piretroides, ivermectinas y ciclodienes. Algunos estudios muestran que los insectos resistentes a ciclodienes son resistentes a los insecticidas Picrotoxina y Fenilpirazole y que el efecto de la ivermectina en neuronas cultivadas puede revertirse con el pre-tratamiento con Picrotoxina, sugiriendo que estos insecticidas interactúan con el ionóforo de cloro asociado con el receptor GABA de los insectos.

Los receptores GABA pertenecen a una súper familia de receptores de neurotransmisores que incluyen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina. Estos receptores están formados por oligomerización de cinco subunidades alrededor del canal central de iones de sodio. Cinco distintas subunidades han sido clonadas a partir de vertebrados.

A pesar de que el uso de Dieldrín fue restringido desde hace muchos años, la resistencia a estos insecticidas sigue dispersada en poblaciones de insectos. El uso del DDT en algunos países ha sido restringido o vetado; sin embargo, la resistencia al DDT en muchas especies de mosquitos vectores es persistente.¹⁰ Actualmente, existe un debate sobre la continuación del uso de este insecticida. La presión pública debida a los efectos adversos del DDT hacia el ambiente, exigen su retiro del mercado en salud pública. Por otro lado, el retiro del DDT en las campañas de control de vectores en países del tercer mundo ha sido relacionado con el aumento en la incidencia de la malaria en países de África. Ambos puntos de vista están siendo cautelosamente evaluados antes de tomar una decisión definitiva sobre el uso de este insecticida. Diversas especies de vectores han desarrollado resistencia a los organofosforados. La resistencia de amplio espectro a organofosforados, o la resistencia específica para Malatión están presentes en las principales especies vectores del género *Anopheles*, *Culex* y *Aedes aegypti*. Los organofosforados y carbamatos tienen el mismo modo de acción y una vez que una

población de insectos es resistente a alguno de los dos insecticidas, es muy probable que ocurra un fenómeno de resistencia cruzada.

La resistencia a piretroides ocurre en diversas poblaciones del mosquito *Aedes aegypti* ya sea debida a la resistencia cruzada con el DDT o bien mediante mecanismos metabólicos relacionados con la resistencia a organofosforados y carbamatos. La resistencia a piretroides ha sido registrada para el género *Culex quinquefasciatus*, así como en *Anopheles albimanus*, *Anopheles stephensi* y *Anopheles albimanus*. La resistencia a piretroides es amplia en *Aedes Aegypti* y casos de resistencia a organofosforados y carbamatos han sido registradas en estas especies.

2.3.2.3. Reducción de la penetración

Las modificaciones en la cutícula del insecto o en su tracto digestivo, previenen o frenan la absorción o penetración de insecticidas. Pueden encontrarse en algunas cepas de insectos resistentes. Este mecanismo de resistencia puede afectar a una amplia gama de insecticidas.¹⁶

2.3.2.4. Resistencia en el comportamiento

La resistencia en el comportamiento se refiere a cualquier modificación en el comportamiento de los insectos que ayude a evitar los efectos letales de los insecticidas. La resistencia a los insecticidas en los mosquitos no siempre se basa en mecanismos bioquímicos como la desintoxicación metabólica o mutaciones en el sitio diana, pero también puede ser conferida por cambios de comportamiento en respuesta a la exposición prolongada a un insecticida. La resistencia al comportamiento no tiene la misma importancia que la resistencia fisiológica, pero puede considerarse que es un factor que contribuye a evitar las dosis letales de un insecticida.¹⁶

Hay varios factores que influyen en la velocidad a la que evoluciona la resistencia. Los factores son agrupados en tres categorías dependiendo si tienen

que ver o no con la genética de la resistencia, biología/ecología de la plaga o de las operaciones de control que se lleven a cabo. Los factores son:¹⁶

- Genéticos:
 - Frecuencia de genes de resistencia.
 - Número de genes de resistencia.
 - Dominancia de los genes de resistencia.
 - Penetración, expresión e interacciones de los genes de resistencia.
 - Historia de la selección con otros insecticidas.
 - Magnitud de la integración del genoma resistente con los factores de la capacidad biótica.

- Biológicos / Ecológicos:
 - Biológicos:
 - Duración de la generación.
 - Descendencia por año.
 - Monogamia/Poligamia.

 - De comportamiento / Ecológicos:
 - Aislamiento, movilidad, migración.
 - Monofagia / Polifagia.
 - Supervivencia fortuita, refugio.

- Operacionales:
 - El insecticida:
 - Naturaleza química del insecticida.
 - Relación con los compuestos usados con anterioridad.
 - Persistencia de los residuos, formulación.

 - La aplicación:
 - Umbral de aplicación.
 - Umbral de selección.

- Estado biológico seleccionado.
- Modo de aplicación.
- Selección en espacios limitados.
- Selección alternada.¹⁶

Muchos de los factores de las primeras dos categorías no están bajo control del ser humano, y la importancia de algunos de ellos no se puede determinar hasta que la resistencia se haya desarrollado. Sólo una vez que ocurren, se puede obtener alguna idea, por ejemplo, acerca de la frecuencia inicial de alelos que confieran resistencia. Generalmente tampoco es posible medir la dominancia hasta que se aíslan dichos alelos y se realiza el estudio pertinente. Sin embargo, es importante mencionar que algunos factores que influyen en la evolución de la resistencia están bajo control del ser humano, especialmente aquellos que se relacionan con el tiempo y las dosis de las aplicaciones de los insecticidas, es decir los factores operacionales.¹⁶

2.3.2.4.1. Factores genéticos de la resistencia:

Los evolucionistas frecuentemente asumen que los organismos tienen la capacidad de desarrollar casi cualquier tipo de resistencia. Sin embargo, esta observación no es del todo aplicable al desarrollo de la resistencia a insecticidas ya que algunas de las poblaciones no tienen la capacidad para conjuntar los alelos de resistencia necesarios, a pesar de que pareciera una ventaja obvia hacerlo. El desarrollo lento de la resistencia a compuestos arsenicales en insectos y a fungicidas cúpricos en fitopatógenos constituye algunos ejemplos.¹

Existen muchas maneras de lograr la resistencia, como detoxificar a las sustancias químicas, alterar el sitio específico de acción, reducir la penetración por el integumento, desarrollar formas de comportamiento que eviten residuos tóxicos, entre otros. Una vez que los alelos que confieren resistencia están presentes en la población, la frecuencia a la que se encuentran puede ser un factor importante. Si la frecuencia inicial es alta, la resistencia presenta una plataforma para despegar. Sin embargo, puede ocurrir el Efecto de Allee, si la densidad de la población se reduce a un nivel suficientemente bajo, el tamaño de la población es muy pequeño

para sostener un crecimiento positivo debido a la incapacidad de encontrar a la pareja.¹

La presión de selección y la proporción de inmigración pueden imponer un equilibrio inestable en la frecuencia de genes, debajo de la cual los individuos con alelos resistentes tienen una capacidad biótica reducida y arriba de esta, dicha capacidad se incrementa. En este caso, la frecuencia inicial de genes de resistencia es especialmente importante. Dicho equilibrio depende mucho de la frecuencia inicial de genes, dominancia e inmigración, teniendo una población con un alelo resistente (R) a una frecuencia baja. Los individuos homocigotos RR, pueden existir sólo si la población es grande, pero estarían en una cantidad muy pequeña. Si la resistencia es recesiva o se ha hecho recesiva mediante la aplicación de una dosis de insecticida muy alta, después de la aplicación de un insecticida, todos los individuos susceptibles homocigotos (SS) y los heterocigotos (RS) serán eliminados. Sólo unos cuantos RR sobrevivirán. Si luego ocurre una inmigración de un grupo de individuos principalmente susceptibles, entonces los pocos RR que existen copularán con los inmigrantes homocigotos SS, y la descendencia de la siguiente generación estará compuesta principalmente de individuos SS y RS. Estos se pueden eliminar en la siguiente aplicación de insecticida, manteniendo así la población bajo control. La dominancia depende típicamente de la dosis de insecticida aplicada.¹

Con pocas excepciones, las poblaciones poseen una capacidad biótica más baja que su contraparte susceptible. La selección no interrumpida puede mejorar la capacidad biótica a través de la co-adaptación del genoma resistente, conllevando así a una resistencia más estable. La inestabilidad de la resistencia no necesariamente se debe a diferencias en la capacidad biótica. Por ejemplo, los genes de resistencia a un organofosforado (Temefós), a un piretroide (Permetrina) y a un carbamato (Propoxur) se introdujeron a una raza susceptible de *Culex quinquefasciatus* a través de un sistema de entrecruzas (cruce de un descendiente híbrido de primera generación con uno de los padres o con un genotipo idéntico al paterno. Sirve para diferenciar el individuo homocigoto del heterocigoto. Consiste en cruzar el fenotipo dominante con la variedad homocigota recesiva)¹. La población sintética resultante se dividió a su vez en subpoblaciones y éstas se seleccionaron

con dichos insecticidas. Los resultados mostraron que la estabilidad de la resistencia en cada subpoblación difirió considerablemente: la resistencia al insecticida organofosforado disminuyó rápidamente, la resistencia al piretroide disminuyó de manera más moderada, pero la resistencia al carbamato mostró una persistencia considerable. Por lo tanto, es el mecanismo de resistencia involucrado en cada caso el que puede influenciar su persistencia en la población. ¹

La selección que ocurrió en el pasado hacia un insecticida determinado puede facilitar la resistencia a insecticidas nuevos debido al fenómeno de la resistencia cruzada. Ciertos mecanismos confieren resistencia no sólo dentro de un grupo de insecticidas, sino que también entre grupos de éstos. Un ejemplo clásico es el que se observa con el gen *kdr*. Tanto el DDT como los piretroides interfieren con los canales de sodio que se encuentran en los axones de las células nerviosas. El alelo *kdr*, al alterar las propiedades de la membrana axonal, la hace menos receptiva a unirse con dichos insecticidas. De esta manera confiere resistencia a piretroides en poblaciones que habían sido seleccionadas anteriormente con DDT y viceversa. De esta manera el uso secuencial de dos grupos diferentes de insecticidas, organofosforados y DDT, contribuyó al fracaso rápido de un tercer grupo de compuestos, los piretroides, mediante la selección de un mecanismo de resistencia común. ¹⁶

2.3.2.4.2. Factores biológicos / ecológicos de la resistencia:

La ecología y el ciclo de vida pueden alterar de manera dramática la respuesta a la selección de genes de resistencia. Entre mayor sea el número de generaciones por año, más rápida será la evolución de la resistencia. Por ejemplo, en el ácaro de los frutales, *Panonychus ulmi*, el cual presenta hasta diez generaciones por año, ha desarrollado resistencia a muchos grupos de insecticidas. Por el contrario, el ácaro *Bryobia robrioculus*, el cual presenta sólo dos generaciones por año, aún no se ha documentado que sea resistente. ¹⁶

Las poblaciones con un potencial reproductivo más alto son capaces de soportar una carga sustitucional más alta, es decir, pueden tolerar una presión de selección más intensa. Consecuentemente se espera observar una correlación

positiva entre la tasa de desarrollo de resistencia y la fertilidad. Debido al equilibrio inestable que se comentó anteriormente, la inmigración puede jugar un papel decisivo en retrasar la evolución de la resistencia. Sin embargo, es esencial que los pocos sobrevivientes homocigotos RR copulen con los inmigrantes SS.¹⁶

Las plagas polífagas tienden a desarrollar resistencia de manera más lenta que las monófagas. Dos factores pueden contribuir a esto: una pequeña parte de las especies polífagas son probablemente expuestas, de aquí que la selección es menos intensa porque algunos insectos permanecerían sin tratar en los refugios, y constituirían un reservorio de inmigrantes no tratados susceptibles. Por ejemplo, el áfido manchado de la alfalfa en California fue uno de los primeros en desarrollar resistencia, pero el áfido de la lechuga el cual emigra a los álamos durante una parte del año, se ha controlado sin que exista alguna evidencia de resistencia.¹⁶

Una de las características más importantes de la ecología de insectos, en lo que concierne a resistencia, es la cantidad de inmigrantes susceptibles. Después del tratamiento con insecticidas, muy pocos individuos RR sobreviven. Si suficientes inmigrantes SS arriban y copulan con ellos, la descendencia consistirá solamente de individuos heterocigotos RS y homocigotos SS, ambos pueden ser eliminados en una aplicación subsecuente. Sin embargo, en el caso que no haya inmigrantes o que haya muy pocos, entonces un número considerable de individuos RR se producirán y la población estará en camino para desarrollar resistencia; lo cual produce el equilibrio inestable. Los puntos críticos son el número de sobrevivientes RR y los inmigrantes SS. Densidades bajas de población contribuyen con muy pocos individuos RR. La tasa de inmigración, refugio, polifagia y poligamia contribuyen también a este proceso. Como ejemplo de los efectos del aislamiento o ausencia de inmigración se puede mencionar el caso de la mosca doméstica procedente de California en la cual la resistencia a insecticidas fue más alta en las poblaciones que se reproducían dentro de los establos. A estos establos se les había puesto malla con el propósito de evitar que entraran moscas del exterior. Irónicamente, la prevención de inmigrantes probablemente contribuyó a hacer más grave el problema de resistencia.^{1, 16}

Dependiendo de las características biológicas de una especie, una proporción significativa de individuos se puede localizar en refugios al momento de la aplicación, escapando de esta manera a la selección. El refugio puede consistir en un tejido vegetal, follaje distorsionado, yemas de crecimiento y estructuras similares. El refugio puede también estar representado por un estado fisiológico de baja susceptibilidad, tales como diapausa o pupación en el suelo. Cualquiera que sea la razón, dicho refugio puede ser muy importante al proporcionar una fuente de inmigrantes susceptibles, y de esta manera retardar la evolución de la resistencia. Un ejemplo de esta situación es con el eriófido *Aceria sheldoni*, el cual habita en las yemas de los cítricos y se ha controlado por muchos años con clorobencilato sin haber desarrollado resistencia, pero el ácaro rojizo de los cítricos, que también es un eriófido que se alimenta sobre la superficie de las hojas ha presentado resistencia. Los refugios con frecuencia constituyen un mecanismo importante para retrasar el desarrollo de la resistencia. ¹⁶

2.3.2.4.3. Factores operacionales de la resistencia:

Los factores operacionales de la resistencia son aquellos relacionados con el plaguicida y están bajo control humano. Los más obvios son aquellos que tienen que ver con el tiempo, la dosis y la formulación de los plaguicidas que se utilizan. Aunque de cierta manera, la dominancia efectiva, los refugios, la inmigración pueden también estar bajo cierto control si las condiciones de la aplicación se hacen más o menos favorables a éstas. Por ejemplo, los refugios se pueden crear intencionalmente para evitar que una parte de la población sea tratada y así evitar la creación de resistencia. ¹⁶

El tiempo en que se usen los insecticidas es muy importante. Para que un equilibrio inestable exista, tiene que haber muy pocos sobrevivientes RR después del tratamiento inicial. Esto ocurrirá si la frecuencia del alelo R es baja, y también cuando el tamaño total de la población es pequeño. ¹

La dosis del plaguicida es una determinante importante de la dominancia. En relación a esto se tiene la formulación y la tasa de disipación del plaguicida en el medio ambiente. Después de la aplicación inicial, la concentración del plaguicida

efectivamente decae debido a la degradación, dilución, entre otros. Si esto ocurre rápidamente, entonces se puede pensar que la población recibe una dosis muy alta o nada. La disipación de un plaguicida persistente ocurre de manera lenta; sin embargo, por un tiempo existe una dosis efectiva pequeña que puede ser favorable para el desarrollo de la resistencia. Un plaguicida persistente también puede matar a inmigrantes susceptibles y de esta manera evitar una inmigración efectiva.⁴

El tipo de insecticida a utilizar es importante. Generalmente hay un cierto grado de resistencia cruzada con otros plaguicidas de la misma clase. Dependiendo del mecanismo de resistencia, también puede presentarse la resistencia cruzada entre plaguicidas de diferente clase. Es especialmente notable que la resistencia cruzada que hay entre el DDT y los piretroides debido a la expresión del gen conocido como *kdr*, y entre carbamatos y organofosforados debido a la selección de la acetilcolinesterasa insensible.¹⁶

2.3.3. Insecticida

Son aquellas sustancias u organismos que matan a los insectos por medio de su acción química, física o biológica.²²

En la mayoría de los casos, al hablar de insecticidas, se hace referencia a productos químicos que matan a los insectos. Estos pueden ser agrupados en tres clases generales:

- Venenos estomacales:

Los insecticidas de esta clase son utilizados, en la mayoría de los casos, para el control de los insectos que mastican su alimento. Son aplicados sobre las superficies susceptibles a ser comidas por el insecto.²³

- Venenos de contacto:

Los insecticidas de esta clase matan a los insectos al tomar contacto con el cuerpo y penetrar luego a través de la cutícula. Son aplicados sobre las superficies sobre las cuales se desplaza el insecto. ²²

- Fumigantes:

Son los venenos gaseosos utilizados para matar insectos, ya que penetran por su sistema respiratorio. Son aplicados en ambientes cerrados, en general, donde se almacenan alimentos, tales como depósitos o silos. ²³

Otra forma de clasificación de los insecticidas químicos está basada en su naturaleza química y/o fuente de suministro, tal como: compuestos inorgánicos, compuestos orgánicos sintéticos y compuestos orgánicos de origen vegetal. ²³

Piretro es una mezcla de sustancias químicas que ocurre naturalmente en ciertas flores de crisantemos. Las propiedades insecticidas del piretro se descubrieron en Asia alrededor de los años 1800s y se usó para matar garrapatas y varios tipos de insectos, tales como pulgas y mosquitos. En el extracto de piretro hay seis sustancias químicas individuales llamadas piretrinas que poseen propiedades de insecticida. En flores molidas, el piretro tiene la apariencia de polvo de color canela, mientras que el extracto crudo es un líquido con la apariencia de almíbar. Las piretrinas son poco solubles en agua, pero se disuelven en solventes orgánicos, tales como alcohol hidrocarburos clorados y querosén. Las piretrinas se usan a menudo en insecticidas caseros y en productos para controlar insectos en animales domésticos o el ganado. Las piretrinas se degradan rápidamente en el ambiente, especialmente cuando se exponen a la luz solar. ²²

Los piretroides son sustancias químicas manufacturadas de estructura muy similar a las piretrinas. Los piretroides son a menudo más tóxicos a insectos y mamíferos y permanecen en el ambiente más tiempo que las piretrinas. Se han desarrollado más de 1,000 piretroides sintéticos, aunque actualmente menos de una docena se usan en los Estados Unidos. A menudo las piretrinas y los piretroides se combinan comercialmente con otras sustancias químicas llamadas sinergistas, lo que aumenta la actividad

insecticida de las piretrinas y los piretroides. Los sinergistas evitan que ciertas enzimas degraden a las piretrinas y piretroides, aumentando así su toxicidad.²²

En general se pueden dividir los piretroides en dos grupos: los piretroides tipo I, que son aquellos que carecen de un grupo ciano (Permetrina, Tetrametrina, etc.) y los piretroides tipo II, que contienen un grupo ciano en el alcohol 3-fenoxibenzoico (Cipermetrina, Fenvalerato, Deltametrina, etc.). Además del grupo ciano, otra modificación importante es la presencia de elementos halógenos en la molécula. Así, la Deltametrina contiene dos átomos de bromo.²²

2.3.3.1. Deltametrina

Es un insecticida piretroide que aniquila a los insectos por contacto directo o ingestión. El efecto de contacto es el más importante, la aplicación debe lograr que el producto entre en contacto con larvas y adultos de las plagas objetivo. El efecto de ingestión, es notable con insectos que se alimentan del follaje, además presenta actividad residual brindando una total protección a las plantas tratadas. Es utilizado en la agricultura y recientemente ha adquirido relevancia como insecticida de selección para el control de los mosquitos vectores en las áreas endémicas.²⁴

Afecta gravemente el sistema nervioso de los insectos; al unirse a la bomba proteica presente en todas las membranas plasmáticas de las células, responsable de regular los canales de sodio y potasio durante la presencia de un estímulo nervioso, ocasionando estímulos repetitivos y la reducción de oxígeno en los músculos provocando la muerte del insecto.²⁴

Entre sus propiedades físicas y químicas se puede mencionar que son cristales incoloros o polvo de color blanco a beige, sin olor. Su punto de fusión se encuentra entre los 101 y 102 °C. Tiene una densidad específica igual a 0.5 g/cm³. Su solubilidad en agua es igual a 0.002 mg/L a 25 °C. Es soluble en acetona, etanol, dioxano, ciclohexanona, xileno, benceno, diclorometano, isopropanol y acetato de etilo. Tiene una presión de vapor igual a 1.5x10⁻⁸ mm Hg a 25°C y menor de a 10 Pa a 20 °C. No es corrosivo a los metales. Esta sustancia se descompone al

calentarse por encima de 300°C, produciendo gases tóxicos que incluyen al cianuro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno.²⁵

La Deltametrina se degrada fácilmente en el ambiente, tanto por acción de la luz solar como de los microorganismos, generando compuestos menos tóxicos. Su degradación biológica, que puede llegar incluso a la mineralización, ocurre mediante hidrólisis del enlace éster o del grupo ciano. Este proceso depende de la temperatura y es más lento en condiciones anaerobias. En suelo este plaguicida se une fuertemente a las partículas y a la materia orgánica, lo cual reduce significativamente su movilidad y sus posibilidades de lixiviarse hasta las aguas subterráneas. Su vida media en suelo se ha calculado entre 11 y 72 días; sin embargo, su desaparición puede ser más rápida en algunos casos, ya que sus residuos desaparecen después de dos semanas en el suelo mineral o de diez días en plantas. En los cuerpos de agua se elimina por absorción a los sedimentos, absorción por las plantas y por evaporación. Se bioconcentra, pero sólo temporalmente, en peces y plantas, ya que estos organismos tienen la capacidad de metabolizarlo y eliminarlo. Las plantas metabolizan este plaguicida mediante rutas similares a las de los animales.²⁵

Es ligeramente tóxico o no causa efectos adversos en aves. En pruebas de laboratorio resulta muy tóxico para peces e invertebrados acuáticos (especialmente los crustáceos como la langosta); sin embargo, en el campo bajo condiciones de uso recomendadas no produce daños significativos en estos organismos. En algunos casos en los cuales se han aplicado concentraciones muy elevadas de este compuesto, se han observado mortandades de peces; sin embargo, el daño ha sido compensado rápidamente con el restablecimiento de las poblaciones. Este compuesto puede afectar a los insectos acuáticos herbívoros, lo cual se refleja en un aumento en el crecimiento de las algas.

Resultados obtenidos en laboratorio indican que la Deltametrina es altamente tóxica para las abejas; no obstante, su cociente de peligrosidad (indicador de la mortalidad esperada en campo) es bajo, debido en parte a su acción repelente sobre varias especies de insectos. Es muy tóxico para ácaros y arañas. Algunas especies de insectos utilizadas para el control biológico de ciertas plagas son

especialmente sensibles a este plaguicida. En los suelos puede modificar transitoriamente el tamaño y actividad de las poblaciones microbianas. No existen evidencias de que cause fototoxicidad en cultivos. Algunas plagas pueden generar resistencia a este compuesto.²⁵

2.3.3.2. Clorpirifós

Conocido también como O, O-dietil O-3,5,6-trichloropyridin-2-ilfosforotioato. Es un insecticida cristalino de la familia de los organofosforados, el cual actúa como un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, causando envenenamiento por colapso del sistema nervioso del insecto. Actúa inhibiendo la acetilcolinesterasa mediante la combinación con esta enzima, por lo que la acetilcolina no se libera del sitio receptor y el mensaje del impulso nervioso continúa pasando entre las terminales nerviosas del insecto, esto resulta en una excesiva transmisión de impulsos nerviosos, parálisis y finalmente la muerte del insecto.²⁶

Organofosforado no sistémico con actividad insecticida por ingestión, inhalación y contacto, con gran efecto de choque. Produce fosforilación irreversible de la acetilcolinesterasa de los tejidos causando la acumulación de acetilcolina en autónomos. El envenenamiento también altera las funciones del sistema nervioso central. La actividad puede reducirse en suelos orgánicos y si la temperatura del suelo es inferior a 5°C. Los gránulos aplicados en bandas en superficie pueden perder eficacia en condiciones secas.²⁶

En el suelo se degrada lentamente por hidrólisis, con una vida media a 25°C de 92 a 341 días en suelos ácidos y de 11 a 200 días en alcalinos. También existe degradación microbiana, pero en algunos suelos es poco importante. El ritmo de la degradación aproximadamente se duplica por cada 10°C de aumento de la temperatura. Tanto en suelos ácidos como básicos la hidrólisis de Clorpirifós se acelera en condiciones de humedad baja. Su estabilidad aumenta con la materia orgánica del suelo, así como con el contenido de arcilla; se produce un descenso de la velocidad de hidrólisis del 32% en presencia de 34.5 mg/l de carbono orgánico disuelto.²⁶

Registrado por primera vez en 1965 y comercializado por Dow Chemical Company bajo el nombre comercial de Dursban y Lorsban. Dentro de los nombres comerciales están Agromil, Attamix, Batazo, Baygon Trampas, Clorban, Bolsa Polynsect, Clorfós, Clorpigran, Clorpirifós, Clorsint, entre otros.²⁶

Es un insecticida estable en medios neutros o ácidos e inestable en alcalinos. Su hidrólisis incrementa con el pH, con cobre, y otros metales que pueden formar quelatos. Dentro de sus usos se encuentra el control de insectos minadores, chupadores y cortadores en el suelo y follaje, en muchos cultivos; plagas domésticas (Blattellidae, Muscidae, Isóptera).²⁶

2.3.4. Mecanismo de resistencia a insecticidas del mosquito *Aedes aegypti*

Dentro del gran número de especies de mosquitos resistentes a la acción de los insecticidas, el género *Aedes* desempeña un papel importante en la transmisión de enfermedades virales. Comúnmente la fiebre amarilla, el dengue y la fiebre del dengue hemorrágico (FDH) son enfermedades víricas, transmitidas por *Aedes aegypti* que causan grandes impactos en la salud pública.²⁶

Fox1 reportó una cepa en Puerto Rico resistente a Malatión y Diazinón. La capacidad de resistir a Malatión se asoció con la detoxificación mediada por enzimas de actividad específica: carboxil-esterasas. El incremento de los niveles de resistencia a Temefós está presuntamente asociado con este mecanismo; solo que las enzimas detoxificadoras son fosfatasas. El posible papel de las enzimas específicas en el proceso de detoxificación de insecticidas en *Aedes aegypti* fue observado en larvas de la especie. Estos estudios sugieren la presencia de enzimas detoxificadoras específicas, que cumplen un importante papel en el mecanismo de resistencia a organofosforados.²⁶

Otro grupo de insecticidas, piretroides, también sufre los efectos del desarrollo de mecanismos de resistencia por los vectores. Estos compuestos presentan grandes problemas con la resistencia cruzada que existe con el organoclorado DDT. Muchas cepas analizadas que muestran resistencia a DDT, evidencian resistencia a Permetrina, lo que sugiere la presencia de un mecanismo similar.²⁶

2.3.5. Vector

Los vectores son organismos vivos que pueden transmitir enfermedades infecciosas entre personas o de animales a personas. Muchos de esos vectores son insectos hematófagos que ingieren los microorganismos patógenos junto con la sangre de un portador infectado (persona o animal) y, posteriormente los inoculan a un nuevo portador al ingerir su sangre.²⁴

Los mosquitos son los vectores de enfermedades mejor conocidos. Garrapatas, moscas, flebótomos, pulgas, triatóminos y algunos caracoles de agua dulce también son vectores de enfermedades.²⁷

2.3.6. Virus Zika

El virus de Zika es un flavivirus transmitido por mosquitos que se identificó por vez primera en macacos (Uganda, 1947) a través de una red de monitoreo de la fiebre amarilla. Posteriormente, en 1952 se identificó en el ser humano en Uganda y la República Unida de Tanzania. Se han registrado brotes de enfermedad por este virus en África, América, Asia y el Pacífico.²⁸

Entre los años sesenta y los ochenta se detectaron infecciones humanas en África y Asia, generalmente acompañadas de enfermedad leve. El primer gran brote se registró en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) en 2007. En julio de 2015 Brasil notificó una asociación entre la infección por el virus de Zika y el síndrome de Guillain-Barré, y en octubre del mismo año su asociación con la microcefalia.²⁸

2.3.7. Vigilancia epidemiológica

Es un proceso dinámico y sistemático de observación sistemática, activa y prolongada y de evaluación permanente de la tendencia, distribución de casos, defunciones y de la situación de salud de la población. Permite utilizar la información para tomar decisiones de intervención mediante el seguimiento de aquellos eventos o factores determinantes o condicionantes que puedan modificar el riesgo de ocurrencia, a fin de iniciar y completar oportunamente las medidas de control necesarias.²⁸

2.3.8. Propósito de la vigilancia epidemiológica

Identificar hechos sobre el estado de salud de las poblaciones, con la finalidad de identificar las necesidades e insumos para intervenir oportunamente en el control de los problemas de salud y, asimismo, aportar conocimientos integrales para la planificación, ejecución y evaluación de las acciones de salud.²⁹

2.4. Marco geográfico

2.4.1. Escuintla

- Demografía:

El departamento de Escuintla, tiene una extensión territorial de 8323 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 791,341 habitantes. Su densidad poblacional es de 95 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Escuintla entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 95,681 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 6.8% de los criaderos inspeccionados en este departamento.²⁷
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 126,233 casas, de las cuales se encontró el vector en 69,507, lo que representa el 55%.³¹
- Factores socioeconómicos:
 - Tasa de analfabetismo del 8%.³⁰

- Factores ambientales:
 - Las temperaturas en promedio son de 37.8°C como máxima y 12.2°C como mínima.³²
 - Altitud: 347 msnm

2.4.2. Jutiapa

- Demografía:

El departamento de Jutiapa, tiene una extensión territorial de 3219 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 492,659 habitantes. Su densidad poblacional es de 153 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Jutiapa entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 113,494 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 7.2% de los criaderos inspeccionados en este departamento.³¹
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 242,969 casas, de las cuales se encontró el vector en 60,886, lo que representa el 25%.³¹

- Factores socioeconómicos:

- Tasa de analfabetismo del 18%.³¹

- Factores ambientales:

- Las temperaturas en promedio son de 38.9°C como máxima y 12°C como mínima.³³
- Altitud:906 msnm³³

2.4.3. Guatemala central

- Demografía:

El departamento de Guatemala, tiene una extensión territorial de 228 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 994,604 habitantes. Su densidad poblacional es de 4362 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Guatemala Central entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 102,670 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 18% de los criaderos inspeccionados en este departamento.³¹
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 36,301 casas, de las cuales se encontró el vector en 10,862, lo que representa el 30%.³¹

- Factores socioeconómicos:

- Tasa de analfabetismo del 15%.³⁰

- Factores ambientales:

- Las temperaturas en promedio son de 31.5°C como máxima y 8.7°C como mínima.³⁴
- Altitud: 1500 msnm³⁴

2.4.4. Zacapa

- Demografía:

El departamento de Zacapa, tiene una extensión territorial de 1963 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 244,881 habitantes. Su densidad poblacional es de 124 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Zacapa entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 21,608 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 1.18% de los criaderos inspeccionados en este departamento.³¹
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 82,508 casas, de las cuales se encontró el vector en 13,815 lo que representa el 16%.³¹

- Factores socioeconómicos:

- Tasa de analfabetismo del 15%.³⁰

- Factores ambientales:

- Las temperaturas en promedio son de 41.8°C como máxima y 10.5°C como mínima.³⁵
- Altitud: 220 msnm³⁵

2.4.5. Santa Rosa

- Demografía:

El departamento de Santa Rosa, tiene una extensión territorial de 2780 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 366,765 habitantes. Su densidad poblacional es de 95 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Santa Rosa entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 26,784 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 2.34% de los criaderos inspeccionados en este departamento.³¹
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 126,233 casas, de las cuales se encontró el vector en 4,060, lo que representa el 3%.³¹
- Factores socioeconómicos:
 - Tasa de analfabetismo del 10%.³⁰
- Factores ambientales:
 - Las temperaturas en promedio son de 35.2°C como máxima y 10.9°C como mínima.³⁶
 - Altitud: 1200 msnm³⁶

2.4.6. Chiquimula

- Demografía:

El departamento de Chiquimula, tiene una extensión territorial de 2380 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 425,590 habitantes. Su densidad poblacional es de 178 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Chiquimula entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 35,136 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 12.2% de los criaderos inspeccionados en este departamento.³¹
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 30,933 casas, de las cuales se encontró el vector en 16,984, lo que representa el 55%.³¹

- Factores socioeconómicos:
 - Tasa de analfabetismo del 24%.³⁰
- Factores ambientales:
 - Las temperaturas en promedio son de 40.3°C como máxima y 9.8°C como mínima.³⁷
 - Altitud: 324 msnm³⁷

2.4.7. Suchitepéquez

- Demografía:

El departamento de Suchitepéquez tiene una extensión territorial de 5623 km², con una proyección poblacional total para el 2017 de 595,986 habitantes. Su densidad poblacional es de 105 habitantes por km².³⁰

- Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que colocan al departamento de Suchitepéquez entre los primeros siete lugares con más casos de Zika reportados a nivel nacional, se tienen:

- Presencia de criaderos: en el año 2015 se detectaron 5,526 criaderos positivos con larvas de mosquitos del género *Aedes*, que representan el 5.6% de los criaderos inspeccionados en este departamento.³¹
- Presencia del vector: durante el 2015 se inspeccionaron 22,323 casas, de las cuales se encontró el vector en 3,400, lo que representa el 55%.³¹

- Factores socioeconómicos:

- Tasa de analfabetismo del 24%.³⁰

- Factores ambientales:

- Las temperaturas en promedio son de 35.4°C como máxima y 16.9°C como mínima.³⁸

- Altitud:371 msnm³⁸

2.5. Marco demográfico

2.5.1. Escuintla ³⁰

- Población total 2015: 761,084
- Población mayor de 15 años: 490,742
- Población urbana: 360,956
- Población rural: 400,128
- Total de nacimientos 2015: 9,744
- Tasa de natalidad: 12.8
- Tasa de fecundidad: 44.02

2.5.2. Jutiapa ³⁰

- Población total 2015: 472,304
- Población mayor de 15 años: 269,199
- Población urbana: 136,968
- Población rural: 335,336
- Total de nacimientos 2015: 6,053
- Tasa de natalidad: 12.82
- Tasa de fecundidad: 40.02

2.5.3. Guatemala Central ³⁰

- Población total 2015: 993,815
- Población mayor de 15 años: 632,458
- Población urbana: 993,815
- Población rural: 0
- Total de nacimientos 2015: 21,576
- Tasa de natalidad: 21.71
- Tasa de fecundidad: 60.16

2.5.4. Zacapa ³⁰

- Población total 2015: 236,592
- Población mayor de 15 años: 129,803
- Población urbana: 79,824
- Población rural: 156,768
- Total de nacimientos 2015: 5,080
- Tasa de natalidad: 21.47
- Tasa de fecundidad: 72.70

2.5.5. Santa Rosa ³⁰

- Población total 2015: 375,144
- Población mayor de 15 años: 226,339
- Población urbana: 109,363
- Población rural: 265,781
- Total de nacimientos 2015: 6,185
- Tasa de natalidad: 16.49
- Tasa de fecundidad: 50.12

2.5.6. Chiquimula ³⁰

- Población total 2015: 406,422
- Población mayor de 15 años: 228,936
- Población urbana: 96,974
- Población rural: 309,448
- Total de nacimientos 2015: 9,765
- Tasa de natalidad: 24.03
- Tasa de fecundidad: 72.93

2.5.7. Suchitepéquez ³⁰

- Población total 2015: 568,608
- Población mayor de 15 años: 298,965
- Población urbana: 222,727
- Población rural: 345,881
- Total de nacimientos 2015: 16,888
- Tasa de natalidad: 29.70
- Tasa de fecundidad: 56.80

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar la resistencia a los insecticidas Deltametrina y Clorpirifós utilizados en el control de *Aedes aegypti* adulto como vector transmisor de enfermedades metaxénicas en las cabeceras departamentales de Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepéquez y Guatemala Central durante los meses de octubre a noviembre 2017.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Identificar si existe resistencia a insecticidas empleados por el programa de control de vectores de las siete cabeceras departamentales por parte de cepas de *Aedes aegypti*.
- 3.2.2. Señalar la viabilidad del control vectorial con los insecticidas Deltametrina y Clorpirifós, de uso actual en las siete cabeceras departamentales.
- 3.2.3. Establecer cuál es el insecticida menos eficiente en el control de la población de *Aedes aegypti*.
- 3.2.4. Establecer si el grado de resistencia a insecticidas de cepas de *Aedes aegypti* está ligada a dosis empleada del insecticida.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1. Tipo de diseño de la investigación

Estudio descriptivo transversal prospectivo.

4.2. Unidad de análisis

Respuesta obtenida mediante pruebas biológicas de susceptibilidad para la detección de resistencia a insecticidas Deltametrina y Clorpirifós en una población de mosquitos *Aedes aegypti* de las cabeceras departamentales de los siguientes departamentos Escuintla, Jutiapa, Guatemala Central, Zacapa, Santa Rosa, Chiquimula y Suchitepéquez.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población diana: mosquitos adultos de *Aedes aegypti* de Guatemala.

4.3.2. Población de estudio: mosquitos adultos de la especie *Aedes aegypti*, capturados en la cabecera departamental de los departamentos Escuintla, Jutiapa, Guatemala Central, Zacapa, Santa Rosa, Chiquimula y Suchitepéquez.

4.3.3. Muestra: 280 mosquitos adultos de *Aedes aegypti* capturados en los departamentos a estudio.

4.4. Selección de los sujetos de estudio

4.4.1. Criterios de inclusión

- Mosquitos adultos *Aedes aegypti* hembras capturados en los departamentos de Santa Rosa, Zacapa, Chiquimula, Guatemala Central, Jutiapa, Escuintla, Suchitepéquez.
- Larvas de *Aedes aegypti*.
- Mosquitos que no se hayan alimentado con sangre.
- Mosquitos adultos *Aedes aegypti* hembras con 1,2 y 3 días de vida.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Mosquitos *Aedes Albopictus*, *Anopheles*, *Culex*
- Mosquitos *Aedes aegypti* machos
- Mosquitos *Aedes aegypti* muertos.
- Mosquitos *Aedes aegypti* que hayan consumido sangre.
- Mosquitos adultos *Aedes aegypti* hembras con más de 3 días de vida.

4.5. Definición y medición de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Resistencia a insecticida	Capacidad adquirida de insectos para tolerar una dosis de un insecticida que serían letales para la mayoría de los individuos de una población normal de la misma especie. ⁴	Cantidad de <i>Aedes aegypti</i> adultos vivos luego de la aplicación de insecticida	Numérica Discreta	Razón	Número de <i>Aedes aegypti</i> vivos
Viabilidad del control vectorial	Se refiere a la capacidad que tiene el programa, desde su planificación y ejecución hasta el alcance de los objetivos del mismo para el control en la propagación del vector ⁷	Capacidad del insecticida usado por el control vectorial del MSPAS para la erradicación del vector	Categorica		Si / No

Eficiencia del insecticida	Capacidad de insecticida para eliminar el 90% de la población de la especie de insectos	Cantidad de mosquitos muertos luego de la aplicación de un insecticida específico	Numérica Discreta	Razón	Mosquitos muertos
Grado de resistencia del insecticida	Concentración de insecticida necesario para eliminar el 50% de la población de <i>Aedes aegypti</i> resistentes respecto a la que se quiere para matar el 50% de los <i>Aedes aegypti</i> susceptibles	Concentración de insecticida necesario para eliminar el 50% de la población de <i>Aedes aegypti</i> resistentes respecto a la que se quiere para matar el 50% de los <i>Aedes aegypti</i> susceptibles.	Numérica	Razón	Mosquitos muertos

4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

4.6.1. Técnica

Observación y experimentación

4.6.2. Procedimiento

Se realizó la recolección de larvas en las diversas cabeceras departamentales con el apoyo del Área de Vectores de cada departamento localizados en depósitos de agua semilimpia alrededor de viviendas y fueron transportadas hacia la Ciudad Capital de Guatemala en donde se colocaron en bandejas de aluminio con agua semilimpia a un nivel de 2 cm de altura, cubierta el mismo con tul para evitar el escape de los mosquitos. Todos los recipientes de aluminio fueron colocados en una habitación donde se monitorizó la humedad y la temperatura (entre 26 – 28°C). Cada dos días se cuantificó la cantidad de mosquitos que completaron su ciclo de vida y alcanzaron la etapa de mosquitos

adultos. Se separaron los mosquitos *Aedes aegypti* de los de otras especies y los identificados como *Aedes aegypti* fueron trasladados mediante aspiración por aspiradores a las jaulas diseñadas específicamente para la crianza de mosquitos, previamente identificadas (dos jaulas por cada departamento) (Ver anexo 11.4. Imagen 1 y 2). Se colocó algodón con agua azucarada para la alimentación de los mosquitos macho, el cual se cambió cada dos días previo a la cuantificación de los mosquitos (Ver anexo 11.4. Imagen 3). Cada dos días se colocó un pollo previamente rasurado (sin plumas) sobre el tul aproximándolo a las paredes de las jaulas para la alimentación de sangre de los mosquitos hembras previa a la cuantificación de los mismos (Ver anexo 11.4. Imagen 4, 5 y 6). Cada jaula fue identificada según el lugar de procedencia de la colonia de mosquitos.

Se realizaron las respectivas diluciones de los insecticidas para obtener la dosis letal de 10µg/ml en el caso de la Deltametrina y de 90µg/ml en el caso del Clorpirifós (Ver anexo 11.5. Imagen 7 y 8). La Deltametrina al 4.5% fue diluida de acuerdo a la cantidad con la que la diluye el MSPAS para realizar sus fumigaciones. La muestra de Deltametrina 4.5% proporcionada por el área de vectores se encontraba sellada al momento de su entrega (Ver anexo 11.6.1, 11.6.2 y 11.6.3). Las botellas fueron esterilizadas en el laboratorio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala y fueron debidamente rotuladas con “Nombre del Departamento. Insecticida. Concentración. Número de botella”.

Debido a que no se obtuvo la cantidad de muestra deseada para cada departamento el mismo día, se tuvo que realizar el experimento de dos departamentos un día, luego el de dos departamentos, finalizando con los tres departamentos con la finalidad que en cada experimento se contara con la cantidad de adultos necesaria.

Se colocó un mililitro – ml - de Deltametrina 4.5% en cada uno de los ocho frascos y un ml de acetona pura en dos frascos. Se impregnaron los frascos, rotándolos hasta que el líquido se evaporara y luego se dejaron secar al ambiente hasta que estuvieran completamente secos. Se repitió el mismo procedimiento con Deltametrina 10% y Clorpirifós 48% (Ver anexo 11.7. Imagen 9, 10 y 11).

Se aspiraron diez mosquitos y se colocaron en el frasco control, con cuidado de no lastimarlos y que no se escapara ninguno y luego se cerró el frasco (Ver anexo 11.8. Imagen 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18). Se procedió a activar el cronómetro con dicho frasco. Al encontrarse todos los mosquitos vivos en el frasco control, demostró que los frascos estaban totalmente estériles y sin residuo. Se aspiraron y colocaron diez mosquitos en el frasco #1 de Deltametrina 4.5% de un departamento con cuidado de no lastimarlos y de que no escapara ninguno y se cerró el frasco. Se inició la activación del cronómetro con dicho frasco. El procedimiento se repitió con los cuatro frascos de Deltametrina 4.5%, Deltametrina 10% y Clorpirifós 48% respectivamente de ambos departamentos realizados en el día, contabilizando la mortalidad de cada frasco a los 15, 30, 45 y 60 minutos (Ver anexo 11.8. Imagen 19, 20, 21, 22).

El procedimiento del ensayo biológico se realizó de la misma manera para cada uno de los departamentos. Realizando el 21 de noviembre 2017 en ensayo biológico con las muestras de los departamentos Chiquimula y Santa Rosa; el 24 de noviembre 2017 con las muestras de los departamentos Jutiapa y Zacapa; y el 29 de noviembre 2017 con las muestras de los departamentos Escuintla y Ciudad Guatemala.

4.6.3. Instrumentos

Se utilizó una página con el logo de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el logo de la Facultad de Ciencias Médicas la cual contaba con un cuadro compuesto por fecha, número de mosquitos machos, número de mosquitos hembras, total de mosquitos en el día y la diferencia de mosquitos de la fecha anterior. Dichos datos se fueron recolectando cada dos días hasta llegar a la cantidad de mosquitos deseados para la realización del ensayo biológico. Al tener las diluciones preparadas para cada insecticida, se procedió a la realización del ensayo biológico y al llenado de la boleta de recolección de datos en donde se cuantificó la cantidad de mosquitos vivos y muertos en cada botella, por insecticida y el grado de resistencia de cada una de las colonias de *Aedes aegypti*. (Ver anexo 11.9). Para la boleta de recolección de datos se utilizaron tres páginas con el logo de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el logo de la Facultad de Ciencias Médicas, compuesta por tres cuadros en los cuales se encuentran los datos de cada uno de los insecticidas utilizados: Deltametrina 4.5%, Deltametrina 10% y Clorpirifós 48%. Los

datos fueron: tiempo (0, 15, 30, 45 y 60 minutos), cantidad de mosquitos vivos y mosquitos muertos en la botella control, cantidad de mosquitos vivos y muertos en las botellas del ensayo (botella 1, 2, 3), total de mosquitos vivos, total de mosquitos muertos, porcentaje de mosquitos muertos, grado de resistencia y si dicho insecticida es viable para su utilización de acuerdo a su grado de resistencia.

4.7. Procesamiento y análisis de los datos

4.7.1. Procesamiento de datos

La recolección de datos fue llevada a cabo conjuntamente con la realización del ensayo biológico. Durante el procedimiento cada dos días se cuantificó y se anotó la cantidad de mosquitos adultos en la herramienta de recolección de datos y se separaron los mosquitos *Aedes aegypti* de otras especies. Al llegar a la cantidad necesaria de mosquitos para cada colonia se procedió a la realización de las diluciones.

Se creó una base de datos obtenidos del ensayo biológico donde los cuales fueron presentados por gráficas y cuadros realizados en Excel 2010. Los datos fueron tabulados y agrupados de acuerdo, principalmente a cada departamento y luego, a cada insecticida.

4.7.2. Análisis de datos

El análisis de datos se inició inmediatamente luego de cumplir con los criterios del ensayo biológico para cada departamento a estudio.

Se midieron los datos de acuerdo a la tasa de efectividad o viabilidad del insecticida dada por la cantidad de mosquitos muertos sobre el total de los mosquitos que fueron expuestos al insecticida. Los datos obtenidos que se encuentran representados en las tablas 5.1 a la 5.3 y los resultados expuestos en las gráficas 5.1 y 5.2.

4.8. Alcances y límites de la investigación

4.8.1. Alcances

El presente estudio evaluó la resistencia que tienen los insecticidas, utilizados por el MSPAS mediante la realización del ensayo biológico “Protocolo de Susceptibilidad y/o Resistencia de vectores” proporcionado por The Center for Disease Control and Prevention – CDC- , el cual proporciona la información acerca de si el uso desmedido de insecticidas ha permitido que el mosquito *Aedes aegypti* desarrollara mecanismos de resistencia hacia los insecticidas utilizados por los programas de control de vectores que se llevan a cabo en las cabeceras departamentales de Zacapa, Jutiapa, Escuintla, Chiquimula, Suchitepéquez, Santa Rosa, Ciudad de Guatemala.

Se proporcionarán los resultados y el presente trabajo a las respectivas Áreas de Salud y a las municipalidades de las áreas estudiadas.

4.8.2. Límites

- No se contó con la suficiente cantidad de mosquitos para realizar el ensayo biológico con las muestras de los siete departamentos en una sola fecha.
- Accesibilidad a las áreas de salud de los departamentos incluidos en el estudio.

4.9. Aspectos éticos de la investigación

4.9.1. Principios éticos generales

No se realizó ninguna parte de la investigación o estudio con seres humanos por lo que no tuvo riesgo alguno para la población. Los investigadores tomaron todas las medidas de seguridad personal en la manipulación de los insecticidas y de los vectores. Los realizadores de este estudio manifiestan el más sincero agradecimiento a las áreas de vectores de los diversos departamentos por su ayuda brindada en la recolección de la muestra.

4.9.2. Categoría de riesgo

Categoría I

No se realizaron pruebas con seres humanos por lo que no se expuso en peligro a la población.

5. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados del ensayo biológico realizado con los mosquitos adultos de la cepa *Aedes aegypti* en las cabeceras departamentales de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Suchitepéquez, Chiquimula y Ciudad de Guatemala durante el mes de noviembre 2017.

TABLA 5.1.

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de *Aedes aegypti* adultos en los departamentos de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Chiquimula, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala, noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	Depto.* susceptible	Depto.* resistente	Grado de resistencia
0	280	0	100	0	0	0	0
15	48	232	17.14	82.86	5	2	17.14
30	9	271	3.21	96.79	7	0	3.21
45	0	280	0	100	7	0	0
60	0	280	0	100	7	0	0
Viabilidad			Si	X	No		

*Depto.: departamento

Fuente: Cuadro 11.1, 11.4, 11.7, 11.10, 11.13, 11.16, 11.19 de los anexos 11.10.1, 11.10.2, 11.10.3, 11.10.4, 11.10.5, 11.10.6, 11.10.7 respectivamente.

TABLA 5.2.

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de *Aedes aegypti* adultos en los departamentos de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Chiquimula, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala, noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	Depto.* susceptible	Depto.* resistente	Grado de resistencia
0	280	0	100	0	0	0	0
15	90	190	32.14	67.86	2	5	32.14
30	25	255	8.93	91.07	7	0	8.93
45	2	278	0.71	99.29	7	0	0.71
60	0	280	0	100	7	0	0
Viabilidad			Si	X	No		

*Depto.: departamento

Fuente: Cuadro 11.2, 11.5, 11.11.8, 11.11, 11.14, 11.17, 11.20 de los anexos 11.10.1, 11.10.2, 11.10.3, 11.10.4, 11.10.5, 11.10.6, 11.10.7 respectivamente.

TABLA 5.3.

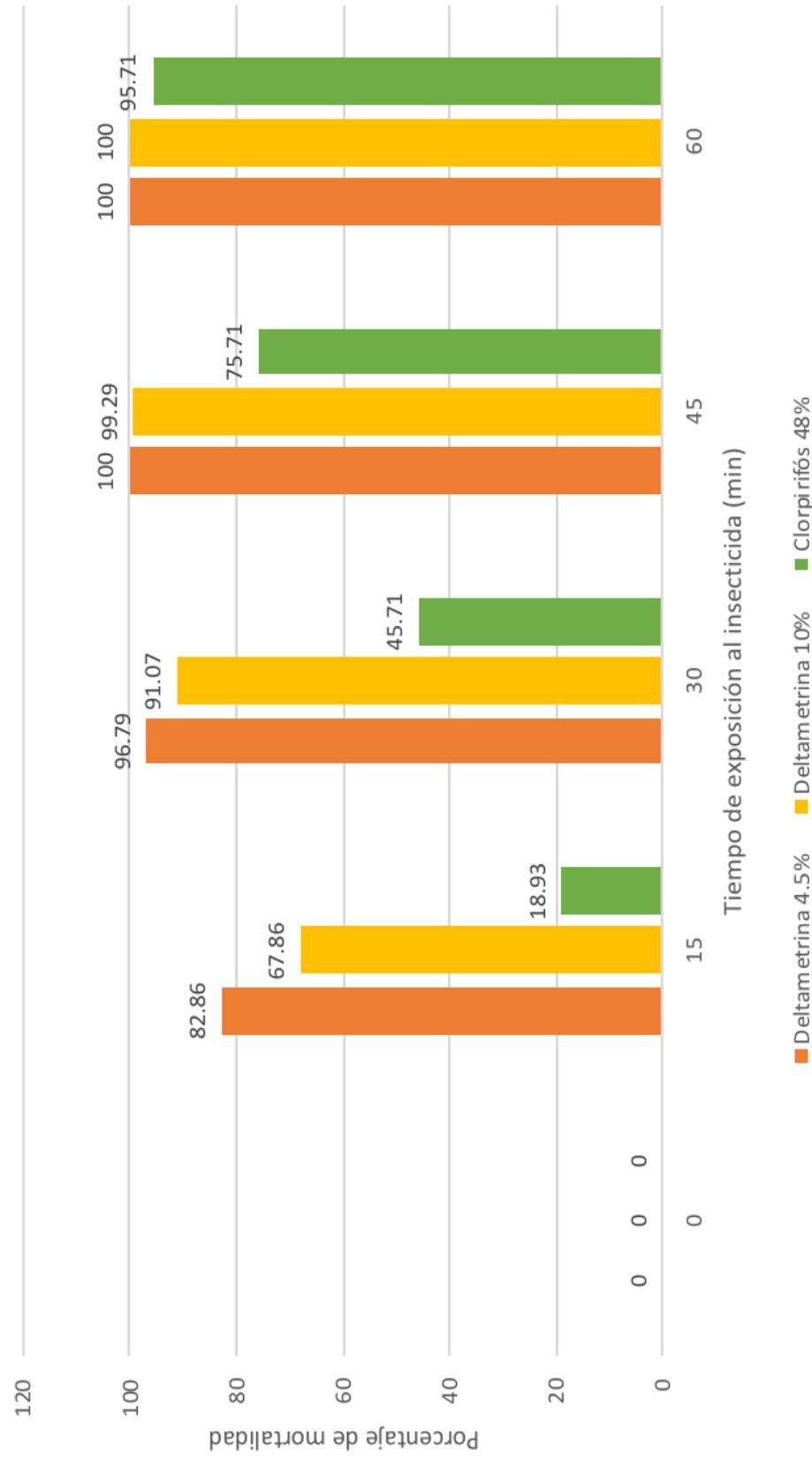
Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de *Aedes aegypti* adultos en los departamentos de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Chiquimula, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala, noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	Depto.* susceptible	Depto.* resistente	Grado de resistencia	
0	280	0	100	0	0	0	0	
15	227	53	81.07	18.93	0	7	81.07	
30	152	128	54.29	45.71	0	7	54.29	
45	68	212	24.29	75.71	2	5	24.29	
60	12	268	4.29	95.71	7	0	4.29	
Viabilidad					Si		No	X

*Depto.: departamento

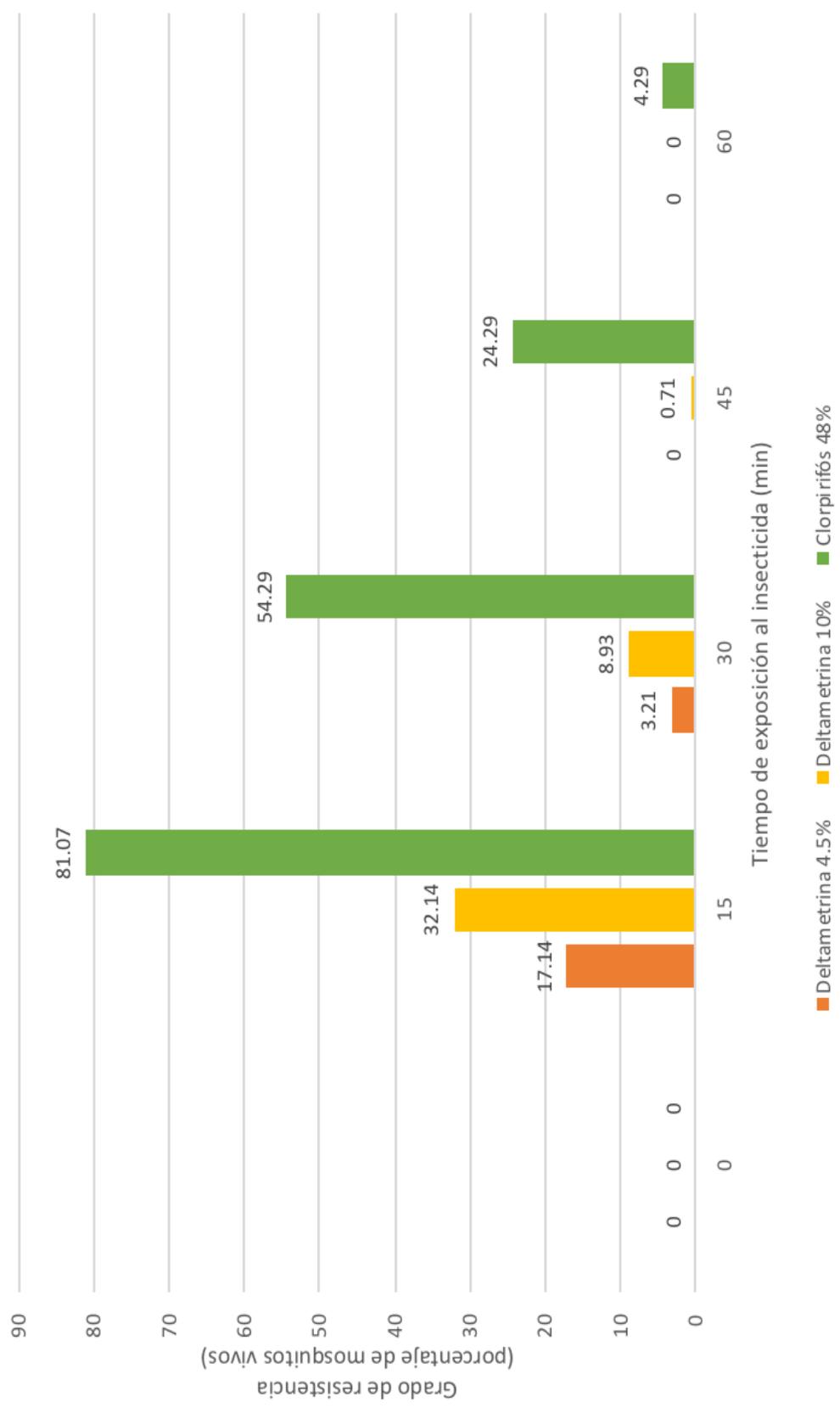
Fuente: Cuadro 11.3, 11.6, 11.9, 11.12, 11.15, 11.18, 11.21 de los anexos 11.10.1, 11.10.2, 11.10.3, 11.10.4, 11.10.5, 11.10.6, 11.10.7 respectivamente.

Gráfica 5.1.
 Porcentaje de mortalidad de mosquitos Ensayo biológico en poblaciones de *Aedes aegypti* adultos en los departamentos de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Chiquimula, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala, noviembre 2017



Fuente: Cuadro 11.25

Gráfica 5.2.
 Grado de resistencia de mosquitos Ensayo biológico en poblaciones de *Aedes aegypti* adultos en los departamentos de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Escuintla, Chiquimula, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala, noviembre 2017



Fuente: Cuadro 11.26

5.1. Resistencia a insecticidas

En los datos recolectados en el ensayo biológico realizado bajo condiciones apropiadas de laboratorio durante el mes de noviembre 2017, se observó un grado de resistencia menor del 50% del mosquito *Aedes aegypti* de las siete colonias recolectadas hacia Deltametrina 4.5% y Deltametrina 10, con un valor de 17.14% y 32.14% respectivamente. Sin embargo, se registró un grado de resistencia de hasta 81% hacia Clorpirifós 48% por lo que no se recomienda su utilización para erradicación de este vector. (Ver anexo 11.10.10).

5.2. Viabilidad de los insecticidas

El porcentaje de letalidad alcanzado con Deltametrina 4.5% (96.79%) y Deltametrina 10% (99.29%), en un ambiente controlado, siguiendo los estándares de aplicación y dilución, son eficaces para su utilización como medida de control hacia el vector *Aedes aegypti*. (Ver anexo 11.10.9).

5.3. Eficiencia de insecticidas para control vectorial

Debido al costo/efectividad, alta tasa de mortalidad y bajo grado de resistencia observados en el ensayo biológico, se concluye que Deltametrina es la mejor alternativa para el control vectorial del mosquito *Aedes aegypti*.

5.4. Dosis de insecticida

En el ensayo biológico se utilizó Deltametrina 4.5% y Deltametrina 10%, esperando una efectividad mayor a una mayor concentración del insecticida, sin embargo, se observó que, en un ambiente controlado, siguiendo estándares de aplicación y dilución la Deltametrina 4.5% presentó mayor porcentaje de mortalidad de mosquitos *Aedes aegypti* y en menor tiempo que la Deltametrina 10%.

6. DISCUSIÓN

En Guatemala, existen factores socioambientales que favorecen altas tasas de propagación de mosquitos vectores de enfermedades metaxénicas por lo que la tasa de transmisión de estas enfermedades es alta, dentro de estos factores se encuentra el clima propicio para el mosquito en los departamentos donde se recolectó la muestra biológica para los ensayos, aguas estancadas circunvecinas a comunidades, almacenamiento de agua en contenedores y mal manejo de desechos sólidos.

La tabla 5.1 muestra la efectividad del insecticida Deltametrina al 4.5% en el estudio biológico realizado en noviembre 2017, encontrando valores de mortalidad del mosquito *Aedes aegypti* del 100% a los 60 minutos de iniciado el ensayo biológico; dicha efectividad revela idénticas cifras con el resultado obtenido en el estudio realizado en Panamá, el cual es una evaluación de resistencia a insecticidas y sus mecanismos en dos cepas de *Aedes aegypti* en el año 2003 de dos localidades en Panamá^{7, 14}, encontrando que los adultos del mosquito eran altamente susceptibles a dicho piretroide. Sin embargo, cabe destacar que, en el año 2009, se realizó un estudio en Cuba, evaluando los mecanismos de resistencia a piretroides, en donde los adultos del mosquito *Aedes aegypti* mostraron resistencia a los piretroides Ciflutrina y Lambdacialotrina, en verificación a Deltametrina.⁹

En la tabla 5.2 se muestran los resultados de Deltametrina en una concentración al 10%, de la cual es necesario mencionar que esta muestra fue una dilución realizada dentro de las instalaciones del Centro de Investigaciones biomoleculares en la facultad de medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala dentro de un ambiente controlado, siguiendo los lineamientos del protocolo estandarizado por el Center of Diseases Control – CDC. La mortalidad de los mosquitos adultos *Aedes aegypti* de las siete cabeceras departamentales fue de 91.07% y un grado de resistencia de 8.93 al llegar al tiempo letal de 30 minutos. De acuerdo al Protocolo de CDC: Evaluación de la Resistencia a Insecticida en vectores mediante el Ensayo Biológico de botellas impregnadas, a un tiempo letal de 30 minutos y con dosis letal de 10 µg/ml en cada botella, se concluye que en este estudio 25 mosquitos poseen algún grado de resistencia a Deltametrina 10%, lo que demuestra que el insecticida es efectivo, en un ambiente controlado, siguiendo los estándares para su aplicación y dilución del mismo, para su uso en control de vectores aunque con menor viabilidad que la Deltametrina 4.5% debido a que presenta un grado

de resistencia de 0.71 a los 45 min (15 minutos después del tiempo letal establecido por la CDC).²

³ Dicho dato es comparable con el estudio realizado en Perú durante el año 2006, en donde identificaron que poblaciones adultos de *Aedes aegypti* y *Aedes albimanus* presentaron cierto grado de resistencia para Deltametrina.¹¹

La Tabla 5.3 expone los resultados del insecticida Clorpirifós, un organofosforado de uso comercial en una concentración del 48%, el ensayo reveló que la muestra de adultos empleada en el experimento presentó 4.29% de adultos vivos del total de la muestra. Incluso durante los primeros 15 minutos presentó hasta un 81% de sobrevivencia. Es pertinente mencionar que se considera como positivo la eficacia de un insecticida por arriba de 80% de letalidad en la muestra luego de media hora de exposición. Respecto a otros estudios, un estudio realizado en Cuba en el año 2005⁹ demostró que los mosquitos adultos de la cepa *Aedes aegypti* de La Habana, Cuba eran susceptibles de la misma manera que la cepa de referencia al insecticida Clorpirifós. Sin embargo, en el año 2009 en el estado de Cuba, se realizó el estudio: “Resistencia a insecticidas en larvas y adultos de *Aedes aegypti*” en el cual se concluyó que los mosquitos adultos de la cepa *Aedes aegypti* de la muestra de Cuba es resistente al organofosforado Clorpirifós.¹⁵ Por lo tanto, se sugiere la realización del ensayo biológico en un año para reevaluación de la susceptibilidad y/o resistencia dentro de las cabeceras departamentales de Guatemala estudiadas y en el resto del país.

Es debido decir que los resultados obtenidos en los bioensayos fueron realizados dentro de un medio ideal, lo que difiere con la aplicación de los insecticidas en las áreas geográficas de interés. Tal y como se expone en la gráfica 5.1, el piretroide Deltametrina al 4.5%, presentó la mayor tasa de mortalidad siendo este efectivo en más del noventa por ciento a los 30 minutos de iniciado el ensayo. El Clorpirifós experimentó intervalos de tiempo más amplios para alcanzar una mortalidad de *Aedes aegypti* exitosa (60 minutos), y como lo indica la gráfica 5.1, al cumplir el tiempo diagnóstico se presentó únicamente un 45.71% de mosquitos muertos y 75.71% a los 45 minutos, dando un grado de resistencia de 54.29 y 24.29 respectivamente. Con lo cual se concluye que los mosquitos *Aedes aegypti* de las siete cabeceras departamentales poseen cierto grado de resistencia hacia Clorpirifós 48%

Se insiste en mencionar que las variables que puedan presentarse en el manejo en las áreas de salud departamentales pueden afectar su eficacia frente al mosquito.

Una de las teorías acerca de la resistencia de los mosquitos hacia los insecticidas, es la cronicidad en la que los mismos han sido creados y el mecanismo de acción de cada uno influye en que eventualmente se cree resistencia cruzada (Ver anexo 11.1.). Por ejemplo, en 1943 fueron creados los insecticidas organoclorados, dentro de los cuales se destaca el DDT. El uso de dicho insecticida trajo aparejado una serie de inconvenientes, ya que no presenta selectividad, se acumula en tejidos grasos del hombre y animales y persiste en el medio ambiente. Entre 1948 y 1952 se introdujo el rociado con DDT y para 1962, 22 países habían logrado la erradicación. Sin embargo, el incremento de la resistencia al DDT y otros insecticidas y las dificultades políticas y organizativas causaron la interrupción en el control del *Aedes aegypti*, re-invasiéndolo la mayoría de los países que habían logrado erradicar este mosquito. Esto llevó a que fueran creados los Piretroides en 1977, los cuales son compuestos sintéticos derivados de alcaloides presentes en las cabezuelas del piretro *Chrysanthemum (Tanacetum) cinerariifolium*.⁷ Ciertos estudios asumen que los organismos tienen la capacidad de desarrollar varios tipos de resistencia. Entre ellos se encuentra la resistencia genética, en la cual una vez los alelos que confieren resistencia están presentes en una población de insectos, la frecuencia de dicha resistencia hacia otro insecticida en la cual actúen dichos alelos estará presente.¹⁶ Debido a los resultados obtenidos en el ensayo biológico realizado el mes de noviembre 2017 en las cabeceras departamentales de Chiquimula, Escuintla, Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Suchitepéquez y Ciudad de Guatemala es posible deducir que las poblaciones adultas de la cepa *Aedes aegypti* de estas localidades no se ve afectada por la resistencia cruzada descrita previamente, por lo que en dichas cabeceras departamentales se sugiere mantener el control de vectores con Deltametrina 4.5% y Deltametrina 10%.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. No existe resistencia al insecticida empleado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Deltametrina 4.5%, en los departamentos de Jutiapa, Chiquimula, Zacapa, Escuintla, Suchitepéquez, Santa Rosa y Ciudad de Guatemala.
- 7.2. La Deltametrina 4.5% y Deltametrina 10% son insecticidas viables para el control vectorial en las áreas geográficas estudiadas, mientras que el Clorpirifós 48% no lo es.
- 7.3. El insecticida menos eficiente para el control de poblaciones de *Aedes aegypti* en las cabeceras departamentales de cabeceras departamentales estudiadas es el Clorpirifós 48% debido a su alto grado de resistencia de 54.29%.
- 7.4. La resistencia a insecticidas de cepas de *Aedes aegypti* no está ligada a dosis empleada debido al menor grado de resistencia de Deltametrina 4.5% sobre la Deltametrina 10% con una diferencia de 6.72%.

8. RECOMENDACIONES

A las Áreas de Salud de los departamentos de Jutiapa, Chiquimula, Zacapa, Escuintla, Suchitepéquez, Santa Rosa y Ciudad de Guatemala:

- 8.1. El uso de Deltametrina 4.5% como insecticida de primera línea para la fumigación de casas y control vectorial de *Aedes aegypti*.
- 8.2. La utilización de Deltametrina 10% como insecticida de segunda línea como medida de control vectorial hacia la cepa de *Aedes aegypti*.

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala:

- 8.3. El cese de utilización de productos que contengan Clorpirifós 48% como componente principal para control vectorial de *Aedes aegypti* en las cabeceras departamentales de Jutiapa, Chiquimula, Zacapa, Escuintla, Suchitepéquez, Santa Rosa y Ciudad de Guatemala.
- 8.4. La realización de ensayos biológicos anuales para la evaluación de resistencia a insecticida de cepas de *Aedes aegypti* en las diversas cabeceras departamentales de Guatemala para un adecuado uso de insecticidas y adecuado control de vectores.

9. APORTES

La realización de este estudio crea una línea basal y un precedente para el desarrollo de futuras investigaciones, tanto a nivel departamental como a nivel nacional y lograr un mejor monitoreo y control de los insecticidas utilizados hacia la cepa *Aedes aegypti*, para lo cual se hace entrega de un informe del ensayo biológico a las Áreas de Salud.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca I, Quiñones M L. Resistencia a insecticidas en mosquitos (Diptera culicidae: mecanismos, detección y vigilancia en Salud Pública. Rev Col de Entomol [en línea]. 2005 [citado 15 Jul 2017]; 31 (2): 1-14. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-04882005000200001
2. Centers for Disease Control and Prevention. Instrucciones para la evaluación de la resistencia a insecticida en vectores mediante el ensayo Biológico de la botella de los CDC [en línea]. Atlanta: CDC; 2014 [citado 15 Jul 2017] Disponible en: https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/fsp/ir_manual/ir_cdc_bioassay_es.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. Unidad de Entomología y Control de Vectores. Global Malaria Programme. Procedimientos para la vigilancia de la resistencia de los mosquitos vectores de malaria [en línea]. Ginebra: OMS; 2016 [citado 15 Jul 2017] Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/WHO-insecticide-resistance-test-procedures-2016-presentation-es.pdf?ua=1>
4. Insecticide Resistance Action Committee. Resistance definition [en línea] California: IRAC; [2018] [citado 15 Jul 2017] Disponible en: <http://www.iraconline.org/about/resistance/>
5. World Health Organization. Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insecticides [en línea]. Ginebra: WHO; 2001 [citado 15 Jul 2017] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69615/1/WHO_VBC_81.807_eng.pdf
6. Montada D, Castex M, Suárez S, Figueredo D, Leyva M. Estado de la resistencia a insecticidas en adultos del mosquito *Aedes aegypti* del municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Rev cubana Med Trop [en línea]. 2005 [citado 16 Jul 2017]; 57 (2): 137-42. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v57n2/mtr08205.pdf>

7. Bisset JA, Rodriguez MM, San Martin JL, Romero JE, Montoya R. Evaluación de la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador. *Rev Panam Salud Pública* [en línea]. 2009 [citado Julio 2017]; 26 (3): 229–34. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v26n3/07.pdf>
8. González G. Resistencia a insecticidas en el mosquito vector del dengue *Aedes aegypti* en dos épocas de transmisión de la enfermedad en Mérida Yucatán. [tesis Doctorado en Ciencias con Acentuación en Entomología Médica en línea]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas División de Estudios de Posgrado; 2013 [citado 2 Ago 2017] Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/3488/1/1080256845.pdf>
9. Bisset JA, Rodriguez MM, Pérez O, Montadal D, Moya M. Estado de la resistencia a insecticidas y sus mecanismos en *Aedes aegypti* en el municipio Boyeros. *Rev cubana Med Trop* [en línea]. 2009 [citado 3 Ago 2017]; 61 (2): 229-34. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v61n2/mtr10209.pdf>
10. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de vigilancia y control entomológico de *Aedes aegypti*, Vector del dengue y Chikungunya en Guatemala [en línea]. Guatemala: OPS/OMS/MSPAS; 2015 [citado 3 Ago 2017] Disponible en [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Manuales/Manual%20%20operativo%20de%20Aedes%20aegypti%20\(VIRTUAL\).pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Manuales/Manual%20%20operativo%20de%20Aedes%20aegypti%20(VIRTUAL).pdf)
11. Vargas F, Córdova O, Alvarado A. Determinación de la resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti*, *Anopheles albimanus* y *Lutzomyia peruensis* procedentes del norte peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [en línea]. 2006 [citado 4 Ago 2017]; 23 (4): 1-6; Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Medicina_Experimental/v23_n4/pdf/a05.pdf
12. Conde M, Orjuela L, Castellanos CA, Herrera-Varela M, Licastro S. Evaluación de la sensibilidad a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del departamento de Caldas, Colombia, en 2007 y 2011. *Biomédica Rev. Del Instituto Nacional de Salud* [en línea]. 2015 [citado 4 Ago 2017]; 35 (1): 43-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2367>

13. Ponce Garcia G. Estado de la susceptibilidad y mecanismos de resistencia en *Aedes aegypti* a insecticidas de mayor uso y alternativos en el estado de Nuevo León [tesis Doctorado en Ciencias Biológicas en línea]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2003 [citado 5 Ago 2017] Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/5838/1/1020150695.PDF>
14. Rodríguez MM, Bisset, JA, Fernandez D, Pérez O. Resistencia a insecticidas en larvas y adultos de *Aedes aegypti*: prevalencia de la esterasa A4 asociada con la resistencia a insecticidas. *Rev Cubana Med Trop* [en línea]. 2004 [citado 5 Ago 2017]; 56 (1):54-60. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v56n1/mtr11104.pdf>
15. Bisset JA, Rodriguez MM. Niveles de resistencia a insecticidas y sus mecanismos en dos cepas de *Aedes aegypti* de Panamá. *Rev Cubana de Med Trop* [en línea]. 2003 [citado 6 Ago 2017]; 55 (3): 191-195. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602003000300010&lng=es&tlng=es.
16. Georghiou GP, Taylor Ch E. Resistencia a insecticidas: estrategias y tácticas de manejo: factores que influyen en la evolución de la resistencia. *Rev. Cubana de Med Trop* [en línea]. 1986 [citado 6 Ago 2017]; 54 (2): 157 – 169. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602002000300005
17. Bregues C, Hawkes NJ, Chandre F, Mccarroll L, Duchon S, Guillet P, Manguin S, Morgan JC, Hemingway J. Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene. *Medical and Veterinary Entomology Magazine* [en línea]. 2003 [citado 6 Ago 2017]; 17 (1): 1-6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2915.2003.00412.x/full>
18. García GP, Flores AE, Fernández-Salas I, Saavedra-Rodriguez K, Reyes-Solis G, Lozano-Fuentes S. Recent rapid rise of a permethrin knock down resistance allele in *Aedes aegypti* in Mexico. *Plos Negl Trop Dis* [en línea]. 2009 oct 13. [citado 7 Ago 2017]; 3 (10): 1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829709>
19. Organización Mundial de la Salud. Lucha contra el dengue [en línea]. Ginebra: OMS; 2016 [citado 8 Ago 2017] Disponible en: <http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/es/>

20. Nelson MJ. *Aedes aegypti*: Biology and ecology [en línea]. Washington, D.C: OPS; 1986 [citado 9 Ago 2017] Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28513>
21. Roldán A. Susceptibilidad y mecanismos de resistencia a insecticidas de uso en salud pública en poblaciones naturales de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) del departamento de Casanare [tesis Ciencias Agrarias en línea]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Agronomía; 2012 [citado 9 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/11084/1/SusanneCarolinaArdila.2012.pdf>
22. Organización Mundial de la Salud. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resumen de salud pública: piretrinas y piretroides. Resumen hecho por miembros de la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades [en línea]. Ginebra: OMS; 2013 [citado 14 Ago 2017]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs155.pdf
23. Metcalf CL, Flint WP. Insectos destructivos e insectos útiles, sus costumbres y su control [en línea]. 4 ed. México: Editorial Continental; 1979 [citado 17 Ago 2017] Disponible en https://books.google.com.gt/books/about/Insectos_destructivos_e_insectos_utiles.html?id=SIs8tAEACAAJ&redir_esc=y
24. Antalien Agro Químicos. Deltametrina 2,5%. Ficha técnica [en línea]. Guatemala: Antalien; 2018 [citado 20 Ago 2017] Disponible en: <http://www.antalien.net/modulos/productos/archivos/ccbb28983170647fe79a7a932f322b83.pdf>
25. Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático de México. Deltametrina. Ficha clínica [en línea]. México: INECC; 2018 [citado 23 Ago 2017]. Disponible en: <http://www2.inecc.gob.mx/sistemas/plaguicidas/pdf/deltametrina.pdf>
26. Bisset JA, Rodriguez MM, Molina D, Díaz C, Soca, LA. Esterasas elevadas como mecanismo de resistencia a insecticidas organofosforados en cepas de *Aedes aegypti*. Rev Cubana Med Trop [en línea]. 2001 [citado 23 Ago 2017]; 53 (1): 1-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100007&Ing=es.

27. Organización Mundial de la Salud. Definición enfermedades transmitidas por vectores [en línea]. Ginebra: OMS; 2018 [citado 25 Ago 2017] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>
28. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus zika [en línea]. Ginebra: OMS; [2018] [citado 25 Ago 2017] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>
29. Guatemala. Ministerio de Salud Pública Asistencia Social. Normas y procedimientos del sistema nacional de vigilancia epidemiológica de Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS/ OMS; 2007 [citado 26 Ago 2017] Disponible en: http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/SINAVE_MSPAS.pdf
30. - - - - - . Memoria de labores 2015. [en línea]. Guatemala: MSPAS/ OMS; 2007 [citado 26 Ago 2017] Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/CONSOLIDADO%20MEMORIA%20DE%20LABORES%202015.pdf>
31. - - - - - . Sistema de Información Gerencial en Salud. Programas de atención: enfermedades transmitidas por vectores. Guatemala 2015 [en línea]. Guatemala: MSPAS/OMS; 2015 [citado 26 Ago 2017] Disponible en: <http://sigsa.mspas.gob.gt/datossalud/acceso-recursos-y-cobertura.html>
32. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Caracterización departamental: Escuintla 2013 [en línea]. Guatemala: INE; 2013 [citado 27 Ago 2017] Disponible en: <http://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/AWPW6oIkHVEIYnuVQVcajxtQ2Y YQsH7j.pdf>
33. - - - - - . Caracterización departamental: Jutiapa 2013 [en línea]. Guatemala: INE; 2013 [citado 27 Ago 2017] Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/kOrVph8TciGq5LnRzR3htQMokeQoRPfp.pdf>

34. - - - - - . Caracterización departamental: Guatemala 2013 [en línea]. Guatemala: INE; 2013 [citado 28 Ago 2017] Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/WKlmHuak1yqOkr33C71wFTQEy6kLXLQW.pdf>
35. - - - - - . Caracterización departamental: Zacapa 2012 [en línea]. Guatemala: INE; 2012 [citado 28 Ago 2017] Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2013/12/09/bwyn0xhJNibPXxDmzbnCcm44qG2RQ8ze.pdf>
36. - - - - - . Caracterización departamental: Santa Rosa 2012 [en línea]. Guatemala: INE; 2012 [citado 29 Ago 2017] Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2013/12/09/7jKGXujJT7W3rr61kxeJeloYrhgoEEFQ.pdf>
37. - - - - - . Caracterización departamental: Suchitepéquez 2013 [en línea]. Guatemala: INE; 2013 [citado 29 Ago 2017] Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/Yt4ifi3KB0INKUjra1E20payptPjaiDw.pdf>
38. - - - - - . Caracterización departamental: Chiquimula 2013 [en línea]. Guatemala: INE; 2013 [citado 29 Ago 2017] Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2015/07/20/8TWLf4VjsnV7DqR0iZLliPbep0pBWEpQ.pdf>

11. ANEXOS

11.1. Insecticidas: Lugar y mecanismo de acción, tipo de insecticida y fecha de introducción al mercado.

Lugar y modo de acción principales	Tipo de insecticidas	Ejemplos comunes	Primer uso
<p>Inhibidores de acetilcolinesterasa:</p> <p>Bloquean la acción de la enzima acetilcolinesterasa, interrumpiendo la transmisión de impulsos entre las células nerviosas</p>	Carbamatos	AldiarB, Bendiocarb, Carbaril, Carbofuran, Carbosulfan, Metiocarb, Metomil, Pirimicarb, Tiodicarb.	1956
	Organofosfatos	Acefato, Clorpirifós, Diazinón, Dimetoato, Fenitotrión, Fentiión, Malatión, Metamidofos, Monocrotofos, Paratión, Pirimifós, Prefenofos, Temefós.	1950
<p>Antagonistas del canal de cloruro regulado por GABA:</p> <p>Interfieren con los canales de cloruro en la membrana nerviosa, interrumpiendo la transferencia de iones y la transmisión de impulsos entre las células nerviosas.</p>	Ciclodieno Organoclorados	Clordano, Endosulfan, gamma-HCH (Lindano)	1945
	Fenilpirazoles(Fiproles)	Fipronil	1993
<p>Moduladores del canal de sodio</p> <p>Interfieren con los canales de sodio en la membrana nerviosa interrumpiendo la transferencia de iones y la transmisión de impulsos entre las células nerviosas</p>	Organoclorados	DDT	1943
	Piretroides	Alletrin, Bifentrina, Ciflutrina, Lambda-Cialotrina, Ciperemtrina, Deltametrina, Fenvalerate, Peremetrina, Resmetrina	1952
	Piretrinas	Piretrinas(piretrum)	1977
			1850s
<p>Agonista/antagonista del receptor de acetilcolina de tipo nicotínico</p> <p>Imita la acción de neurotransmisor acetilcolina bloqueando los receptores e interrumpiendo la transmisión de impulsos de entre las células nerviosas</p>	Neonicotinoides	Acetamiprid, Imidacloprid, Nitenpiram, Tiacloprid, Tiametoxan	1991
	Nicotina	Nicotina	1930s
	Spinocin	Spinosad	1996
<p>Activadores del canal de cloruro</p> <p>Se adhieren y activan los canales de cloruro en la</p>	Avermectin	Abamectin, Emamaectin benzoato	1985

membrana nerviosas interrumpiendo la transferencia de iones y la transmisión de impulsos entre las células nerviosas			
Hormona juvenil Compite, imita o interfiere con las hormonas juveniles esenciales para el desarrollo del insecto	Hormona juvenil análoga e imitadora	Hidropeno, Kinopreno, Metopreno, Fenoxicarb, Pyriproxifen.	1993
Componentes de acción desconocido o no específico (bloqueadores selectivos de alimentación)	Cryolite	Cryolite	1929
	Pimetrozina	Pimetrozina	1999
Interruptores microbianos de las membranas de los intestinos del insecto (incluye cultivos transgénicos que expresan toxinas de <i>Bacillus thuringiensis</i>)	Especies de <i>Bacillus</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>israelensis</i> , <i>Bacillus sphaericus</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>aizawai</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>Kurstaki</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. <i>Tenebrionis</i> .	1961
Inhibidores de la fosforilación oxidativa. Interrumpe el transporte de electrones dentro de las células	Diafentiuon	Diafentiuon	1997
	Clorfenapir	Clorfenapir	1985
Inhibidores de la biosíntesis de quitina. Inhibe la formación normal del exoesqueleto de los insectos.	Benzoilureas	Novaluron, Diflubenzuron, Teflubenzuron.	1983
	Buprofezin	Buprofezin	1988
Agonista de ecdisona/interruptores de muda de piel. Interfiere con el proceso de muda del insecto.	Diacilhidrazinas	Halofenozid, Tebufenozid	1999
	Azadiractin	Azadiractin	1985
Inhibidores del transporte del electrón del complejo I mitocondrial	Rotenona	Derris, Rotenon	1850
Bloqueadores del canal de sodio dependientes del Indoxacarb voltaje. Interfieren con los canales de sodio en la membrana nerviosa interrumpiendo la transferencia de iones y la transmisión de impulsos entre las células nerviosas	Indoxacarb	Indoxacarb	2000

Fuente: GEORGHIOU, G.P.; TAYLOR, Ch. E. "Resistencia a insecticidas: Estrategias y Tácticas de manejo: Factores que influyen en la evolución de la resistencia". Washington, D. C. Estados Unidos. 1986. Páginas 157 a 169

11.2. Ciclo de vida mosquito cepa *Aedes aegypti*

Después de cada ingesta de sangre, la hembra grávida, pone un aproximado de 200 a 500 huevos. Los deposita por encima del nivel del agua estancada, de preferencia limpia. En el momento de la postura los huevos son de color blanco y se tornan de color negro

El desarrollo embrionario se completa en 48 hrs, en un ambiente cálido y húmedo, puede durar hasta 5 días. Los huevos resisten largos periodos de desecación

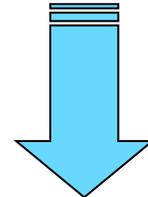


ADULTO



HUEVO

CICLO DE VIDA
DE *Aedes
aegypti*



PUPA



LARVA

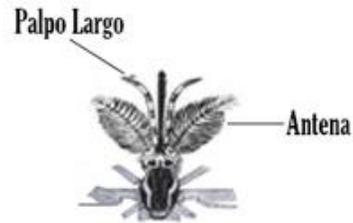
Es un estadio intermedia donde no necesita alimento. Para ser adulto en un período de 2 a 4 días

Las larvas crecen rápidamente en el agua, se alimenta de organismos unicelulares, o se comen entre sí. Este estado dura entre 4 y 10 días.

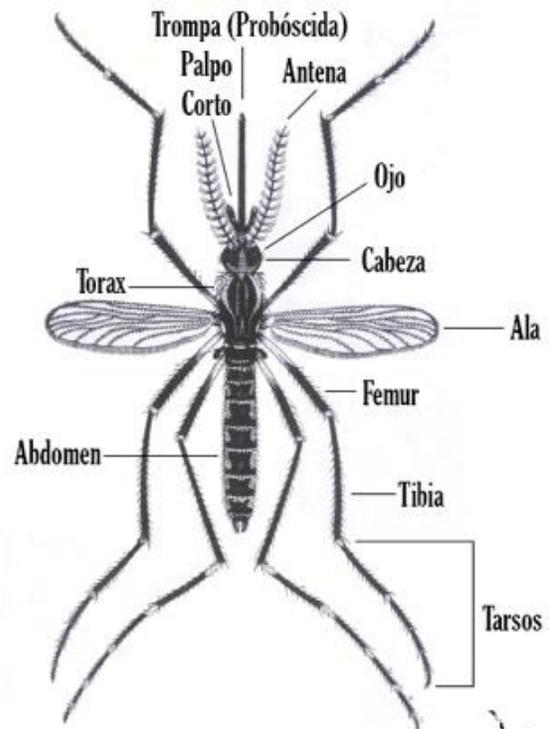
Fuente: Diagrama realizado por Estuardo Velásquez, miembro del equipo de trabajo basado en: "Aedes aegypti y Aedes Albopictus: transmisores del Dengue, Chikungunya y Zika", tomando como base información e imágenes del ciclo de *Aedes aegypti*. Disponible en: http://www.ceip.edu.uy/documentos/galerias/prensa/1243/pre_aedes_aegypti.pdf

11.3. Características morfológicas del mosquito cepa *Aedes aegypti*. Hembra y macho

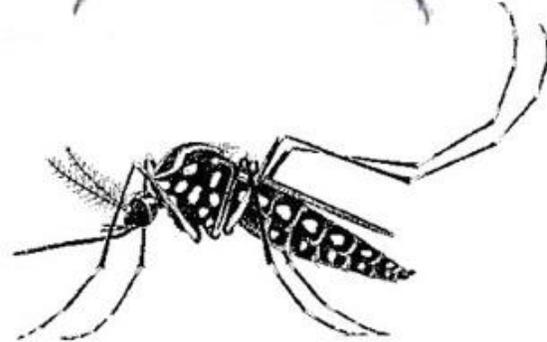
Cabeza del Adulto Macho



Adulto Hembra (vista superior)



Adulto Hembra (vista lateral)



Fuente: Ilustración realizada por Edson Bolaños, miembro del equipo de trabajo, basada en: “*Aedes aegypti* y *Aedes Albopictus*: transmisores del Dengue, Chikungunya y Zika”, tomando como base la imagen del mosquito *Aedes aegypti*. Disponible en: http://www.ceip.edu.uy/documentos/galerias/prensa/1243/pre_aedes_aegypti.pdf

11.4. Materiales utilizados para almacenamiento y alimentación de mosquitos cepa *Aedes aegypti*

Jaulas estandarizadas para crianza de mosquitos



Imagen 11.1



Imagen 11.2

Fuente: Foto proporcionada por Ivonne Linares Pinetta, miembro del equipo del presente trabajo. Diseño proporcionado por Ing. Flavio Linares, Entomólogo

Alimentación de mosquitos cepa *Aedes aegypti* adultos machos con algodones con agua azucarada en ambiente con temperatura y humedad controlada



Imagen 11.3

Fuente: Foto proporcionada por Karen Menéndez miembro del equipo del presente trabajo.

Alimentación de mosquitos cepa *Aedes aegypti* adultos hembras con un pollo rasurado en ambiente con temperatura y humedad controlada



Imagen 11.4



Imagen 11.5



Imagen 11.6

Fuente: Foto proporcionada por Karen Menéndez e Ivonne Linares Pinetta, miembros del equipo del presente trabajo.

11.5. Insecticidas utilizados en las diluciones



Imagen 11.7



Imagen 11.8

Fuente: Foto proporcionada por Ivonne Linares Pinetta, miembros del equipo del presente trabajo.

11.6. Cálculo de diluciones de los insecticidas a utilizar en el ensayo biológico

11.6.1. Deltametrina 4.5%

$$\frac{25 \text{ ml Deltametrina } 4.5\%}{x} = \frac{3785 \text{ ml (1 Galon) Diesel}}{20 \text{ ml Acetona pura}}$$

$$x = 0.13 \text{ ml} = 130 \mu\text{l Deltametrina } 4.5\%$$

De acuerdo al área de vectores de Jutiapa, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social – MSPAS – diluye 25 ml de Deltametrina 4.5% en 1 Galón de Diesel. Utilizando esta dilución se encuentra la cantidad de Deltametrina 4.5% a utilizar para replicar dicha dosis en el ensayo biológico, diluyendo en 20 ml de Acetona pura. Se utilizó 0.13 ml (130 μl) Deltametrina 4.5%

11.6.2. Deltametrina 10%

$$\frac{25 \text{ ml Deltametrina } 10\%}{x} = \frac{3785 \text{ ml (1 Galon) Diesel}}{25 \text{ ml Acetona pura}}$$

$$x = 0.17 \text{ ml} = 170 \mu\text{l Deltametrina } 10\%$$

Utilizando la misma dilución a la que utiliza el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social – MSPAS – se encuentra la cantidad de Deltametrina 10% a utilizar en el ensayo biológico diluyendo en 25 ml de Acetona. Se utilizó 0.17 ml (170 μl) Deltametrina 10%.

11.6.3. Clorpirifós 48%

$$\frac{187.5 \text{ ml Clorpirifós } 48\%}{x} = \frac{1000 \text{ ml Acetona pura}}{30 \text{ ml Acetona pura}}$$

$$x = 5.625 \mu\text{g} = 5.6 \mu\text{l Clorpirifós } 48\%$$

Según estudio realizado en Argentina 2013, utilizando el Protocolo para la evaluación de resistencia a insecticida en vectores mediante el ensayo Biológico de la botella proporcionado por The Center for Disease Control and Prevention – CDC – utilizan una dosis diagnóstica de Clorpirifós 48% de 90 $\mu\text{g/ml}$.

11.7. Dilución de los insecticidas para su utilización en el ensayo biológico realizado en el laboratorio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

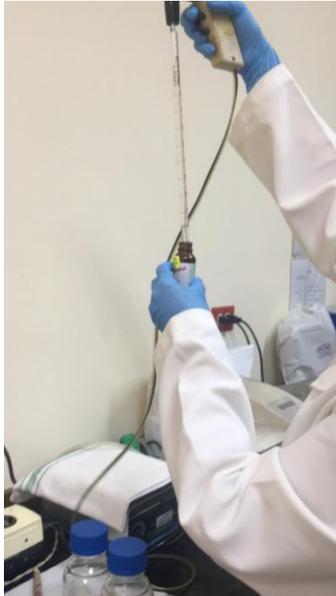


Imagen 11.9



Imagen 11.10



Imagen 11.11

Fuente: Foto proporcionada Karen Menéndez, miembro del equipo del presente trabajo con la previa autorización del equipo de trabajo presente en las imágenes.

11.8. Ensayo biológico resistencia a los insecticidas Deltametrina y Clorpirifós utilizados en el control de *Aedes aegypti* como vector transmisor de enfermedades metaxénicas.



Imagen 11.12

Fuente: Foto proporcionada Ivonne Linares Pinetta, miembro del equipo del presente trabajo



Imagen 11.13



Imagen 11.14



Imagen 11.15

Fuente: Foto proporcionada Ivonne Linares Pinetta, miembro del equipo del presente trabajo con autorización del equipo de trabajo presente en las fotografías.



Imagen 11.16



Imagen 11.17

Fuente: Foto proporcionada Karen Menéndez e Ivonne Linares Pinetta, miembros del equipo del presente trabajo con autorización del equipo de trabajo presente en las fotografías.



Imagen 11.18



Imagen 11.19

Fuente: Foto proporcionada Karen Menéndez e Ivonne Linares Pinetta, miembros del equipo del presente trabajo con autorización del equipo de trabajo presente en las fotografías.



Imagen 11.20



Imagen 11.21

Fuente: Foto proporcionada Karen Menéndez e Ivonne Linares Pinetta, miembros del equipo del presente trabajo con autorización del equipo de trabajo presente en las fotografías.



Imagen 11.22

Fuente: Fotografías proporcionadas por Ivonne Linares Pinetta, miembros del equipo del presente trabajo.

11.9. Boleta de recolección de datos



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Fecha: _____

Especie de mosquito: *Aedes aegypti*

Lugar de recolección de datos: _____

Responsable de llenado: _____

Deltametrina MSPAS - 4.5%																
Dosis diagnóstica (10 µg/botella)																
Tiempo (min)	Control		Botella No. 1		Botella No. 2		Botella No. 3		Botella No. 4		Total		% muertos	S	R	Grado de resistencia
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M				
0																
15																
30																
45																
60																
Viabile:	Si		No													

Deltametrina - 10%																
Dosis diagnóstica (10 µg/botella)																
Tiempo (min)	Control		Botella No. 1		Botella No. 2		Botella No. 3		Botella No. 4		Total		% muertos	S	R	Grado de resistencia
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M				
0																
15																
30																
45																
60																
Viabile:	Si		No													

Clorpirifós- 48%																
Dosis diagnóstica (90 µg/botella)																
Tiempo (min)	Control		Botella No. 1		Botella No. 2		Botella No. 3		Botella No. 4		Total		% muertos	S	R	Grado de resistencia
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M				
0																
15																
30																
45																
60																
Viable:	Si		No													

Fórmulas:

Porcentaje de mortalidad	Resultado
80% - 100%	Susceptible al insecticida
< 80%	Resistente

S = Susceptible al insecticida
R = Resistente al insecticida

V= mosquitos vivos
M = mosquitos muertos

$$\% \text{ mosquitos muertos} = \frac{\text{mosquitos muertos}}{\text{total de mosquitos}} \times 100$$

$$\text{Grado de resistencia} = \frac{\text{mosquitos resistentes}}{\text{total de mosquitos}} \times 100$$

11.10. Resultados de la efectividad de los insecticidas en las poblaciones de mosquitos adultos *Aedes aegypti* por cabecera departamental.

11.10.1. Zacapa

Cuadro 11.1

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Zacapa. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	4	36	10	90	x		10
30	1	39	2.5	97.5	x		2.5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.2

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Zacapa. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	14	26	35	65		x	35
30	6	34	15	85	x		15
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.3
 Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Zacapa. Dosis diagnóstica (90 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	33	7	82.5	17.5		x	82.5
30	21	19	52.5	47.5		x	52.5
45	9	31	22.5	77.5		x	22.5
60	1	39	2.5	97.5	x		2.5
Viabilidad							
		Si		No	x		

11.10.2. Jutiapa

Cuadro 11.4
 Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Jutiapa. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	6	34	15	85	x		15
30	2	38	5	95	x		5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.5
Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Jutiapa. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	14	26	35	65		x	35
30	5	35	12.5	87.5	x		12.5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.6
Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Jutiapa. Dosis diagnóstica (90 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	29	11	72.5	27.5		x	72.5
30	20	20	50	50		x	50
45	10	30	25	75		x	25
60	2	38	5	95	x		5
Viabilidad							
		Si		No			

11.10.3. Santa Rosa

Cuadro 11.7

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Santa Rosa. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	10	30	25	75		x	25
30	3	37	7.5	92.5	x		7.5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.8

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Santa Rosa. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	20	20	50	50		x	50
30	2	38	5	95	x		5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.9
Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de
***Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Santa Rosa. Dosis diagnóstica (90 µg/botella)**
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	39	1	97.5	2.5		x	97.5
30	23	17	42.5	57.5		x	42.5
45	3	37	7.5	92.5	x		7.5
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si		No	x		

11.10.4. Chiquimula

Cuadro 11.10
Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de
***Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Chiquimula. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)**
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	7	33	17.5	82.5	x		17.5
30	1	39	2.5	97.5	x		2.5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.11

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Chiquimula. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	16	24	40	60		x	40
30	4	36	10	90	x		10
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.12

Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Chiquimula. Dosis diagnóstica (90 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	35	5	87.5	12.5		x	87.5
30	19	21	47.5	52.5		x	47.5
45	7	33	17.5	82.5	x		17.5
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si		No	x		

11.10.5. Escuintla

Cuadro 11.13

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypt*. Cabecera departamental de Escuintla. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	10	30	25	75		x	25
30	0	40	0	100	x		0
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.14

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypt*. Cabecera departamental de Escuintla. Dosis diagnóstica (10 µg/botella) Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	6	34	15	85	x		15
30	1	39	2.5	97.5	x		2.5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.15
Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Escuintla. Dosis diagnóstica (90 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	25	15	62.5	37.5		x	62.5
30	18	22	45	55		x	45
45	9	31	22.5	77.5		x	22.5
60	2	38	5	95	x		5
Viabilidad							
		Si		No	x		

11.10.6. Suchitepéquez

Cuadro 11.16
Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Suchitepéquez. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	7	33	17.5	82.5	x		17.5
30	2	38	5	95	x		5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.17
 Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Suchitepéquez. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
 Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	14	26	35	65		x	35
30	6	34	15	85	x		15
45	2	38	5	95	x		5
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.18
 Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera departamental de Suchitepéquez. Dosis diagnóstica (90 µg/botella)
 Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	34	6	85	15		x	85
30	28	12	70	30		x	70
45	18	22	45	55		x	45
60	4	36	10	90	x		10
Viabilidad							
		Si		No	x		

11.10.7. Ciudad de Guatemala

Cuadro 11.19

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypt.* Cabecera Departamental de Ciudad de Guatemala. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	4	36	10	90	x		10
30	0	40	0	100	x		0
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.20

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypt.* Cabecera Departamental de Ciudad de Guatemala. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	6	34	15	85	x		15
30	1	39	2.5	95.5	x		2.5
45	0	40	0	100	x		0
60	0	40	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.21
 Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera Departamental de Ciudad de Guatemala. Dosis diagnóstica (90 µg/botella)
 Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	32	8	80	20		x	80
30	23	17	57.5	42.5		x	57.5
45	12	28	30	70		x	30
60	3	37	7.5	92.5	x		7.5
Viabilidad							
		Si		No	x		

11.10.8. Consolidado de las siete cabeceras departamentales

Cuadro 11.22
 Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 4.5% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera Departamental de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepequez y Ciudad de Guatemala. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
 Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	280	0	100	0			
15	48	232	17.14	82.86	x		17.14
30	9	271	3.21	96.79	x		3.21
45	0	280	0	100	x		0
60	0	280	0	100	x		0
Viabilidad							
		Si	x	No			

Cuadro 11.23

Resultados de la efectividad del insecticida Deltametrina 10% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera Departamental de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepequez y Ciudad de Guatemala. Dosis diagnóstica (10 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	280	0	100	0			
15	90	190	32.14	67.86		x	32.14
30	25	255	8.93	91.07	x		8.93
45	2	278	0.71	99.29	x		0.71
60	0	280	0	100	x		0
Viabilidad							
	Si	x	No				

Cuadro 11.24

Resultados de la efectividad del insecticida Clorpirifós 48% en las poblaciones de adultos de *Aedes aegypti*. Cabecera Departamental de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepequez y Ciudad de Guatemala. Dosis diagnóstica (90 µg/botella)
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Mosquitos Vivos	Mosquitos muertos	% vivos	% muertos	S	R	Grado de resistencia
0	40	0	100	0			
15	227	53	81.07	18.93		x	81.07
30	152	128	54.29	45.71		x	54.29
45	68	212	24.29	75.71		x	24.29
60	12	268	4.29	95.71	x		4.29
Viabilidad							
	Si		No	x			

11.10.9. Porcentaje de mortalidad de mosquitos ensayo biológico en poblaciones de adultos *Aedes aegypti*

Cuadro 11.25

Porcentaje de mortalidad de mosquitos Ensayo Biológico en poblaciones de adultos *Aedes aegypti*. Cabecera Departamental de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepequez y Ciudad de Guatemala
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Deltametrina 4.5%	Deltametrina 10%	Clorpirifós 48%
0	0	0	0
15	82.86	67.86	18.93
30	96.79	91.07	45.71
45	100	99.29	75.71
60	100	100	95.71

11.10.10. Grado de resistencia de mosquitos ensayo biológico en poblaciones de adultos *Aedes aegypti*

Cuadro 11.26

Porcentaje de mortalidad de mosquitos Ensayo Biológico en poblaciones de adultos *Aedes aegypti*. Cabecera Departamental de Zacapa, Jutiapa, Santa Rosa, Chiquimula, Escuintla, Suchitepequez y Ciudad de Guatemala
Noviembre 2017

Tiempo (min)	Deltametrina 4.5%	Deltametrina 10%	Clorpirifós 48%
0	0	0	0
15	17.14	32.14	81.07
30	3.21	8.93	54.29
45	0	0.71	24.29
60	0	0	4.29