REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA
CÓDIGO ISSN 2588-0551
DOI: https://doi.org/ 10.31790/inspilip.v6i1.264

Artículo original

Resistencia a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* en la provincia de Manabí, Ecuador

Resistance to insecticides in populations of Aedes aegypti in the province of Manabí, Ecuador

Acceso abierto

Citación

Quinatoa P, Obando K, Morales D. Resistencia a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* en la provincia de Manabí, Ecuador. Revista científica **INSPILIP. 2022; 6 (1).**

Quinatoa Tutillo Paul Andrés [a] , quinatoa.paul@gmail.com
Obando Reyna Karina [b] , karina1981obando@gmail.com
Morales Viteri Diego Omar [a] , diegomoralesviteri@gmail.com
a. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, Quito, Ecuador.
b. Ministerio de Salud Pública, Distrito de Salud Manta - 13D02, Manabí, Ecuador.

Correspondencia: Diego Morales Viteri **Email:** diegomoralesviteri@gmail.com

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (DMV, PQT), diseño del estudio (DMV, PQT, KOR), recolección de datos (DMV, KOR), análisis de datos (PQT), redacción del borrador y redacción del artículo (DMV, PQT).

Fecha de Ingreso: 05/01/2022. **Fecha de Aprobación:** 05/01/2022. **Fecha de Publicación:** 05/01/2022.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Resumen

El uso frecuente e inadecuado de los insecticidas ha constituido uno los factores que ha provocado el desarrollo de poblaciones resistentes de mosquitos. En el Ecuador, los estudios de resistencia a insecticidas han sido limitados y se ha identificado la pérdida de susceptibilidad a los insecticidas deltametrina y temefos. El objetivo de esta investigación fue describir el estado de la resistencia de *Ae. aegypti*, en los principales insecticidas utilizados para el control de vectores, en la provincia de Manabí. Se realizó un estudio descriptivo en poblaciones de *Ae. aegypti* de 13 cantones de la provincia, durante el año 2020. Los individuos colectados fueron evaluados usando bioensayos con dosis diagnósticas con los insecticidas malatión y deltametrina, además, de dosis seriadas con temefos. Las concentraciones letales se obtuvieron para muestras recolectadas en el campo y se compararon con la cepa de referencia susceptible ROCK MRA-734. Los mosquitos de 13 localidades mostraron resistencia generalizada a deltametrina, una localidad resistente al insecticida malatión y cuatro localidades resistentes a temefos. Estos resultados podrían estar influenciados por la falta de control de las poblaciones de *Aedes aegypti*, debido al desarrollo de resistencia a los insecticidas y el aumento de la incidencia de casos de arbovirosis en la provincia. Por este motivo, se considera importante contar con información accesible para elaborar estrategias de prevención y control desde los niveles nacionales y locales que contribuyan de manera eficiente al uso de insecticidas.

Palabras clave: Insecticidas. Resistencia a los Insecticidas. Control de Vectores. *Aedes aegypti*. Dengue.

Abstract

The frequent and inappropriate use of insecticides has been one of the factors that has caused the development of resistant populations of mosquitoes. In Ecuador, insecticide resistance studies have been limited and loss of susceptibility to the insecticides deltamethrin and temephos has been identified. The objective of this research was to describe the resistance status of *Ae. aegypti*, in the main insecticides used for vector control, in the province of Manabí. A descriptive study was carried out in populations of *Ae. aegypti* from 13 cantons of the province, during the year 2020. The collected individuals were evaluated using bioassays with diagnostic doses with the insecticides malathion and deltamethrin, in addition to serial doses with temephos. Lethal concentrations were obtained for samples collected in the field and compared to the susceptible reference strain ROCK MRA-734. Mosquitoes from 13 locations showed widespread resistance to deltamethrin, one location resistant to the insecticide malathion, and four locations resistant to temephos. These results could be influenced by the lack of control of *Aedes aegypti* populations due to the development of resistance to insecticides and the increased incidence of arbovirus cases in the province. For this reason, it is considered important to have accessible information to develop prevention and control strategies at the national and local levels that contribute efficiently to the use of insecticides.

Keywords: Insecticides. Resistance to Insecticides. Vector control. *Aedes aegypti*. Dengue.

Introducción

Las arbovirosis son enfermedades febriles agudas de áreas tropicales y subtropicales que provocan morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), al menos 2.500 millones de personas viven en riesgo de contraer estas enfermedades y constituyen un importante problema de salud pública [1].

Aedes aegypti es el principal vector de varias arbovirosis como dengue, fiebre amarilla, zika, chikunguña y fiebre del Valle del Rift, provocando varios brotes en poblaciones urbanas y rurales.

La adaptación antropofílica y su amplia distribución mundial causada por el crecimiento de la población humana, el comercio internacional y la adaptación a nuevos ecosistemas por factores sociodemográficos han hecho que la capacidad vectorial aumente a otras áreas geográficas en las que no representaban un riesgo [2].

El dengue es la enfermedad más infecciosa de todas las arbovirosis, debido a su alta prevalencia, rápida propagación y altas tasas de mortalidad, las que han provocado 390 millones de infecciones, aproximadamente por cada año [3].

En el Ecuador, el dengue es una de las principales enfermedades febriles transmitidas por mosquitos con una transmisión activa, en alrededor del 80 % de las provincias del país, especialmente en aquellas de clima cálido - húmedo y tropical [4,5].

Durante el año 2021 hasta la semana epidemiológica 52 se han notificado 20.592 casos por dengue a nivel nacional, con una alta incidencia en las provincias de Guayas, Manabí, Esmeraldas y Santo Domingo de los Tsáchilas [6].

Actualmente, ante la falta de un tratamiento específico y la ausencia de vacunas contra las arbovirosis, el control de vectores continúa considerándose como la única estrategia para reducir, prevenir y controlar brotes epidémicos. Las estrategias de control de vectores en salud pública se basan en la participación activa de la comunidad, los programas de educación sanitaria, la gestión ambiental, el control físico de criaderos y el uso de insecticidas [2].

En el Ecuador, los métodos de control utilizados por el Ministerio de Salud incluyen la participación comunitaria para la eliminación de criaderos de mosquitos, la utilización de fumigación residual con insecticida deltametrina, nebulizaciones espaciales con malatión y el control focal de criaderos de mosquito con el insecticida temefos. Todas estas estrategias han contribuido al control de las poblaciones de *Aedes aegypti* ante la notificación de brotes y actividades preventivas [7].

El control químico de vectores, al considerarse una de las principales estrategias desde el siglo XIX, ha provocado presiones selectivas en las poblaciones de mosquitos, reduciendo la eficacia de los programas de control vectorial. La resistencia a los insecticidas ha representado uno de los principales obstáculos para el control de vectores y se han desarrollado por medio de mecanismos genéticos hereditarios dentro de las poblaciones y mecanismos de desintoxicación que reducen el punto objetivo de los insecticidas [8].

En Latinoamérica se ha reportado la resistencia a los insecticidas deltametrina, malatión, temefos, DDT, cipermetrina en países como Brasil, Perú, Paraguay, Colombia, El Salvador, Ecuador y México [9–11].

En Ecuador la resistencia a los insecticidas se presenta como un fenómeno poco analizado, constituye un problema para los programas de control debido a la escasa información. De acuerdo a los reportes realizados, se ha identificado la resistencia al insecticida deltametrina en las provincias de Machala, Santo Domingo de los Tsáchilas, Esmeraldas, Manabí, Guayas y Sucumbíos, sin embargo, se ha determinado la susceptibilidad a malatión y temefos en las mismas provincias [12].

Los estudios de mecanismos de resistencia han mostrado que las poblaciones de Machala han desarrollado genes de resistencia KDR, vinculados a la resistencia a los piretroides [13].

De acuerdo a los estudios de resistencia a los insecticidas realizados en el país, aún persiste la falta de información que oriente a las decisiones de los programas de control de vectores. Un análisis más específico del comportamiento de las poblaciones de *Ae. aegypti* al fenómeno de la resistencia a los insecticidas, permitirá que los programas operativos de control de vectores elaboren nuevas estrategias con instituciones gubernamentales, municipales y comunitarios, con información científica que lleve a mejorar la inversión de costos operativos y la ejecución de políticas para el uso adecuado de insecticidas [14].

El objetivo del presente estudio fue caracterizar el estado de resistencia a los insecticidas deltametrina, malatión y temefos en 13 cantones de la provincia de Manabí, para así proporcionar información de estado de resistencia y contribuir a la elaboración de estrategias para el manejo de resistencia a los insecticidas y la inclusión al manejo integrado de vectores.

Materiales y métodos

Área de estudio

El estudio fue realizado en 13 cantones de la provincia de Manabí. De acuerdo a los reportes epidemiológicos, la provincia de Manabí presenta una alta incidencia de casos por dengue y se encuentra vinculado a factores socioeconómicos, culturales, entomológicos y del medio ambiente que mantienen la incidencia de la enfermedad.

Metodología

Se realizaron muestreos entomológicos durante el año 2020, con la búsqueda activa de individuos en estadio larval de *Ae. aegypti* dentro de las viviendas. Se estableció una búsqueda mínima de 30 casas para cada localidad.

Los estadios larvales de mosquitos fueron transportados al laboratorio de entomología del Distrito de Manta 13D02 para su cría, mantenimiento e identificación morfológica.

Las larvas fueron criadas en contenedores con 500 individuos por litro de agua, conservando una temperatura controlada promedio de 27 °C y un fotoperíodo de 12 horas. En el momento que los mosquitos adultos emergieron se mantuvieron en jaulas de cría y alimentados con una solución de sacarosa al 10 % antes de exponerse a las pruebas de insecticida.

Los bioensayos con insecticidas se realizaron con unos de grado técnico, con un grado de pureza de deltametrina 99 % (Dr. Ehrenstorfert, Augsburg, Alemania) y malatión 98,5 % (Dr. Ehrenstorfer Augsburg, Alemania).

Se realizó la exposición de mosquitos de la generación F1 para cada localidad (n=100), utilizando las dosis diagnósticas para deltametrina (10,46 ppm) y malatión (55pp), siguiendo el protocolo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [15,16].

La mortalidad de mosquitos expuestos a insecticida fue observada cada 15 minutos hasta cumplir los 120. Se utilizó un grupo control, el que consistía en una botella impregnada con etanol.

Los bioensayos de larvas con el insecticida temefos fueron realizados siguiendo los protocolos de la OMS [15].

Se utilizaron larvas de tercer estadio y cuarto estadio temprano. Se utilizó un seriado de concentraciones de 0,005, 0,025, 0,125 y 0,625 ppm para obtener el valor de la concentración letal (Lc50).

Se utilizaron grupos controles, que poseían etanol. Las observaciones de mortalidad se registraron después de 24 h de exposición al insecticida. Se probaron cuatro réplicas de 25 larvas para cada

localidad y concentración (n = 400).

Para los insecticidas deltametrina y malatión se utilizaron los criterios de mortalidad proporcionados por Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), que refiere: mortalidad >98 % población susceptible, mortalidad 90 – 97 % población con posibilidad de resistencia, <90 % población resistente.

Los criterios de mortalidad para el insecticida temephos se establecieron mediante relaciones de resistencia (RR50 y RR95) y se calcularon como la relación de LC50 para cepas de campo divididas por la LC50 de Rockefeller cepa susceptible. La escala RR50 para la población se estableció como RR50, de 0 a 5 susceptible, RR50 de 5 a 10 resistencia moderada y RR50 superior a 10 resistencia confirmada.

Resultados

Se realizaron 13 bioensayos en mosquitos adultos con el insecticida deltametrina correspondiente a los cantones de Pedernales, Jama, Rocafuerte, Flavio Alfaro, Portoviejo, Junín, Calceta, Tosagua, Manta, Sucre, San Vicente, Montecristi y 24 de Mayo.

Todas las localidades analizadas presentaron resistencia al insecticida deltametrina al presentar porcentajes de mortalidad inferiores al 98 % (Figura 1).

Para el análisis con el insecticida malatión se evaluaron los cantones de Pedernales, Jama, Rocafuerte, Flavio Alfaro, Portoviejo, Tosagua, Manta, Sucre, Montecristi y 24 de Mayo.

Todas las localidades analizadas presentaron susceptibilidad al insecticida 100 % de mortalidad, sin embargo, la localidad de Jama presentó un porcentaje del 96 %, considerada con posibilidad de resistencia (Figura 2).

Figura 1. *Resultados de evaluación de resistencia al insecticida deltametrina en la provincia de Manabí*

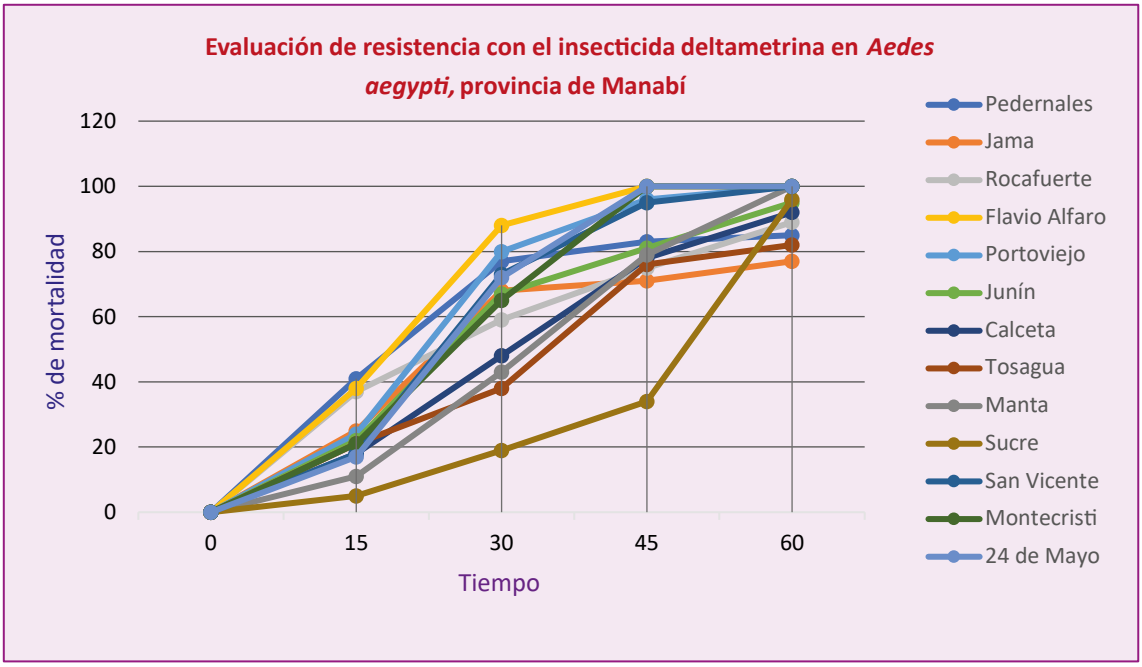
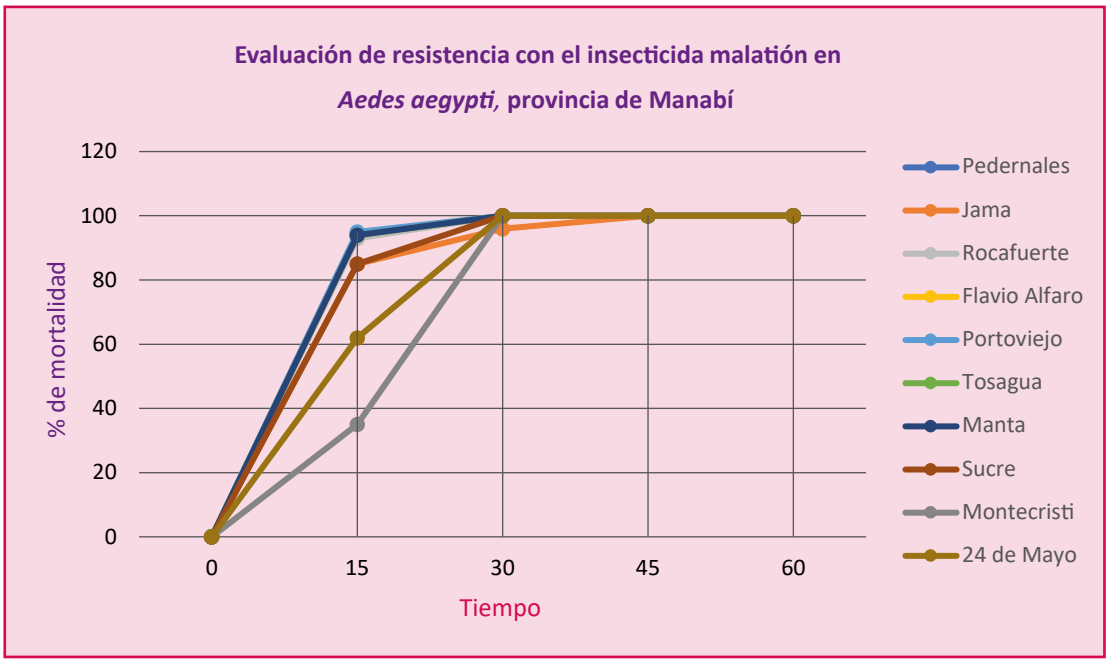
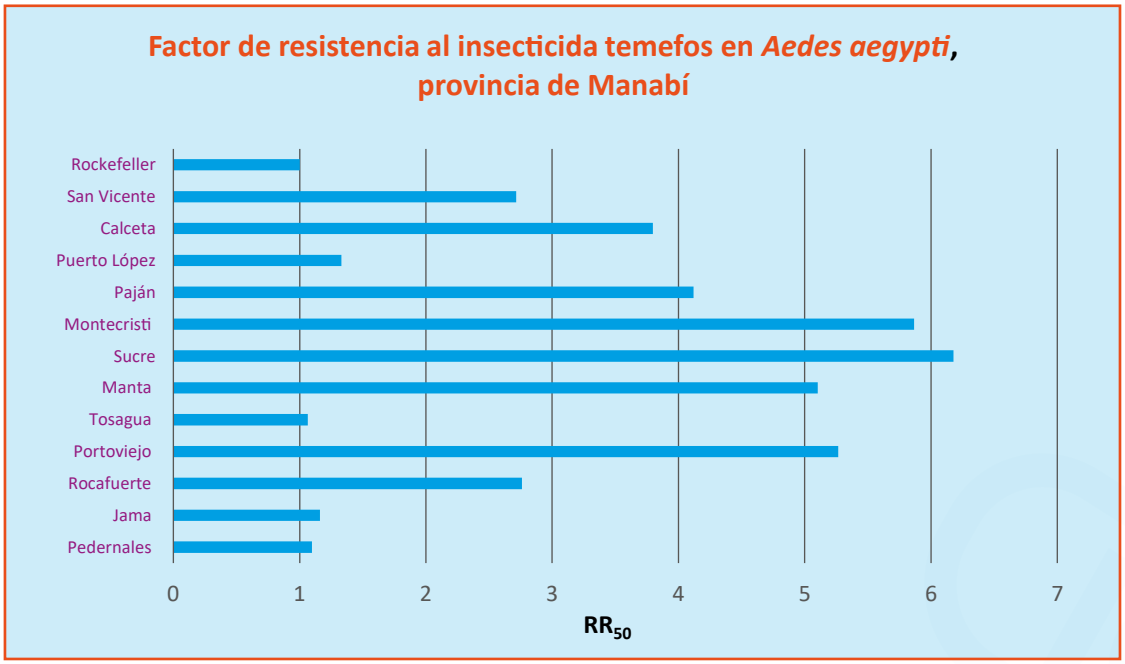


Figura 2. *Resultados de evaluación de resistencia al insecticida malatión en la provincia de Manabí*



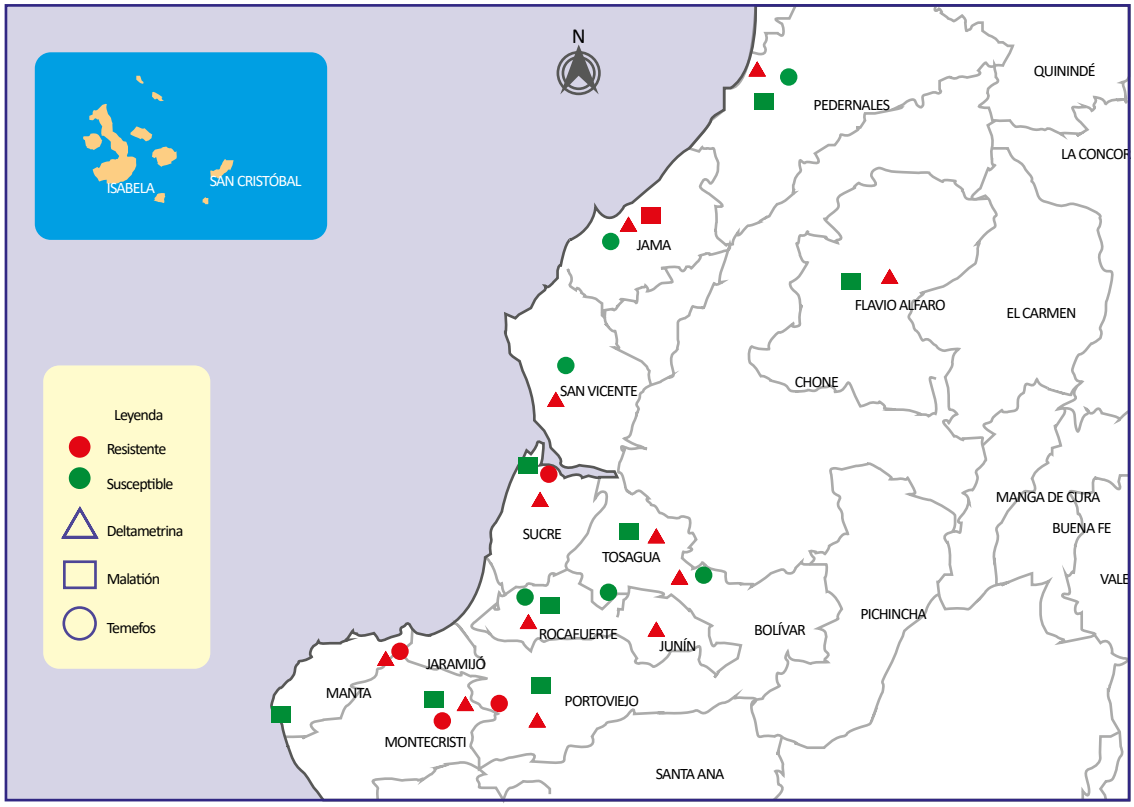
Con el insecticida temefos se evaluaron poblaciones de 12 cantones, de los cuales ocho cantones presentaron susceptibilidad al insecticida (RR50 0,65 a 4,12). Los cantones de Portoviejo, Manta, Sucre y Montecristi presentaron resistencia al insecticida con valores del RR50 entre 5,10 a 6,17 (Figura 3).v

Figura 3. *Resultados de evaluación de resistencia al insecticida temefos en la provincia de Manabí*



Se analizó la distribución de insecticidas en los 13 cantones. En la figura 4, se observa la distribución general de la resistencia al insecticida deltametrina, la susceptibilidad al insecticida deltametrina y la resistencia a temefos en los cantones de Manta, Montecristi, Portoviejo y Sucre.

Figura 4. *Distribución de la resistencia a insecticidas en la provincia de Manabí*



Discusión

Debido a la ausencia de tratamientos adecuados y vacunas específicas para las arbovirosis, el control de vectores se considera la única forma eficaz de controlar y prevenir estas enfermedades. El desarrollo de vacunas para arbovirosis, como el dengue, ha tomado 30 años de experimentación logrando prototipos seguros, sin embargo, solo un candidato (CYD-TDV de Sanofi Pasteur, Lyon, Francia) corresponde a una vacuna inactivada de ADN, que ha logrado superar los ensayos fase III y continúa en modo de prueba [17].

La limitación del desarrollo de vacunas se ha vinculado a la falta de un escaso conocimiento de la correlación e interacción de los cuatro serotipos, lo que impide una respuesta inmunitaria tetravalente [18].

Otras estrategias innovadoras para el control de *Aedes aegypti*, como la técnica del mosquito estéril, la liberación de insectos con letalidad dominante y la infección de mosquitos con Wolbachia, proporcionan opciones adicionales para el control de arbovirosis, sin embargo, para su implementación requiere del compromiso de las autoridades nacionales y locales, investigación entomológica local y la disponibilidad continua de recursos humanos y financieros [19].

En la actualidad, el uso de insecticidas químicos es la alternativa más efectiva para muchos países de bajos recursos, en los que se encuentra limitada la implementación de nuevas estrategias de control. Por este motivo para mantener la eficacia de los programas de control, la vigilancia de la resistencia a los insecticidas representa una herramienta fundamental para los programas locales y para proponer alternativas operativas o políticas de acción que fortalezcan la toma de decisiones con base en evidencia científica [20].

En este estudio en los 13 cantones analizados se demostró la resistencia al insecticida deltametrina y su distribución en todos los cantones observados en la provincia de Manabí. La continua presión ejercida por estos insecticidas, sobre las poblaciones mosquitos ha desarrollado varios mecanismos de resistencia cruzada entre el DDT y los insecticidas piretroides como la deltametrina [21].

En el Ecuador el DDT fue utilizado en los programas de control de mosquitos vectores de malaria y dengue, desde el año 1957 hasta el 2002, posteriormente, fue reemplazado por el insecticida deltametrina [22].

Debido a este uso intensivo de moléculas de insecticida y la interacción del mismo punto de acción, la distribución de resistencia a deltametrina en Ecuador se ha reportado en varias provincias del país [12].

En Latinoamérica la resistencia a deltametrina representa un problema generalizado en varios países como Perú, Guatemala, Brasil, Venezuela, Cuba, que han reportado el manejo y uso de alternativas de control [9,11,23].

Los insecticidas organofosforados como malatión y temefos se han utilizado ampliamente en la región para el control de *Ae. aegypti*. La susceptibilidad a malatión se ha reportado de forma general en países como Colombia y Venezuela, a pesar de su aplicación intensiva en los programas de control de vectores. En la provincia de Manabí, se registró de igual forma la susceptibilidad al insecticida, con la excepción de la localidad de Jama con un 96 % de mortalidad. Esto podría encontrarse vinculado al desarrollo de mecanismos de resistencia asociados a enzimas carboxilesterasa [24].

En Ecuador el programa de control de vectores aplica el insecticida malatión únicamente para el control de brotes de enfermedades, disminuyendo su presión y el uso combinado con otros insecticidas como deltametrina. El insecticida temefos fue aprobado por la Organización Mundial de la Salud para su uso en agua potable de consumo y, por tanto, era el insecticida de primera elección por los programas de control de vectores por su eficacia y residualidad prolongada [25].

Con el uso intensivo de la molécula de insecticida y la presión selectiva se han reportado varios niveles de resistencia en poblaciones de *Ae. aegypti* en Cuba, Venezuela, Costa Rica, Panamá, Nicaragua, Jamaica y Brasil [26]

En este trabajo se reporta la resistencia a temefos con RR50 entre (5,26x – 6,16x), en cuatro de los cantones analizados, esto puede vincularse con la desintoxicación con enzimas carboxilesterasas [27].

En Brasil como resultado de la resistencia a temefos se adoptaron nuevas estrategias de control, mediante la implementación de insecticidas biológicos como Bacillus thuringiensis var. israelensis (Bti) y reguladores del crecimiento de insectos (IGR) [28].

El objetivo de esta estrategia fue preservar el uso del insecticida con un manejo adecuado, principalmente, reducir la presión selectiva.

La resistencia a los insecticidas puede comprometer potencialmente las medidas de control de vectores e incurrir en un gasto operativo innecesario con la adquisición de insecticidas de poca eficacia.

Disponer de información referente al estado actual de resistencia a los insecticidas contribuye a elaborar estrategias de manejo o la incorporación de moléculas alternativas autorizadas para su aplicación. Un programa de control de vectores enfocado en las medidas operativas aplicables a su realidad contribuirá a disminuir la incidencia de casos de arbovirosis.

Conclusión

El control de vectores aún se considera la principal estrategia para prevenir y controlar la transmisión de arbovirosis ante la falta de un tratamiento o vacuna específica. El uso de deltametrina, malatión y temefos en el Ecuador ha representado el pilar fundamental en la estrategia de control químico, sin embargo, la presión selectiva por el uso continuo de las moléculas de insecticidas ha desarrollado resistencia en estas poblaciones, disminuyendo el impacto de las estrategias de los programas de control.

Estudios preliminares en el Ecuador informan que la resistencia a insecticidas se ha asociado a varios mecanismos genéticos y enzimáticos manteniendo su continuo desarrollo en las poblaciones.

Un análisis más focalizado de la dinámica de distribución de la resistencia a insecticidas permitirá elaborar y focalizar las estrategias de manera oportuna por las entidades nacionales y locales, logrando optimizar los costos de intervenciones y lograr un manejo integrado.

Actualmente, el Centro de Referencia Nacional de Vectores del INSPI-LIP y la Red Nacional de Laboratorio de Entomología realizan el monitoreo de la resistencia a los insecticidas en el país. El fortalecimiento técnico y operativo del personal ha contribuido a mantener y ampliar la vigilancia en territorio nacional.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés y que el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Laboratorio de Entomología del Ministerio de Salud – Distrito de Manta 13D02, por el apoyo logístico, en las colectas entomológicas y el suministro de datos.

Financiamiento: Instituto Nacional de Investigación en Salud Publica (INSPI) y Ministerio de Salud – Ecuador.

Referencias bibliográficas

1. Herrera-Mayora A, Sánchez-Valdivieso EA. Arbovirosis febriles agudas emergentes: Dengue, chikungunya y zika. Med Gen y Fam. el 26 de junio de 2017;6(3):127–30.

2. Moyes CL, Vontas J, Martins AJ, Ng LC, Koou SY, Dusfour I, et al. Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. el 20 de julio de 2017 [citado el 6 de noviembre de 2021];11(7):e0005625. Disponible en: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005625

3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nat 2013 4967446 [Internet]. el 7 de abril de 2013 [citado el 6 de noviembre de 2021];496(7446):504–7. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nature12060

4. Lippi CA, Stewart-Ibarra AM, Loor MEFB, Zambrano JED, Lopez NAE, Blackburn JK, et al. Geographic shifts in *Aedes aegypti* habitat suitability in Ecuador using larval surveillance data and ecological niche modeling: Implications of climate change for public health vector control. Lenhart A, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. el 17 de abril de 2019 [citado el 18 de febrero de 2020];13(4):e0007322. Disponible en: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007322

5. Uribe-Álvarez C, Félix NC. Las enfermedades transmitidas por vectores y el potencial uso de Wolbachia, una bacteria endocelular obligada, para erradicarlas. Vol. 60. 2017.

6. Ministerio de Salud del Ecuador. Gaceta epidemiológica de enfermedades transmitidas por vectores Ecuador 2021 [Internet]. Quito; 2022 ene [citado el 29 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/01/GACETA-GENERAL-VECTORIALES-SE-51.pdf

7. Ministerio de Salud de Ecuador. Instructivo para la transferencia gestión técnica de vigilancia y control - SNEM [Internet]. Quito; 2015 ene [citado el 6 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas_seguimiento/1756/instructivo_26_de_enero_2015.pdf

8. López-Solís A, Castillo-Vera A, Cisneros J, Solís-Santoyo F, et al. Resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti* y *Aedes* albopictus (Diptera: Culicidae) de Tapachula, Chiapas, México. [citado el 6 de noviembre de 2021]; Disponible en: https://doi.org/10.21149/10131

9. Rodriguez M, Bisset J, Hurtado D, Montada D, Leyva M, Cstex M, et al. Estado de la resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del municipio Pinar del Río. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2016 [citado el 6 de noviembre de 2021];68:1–5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602016000200002

10. Perez E, Molina D. Resistencia focal a insecticidas organosintéticos en *Aedes aegypti* (Linneaus, 1762) (Díptera: Culicidae) de diferentes municipios del estado Aragua, Venezuela. Bol Malariol y Salud Ambient [Internet]. 2009 [citado el 6 de noviembre de 2021];49:2–5. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482009000100011

11. Bisset Lazcano JA, Rodríguez MM, San Martín JL, Romero JE, Montoya R. Evaluación de la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador. Rev Panam Salud Pública. Septiembre de 2009;26(3):229–34.

12. Morales D, Ponce P, Cevallos V, Espinosa P, Vaca D, Quezada W. Resistance Status of *Aedes aegypti* to deltamethrin, malathion, and temephos in Ecuador . J Am Mosq Control Assoc. 2019;35(2):113–22.

13. Lippi CA, Stewart-Ibarra AM, Loor MEFB, Zambrano JED, Lopez NAE, Blackburn JK, et al. Geographic shifts in *Aedes aegypti* habitat suitability in Ecuador using larval surveillance data and ecological niche modeling: Implications of climate change for public health vector control. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(4):e0007322.

14. Amelia-Yap ZH, Chen CD, Sofian-Azirun M, Low VL. Pyrethroid resistance in the dengue vector *Aedes aegypti* in Southeast Asia: present situation and prospects for management. Parasites Vectors 2018 111 [Internet]. el 4 de junio de 2018 [citado el 6 de noviembre de 2021];11(1):1–17. Disponible en: https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2899-0

15. INSPI-LIP. Manual para la Vigilancia de la Resistencia a los Insecticidas en el Ecuador [Internet]. Quito; 2020 ene [citado el 8 de noviembre de 2021]. Report No.: 1. Disponible en: http://www.investigacionsalud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/01/Manual_resistencia_version1.0.pdf

16. Brogdon W, Chan A. Instrucciones para la evaluación de la resistencia a insecticida en V mediante del Ensayo Biológico de la . 2010;1–28.

17. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2019 631 [Internet]. el 29 de noviembre de 2019 [citado el 6 de noviembre de 2021];63(1):40–4. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-019-03060-3

18. Robinson ML, Durbin AP. Dengue vaccines: Implications for dengue control. Curr Opin Infect Dis. el 1 de octubre de 2017;30(5):449–54.

19. Achee NL, Grieco JP, Vatandoost H, Seixas G, Pinto J, Ching-NG L, et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2019 [citado el 6 de noviembre de 2021];13(1):e0006822. Disponible en: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006822

20. Hamid PH, Prastowo J, Ghiffari A, Taubert A, Hermosilla C. *Aedes aegypti* resistance development to commonly used insecticides in Jakarta, Indonesia. PLoS One [Internet]. el 1 de diciembre de 2017 [citado el 6 de noviembre de 2021];12(12):e0189680. Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189680

21. Dusfour I, Zorrilla P, Guidez A, Issaly J, Girod R, Guillaumot L, et al. Deltamethrin resistance mechanisms in *Aedes aegypti* populations from three french overseas territories worldwide. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. el 20 de noviembre de 2015 [citado el 6 de noviembre de 2021];9(11):e0004226. Disponible en: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004226

22. Echeverria J. Sustancia tóxica DDT en el Ecuador: ¿Se cumplen las normas del Derecho Internacional, Constitucional y de la legislación vigente? [Internet]. [Quito]: Universidad San Francisco de Quito; 2013 [citado el 6 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/2166/1/104895.pdf

23. Vargas F, Córdova P O, Alvarado A. Determinación de la resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti*, Anopheles albimanus y Lutzomyia peruensis procedentes del norte peruano [Internet]. Vol. 23, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2006 [citado el 9 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v23n4/a05v23n4.pdf

24. Alvarez LC, Ponce G, Oviedo M, Lopez B, Flores *AE*. Resistance to malathion and deltamethrin in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) From Western Venezuela. J Med Entomol [Internet]. el 1 de septiembre de 2013 [citado el 6 de noviembre de 2021];50(5):1031–9. Disponible en: https://academic.oup.com/jme/article/50/5/1031/904290

25. Macoris M de LG, Andrighetti MTM, Takaku L, Glasser CM, Garbeloto VC, Cirino VC. Alteração de resposta de suscetibilidade de *Aedes aegypti* a inseticidas organofosforados em municípios do estado de São Paulo, Brasil. Rev Saude Publica [Internet]. 1999 [citado el 6 de noviembre de 2021];33(5):521–2. Disponible en: http://www.scielo.br/j/rsp/a/3dcSY5PLmHVvn3pqtg53CCy/?lang=pt

26. Rodríguez M, Bisset J, Fernández D. Levels of insecticide resistance and resistance mechanisms in *Aedes aegypti* from some Latin American countries. https://doi.org/102987/55881 [Internet]. el 1 de diciembre de 2007 [citado el 6 de noviembre de 2021];23(4):420–9. Disponible en: https://bioone.org/journals/journal-of-the-american-mosquito-control-association/volume-23/issue-4/5588.1/levels-of-insecticide-resistance-and-resistance-mechanisms-in-aedes-*aegypti*/10.2987/5588.1.full

27. Goindin D, Delannay C, Gelasse A, Ramdini C, Gaude T, Faucon F, et al. Levels of insecticide resistance to deltamethrin, malathion, and temephos, and associated mechanisms in *Aedes aegypti* mosquitoes from the Guadeloupe and Saint Martin islands (French West Indies). Infect Dis Poverty 2017 61 [Internet]. el 10 de febrero de 2017 [citado el 6 de noviembre de 2021];6(1):1–15. Disponible en: https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-017-0254-x

28. World Health Organization. WHOPES-recommended compounds and formulations for control of mosquito larvae [Internet]. 2013 [citado el 6 de noviembre de 2021]. p. 1–1. Disponible en: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/recommandations_oms_larvicides_moustiques_oct_2013.pdf