

SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS PREVENTIVOS Y CONTROL DE ENFERMEDADES

MONITOREO DE RESISTENCIA A INSECTICIDAS (ADULTICIDAS) UTILIZADOS EN EL PROGRAMA DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES EN MÉXICO



ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTOR

Sociedad Mexicono

CENAPI

CENAPI

CENTRO NACIONAL DE PROGRA

MONITOREO DE RESISTENCIA A INSECTICIDAS (ADULTICIDAS) UTILIZADOS EN EL PROGRAMA DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES EN MÉXICO

Primera Edición, 2016

D.R. © Centro Nacional de Programas Preventivos y

Control de Enfermedades CENAPRECE

Benjamin Franklin 132, Col. Escandón 2da. Sec.

11800, Ciudad de México

Secretaría de Salud

Lieja 7, Col. Juárez

06600, Ciudad de México

Impreso y hecho en México

DIRECTORIO

SECRETARÍA DE SALUD

José Narro Robles **Secretario de Salud**

Pablo Antonio Kuri Morales Subsecretario de Salud

Jesús Felipe González Roldán

Director General del Centro Nacional de Programas Preventivos y

Control de Enfermedades

Cuauhtémoc Mancha Moctezuma

Director General Adjunto de Programas Preventivos

Gustavo Sánchez Tejeda

Director del Programa de Enfermedades Transmitidas por Vectores

Fabián Correa Morales Subdirector de Vectores

Héctor Olguín Bernal **Jefe del Departamento de Paludismo**

Nadia Angélica Fernández Santos Jefa del Departamento de Oncocercosis y Otras ETV

Cassandra González Acosta Coordinadora de las Unidades de Bioensayo y de Investigación Entomológica

COLABORADORES

SOCIEDAD MEXICANA DE SALUD PÚBLICA

Miguel G. Lombera González

Presidente

Lourdes Motta Murguía **Vicepresidenta**

Fernando Salazar Penagos Prevención de Enfermedades Transmitidas por Vectores

SERVICIOS ESTATALES DE SALUD

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Campeche, Campeche**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Saltillo, Coahuila**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Acapulco, Guerrero**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Tlaquepaque, Jalisco**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Panchimalco, Morelos**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica Oaxtepec, Morelos

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Culiacán, Sinaloa**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica **Villahermosa, Tabasco**

Unidad de Bioensayo y de Investigación Entomológica Rinconada, Veracruz La Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud de la Secretaría de Salud del gobierno federal y la Sociedad Mexicana de Salud Pública agradece el apoyo de los Responsables Estatales del Programa de Enfermedades Transmitidas por Vector de las 24 entidades federativas participantes, así como el esfuerzo del equipo de trabajo que colaboró en este proyecto de investigación:

Francisco Eduardo Romero Contreras José Alfredo Rodríguez Atanacio

Asimismo, se reconoce el trabajo de las personas que llevaron a cabo el diseño y la revisión final de este documento:

Mariana Arellano Coria Marisol Baños Pérez Fabián Correa Morales Ricardo Córdova Orta Cassandra González Acosta Georgina Rivas González Orlando Valdivieso Meza





RESUMEN EJECUTIVO

El dengue es una infección vírica transmitida por la picadura de las hembras infectadas de algunas especies de mosquitos del género *Aedes*. Hay cuatro serotipos de virus del dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). El dengue se presenta en los climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en las zonas urbanas y semiurbanas, por lo que es un problema grave y creciente de salud pública en México. Actualmente, el único método para controlar o prevenir la transmisión de la enfermedad consiste en el control de los mosquitos vectores. El control químico es la base de los programas de prevención y control en nuestro país. Sin embargo, el uso indiscriminado de insecticidas ha resultado en la pérdida de susceptibilidad de *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) a los insecticidas empleados para su control, lo que significa que han dejado de ser efectivos.

Por lo anterior, el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) realizó, en colaboración con la Sociedad Mexicana de Salud Pública (SMSP), un estudio con el propósito de evaluar el estatus de resistencia y/o susceptibilidad de *A. aegypti* a tres grupos de insecticidas: piretroides, organofosforados y carbamatos, aplicados en el control de vectores a nivel nacional, utilizando el ensayo biológico de botellas del CDC (Center for Diseases Control and Prevention). Esta metodología permite identificar la susceptibilidad o resistencia de mosquitos adultos hembra a los insecticidas, determinada en un periodo de observación posterior a la exposición a los insecticidas probados (clorpirifos, deltametrina, d-fenotrina, bendiocarb, propoxur, malatión, bifentrina, alfa-cipermetrina, ciflutrina, lambda-cialotrina, permetrina y transcifenotrina).

El material biológico correspondiente a 62 localidades de 24 entidades federativas, fue enviado a las Unidades de Investigación Entomológica y Bioensayo para establecer cepas F1 de *A. aegypti* en condiciones de Insectario, para ser expuestas a los insecticidas. Los resultados de mortalidad a las 24 horas se interpretaron considerando los criterios de las pruebas de susceptibilidad de la OMS.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los carbamatos (Bendiocarb y Propoxur) son el grupo más eficaz de los insecticidas, con tiempos más rápidos de derribo y de mortalidad general. Asimismo, mostró menos sitios de resistencia en el país. Por su parte, los organofosforados (Clorpirifos y Malatión) mostraron tiempos ligeramente más lentos de derribo y de mortalidad general, pero aún así se clasifican como efectivos, considerando que se registró resistencia a este grupo de insecticidas únicamente en dos sitios. Finalmente, los piretroides mostraron una resistencia generalizada entre las poblaciones de mosquitos y la recuperación más alta de mosquitos después de la caída inicial (derribo).

Con base en dichos resultados, se concluyó que el uso de piretroides debe reducirse progresivamente a favor de carbamatos para aplicaciones en interiores, y de organofosforados para aplicaciones en exteriores, con el fin de permitir que las poblaciones de *A. aegypti* recuperen la susceptibilidad a piretroides así como garantizar la aplicación de técnicas adecuadas para el control del vector en su fase adulta.





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
I. PROBLEMÁTICA DEL DENGUE	9
i. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas	10
ii. El dengue en México	12
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	18
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	18
IV. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA	19
i. Ensayo biológico de la botella impregnada de los CDC	20
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL	26
i. Preparación de las soluciones insecticidas	26
ii. Manutención de las colonias de mosquitos	27
iii. Exposición de Aedes aegypti a las soluciones insecticidas	29
iv Criterios de evaluación del efecto	31





VI. RESULTADOS NACIONALES	32
VII. RESULTADOS Y RECOMENDACIONES POR ESTADO	38
VIII. DISCUSIÓN	62
IX. CONCLUSIONES	65
X. REFERENCIAS	67
ANEXOS	





Anexos

ANEXO 1. Infraestructura y recursos humanos de las Unidades de Bioensayo

ANEXO 2. Preparación de las soluciones insecticidas

ANEXO 3. Envío de papeletas de ovitrampas

ANEXO 4. Aedes aegypti, huevos, larvas I, II, III, IV, pupas y adultos

ANEXO 5. Actividades en las Unidades de Bioensayo

ANEXO 6. Tabla de resultados generales





Lista de Figuras

- Figura I. Incidencia del dengue en las Américas
- Figura II. Dengue no grave. Patrones cíclicos en México, 2000-2012
- Figura III. Comportamiento estacional de dengue no grave en México, 2000-2012
- Figura IV. Curso de capacitación en Panchimalco, Morelos
- Figura V. Material biológico empleado en los bioensayos
- Figura VI. Soluciones insecticidas preparadas
- **Figura VII.** Papeletas de ovitrampas
- Figura VIII. Ciclo de vida de Aedes aegypti
- Figura IX. Botellas utilizadas para los bioensayos
- Figura X. Botellas impregnadas
- **Figura XI.** Evaluación de la mortalidad a las 24 horas
- Figura XII. Derribo y/o mortalidad observada de A. aegypti
- Figura XIII. Distribución de la mortalidad aguda (24 horas) de carbamatos
- Figura XIV. Distribución de la mortalidad aguda (24 horas) de organofosforados
- **Figura XV.** Distribución de la mortalidad aguda (24 horas) de piretroides tipo I
- Figura XVI. Distribución de la mortalidad aguda (24 horas) de piretroides tipo II





Lista de Tablas

- **Tabla A.** Lista actualizada de Productos recomendados por el CENAPRECE para el Combate de insectos vectores de enfermedades a partir de 2015* (adulticidas)
- Tabla B. Dosis diagnósticas y tiempos de diagnóstico para los insecticidas evaluados
- Tabla C. Comunidades analizadas
- **Tabla D.** Estados evaluados por cada Unidad de Bioensayo
- **Tabla E.** Materiales y reactivos empleados en los bioensayos
- **Tabla F.** Cálculos para la preparación de soluciones stock de insecticidas (volumen final 250 ml)
- **Tabla G.** Total de comunidades participantes e insecticidas probados
- **Tabla H.** Promedio de tiempo de derribo (knockdown) y mortalidad aguda (24 horas) de *A. aegypti*
- Tabla I. Efectividad por producto en el total de localidades estudiadas





INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV) representan un importante problema de salud pública en el mundo. Dentro de las ETVs, la más importante en México es el dengue, la cual nuevamente se ha incorporado a la agenda de prioridades de atención debido a que la incidencia y el impacto sobre la morbilidad y mortalidad de la población han aumentado significativamente.

Actualmente no se aplican vacunas que protejan contra el dengue, así como tampoco existe tratamiento específico y efectivo contra la enfermedad, por lo que el control de los vectores sigue siendo la única estrategia disponible para controlar y prevenir la transmisión de la enfermedad; de ahí la necesidad de reestructurar y fortalecer las estrategias de vigilancia y las medidas de control que han demostrado tener un impacto en la transmisión de la enfermedad.

La Secretaría de Salud, a través del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), emplea diversas estrategias para reducir las poblaciones del vector mediante la aplicación de medidas de control físico, químico y biológico, principalmente.

Para el control químico, se aplicaron durante décadas insecticidas piretroides, carbamatos y organofosforados, sin contar con una evaluación nacional de la efectividad de los mismos. Por lo anterior, se instrumentó el presente estudio, el cual tiene como principal objetivo determinar el estado actual de resistencia y/o susceptibilidad de *A. aegypti* a los insecticidas utilizados para su control y establecer estrategias basadas en evidencia técnica y científica, que permitan utilizar sólo los productos que demuestren su eficacia, ya sea por entidad federativa o por región. Con estas estrategias, el CENAPRECE promueve un uso racional de insecticidas y ejerce su rectoría en la implementación de una estrategia nacional para el control de vectores.





I. PROBLEMÁTICA DEL DENGUE

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda producida por un virus, que se transmite a los humanos a través de la picadura de la hembra del mosquito del género *Aedes* (*DIPTERA:CULICIDAE*) y cuyo principal vector en México es el mosquito *Aedes aegypti*.

Este mosquito es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida alrededor del mundo entre los 35° de latitud norte y 35° de latitud sur, pero puede extenderse hasta los 45° norte y hasta los 40° sur. La altitud promedio donde se encuentra es por debajo de los 1,200 metros sobre el nivel del mar (msnm), sin embargo, en México existe evidencia de la presencia del vector a altitudes mayores a 2,100 metros [1, 2, 3].

Las etapas inmaduras del mosquito se encuentran principalmente en recipientes con agua, como floreros y macetas, dentro de las viviendas. También se pueden encontrar en objetos expuestos a la lluvia que se convierten en criaderos de mosquitos, tales como llantas usadas, recipientes desechables de alimentos y bebidas, canales obstruidos y edificios en construcción. Generalmente, estos mosquitos no vuelan lejos, la mayoría permanece a menos de 100 metros del lugar donde emergieron [4].

Un mosquito portador del virus puede transmitirlo durante todo su ciclo de vida y a su progenie (transmisión vertical), lo que representa un alto riesgo para la población, haciendo innecesario que los mosquitos recién nacidos deban alimentarse para infectarse y participar de la transmisión [5, 6].

Los síntomas de la enfermedad aparecen transcurridos entre 3 y 14 días tras la picadura, sin embargo, éstos difieren al tratarse de Dengue No Grave, Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave. El Dengue No Grave ocasiona fiebre, dolor de cabeza, dolores articulares o musculares, disminución del apetito, postración, erupción cutánea, linfadenopatía y leucopenia. Mientras que el Dengue con Signos de Alarma es una complicación del dengue No Grave y puede presentar: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, letargo, disminución de plaquetas y hemoglobulina. En el Dengue Grave se identifican los siguientes hallazgos: (1) Choque debido a extravasación grave de plasma evidenciado por: taquicardia, extremidades frías y llenado capilar igual o mayor a tres segundos, pulso débil o indetectable, presión diferencial convergente ≤ 20 mm hipotensión arterial en fase tardía, acumulación de líquidos que conlleve a insuficiencia respiratoria; (2) Sangrado grave, según la evaluación del médico tratante (ejemplos: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central); (3) Compromiso grave de órganos tales como: daño hepático importante (AST o ALT>1000), afección renal, sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos. [6].

Se conocen cuatro serotipos del virus que causa el dengue: DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4. Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo en particular. Sin embargo, es posible que la persona vuelva a contraer la enfermedad debido a los otros tres serotipos existentes. Las infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el Dengue con Signos de Alarma o Dengue Grave, así como factores individuales tales como edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los lactantes y los niños pueden tener menor capacidad de generar





una sólida respuesta inmunitaria, por consiguiente, están en mayor riesgo de desarrollar Dengue Grave [5,6].

Se estima que cerca de 2.5 millones de personas en el mundo están en riesgo de contraer dengue. Previo a la década de los años setenta, sólo 9 países habían sufrido epidemias de Dengue Grave. Actualmente, la enfermedad es endémica en más de 112 países de las regiones de África, América, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental [6].

El dengue se considera la enfermedad reemergente más importante y su forma grave tiene cada vez mayor relevancia debido al aumento progresivo en el número de defunciones que ha provocado. De acuerdo a datos oficiales de la OMS, las regiones de América, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental en conjunto registraron en 2008 más de 1.2 millones casos, mientras que en 2010 registraron más de 2.2 millones de casos. En América se notificaron 1.6 millones de casos en 2010, de los cuales 49 mil fueron de Dengue Grave [6].

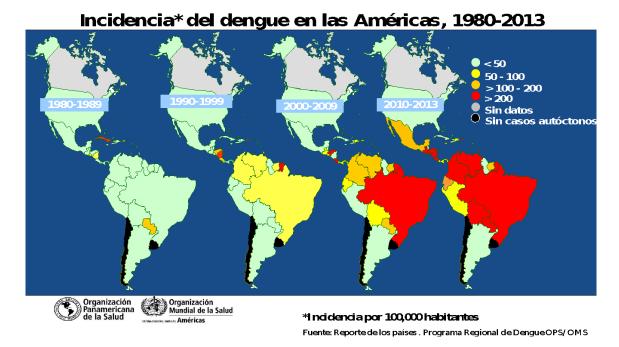
i. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas

Como se observa en la Figura I, la incidencia de casos de dengue en las regiones de América Central, América del Sur y en México ha aumentado a partir de la década de los años ochenta al año 2013, a pesar de los esfuerzos de los estados miembro de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para controlar la transmisión de esta enfermedad [7].





Figura I. INCIDENCIA DEL DENGUE EN LAS AMÉRICAS



Fuente: Organización Panamericana de las Salud. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas (2013-2014).

El control de la diseminación de los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) en América no ha sido muy exitoso pues la transmisión por virus de Chikungunya (CHIKV) también ha ido en aumento. Desde el año 2004, el CHIKV ha expandido su distribución geográfica mundial, provocando epidemias de magnitud sin precedentes en Asia y África. Durante los brotes recientes, también se encontraron individuos virémicos con CHIKV en algunos países de Europa y el Caribe, así como en Estados Unidos y Guayana Francesa.

Existen dos vectores principales para el CHIKV: Aedes aegypti y Aedes albopictus, las mismas especies involucradas en la transmisión del dengue. Ambas especies se encuentran distribuidas en los trópicos y A. albopictus también está presente en latitudes más templadas. Dada la amplia distribución de estos vectores en las Américas, toda la región también es susceptible a la transmisión sostenida del virus de Chikungunya, lo cual significa un alto riesgo para la población. Los grandes brotes resultantes podrían colapsar los sistemas de atención de salud existentes y la infraestructura de salud pública.

En el año 2013 el dengue tuvo un comportamiento epidémico en América, con el mayor reporte histórico de casos. En total, más de 2.3 millones de casos fueron notificados por los países, con 37,898 casos de Dengue Grave y 1,318 muertes. La incidencia promedio de dengue fue de 455.9 casos x 100 mil habitantes y se reportó la circulación simultánea de los cuatro serotipos en 11 países y/o territorios [7].





Por otra parte, los casos de Dengue Grave en el continente durante el 2014 ascienden a 10,080 con el reporte de 553 defunciones. Los países de la región con una tasa de letalidad superior al promedio son: Brasil (348 defunciones), Colombia (62 defunciones), Ecuador (9 defunciones), Guatemala (9 defunciones), Panamá (8 defunciones), Perú (25 defunciones) y República Dominicana (56 defunciones), siendo este último el país con la mayor tasa de letalidad de las Américas [4]. Asimismo, durante 2014 se ha reportado la circulación de los 4 serotipos en todo el continente, y en 8 países se confirmó la circulación simultánea de los mismos (Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Nicaragua, Perú, Venezuela) [7].

ii. El dengue en México

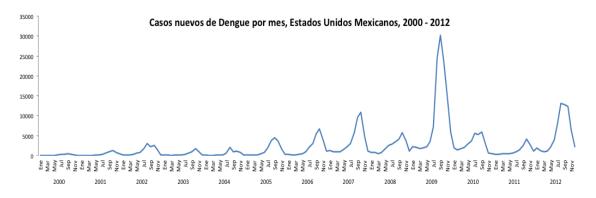
En la década de los años 60, México contaba con medidas que permitieron controlar la presencia de *Aedes aegypti* en el país. Sin embargo, en 1978 el mosquito volvió al territorio nacional, probablemente a través de neumáticos usados procedentes de Estados Unidos. Debido a que en ese momento no se le daba mucho énfasis a las campañas de control del mosquito, el *A. aegypti* recuperó presencia en 27 de las 32 entidades federativas, presentándose casos de fiebre por dengue que han ido en constante aumento desde entonces. De este modo, hubo un incremento de casos reportados de 2 por cada 100 mil habitantes en el año 2000, a 40 casos por cada 100 mil habitantes en 2012.

El dengue sigue tanto un patrón cíclico, como uno estacionario (Figuras II y III). El patrón cíclico se refiere a que aproximadamente cada 5 años se presenta un aumento repentino de casos (picos) seguido por un período de disminución, que permite tener años con un número mínimo de casos. La causa comúnmente aceptada para este tipo de comportamiento es la introducción de nuevas cepas/serotipos del virus del dengue en poblaciones vírgenes. Por otra parte, los patrones estacionarios se rigen por el ciclo de vida del *A. aegypti*, originándose la mayoría de los casos de dengue durante la temporada de lluvias [8].



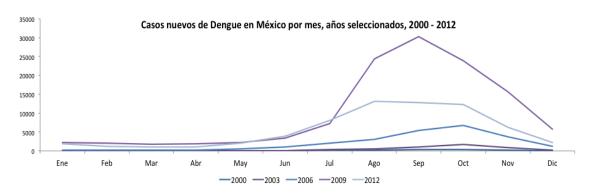


Figura II. DENGUE NO GRAVE. PATRONES CÍCLICOS EN MÉXICO, 2000-2012



Fuente: Secretaría de Salud de México. Panorama Epidemiológico de Dengue 2013. México, DF: Secretaría de Salud; 2014.

Figura III. COMPORTAMIENTO ESTACIONAL DE DENGUE NO GRAVE EN MÉXICO, 2000-2012



Fuente: Secretaría de Salud de México. Panorama Epidemiológico de Dengue 2013. México, DF: Secretaría de Salud; 2014.

Actualmente se presentan importantes brotes en prácticamente todo el territorio nacional, tanto en poblaciones urbanas como rurales. Se estima que más del 60% del territorio nacional presenta condiciones que favorecen la transmisión del dengue, en donde residen más de 50 millones de personas y se localiza la mayor parte de los centros agrícolas, ganaderos, industriales, pesqueros, petroleros y turísticos.





La reaparición y la gravedad del dengue ha ido en aumento en México, como en otros países del mundo, debido a macrofactores (ambientales, socioeconómicos, políticos y sociales) y microfactores (dependientes de las características biológicas del virus, el vector y la persona afectada) [9].

Entre los macrofactores se encuentran los cambios climáticos, ya que influyen en la intensidad y duración de las temporadas de lluvias y huracanes o provocan intensas sequías y daños a la biodiversidad. Estos cambios causan alteraciones en los ecosistemas y crean las condiciones ideales que facilitan la expansión y diseminación de organismos patógenos y sus vectores. Otros macrofactores son el crecimiento poblacional, las migraciones y la urbanización no controlada, que provocan el crecimiento de las ciudades con cinturones de pobreza y falta de servicios básicos, especialmente los relacionados con el suministro de agua y la eliminación de residuos líquidos y sólidos. Estos trastornos traen consigo el aumento en el número de criaderos de vectores como el *A. aegypti*. Por otra parte, los microfactores dependen de las características del virus, del vector y su creciente resistencia a los insecticidas y del huésped. Los microfactores influyen estrechamente en el comportamiento de la enfermedad y la presentación de la forma grave del dengue [9].

Debido a que aún no existen vacunas ni tratamiento terapéutico específico y efectivo contra el dengue, el control de los vectores sigue siendo el único mecanismo disponible para prevenir o reducir la transmisión de la enfermedad. Al respecto, la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), ha planteado diversas estrategias para lograr el manejo integrado, con participación social y multisectorial contra el dengue aplicando, entre otras medidas, el control físico y químico [10-13].

En relación con el control físico se instrumentó la estrategia denominada "Patio Limpio y Cuidado del Agua Almacenada (PL y CAA)", que busca concientizar y activar a la población, tanto en el ámbito familiar como en el colectivo, para que se apliquen medidas antivectoriales que resultan vitales para la protección de la salud [10].

Para el control químico se aplican plaguicidas contra los vectores en sus estados larvarios o inmaduros (control larvario) y adultos (rociado residual y nebulización) [11-13]. Se aplican piretroides, organofosforados y carbamatos contra los mosquitos adultos de acuerdo a una lista de productos recomendados por el CENAPRECE, mostrada en la Tabla A.





Tabla A. LISTA ACTUALIZADA DE PRODUCTOS RECOMENDADOS POR EL CENAPRECE PARA EL COMBATE DE LOS INSECTOS VECTORES DE ENFERMEDADES A PARTIR DE 2015* (ADULTICIDAS)

INSECTICIDA	FORMULACIÓN	USOS APROBADOS			
Adulticidas: Tratamientos espaciales UBV en exteriores					
d-fenotrina + butóxido de piperonilo 2%	Solución oleosa	Tratamientos espaciales			
d-fenotrina + praletrina + butóxido de piperonilo 5%	Solución oleosa	Tratamientos espaciales			
Fenotrina 10%	Solución oleosa	Tratamientos espaciales			
Pirimifos-metil 49%	Concentrado emulsionable	Tratamientos espaciales			
Bifentrina 9%	Microemulsión	Tratamientos espaciales			
Bifentrina 1.5%	Insecticida líquido	Tratamientos espaciales			
Clorpirifós-etil 13.62%	Solución oleosa	Tratamientos espaciales			
Malatión 44%	Emulsión en agua	Tratamientos espaciales			
Rociado en interior	es: Insecticidas con acción resi	dual			
Deltametrina 25.380%	Gránulos dispersables en agua	Rociado en viviendas			
Deltametrina 5%	Polvo humectable	Rociado en viviendas			
Lambdacialotrina 9.7%	Polvo microencapsulado	Rociado en viviendas			
Lambdacialotrina 10%	Polvo humectable	Rociado en viviendas			
Bifentrina 10%	Polvo humectable	Rociado en viviendas			
Bendiocarb	Polvo humectable	Rociado en viviendas			
Ciflutrina 10%	Polvo humectable	Rociado en viviendas			
Propoxur 70%	Polvo humectable	Rociado en viviendas			
Alfacipermetrina 5.83%	Suspensión concentrada	Rociado en viviendas			





La lista de insecticidas recomendados se actualiza cada año y se encuentra publicada en el portal de internet del CENAPRECE (http://www.cenaprece.salud.gob.mx). De acuerdo a la NOM-032-SSA2-2014, Para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vector (DOF. 16/04/15), vigente durante el desarrollo del presente estudio, las condiciones que deben reunir los insecticidas que serán recomendados para su uso en los programas de salud pública, son las siguientes:

- 1. Que cuenten con las autorizaciones sanitarias que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
- **2.** Que se demuestre su eficacia a través de evaluación satisfactoria mediante protocolos estandarizados de investigación al menos por dos Instituciones de Investigación Mexicanas que cuenten con los conocimientos necesarios en la materia, de probada honradez y reconocido prestigio, para la evaluación de insumos y equipos para el control de insectos vectores.
- **3.** Que el insecticida no exhiba resistencia manifiesta en la población de insectos objeto del control en laboratorio y campo de acuerdo a los manuales vigentes.
- **4.** Que demuestren eficacia biológica (mortalidad sobre insectos blanco), es decir, mortalidad >98% en bioensayos estándar de la especie examinada.
- **5.** Que la dosis recomendada de campo de insecticida sea susceptible a la población de insectos objeto del control de interés, es decir, mortalidad >98% en pruebas de susceptibilidad estándar de la especie examinada.
- **6.** Para adulticida en rociados espaciales: que en pruebas de penetración lineal, ocasione una mortalidad aguda >90% a 80 m. y en pruebas domiciliares con obstáculos, ocasione una mortalidad >75%.
- 7. Para adulticidas en rociado residual: mortalidad aguda >98% y efecto residual >75% durante 4 meses como mínimo.
- **8.** Para adulticidas incorporados en mosquiteros de cama o cortinas: se deben emplear materiales impregnados con insecticida de larga duración (MIILD), resistente a lavadas múltiples; debe observarse una mortalidad aguda >98% y efecto residual mínimo de 1 año.
- **9.** Para larvicidas: mortalidad aguda >98% y/o inhibición de la emergencia >90%, con efecto residual en insecticidas químicos sintéticos y biorracionales > 2 meses y efecto residual en insecticidas biológicos > 3 semanas.
- **10.** Para repelentes: que su efecto sea de al menos 6 horas de duración en > 90% de las personas tratadas y que no genere efectos adversos agudos ni crónicos.
- 11. Que no dañen los equipos de aplicación por deterioro de conductos metálicos o plásticos por efectos de corrosión, taponamiento por grumos, bloqueo de sistemas de dosificación y otros que pudieran presentarse.
- **12.** Para que los insecticidas recomendados permanezcan en la lista, deben contar con la autorización sanitaria vigente o hasta que nuevos reportes indiquen algún efecto indeseable, como la aparición de resistencia, o se emita alguna recomendación internacional negativa.





En México se han empleado por décadas productos plaguicidas para el combate de insectos vectores de enfermedades, pues el control químico es la base de los programas de prevención y control en nuestro país. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento considerable en la incidencia de casos de dengue clásico y del tipo hemorrágico. Lo anterior se asocia en gran medida a que el uso intensivo y extensivo de los insecticidas ha generado el desarrollo de resistencia del mosquito *A. aegypti*. La OMS define "resistencia" como una característica hereditaria que permite una mayor tolerancia a un insecticida o a un grupo de insecticidas, de tal forma que los individuos resistentes sobreviven a una concentración determinada del compuesto que normalmente sería mortal para la especie.

Al respecto, la NOM-032-SSA2-2014 indica la realización de estudios sobre la susceptibilidad y efectividad biológica de insecticidas, así como la toma de medidas en caso de que se observe resistencia en las poblaciones del vector del dengue [14]. Sin embargo, este tipo de estudios no se habían realizado de manera sistemática ni periódica como parte de los programas de control del dengue en nuestro país, lo que en definitiva resulta esencial para contar con una selección adecuada y responsable de los insecticidas a utilizar para el control de *A. aegypti* en su fase adulta.





II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se planteó realizar el monitoreo de resistencia a insecticidas (adulticidas) utilizados por el Programa de Enfermedades Transmitidas por Vectores en México, puesto que no se contaba con una evaluación nacional que permitiera establecer que los insecticidas recomendados son efectivos, es decir, que *Aedes aegypti* sea susceptible a los mismos. Por otra parte, en los últimos años se ha observado resistencia generalizada, lo cual incrementa significativamente el riesgo de transmisión de la enfermedad, al permitir que una mayor cantidad de mosquitos sobrevivan a las aplicaciones. Lo anterior también incrementa los efectos adversos que los insecticidas puedan tener en la población y sobre el medio ambiente cuando éstos no son efectivos. De este modo, resulta indispensable que la toma de decisiones sobre el uso de insecticidas estén basadas en evidencia técnica y científica sobre los niveles de resistencia presentes en las diversas cepas y/o poblaciones de mosquitos en México.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General: Evaluar la susceptibilidad a insecticidas recomendados (adulticidas) por el CENAPRECE.

Objetivos Específicos:

- Conocer la resistencia/susceptibilidad de las diferentes cepas de *A. aegypti* en México a través del ensayo biológico de botellas del CDC.
- Generar mapas temáticos informativos de resistencia/susceptibilidad por entidades federativas.
- Establecer estrategias de control y rotación de insecticidas por entidad federativa de acuerdo a la resistencia/susceptibilidad.
- Generar un plan de manejo nacional de la resistencia a insecticidas utilizados en el control de vectores





IV. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

Para evaluar la susceptibilidad a insecticidas recomendados como adulticidas por el CENAPRECE para el control del *A. aegypti*, se consideró la "Guía para la Evaluación de la Resistencia a Insecticidas en Vectores mediante el Ensayo Biológico de la Botella de los CDC" (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos) [15].

De acuerdo al documento de la OMS "Management of Insecticide Resistance in Vectors of Public Health Importance" (2014) [14], tanto el ensayo con los papeles impregnados de la OMS, como el de las botellas impregnadas de los CDC (descrita en la página 20) pueden y deben emplearse pues permiten detectar la resistencia/susceptibilidad a insecticidas por parte de los mosquitos del género *Aedes, Culex y Anopheles*, entre otros.

Por otra parte, representantes de los CDC, confirmaron mediante una carta enviada al CENAPRECE [15], que la interpretación de los datos obtenidos de los bioensayos en botellas por la metodología de los CDC, se realiza con base en los criterios de mortalidad de la OMS [16] y que esta forma de interpretar los datos será actualizada en las nuevas ediciones de la "Guía para la Evaluación de la Resistencia a Insecticidas en Vectores mediante el Ensayo Biológico de la Botella de los CDC".

Adicional a lo anterior, existen diferentes publicaciones que indican que las metodologías en cuestión han demostrado concordancia, pues han permitido obtener los mismos resultados de resistencia y/o susceptibilidad a insecticidas como Deltametrina y Bendiocarb en bioensayos con *Anopheles gambiae* [19, 20], y a Deltametrina en bioensayos con *Anopheles albimanus* [21].

Se decidió emplear el Ensayo Biológico de la Botella de los CDC como base para el desarrollo experimental, pues la metodología de la OMS resulta mucho más costosa y requiere la importación de los implementos necesarios (Kit de prueba) fabricados en Malasia. De acuerdo al documento "Management of Insecticide Resistance in Vectors of Public Health Importance", publicado por la OMS en septiembre de 2014 [17], la importación incrementa en más del 50% el costo total de los kits, además de que a menudo también existen problemas con el envío ya que las cajas se abren en las aduanas, o la política nacional requiere de un permiso especial de importación de los kits. Todo lo anterior demora considerablemente la entrega y afecta directamente el tiempo de expiración de los papeles impregnados.

Por su parte, el ensayo biológico de la botella de los CDC emplea botellas de vidrio que son de fácil adquisición y más económicas. Además, este ensayo requiere una preparación más sencilla en el laboratorio, permite la evaluación simultánea de diferentes concentraciones de insecticidas y la obtención de resultados a diferentes tiempos. A su vez, es poco probable obtener falsos resultados de resistencia pues todo el interior de la botella, incluyendo la tapa, se impregnan con el insecticida a evaluar. Por lo tanto, considerando que la compatibilidad de estas dos metodologías está comprobada, se usó el criterio de la OMS para la determinación de la mortalidad aguda (24 horas).





i. Ensayo biológico de la botella impregnada de los CDC

Se basa en el tiempo de mortalidad de los insectos, definido como "el lapso que tarda un insecticida en penetrar en un vector, recorrer los tejidos intermedios, alcanzar su sitio blanco y actuar sobre el mismo" [15]. Cualquier factor que impida o demore al compuesto en lograr su objetivo — matar insectos — contribuye a la resistencia. Este ensayo biológico considera los mismos criterios de interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad de la OMS con base en la mortalidad aguda (24 horas) [16,18], además de que considera realizar otras lecturas de respuesta a la exposición a plaguicidas que permite establecer el tiempo de derribo (*knockdown*) de los mosquitos.

El primer paso para la estandarización del ensayo biológico de la botella de los CDC fue establecer la dosis diagnóstica (DD) y el tiempo de diagnóstico (TD) para cada uno de los insecticidas evaluados. La dosis diagnóstica es la dosis de insecticida que mata el 100% de mosquitos susceptibles en un tiempo determinado. El tiempo esperado para que el insecticida cumpla este objetivo (100% de mortalidad) es llamado tiempo de diagnóstico. Ambos parámetros se usan como referencia frente a los resultados de los bioensayos [15].

Doce insecticidas de tres grupos químicos (organofosforados, carbamatos y piretroides tipos I y II) fueron seleccionados para el análisis. Para cada uno se estableció la dosis diagnóstica y el tiempo de diagnóstico, considerando información publicada por OMS, CDC y revistas arbitradas e indizadas de alto impacto. Los insecticidas evaluados, las dosis y tiempos diagnósticos están indicados en la Tabla B.





Tabla B. DOSIS DIAGNÓSTICAS Y TIEMPOS DE DIAGNÓSTICO PARA LOS INSECTICIDAS EVALUADOS

INSECTICIDA	DOSIS DIAGNÓSTICA EN Aedes aegypti (íg/botella)	TIEMPO DIAGNÓSTICO Minutos	REFERENCIA
Clorpirifos	85	30	López B, et al; 2014 [19]
Deltametrina	10	30	CDC, 2010 [12]
D-fenotrina	3	30	Bobadilla, 2010 *
Bendiocarb	12.5	30	CDC, 2010 [12]
Propoxur	12.5	30	Maestre R, et al; 2010 [20]
Malatión	50	30	CDC, 2010 [12]
Bifentrina	1	30	Bobadilla, 2010 *
Alfa-cipermetrina	10	30	CDC, 2010 [12]
Ciflutrina	10	30	CDC, 2010 [12]
Lambdacihalotrina	10	30	CDC, 2010 [12]
Permetrina	15	30	CDC, 2010 [12]
Transcifenotrina	3	30	CDC, 2010 [12]

^{*} Bobadilla Utrera M. C. (2010). Perfil de resistencia y mutación "kdr" asociada a insecticidas piretroides en *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) de Veracruz, México. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León. México.

Posteriormente, se establecieron las localidades a evaluar. Asimismo, se capacitó al personal de cada Unidad de Investigación Entomológica y Bioensayo (UIEB) en la técnica de las botellas impregnadas de los CDC con el fin de garantizar la calidad y uniformidad de los resultados. También se homologaron los materiales y reactivos empleados comprando a un mismo proveedor.

En relación a las localidades seleccionadas, el criterio de inclusión utilizado fue: (1) localidades con vigilancia entomológica con ovitrampas; (2) localidades con registro de transmisión de dengue en los últimos cinco años; y (3) localidades con alta densidad poblacional y de mosquitos *A. aegypti.* en las cuales la aplicación de insecticidas es una práctica común para el control del mosquito del dengue.

Se realizó un estudio transversal en 62 localidades de 24 entidades federativas, mostradas en la Tabla C. Aunque se les solicitó su participación a través de los servicios de salud estatales a las entidades de Nayarit, Zacatecas, Querétaro y Baja California, no enviaron el material biológico (papeletas con huevecillos viables) a la UIEB que les correspondía. Por tal razón, en futuros estudios se hará más énfasis en la importancia de la participación de las entidades federativas para tener una mayor representatividad en los resultados obtenidos.





Tabla C. COMUNIDADES ANALIZADAS

Estado	Comunidad
Baja California Sur	Cabo San Lucas
Baja California Sur	La Paz
Baja California Sur	San José del Cabo
Campeche	Campeche
Campeche	Ciudad del Carmen
Campeche	Escárcega
Chiapas	Reforma
Chiapas	Tapachula
Chiapas	Tuxtla
Coahuila	Acuna
Coahuila	Sabinas
Coahuila	Torreón
Colima	Colima
Colima	Manzanillo
Colima	Tecomán
Durango	Gómez Palacio
México	Santo Tomás
México	Tejupilco
México	Tonatico
Guanajuato	León
Guerrero	Acapulco
Guerrero	Chilpancingo
Guerrero	Iguala
Hidalgo	Huejutla de Reyes
Hidalgo	Jaltocan
Jalisco	Cihutlan
Jalisco	Guadalajara
Jalisco	Vallarta
Michoacán	Apatzingán
Morelos	Cuautla
Morelos	Cuernavaca

Estado	Comunidad
Morelos	Jojutla
Nuevo León	Escobedo
Nuevo León	Montemorelos
Nuevo León	Monterrey
Oaxaca	Puerto Escondido
Oaxaca	Tuxtepec
Puebla	Ajalpan
Puebla	Chilac
Puebla	Izúcar de Matamoros
Quintana Roo	Cancún
Quintana Roo	Chetumal
Quintana Roo	Cozumel
San Luis Potosí	Ciudad Valles
San Luis Potosí	Ébano
San Luis Potosí	Tamazunchale
Sinaloa	Culiacán
Sinaloa	Los Mochis
Sinaloa	Mazatlán
Sonora	Navojoa
Tabasco	Cárdenas
Tabasco	Centro
Tabasco	Macuspana
Tamaulipas	Victoria
Tamaulipas	Madero
Tamaulipas	Reynosa
Veracruz	Boca del Río
Veracruz	Coatzacoalcos
Veracruz	Poza Rica
Yucatán	Mérida
Yucatán	Ticul
Yucatán	Valladolid

En relación a las instalaciones donde se realizaron los bioensayos, se seleccionaron nueve Unidades de Investigación Entomológica y Bioensayo (UIEB) que pertenecen a los Servicios de Salud de los estados de: Campeche, Coahuila, Guerrero, Jalisco, Morelos, Sinaloa, Tabasco y Veracruz (Tabla D). En ellas se verificaron instalaciones, recursos humanos y capacidad instalada para garantizar resultados confiables de los bioensayos.





A continuación se muestra la ubicación de las UIEB y las entidades federativas para las cuales se desarrollaron bioensayos. Las fotografías de la infraestructura y recursos humanos de cada una de las UB se muestran en el **ANEXO 1**.

<u>Campeche</u> UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO CAMPECHE

Coahuila UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO COAHUILA

<u>Guerrero</u> UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO GUERRERO

Jalisco UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO JALISCO

Morelos 1 CENTRO REGIONAL DE CONTROL DE VECTORES OAXTEPEC

Morelos 2 CENTRO REGIONAL DE CONTROL DE VECTORES PANCHIMALCO

Sinaloa UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO SINALOA

Tabasco UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO TABASCO

Veracruz UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ENTOMOLÓGICA Y DE BIOENSAYO VERACRUZ

Tabla D. ESTADOS EVALUADOS POR CADA UNIDAD DE BIOENSAYO

UIEB	ESTADOS QUE EVALUARON
Campeche	Campeche, Quintana Roo, Yucatán, Tamaulipas
Coahuila	Coahuila, Nuevo León
Guerrero	Guerrero, Oaxaca, Michoacán
Jalisco	Jalisco, Colima
Morelos 1	Puebla, Hidalgo, México
Morelos 2	Morelos, Guanajuato
Sinaloa	Sinaloa, Sonora
Tabasco	Tabasco, Chiapas, Baja California Sur
Veracruz	Veracruz, San Luis Potosí





La capacitación del personal de las UIEB para la realización de los bioensayos se llevó a cabo en la UIEB Morelos 2 (Panchimalco), basada en la "Guía para la Evaluación de la Resistencia a Insecticidas en Vectores mediante el Ensayo Biológico de la Botella de los CDC", (2010) [15]. Lo anterior fue impartido por personal de los Servicios de Salud de los estados de Guerrero y Morelos, en coordinación con el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) y la Sociedad Mexicana de Salud Pública (SMSP) en junio de 2014 (Figura IV).

Figura IV. CURSO DE CAPACITACIÓN EN PANCHIMALCO, MORELOS





Por otro lado, cada UIEB contó con los materiales y reactivos necesarios de acuerdo a la "Guía para la Evaluación de la Resistencia a Insecticidas en Vectores mediante el Ensayo Biológico de la Botella de los CDC" (Tabla E y Figura V). Asimismo, se verificó que cada UIEB contara con los insumos necesarios para la crianza de las colonias de *Aedes aegypti*.

Tabla E. MATERIALES Y REACTIVOS EMPLEADOS EN LOS BIOENSAYOS

Botellas Wheaton con tapa de rosca de 250 ml
Micropipetas y puntas desechables
Aparato aspirador para atrapar mosquitos
Envases para transferir/almacenar los mosquitos
Cronómetro con segundero
Marcadores indelebles para rotular botellas, tapas y pipetas
Cinta adhesiva para etiquetar botellas, tapas y pipetas
Guantes desechables
Bitácoras, bolígrafos y lápices para el registro de datos.
Insecticidas a ser evaluados
Acetona grado analítico





Figura V. MATERIAL BIOLÓGICO EMPLEADO EN LOS BIOENSAYOS

















V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio doble ciego. Primero, las soluciones insecticidas fueron preparadas y debidamente identificadas en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) ante un Notario Público. Posteriormente, el Notario cambió el nombre de los insecticidas y les asignó letras para identificarlos (A-M) con el propósito de mantener la confidencialidad de la identidad de los insecticidas evaluados hasta el final del estudio.

Después de que cada unidad de bioensayo finalizó el registro y validación de sus resultados, el 23 de diciembre de 2014, se abrió la codificación de las letras para sustituirlas por los nombres comunes de los ingredientes activos, en presencia de representantes del CENAPRECE y la SMSP.

i. Preparación de las soluciones insecticidas

Se prepararon las soluciones insecticidas de trabajo a partir de soluciones stock, diluyendo la cantidad apropiada de cada insecticida grado técnico en acetona grado analítico. En la Tabla F se muestran los cálculos realizados para obtener 250 ml de cada solución insecticida de trabajo, volumen que fue enviado a cada UIEB para el desarrollo de los bioensayos.

Tabla F. CÁLCULOS PARA LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES STOCK DE INSECTICIDAS (VOLUMEN FINAL 250 ML)

Ingrediente activo	Dosis diagnóstica (DD) en <i>A edes aegypti</i> (µg/botella)	A) Solución madre (Envase original + 1 ml de acetona expresado en µg/ml)		tock 1 0 ml)	,	n de trabajo 250 ml)
			A (μl)	Acetona (ml)	В (µl)	Acetona (ml)
d-fenotrina	3	50,000	400°	19.6	750	249.250
d-trans Cifenotrina	3	100,000	200°	19.8	750	249.250
Bifentrina	1	100,000	200°	19.8	250	249.750
Clorpirifós-etil	85	250,000	N/A	N/A	85*	249.915
Malatión	50	500,000	400°	19.6	1,250	248.750
Deltametrina	10	250,000	800°	19.2	250	249.750
Lambdacialotrina	10	100,000	N/A	N/A	25*	249.975
Bendiocarb	12.5	250,000	800°	19.2	312.5	249.6875
Ciflutrina	10	250,000	800°	19.2	250	249.750
Propoxur	12.5	250,000	800°	19.2	312.5	249.6875
Alfacipermetrina	10	250,000	800°	19.2	250	249.750
Permetrina	15	50,000	N/A	N/A	75*	249.925

- A) Solución madre
- B) Stock 1
- C) Solución de trabajo
- a Stock 1 a 1,000 ig/ml en 20 ml
- b Stock 1 a 10,000 íg/ml en 20 ml
- *Tomar volumen directo de solución madre
- N/A No aplica





Las soluciones insecticidas de trabajo preparadas incluyendo el placebo (sólo acetona), se colocaron en botellas a prueba de luz (botellas de color ámbar) (Figura VI) y se mantuvieron almacenadas en refrigeración (4°C). Antes de ser utilizadas, las soluciones se homogeneizaron y fueron colocadas a temperatura ambiente una hora antes.

En el **ANEXO 2** se muestran fotografías de la preparación de las soluciones insecticidas que fueron realizadas en el InDRE.

Figura VI. SOLUCIONES INSECTICIDAS PREPARADAS



ii. Manutención de las colonias de mosquitos

Cada una de las 62 localidades analizadas envió el material biológico (papeletas de ovitrampas) a su correspondiente UIEB para la crianza de las colonias de mosquitos y su evaluación.

Las papeletas de ovitrampas (F0 o Parentales) se transportaron a las UIEB en una cámara húmeda (recipiente cerrado húmedo). La Figura VII muestra cómo se doblaron las papeletas sobre la cara interna una por una, para evitar el desprendimiento de los huevos. Asimismo, en el **ANEXO 3** se muestran fotografías del envío de papeletas de ovitrampas.

Figura VII. PAPELETAS DE OVITRAMPAS











En el insectario de las UIEB, las papeletas provenientes de campo fueron colocadas en recipientes plásticos con agua declorada hasta su eclosión con una temperatura de $29^{\circ}\text{C} \pm 2$ y una humedad de $70\% \pm 10\%$. Los inmaduros fueron separados de acuerdo a su estadio larval I, II, III y IV hasta llegar a pupa, donde se diferenciaron para la emergencia de mosquitos adultos (Figura VIII). Con esto se obtuvo la filial cero o parental. Los mosquitos hembra F1 se obtuvieron de tiras de huevos colocados por los mosquitos parentales de cada localidad estudiada.

La edad de las hembras F1 fue de 3 días post-emergencia sin alimentación sanguínea, sólo hidratadas con solución sacarosa al 10%.

En el **ANEXO 4** se incluyen las fotografías de la eclosión de los huevos de *Aedes aegypti* y su desarrollo a larvas, pupas y adultos.

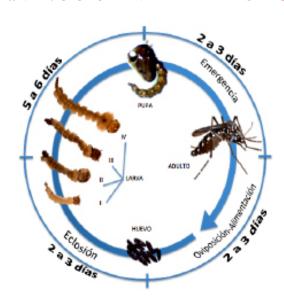


Figura VIII. CICLO DE VIDA DE AEDES AEGYPTI





iii. Exposición de Aedes aegypti a las soluciones insecticidas

Para cada ensayo biológico se utilizaron cinco botellas Wheaton de 250 ml previamente lavadas; cuatro para las réplicas de pruebas y una para el control (acetona grado analítico), Figura IX.

Figura IX. BOTELLAS UTILIZADAS PARA LOS BIOENSAYOS



Las botellas se lavaron con agua jabonosa caliente y se enjuagaron a fondo con agua corriente. Este procedimiento se realizó tres veces, luego se les dejó secar perfectamente antes de aplicarles la solución insecticida.

Las botellas se probaron previamente para inocuidad hacia mosquitos, dejando una muestra de mosquitos adultos dentro de las botellas seleccionadas al azar durante 2 horas y afirmando la supervivencia. De no ocurrir lo anterior, se repetía el procedimiento de lavado y secado y la prueba de inocuidad hacia mosquitos.

Después, cada botella fue impregnada, colocando 1 ml de la solución del insecticida a evaluar (Figura X), exponiendo la totalidad de la superficie interna de la botella a la solución, incluyendo el fondo de la botella y el interior de la tapa. Esto se logró realizando movimientos de rotación e invirtiendo y agitando suavemente la botella hasta cerciorarse de que el producto se hubiera distribuido uniformemente. Las botellas se dejaron secar antes de iniciar las pruebas, teniendo la precaución de cubrirlas con papel o tela oscura para proteger al insecticida de la degradación por efecto de la luz.





Figura X. BOTELLAS IMPREGNADAS



Cada prueba consistió en la exposición de 25 hembras adultas por botella, cuatro botellas impregnadas con 1 ml de insecticida y una botella control impregnada con 1 ml de acetona grado analítico.

Los mosquitos caídos y/o vivos fueron transferidos a vasos de observación para su registro de las 24 horas, en las cuales se les colocó algodón con solución sacarosa al 10% para mantenerlos hidratados (Figura XI).

Figura XI. EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD A LAS 24 HORAS



Se registraron en bitácoras los datos de derribo y/o mortalidad observada a los 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 1 h, 2 h y 24 h. (Figura XII). Se usó la fórmula de Abbott para corregir resultados cuando la mortalidad a 2 horas en la botella control era entre el 2% y 10%. Si el porcentaje de mortalidad resultaba mayor, los resultados del ensayo biológico se descartaban y se realizaba otra prueba.





Figura XII. DERRIBO Y/O MORTALIDAD OBSERVADA DE A. AEGYPTI



Los resultados se registraron en la base de datos única a la que tenía acceso cada UIEB con su respectiva contraseña. Al final del registro de la información, el responsable de cada unidad validó los resultados capturados en la base de datos, cerciorándose que no se hubieran cometido errores en la captura. En el **ANEXO 5** se incluyen las fotografías de la realización de los bioensayos.

iv. Criterios de evaluación del efecto

Los resultados de mortalidad permitieron determinar la susceptibilidad del *A. aegypti* a los insecticidas probados, considerando los siguientes criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad de la OMS [16].

Mortalidad del 98 al 100%	Mortalidad del 90 al 97%	Mortalidad menor al 90%
Susceptible	Posible Resistente	Resistente
Se puede usar el producto	Se deben realizar pruebas confirmatorias, para determinar la posibilidad de usarlo, restringirlo o no permitirlo	No se puede usar el producto, hasta en tanto se tengan pruebas confirmatorias, respecto a que la resistencia ha bajado a un nivel que haga viable su aplicación





VI. RESULTADOS NACIONALES

De las 62 localidades seleccionadas, en 49 fue posible evaluar todos los insecticidas utilizados en este estudio. En 7 localidades no se evaluó un insecticida, en una localidad no se evaluaron 3 insecticidas, en tres localidades no se evaluaron 8 insecticidas, en una localidad no se evaluaron 10 insecticidas y en otra no se evaluaron 11 insecticidas, resumido en la Tabla G.

Tabla G. TOTAL DE COMUNIDADES PARTICIPANTES E INSECTICIDAS PROBADOS

Total de comunidades	62
Total de insecticidas probados	12
Comunidades en donde se probaron todos los insecticidas	49

Ninguna localidad mostró susceptibilidad a todos los productos. En promedio, se determinó que cada localidad tenía entre 5 y 6 insecticidas clasificados como susceptibles, uno parcialmente susceptible, entre 4 y 5 clasificados como resistentes y un valor faltante.

Al analizar por grupo químico de insecticidas, 48 localidades de las 62 seleccionadas (77%), mostraron resistencia a uno de los tres grupos químicos de insecticidas (en la mayoría de los casos, a los piretroides).

El promedio de tiempo de derribo (*knockdown*) a los 0 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos, 1 hora, 2 horas, así como la mortalidad a 24 horas se muestra en la Tabla H. En promedio, el grupo de los carbamatos resultó ser más eficaz, siendo los únicos insecticidas que causaron derribo (*knockdown*) en el tiempo 0 min. A los 20 minutos, tanto bendiocarb como propoxur causaron derribo de más del 98%, alcanzando el 100% de la población de mosquitos en 40 minutos.

Bendiocarb conservó tal efectividad, pues generó 100% de mortalidad a las 24 horas, mientras que para propoxur se revirtió levemente, terminando con una mortalidad del 98%, suficiente para ser clasificado como susceptible. Las poblaciones de mosquitos de todas las comunidades examinadas fueron susceptibles a bendiocarb, mientras que la resistencia a propoxur se encontró sólo en dos comunidades, una en Nuevo León y otra en Coahuila (Figura XIII).





Tabla H. PROMEDIO DE TIEMPO DE DERRIBO (*KNOCKDOWN*) Y MORTALIDAD AGUDA (24 HORAS) DE *A. AEGYPTI*

INSECTICIDA	Derribo tiempo 0	Derribo 10 min	Derribo 20 min	Derribo 30 min	Derribo 40 min	Derribo 50 min	Derribo 1 hora	Derribo 2 horas	Mortalidad 24 horas
Alfa-Cipermetrina	0%	28%	70%	87%	93%	96%	95%	99%	90%
Bendiocarb	4%	85%	99%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Bifentrina	0%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	18%	19%
Ciflutrina	0%	23%	56%	75%	85%	90%	92%	96%	789
Clorpirifos	0%	5%	23%	52%	83%	94%	97%	100%	99%
Control	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	29
D-Fenotrina	0%	0%	1%	2%	4%	5%	8%	16%	15%
Deltametrina	0%	35%	75%	90%	95%	97%	97%	99%	929
Lambda-Cialotrina	0%	22%	64%	84%	91%	94%	96%	99%	89%
Malatión	0%	6%	50%	79%	87%	93%	96%	99%	98%
Permetrina	0%	9%	17%	25%	31%	36%	44%	67%	619
Propoxur	1%	82%	98%	99%	100%	100%	100%	100%	989
Trans-Cifenotrina	0%	6%	9%	12%	16%	21%	25%	39%	279

Figura XIII. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD AGUDA (24 HORAS) DE CARBAMATOS







Por otra parte, se encontró que ambos organofosforados (malatión y clorpirifos) son altamente eficaces para casi todas las poblaciones de mosquitos expuestos. Sin embargo, ambos productos necesitaron 50 minutos para lograr más del 90% de derribo (knockdown), y hasta 120 minutos para llegar a más del 98% de derribo. Ambos productos conservaron la mortalidad generada de más del 98% a las 24 horas para las poblaciones que fueron clasificadas como susceptibles. Las únicas excepciones fueron dos comunidades en el estado de Coahuila, donde se observó resistencia a malatión, y una comunidad en Colima donde se observó resistencia a clorpirifos (Figura XIV).

Figura XIV. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD AGUDA (24 HORAS) DE ORGANOFOSFORADOS



Los piretroides tipo I (bifentrina, permetrina y D-fenotrina), fueron encontrados como resistentes en prácticamente todas las comunidades de mosquitos expuestas, siendo permetrina la única excepción con poblaciones susceptibles en los estados de Morelos y Guerrero (Figura XV). Tanto bifentrina y D-fenotrina mostraron un promedio de mortalidad a las 24 horas menor al 20%. La permetrina tuvo un rendimiento ligeramente mejor, generando el derribo del 70% a las 2 horas. Sin embargo, esta efectividad se redujo a las 24 horas, cayendo a poco más del 60% de mortalidad.





Figura XV. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD AGUDA (24 HORAS) DE PIRETROIDES TIPO I



Los piretroides tipo II muestran un comportamiento mucho más heterogéneo a nivel nacional (Figura XVI). Deltametrina tuvo el mejor rendimiento de este grupo, logrando un derribo de 90% a los 30 minutos y un 99% a las 2 horas. Sin embargo, a las 24 horas los mosquitos mostraron una recuperación, terminando con un 90% de mortalidad.

Se observó una respuesta similar de alfa-cipermetrina y lambda-cihalotrina. Sin embargo, cuando se analizó la mortalidad a ambos productos, las distribuciones fueron más heterogéneas. La efectividad de ciflutrina declinó drásticamente a las 24 horas, con una mortalidad media del 78%. La resistencia a la trans-cifenotrina fue generalizada en casi todas las poblaciones de mosquitos expuestas.





Figura XVI. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD AGUDA (24 HORAS) DE PIRETROIDES TIPO II



A continuación se muestra en la Tabla I, la efectividad de cada uno de los insecticidas probados en todas las localidades estudiadas. Por su parte, el **ANEXO 6** muestra los resultados generales por insecticida, por grupo químico y por localidad.





Tabla I. EFECTIVIDAD DE PRODUCTO EN EL TOTAL DE LOCALIDADES ESTUDIADAS

INSECTICIDA	Mayor al 98 %	90 a 97 %	Menor al 90 %
Bifentrina	0	0	57
D-fenotrina	0	0	58
Permetrina	3	7	48
Alfa - cipermetrina	22	16	17
Lambda-cialotrina	33	12	14
Deltametrina	41	8	9
Transcifenotrina	4	0	57
Ciflutrina	13	15	28
Clorpirifos	56	0	1
Malatión	54	1	1
Propoxur	55	1	1
Bendiocarb	58	0	0
Acetona	0	0	56

Número total de localidades seleccionadas = 62

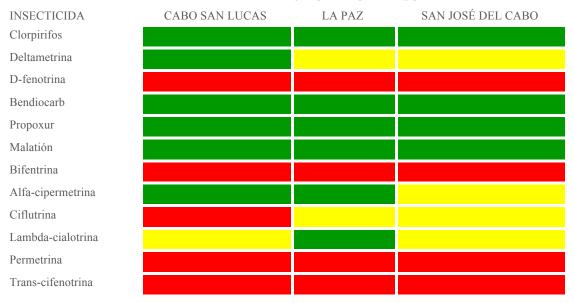
Nota: No fue posible evaluar los 12 insecticidas en todas las localidades seleccionadas

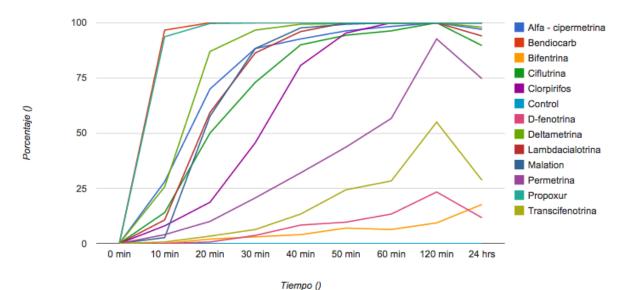




VII. RESULTADOS Y RECOMENDACIONES POR ESTADO

BAJA CALIFORNIA SUR





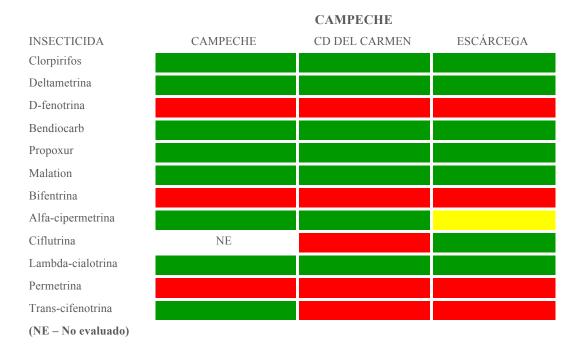
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Baja California Sur expuestos a los insecticidas evaluados.

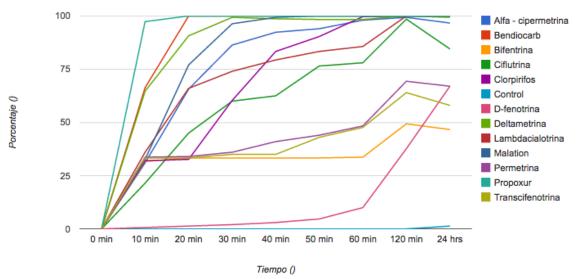
Recomendaciones para Baja California Sur:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









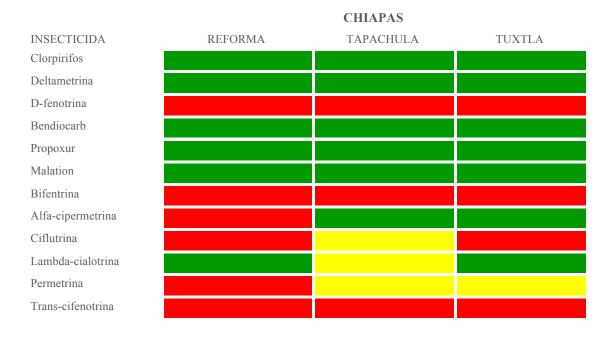
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Campeche expuestos a los insecticidas evaluados.

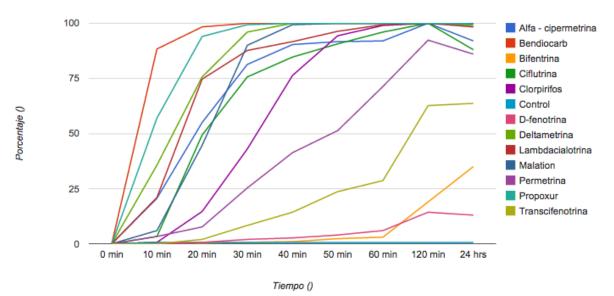
Recomendaciones para Campeche:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









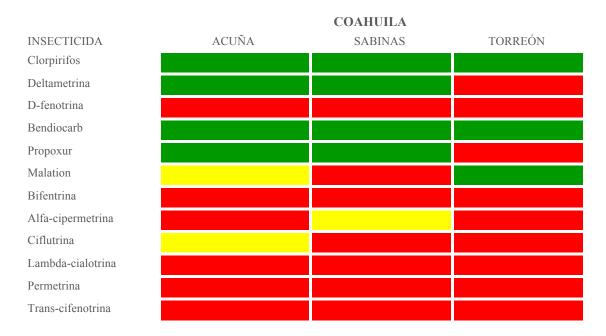
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Chiapas expuestos a los insecticidas evaluados.

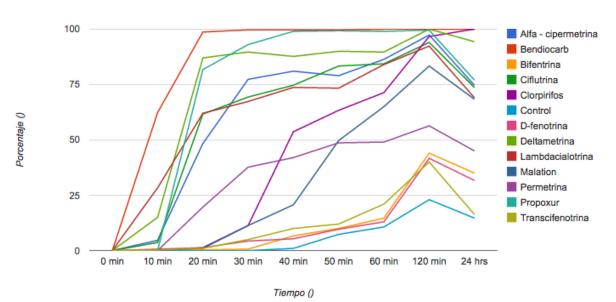
Recomendaciones para Chiapas:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









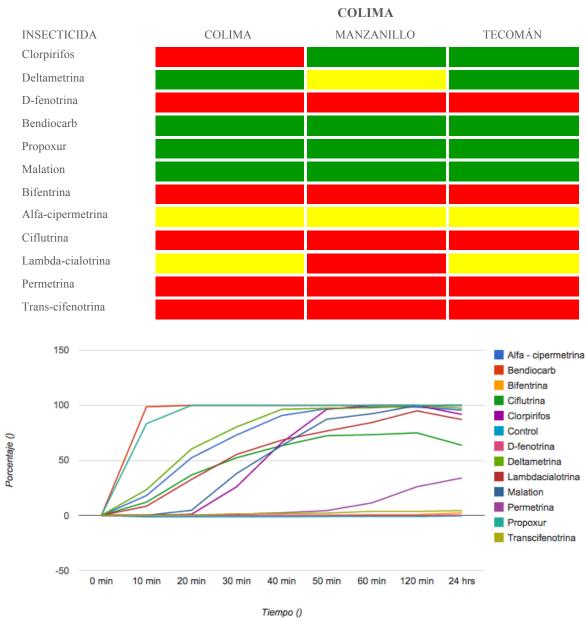
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Coahuila expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para Coahuila:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.







Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Colima expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para Colima:

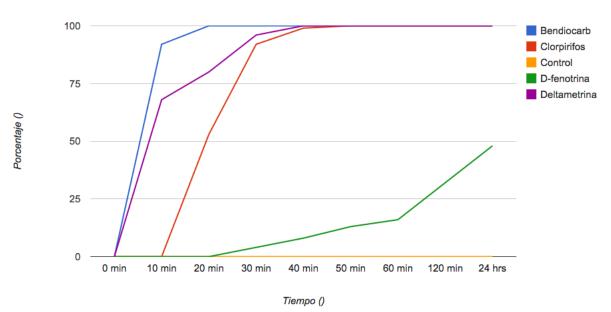
Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos para Manzanillo y Tecomán, y malatión en Colima.





DURANGO





Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Durango expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para Durango:

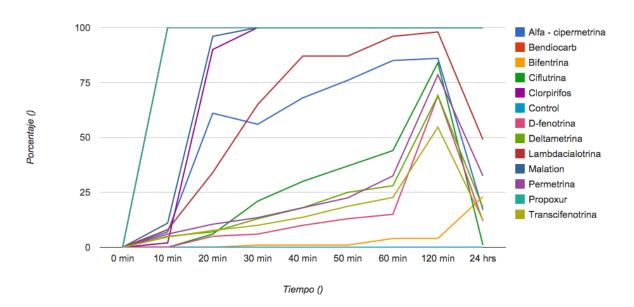
Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.





ESTADO DE MÉXICO

INSECTICIDA	SANTO TOMÁS	TEJUPILCO	TONATICO
Clorpirifos	NE		NE
Deltametrina	NE		NE
D-fenotrina	NE		NE
Bendiocarb	NE		NE
Propoxur	NE		NE
Malation	NE		NE
Bifentrina	NE		NE
Alfa-cipermetrina	NE		NE
Ciflutrina	NE		NE
Lambda-cialotrina	NE		NE
Permetrina	NE		
Trans-cifenotrina			
(NE – No evaluado)			



Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del Estado de México expuestos a los insecticidas evaluados.

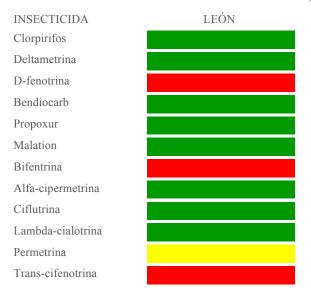
Recomendaciones para el Estado de México:

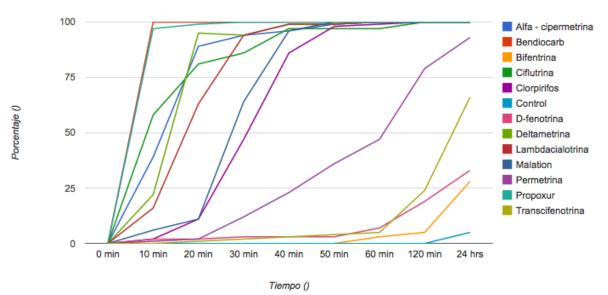
Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.





GUANAJUATO





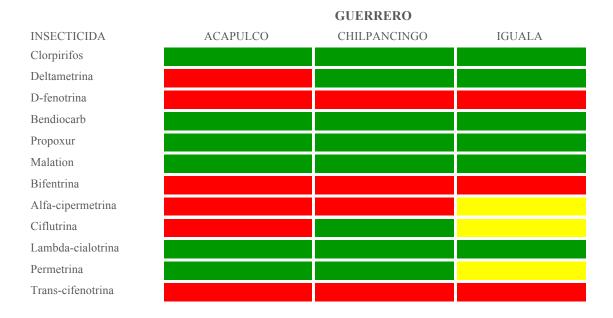
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Guanajuato expuestos a los insecticidas evaluados.

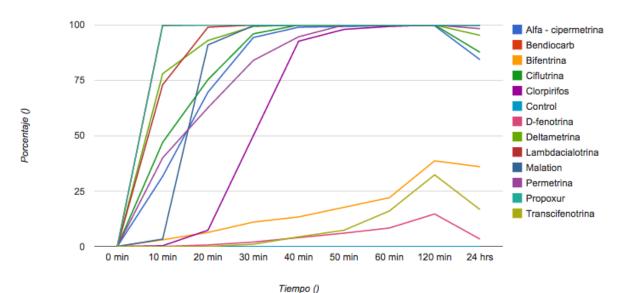
Recomendaciones para Guanajuato:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas aplicar clorpirifos o malatión.









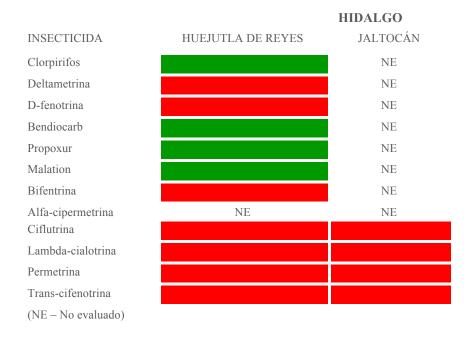
Respuesta del Tiempo-Derribo (Knockdown) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de A. aegypti del estado de Guerrero expuestos a los insecticidas evaluados.

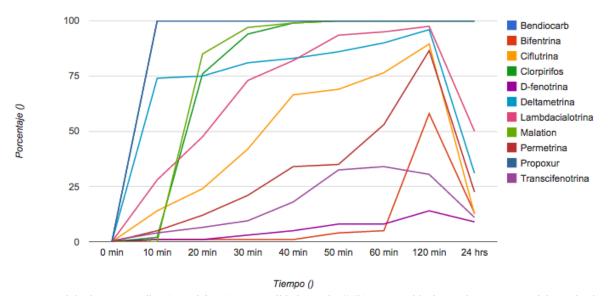
Recomendaciones para Guerrero:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Hidalgo expuestos a los insecticidas evaluados.

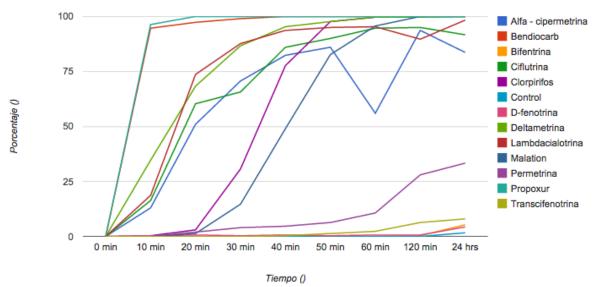
Recomendaciones para Hidalgo:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Jalisco expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para Jalisco:

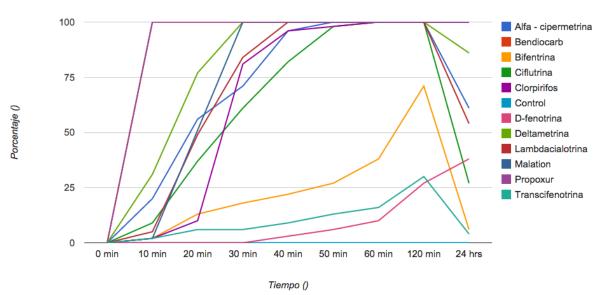
Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.





MICHOACÁN





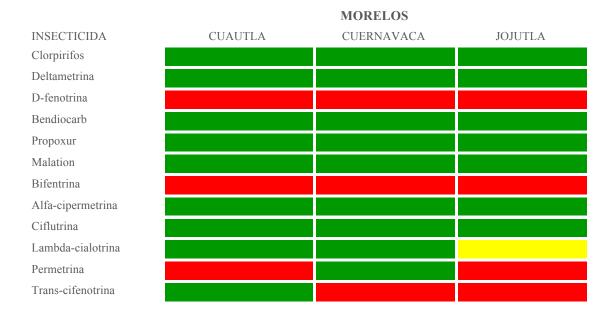
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* de Michoacán expuestos a los insecticidas evaluados.

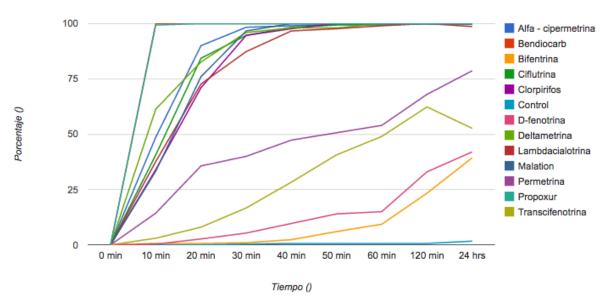
Recomendaciones para Michoacán:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









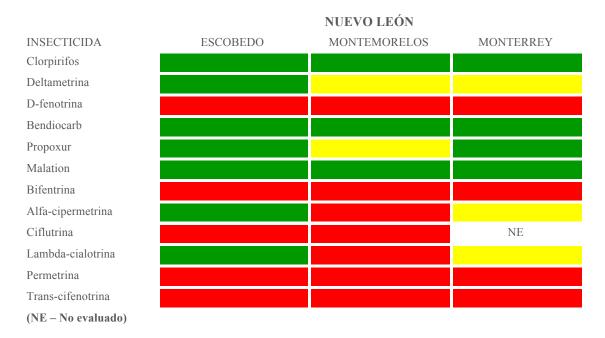
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Morelos expuestos a los insecticidas evaluados.

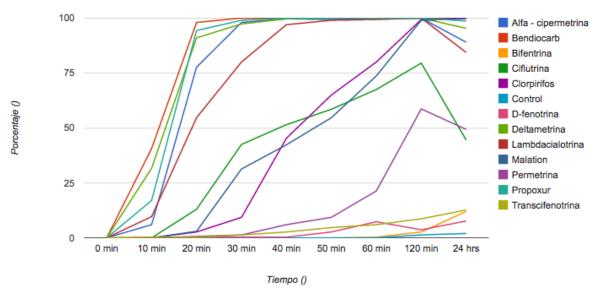
Recomendaciones para Morelos:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Nuevo León expuestos a los insecticidas evaluados.

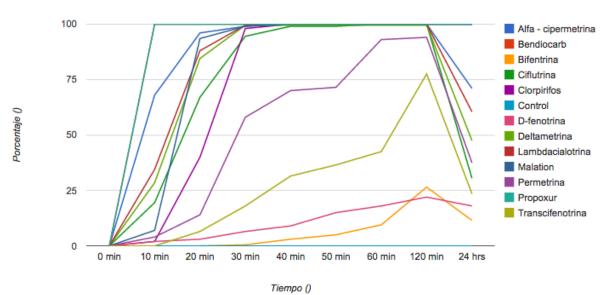
Recomendaciones para Nuevo León:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Oaxaca expuestos a los insecticidas evaluados.

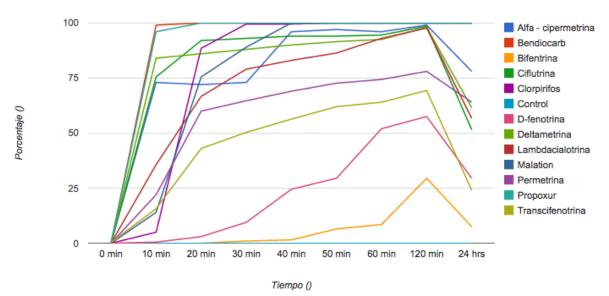
Recomendaciones para Oaxaca:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas aplicar clorpirifos o malatión.









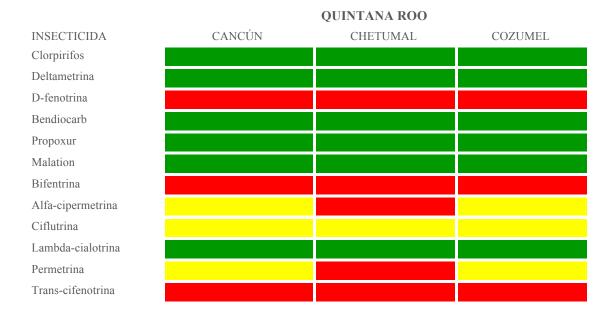
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Puebla expuestos a los insecticidas evaluados.

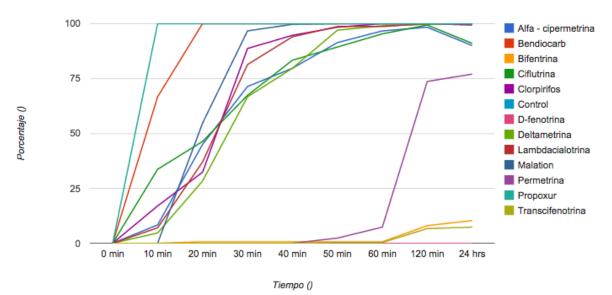
Recomendaciones para Puebla:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Quintana Roo expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para Quintana Roo:

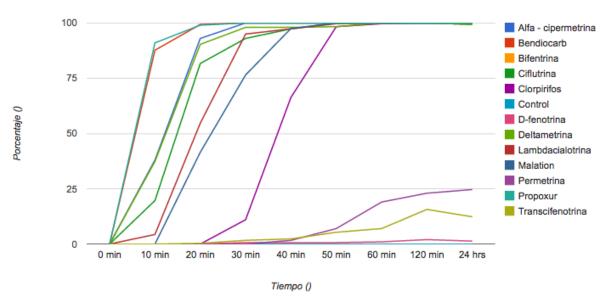
Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas aplicar clorpirifos o malatión.



(NE - No evaluado)



SAN LUIS POTOSÍ INSECTICIDA CD VALLES ÉBANO TAMAZUNCHALE Clorpirifos Deltametrina D-fenotrina Bendiocarb Propoxur Malation NE Bifentrina Alfa-cipermetrina Ciflutrina Lambda-cialotrina Permetrina Trans-cifenotrina



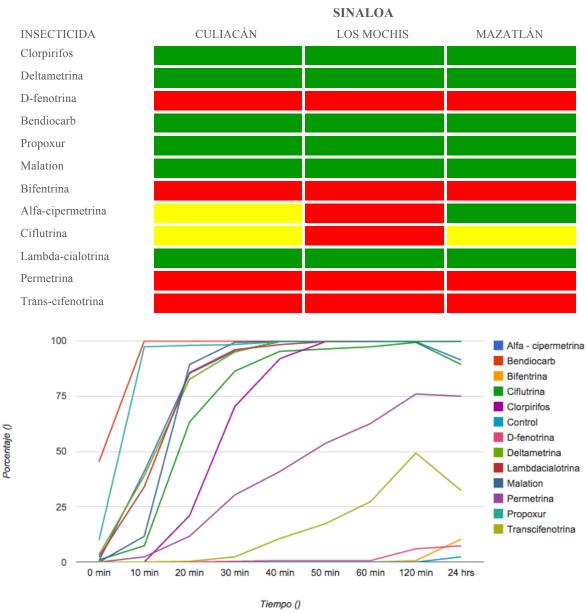
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de San Luis Potosí expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para San Luis Potosí:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.







Respuesta del Tiempo-Derribo (Knockdown) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de A. aegypti del estado de Sinaloa expuestos a los insecticidas evaluados.

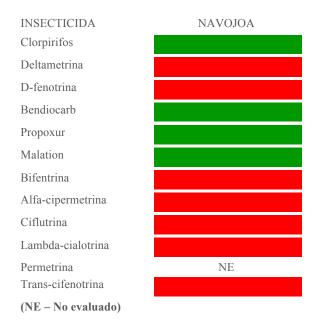
Recomendaciones para Sinaloa:

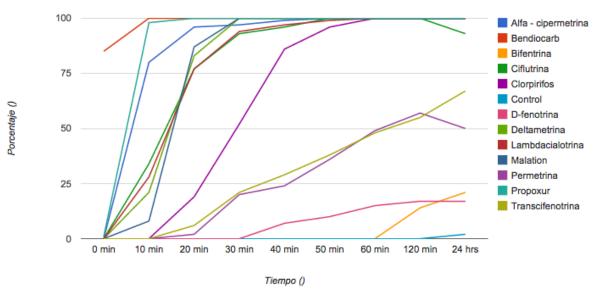
Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.





SONORA





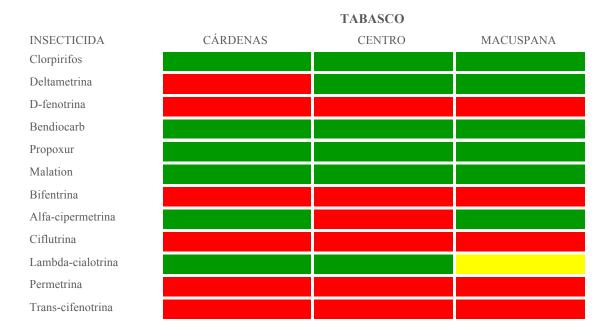
Respuesta del Tiempo-Derribo (Knockdown) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de A. aegypti del estado de Sonora expuestos a los insecticidas evaluados.

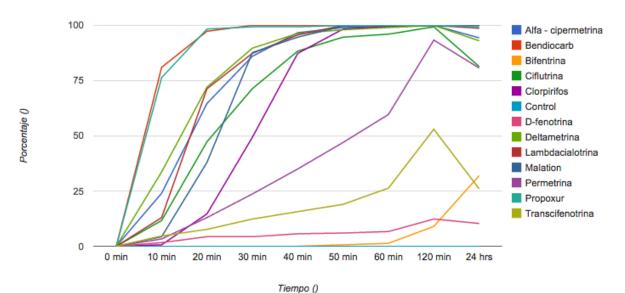
Recomendaciones para Sonora:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Tabasco expuestos a los insecticidas evaluados.

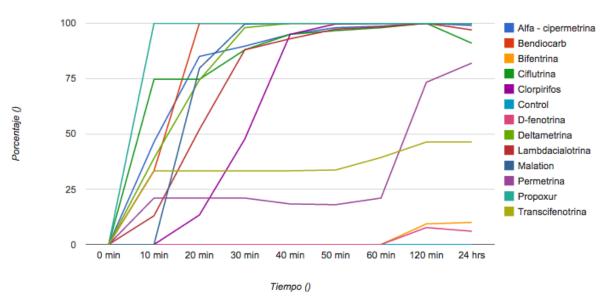
Recomendaciones para Tabasco:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.





TAMAULIPAS INSECTICIDA **VICTORIA MADERO** REYNOSA Clorpirifos Deltametrina D-fenotrina Bendiocarb Propoxur Malation Bifentrina Alfa-cipermetrina Ciflutrina Lambda-cialotrina Permetrina Trans-cifenotrina



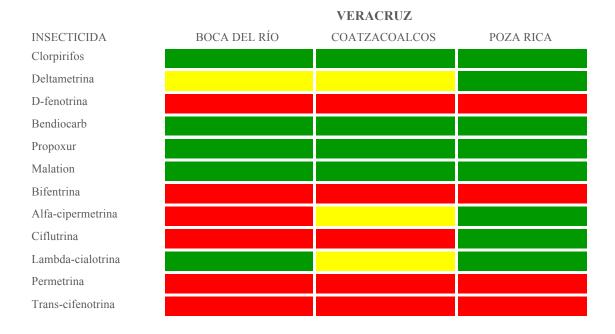
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Tamaulipas expuestos a los insecticidas evaluados.

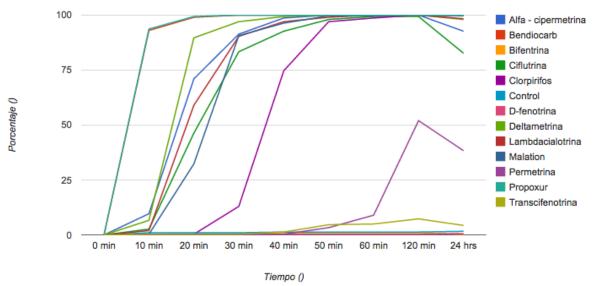
Recomendaciones para Tamaulipas:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









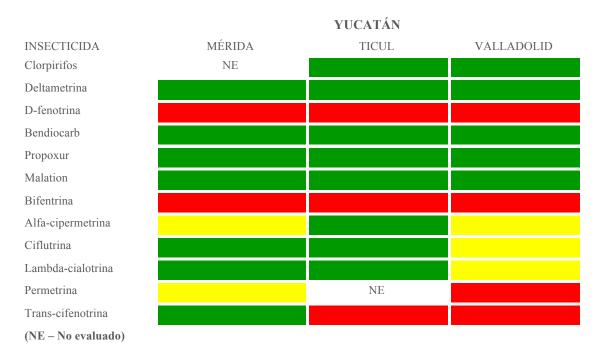
Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Veracruz expuestos a los insecticidas evaluados.

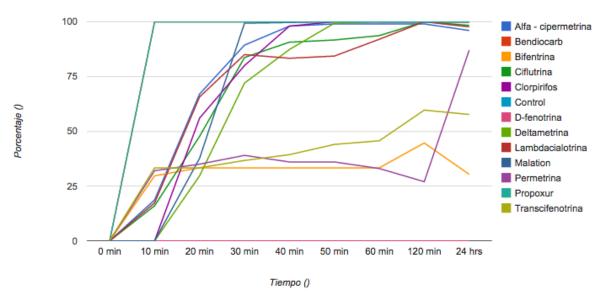
Recomendaciones para Veracruz:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.









Respuesta del Tiempo-Derribo (*Knockdown*) y Mortalidad Aguda (24h), para poblaciones de *A. aegypti* del estado de Yucatán expuestos a los insecticidas evaluados.

Recomendaciones para Yucatán:

Para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas, aplicar clorpirifos o malatión.





VIII. DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo muestran una evidente susceptibilidad a organofosforados y carbamatos; y sugerencia de resistencia a piretroides tipo I; y resistencia mixta a piretroides tipo II. Estos resultados son consistentes con estudios previos aislados realizados en varias comunidades mexicanas [22, 24].

Estudios desarrollados en el pasado con el método de las botellas impregnadas de los CDC en diferentes comunidades de Veracruz y Guerrero, concluyen que de acuerdo con los criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad de la OMS (2013), todas las poblaciones de mosquitos se clasificaron como resistentes (mortalidad aguda menor al 90%) a piretroides tipo I [22, 24]. El estudio desarrollado en Veracruz reporta inclusive que se detectó resistencia a piretroides tipo II como alfa-cipermetrina y lambda-cialotrina, lo que coincide con los resultados obtenidos en el presente trabajo [24].

Por otra parte, la resistencia a piretroides también se ha documentado en otros países Latinoamericanos como Cuba, Colombia, Venezuela, Perú, Guatemala y Puerto Rico. Lo anterior debido a que en los últimos años fue en la región de las Américas donde se produjo una mayor aplicación de piretroides para combatir el dengue, en comparación con el resto del mundo [25]. Sin embargo, en la actualidad se observa que ya no son efectivos, a pesar de ser recomendados por la OMS, bajo la premisa de que eran más eficaces en dosis más bajas que los organofosforados o carbamatos.

La resistencia de *Aedes aegypti* a piretroides se atribuye en gran medida al desarrollo de características genéticas intrínsecas de las especies que favorecen la expresión de genes de resistencia debido a la presión de selección ejercida por el uso constante de estos insecticidas para el control del dengue. En México, el uso continuo por más de 10 años de insecticidas a base de permetrina, ha provocado una pérdida de susceptibilidad al compuesto en prácticamente todo el país, así como resistencia cruzada a otros piretroides tipo I como fenotrina, pues a pesar de que este último se utiliza escasamente, se reportó resistencia cruzada en el estudio realizado en diferentes comunidades de Guerrero [24].

Otra posible razón para la resistencia a los piretroides se atribuye a resistencia cruzada con organoclorados pues comparten el mecanismo de acción. El estudio realizado en Colombia (Barranquilla, Soledad, Malambo, El Carmen, Puerto Colombia y Baranoa) en 2010 [23], concluye que como consecuencia de la aplicación del DDT por más de dos décadas en el país, el *Aedes aegypti* no sólo es resistente a este compuesto, sino también mostró resistencia al piretroide lambdacialotrina. Lo anterior se atribuye a que el DDT y los piretroides tienen el mismo mecanismo de acción sobre el sistema nervioso de los insectos, que consiste en inhibir el cierre de canales de sodio durante la fase de recuperación del potencial de acción de las neuronas. Esto produce descargas repetidas, provocando un estado anormal de hiperexcitabilidad de las células nerviosas que se traduce en una hiperexcitación del vector, generándole contracciones involuntarias, convulsiones, parálisis y muerte.





De esta manera, la presión de selección con DDT que durante tantos años presentaron las poblaciones de *Aedes aegypti* en Colombia y en otros países del continente americano, dio lugar a mutaciones de los genes de los canales de sodio dependientes de voltaje, originando resistencia cruzada [30]. Asimismo, se ha reportado que se incrementan las oxidasas de función mixta (OFM) y esterasas no específicas (ENE). La acción metabólica de estas enzimas ha sido documentada como responsable de la resistencia en diferentes culícidos en Cuba, Perú, Guatemala y México, pues catalizan reacciones de biotransformación que ayudan a la detoxificación, es decir, a que el vector elimine al insecticida de su organismo [23].

Descontinuar el uso de productos que generan resistencia podría conducir eventualmente a la reversión de la susceptibilidad de las poblaciones de *A. aegypti*. Tal fenómeno ya se ha observado en las poblaciones de larvas inicialmente resistentes al temefos [23, 31]. Esto representa una razón de peso para dejar de usar piretroides para el control del *Aedes aegypti* al menos por algunos años.

Ahora bien, aunque algunos piretroides tipo II muestren efectividad en algunas poblaciones del país, se tiene evidencia de que estos plaguicidas causan toxicidad aguda en los humanos, misma que no es observada con el uso de piretroides tipo I. Entre los síntomas reportados se encuentran: irritación ocular, dérmica y de las vías respiratorias, erupciones en la piel, conjuntivitis, dermatitis de contacto, mareos, dolor de cabeza, náuseas y fatiga [26, 32]. Dichos efectos se atribuyen a la presencia del grupo alfa-ciano en su estructura molecular, que no está presente en los piretroides tipo I [26].

El Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS) en coordinación con el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y la OMS han publicado los efectos tóxicos, en humanos, generados por exposición a piretroides tipo II. Entre ellos destacan casos como el de Bulgaria, en donde la fábrica del insecticida "Dekazol" a base de deltametrina, reportó que todos los empleados llegaron a presentar irritación de la piel, conjuntivitis, irritación del sistema respiratorio y algunos de ellos urticaria de contacto (reacción alérgica persistente) debido a la presencia de deltametrina en el ambiente laboral [27, 34].

Estas publicaciones también indican que además de la deltametrina, el fenvalerato, lambdacialotrina, flucitrinato, y alfa-cipermetrina, generan irritación, picazón, inflamación, sensación de ardor y/o desarrollo de alergias en la piel humana expuesta [27].

Asimismo, se indica que en al menos 14 provincias Chinas se observó el desarrollo de efectos tóxicos en empleados de diferentes empresas como resultado de la contaminación del ambiente laboral con piretroides tipo II. Los empleados presentaron ardor, picazón o sensación de hormigueo en la cara tras algunos minutos de exposición, síntomas que fueron exacerbados por la sudoración y al lavarse la cara con agua tibia. Además, también presentaron síntomas sistémicos después de algunas horas tales como mareos, dolor de cabeza, náuseas y fatiga, y otros síntomas como opresión en el pecho, parestesia, palpitaciones, visión borrosa y un incremento de la sudoración [27].

La OMS publicó que trabajadores expuestos por vía dérmica a deltametrina técnica y a sus formulaciones, manifestaron lesiones iniciales como prurito doloroso, especialmente observado después de la exposición al agua caliente o la transpiración, así como ardor local y eritemas por





aproximadamente 2 días, seguido de descamación ligera de la zona afectada. Los signos de intoxicación fueron más intensos en la cara (sobre todo alrededor de la boca), acompañado además de rinorrea o lagrimeo. Por lo tanto, el uso de piretroides tipo II como: deltametrina, lambdacialotrina, cipermetrina y trans-cifenotrina, lejos de representar una oportunidad, representaría un riesgo para la población, considerando los efectos toxicológicos reportados a nivel mundial.

Por último, se ha demostrado que las poblaciones de mosquitos adultos expuestos a los piretroides se recuperan completamente después del derribo inicial, además de que no se afecta su ciclo de vida (alimentación, reproducción) [28]. Por lo que, el uso de piretroides meramente prolonga la transmisión del dengue en lugar de interrumpirla.

Frente a este escenario no se recomienda, por lo menos durante los próximos 2 años, el uso de piretroides para el control de mosquitos adultos. Especialmente considerando que otras opciones ofrecen una alta eficacia como por ejemplo: los organofosforados y carbamatos (malation, clorpirifos, bendicarb y propoxur), y que también se encuentran recomendados por la OMS como plaguicidas para uso en salud pública. Los resultados de este estudio, así como los resultados de otras investigaciones desarrolladas en el país, permiten realizar una selección informada y responsable de los insecticidas a utilizar para el control del *A. aegypti* en su fase adulta.

De manera general, se recomienda aplicar clorpirifos o malatión para tratamientos espaciales UVB en exteriores en zonas y poblaciones urbanas y rurales. Por otro lado, para rociados en interiores (insecticidas con acción residual), se recomienda la aplicación de bendiocarb o propoxur.





IX. CONCLUSIONES

El presente estudio muestra evidencia que las poblaciones de mosquitos *A. aegypti* de localidades con alta transmisión a dengue en México sugieren resistencia generalizada a piretroides y susceptibilidad a organofosforados y carbamatos, lo anterior, ocasionado por el uso continuo de los piretroides para el control de mosquitos adultos durante más de 10 años, razón por la cual las directrices mexicanas deben adaptarse para hacer frente a la situación actual.

La aplicación de piretroides se debe suspender, por lo menos durante un período de tiempo no menor a dos años, periodo en el cual se evaluará nuevamente la susceptibilidad y resistencia de los insecticidas en el país.

Tomando en consideración los resultados encontrados:

- Se requiere la implementación inmediata de una estrategia para el manejo de la resistencia orientada hacia la rotación de grupos químicos, esto debido a que dentro de los productos recomendados por el CENAPRECE sólo hay dos grupos químicos que mostraron una efectividad en el control de mosquitos adultos de *Aedes aegypti:* los carbamatos y los organofosforados.
- Ante esta situación y considerando la posibilidad de presión de resistencia por el uso de organofosforados para rociados espaciales a ultra bajo volumen y carbamatos para rociados residuales), se sugiere limitar el uso organofosforados para el control de la etapa larvaria.
- Para la rotación en el estadio larvario, debe considerarse poner en práctica el uso inmediato de alternativas para su control, como el uso de otras moléculas con distinto modo de acción al de organofosforados, carbamatos y piretroides.
- Es necesario conocer de manera precisa, cuánto tiempo se debe suspender el uso de piretroides, investigar la intensidad de la resistencia y la estabilidad de la misma, así como determinar los mecanismos involucrados en la resistencia para piretroides tipo I y II. Estos estudios se pueden instrumentar a través de la generación de acuerdos con universidades mexicanas y en unidades de investigación entomológica y bioensayo de las entidades federativas.





- Se deben incluir nuevos productos adulticidas que permitan disminuir la presión de selección de las moléculas que en este momento muestran eficacia, los cuales deben incorporarse dentro de un esquema rotacional de insecticidas, motivo por el cual se requiere de la participación de la industria de plaguicidas, a quienes se les debe informar sobre las necesidades de nuevos insecticidas y productos del Programa de Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vectores.
- Se requiere continuar con el monitoreo de resistencia de manera sistemática, por lo menos cada dos años, para evaluar la susceptibilidad de las poblaciones de campo a los adulticidas aplicados.





X. REFERENCIAS

- **1.** Lozano-Fuentes, S. et al., 2014. Intra-Annual Changes in Abundance of Aedes (Stegomyia) aegypti and Aedes (Ochlerotatus) epactius (Diptera: Culicidae) in High-Elevation Communities in Mexico. Journal of Medical Entomology, 51(4), pp.742–751.
- **2.** Lozano-Fuentes, S. et al., 2012. The Dengue virus mosquito vector Aedes aegypti at high elevation in México. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 87 (5), pp.902–909.
- **3.** Cetron, M., 2016. Revision to CDC's Zika Travel Notices: Minimal Likelihood for Mosquito-Borne Zika Virus Transmission at Elevations Above 2,000 Meters. Morbidity and Mortality Weekly Report, 65, pp.267–268.
- **4.** Publicación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR). Dengue; Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Edición 2009.
- **5.** Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva 117. Dengue y Dengue Hemorrágico, marzo 2014, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/
- **6.** Secretaría de Salud de México. Dirección General de Epidemiología (DGE), Manual Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vectores. agosto 2016, http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/32_2016_Manual_ETV.pdf
- **7.** Organización Panamericana de las Salud (OPS). Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas (2013-2014).
- **8.** Secretaría de Salud de México. Panorama Epidemiológico de Dengue 2013. México, DF: Secretaría de Salud; 2014.
- **9.** San Martín J.L., Brathwaite-Dick O. La estrategia de gestión integrada para la prevención y el control del dengue en la región de las Américas. Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health. 2007; 21(1).
- **10.** Secretaría de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Guía para la participación comunitaria para la prevención y control del dengue. 2014.
- **11.** Secretaría de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Guía metodológica para las acciones de control larvario. 2014.
- **12.** Secretaría de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Guía de nebulización (rociado espacial) para la aplicación de insecticidas a volumen ultra bajo (ULV) con equipo pesado. 2014.



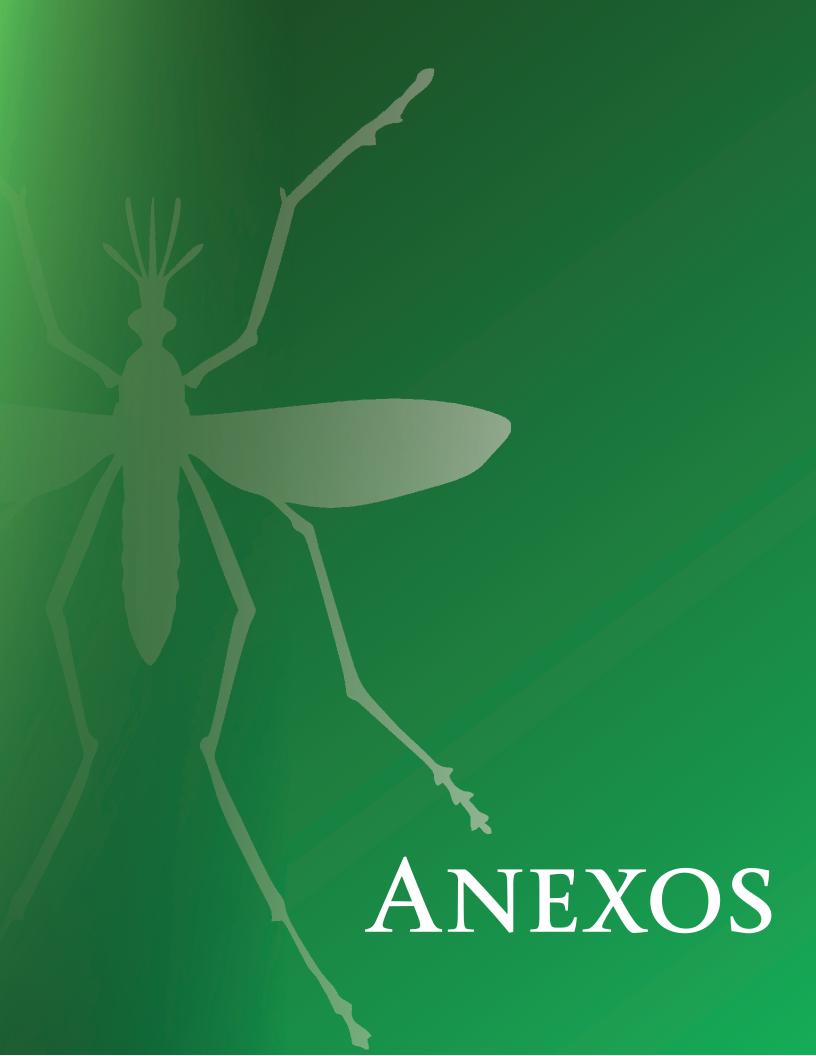


- **13.** Secretaría de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Guía metodológica para la aplicación intradomiciliar de insecticida de acción residual con equipo aspersor (motomochila). 2014.
- **14.** Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, Para la Vigilancia Epidemiológica, Promoción, Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vectores.
- **15.** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica. Guía para la evaluación de la resistencia a insecticidas en vectores mediante el Ensayo Biológico de la Botella de los CDC. Primera Edición, Octubre 2010.
- **16.** WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vector mosquitoes. 2013.
- **17.** WHO. Report of the Ninth Meeting of the Global Collaboration for Development of Pesticides for Public Health. Management of insecticide resistance in vectors of public health importance, 9-10 September 2014.
- **18.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. Carta enviada al CENAPRECE, aclarando la interpretación de los datos obtenidos de los bioensayos en botellas por la metodología del CDC.
- **19.** Aïzoun N, Ossè R, Azondekon R, Alia R, Oussou O, Gnanguenon V, *et al.* Comparison of the standard WHO susceptibility tests and the CDC bottle bioassay for the determination of insecticide susceptibility in malaria vectors and their correlation with biochemical and molecular biology assays in Benin, West Africa. Parasites & Vectors. 2013; 6:147.
- **20.** Aïzoun N, Aïkpon R, Azondekon R, Gnanguenon V, Osse R, Padonou G, *et al.* Centre for Disease Control and Prevention (CDC) bottle bioassay: A real complementary method to World Health Organization (WHO) susceptibility test for the determination of insecticide susceptibility in malaria vectors. J. Parasitol. Vector Biol. 2014; 6(3):42-47.
- **21.** Zamora E, Balta R, Palomino M, Brogdon W y Devine G. Adaptation and evaluation of the bottle assay for monitoring insecticide resistance in disease vector mosquitoes in the Peruvian Amazon. Malaria Journal. 2009; 8:208.
- **22.** López B, Ponce G, González J, Gutiérrez S, Villanueva O, González G, *et al.* Susceptibility to Chlorpyrifos in Pyrethroid-Resistant Populations of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Mexico. J Med Entomol. 2014; 51(3):644-649.
- **23.** Maestre R, Rey G, De Las Salas J, Vergara C, Santacoloma L, Goenaga S, *et al.* Estado de la susceptibilidad de *Aedes aegypti* a insecticidas en Atlántico (Colombia). Revista Colombiana de Entomología. 2010; 36(2):242-248.
- **24.** Dzul F, Marín B, Martini A, Aguilar J, Gutiérrez C, López L, *et al.* Resistencia a insecticidas en el vector del dengue en Acapulco, Guerrero. Revista Estatal de Salud. 2014; 1(3).
- **25.** WHO Library Cataloguing in Publication Data. Global insecticide use for vector borne disease control: a 10 year assessment (2000-2009), fifth edition, 2011.





- **26.** Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons. Seventh edition, 2008.
- **27.** International Programme on Chemical Safety IPC (INCHEM). Deltamethrin. Environmental Health Criteria 97.
- **28.** Plernsub S, Stenhouse S, Tippawangkosol P, Lumjuan N, Yanola J, Choochote W, *et al.* Relative developmental and reproductive fitness associated with F1534C homozygous knockdown resistant gene in *Aedes aegypti* from Thailand. Tropical Biomedicine. 2013; 30(4):621-630.
- **29.** Montada D., Zaldivar J., *et al.*, Eficacia de los tratamientos intradomiciliarios con los insecticidas cipermetrina, lambdacialotrina y clorpirifos en una cepa de *Aedes Aegypti*. Rev. Cubana. Med. Trop. 58: 130-135.
- **30.** Brengues C, Hawkes NJ, Chandre F, McCarroll L, *et al.* Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene. Med Vet Entomol. 2003 Mar; 17(1):87-94.
- **31.** Melo-Santos MA, Varjal-Melo JJ, Araújo AP, Gomes TC, *et al.* Resistance to the organophosphate temephos: mechanisms, evolution and reversion in an Aedes aegypti laboratory strain from Brazil. Acta Trop. 2010 Feb; 113(2):180-9.
- **32.** Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. Toxicol Rev. 2005; 24(2):93-106.
- **33.** Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons. Seventh edition, 2008.
- **34.** International Programme on Chemical Safety IPC (INCHEM). Deltamethrin. Environmental Health Criteria 97.





ANEXO 1 INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS HUMANOS DE LAS UNIDADES DE BIOENSAYO

CAMPECHE







COAHUILA







GUERRERO







JALISCO







MORELOS OAXTEPEC







MORELOS PANCHIMALCO







SINALOA







TABASCO







VERACRUZ







Preparación de las Soluciones Insecticidas





ENVÍO DE PAPELETAS DE OVITRAMPAS







AEDES AEGYPTI, HUEVOS, LARVAS I, II, III, IV, PUPAS Y ADULTOS







ACTIVIDADES EN LAS UNIDADES DE BIOENSAYO

CAMPECHE







COAHUILA







GUERRERO







JALISCO







SINALOA







MORELOS OAXTEPEC







MORELOS PANCHIMALCO

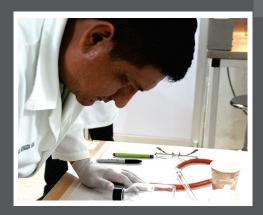






TABASCO





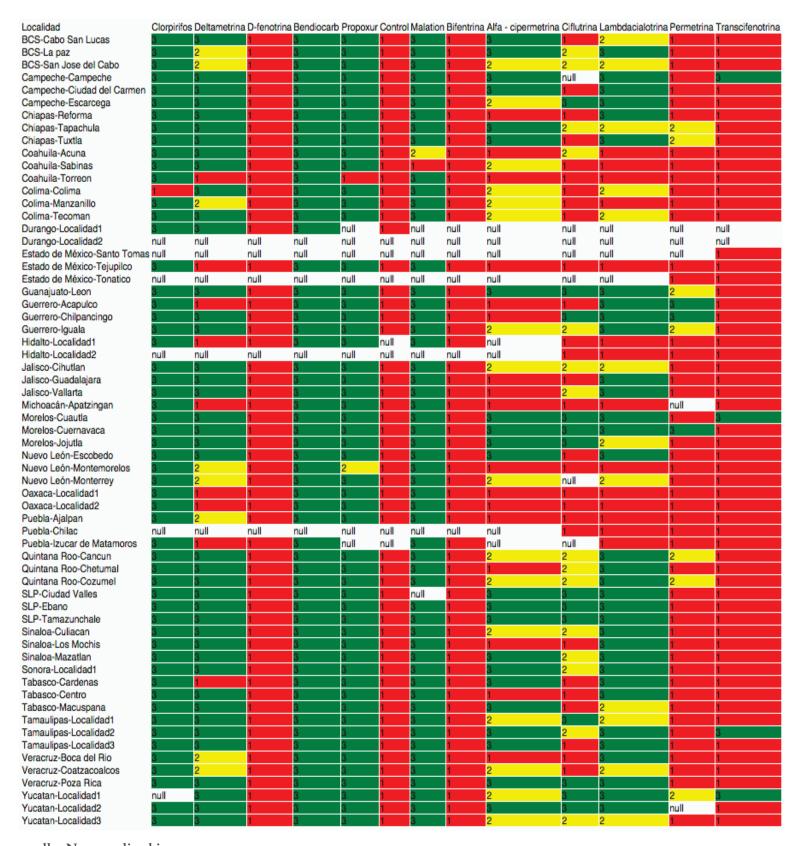


VERACRUZ





TABLA DE RESULTADOS | GENERALES



null = No se realizo bioensayo

Verde = Susceptibilidad del 98-100%, efectividad Amarillo = Susceptibilidad del 90-97%, resistencia moderada

Rojo = Susceptibilidad del < 90%, resistencia manifiesta



