

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”

Departamento de Control de Vectores



**Tesis presentada en opción al grado científico de Máster en
Entomología Médica y Control de Vectores**

**Evaluación del Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU para
el control de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), en
Cárdenas, Matanzas, Cuba**

Autor: Lic. José David Valdés Toledo

La Habana 2023

Instituto de Medicina Tropical ``Pedro Kourí´

Departamento de Control de Vectores



**Tesis presentada en opción al grado científico de Máster en
Entomología Médica y Control de Vectores**

**Evaluación del Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU para
el control de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), en
Cárdenas, Matanzas, Cuba**

Autor: Lic. José David Valdés Toledo

Tutores: Ing. Maureen Leyva Silva, MSc, DrC

Lic. Domingo Montada Dorta, MSc

Asesor: Lic. Julio Luis Duquesne Reyes MSc

La Habana 2023

Dedicatoria

A mis padres, a mi esposa e hijos, hermanos por ser mi inspiración, a todos los que me acompañaron en esta aventura de superación

Agradecimientos

A mi Padre que hoy no está presente, a mi madre, por su educación y enseñanzas. A mis tutores Domingo Montada por ser un padre, hermano, amigo en las buenas y en las malas, por su exigencia, inmensa paciencia, dedicación y constancia, por criticarme todo lo malo y lo bueno, por ser un científico en lo que hace y enseña. A la profesora Maureen Leyva; por su paciencia ya que sin sus conocimientos tan sólidos y hermosos no hubieran sido posible la culminación de esta tesis. A Duquesne por sus consejos y el apoyo logístico incondicional, con todo su equipo para la realización de este trabajo. Un millón de gracias a todos los profesores María Carmen Marquetti, Gato, Zulema Méndez, Jorgito, Luisito, Bisset, Baly, Aileen, Ariamys, Gladys y Yisel por sus señalamientos y críticas en cada taller de tesis, a todos mis compañeros de la Maestría Quenia y Alexis, que tantos momentos buenos y malos enfrentamos juntos.

Un agradecimiento especial a Waldemar y Gato por sus aportes en los análisis estadísticos y a todos los profesores que intervinieron en el transitar de la maestría, a mis compañeros de trabajo: que sin ellos no soy lo que hoy en día demuestro.

A mi familia linda, mis hermanos, mis sobrinos, nietos a todos mis más sinceros agradecimientos.

A la Revolución Cubana por darme la posibilidad de ser quien soy. A todos los que han brindado un granito de arena en mi formación, con sus consejos, con amor y cariño.

Gracias

Resumen

La provincia Matanzas, habitualmente realiza el control intensivo de *Aedes aegypti* utilizando piretroides como adulticidas fundamentalmente, sin embargo, el municipio Cárdenas, presenta áreas de salud con altos Índices Casa (IC) e Índice Breteau (IB). En el siguiente estudio nos trazamos como objetivo; Evaluar la eficacia de Cytrol 10.8 ULV (ultra bajo volumen) y Cytrol 0.4 LPU (Listo Para su Uso) en tratamientos de termonebulización intradomiciliar contra *Aedes aegypti* en el Consejo Popular Varadero Península del área de salud Ramón Martínez del municipio Cárdenas, Matanzas.

Para el estudio se evaluó el estado de la susceptibilidad a cipermetrina mediante la metodología de las botellas impregnadas a una población de mosquitos del área seleccionada, la cual fue resistente (85% de mortalidad). Se realizaron bioensayos además para evaluar la efectividad de Cytrol 0,4 LPU y el Cytrol 10,8 ULV a las dosis evaluadas, mediante la metodología para la valoración biológica de los fumigantes persistentes obteniéndose en todos los casos 100 % de mortalidad. En el terreno se escogieron 8 manzanas; una para el tratamiento con el Cytrol 0,4 LPU, 3 para tratamiento con Cytrol 10,8 ULV (se ensayaron las concentraciones 5 ml/L, 10 ml/L y 25ml/L y 4 manzanas para controles. El tratamiento en las viviendas se realizó de acuerdo a lo establecido en las Guías para la evaluación de la eficacia del rociado espacial de insecticidas para el control del vector del dengue *Aedes aegypti* de la OMS. La eficacia se determinó mediante los índices casa, Índice Breteau, número de huevos por ovitrampa y la captura de adultos mediante trampas para adultos BG-Sentinel. La manzana a la que se le realizó tratamiento con Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 25 ml se mantuvo negativa durante 5 meses según los índices evaluados, mientras que las tratadas a la dosis de 10 y 5 ml y el Cytrol 0,4 LPU resultaron negativas durante 3 meses con los mismos indicadores. El tratamiento espacial de termonebulización con estos dos formulados, produjeron un impacto positivo en las manzanas seleccionadas por lo cual añadidos a las actividades del programa de control de vectores, constituyen una buena opción para la disminución de los índices de *Ae. aegypti*.

Palabras Claves : cipermetrina , termonebulización, eficacia, efectividad ,adulticida

ABREVIATURAS

ia ingrediente activo

IC: Índice Casa

IB: Índice Breteau

RM: Ramón Martínez

LPU: Listo para su uso

ULV: Ultra bajo volumen

SE: Semana epidemiológica

EC: concentrado emulsionable

PBO: butóxido de piperonilo

OMS: Organización Mundial de Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

DNVLA: Dirección Nacional de Vigilancia y Lucha Antivectorial

RSI: Registro Sanitario Internacional

PAHO: Panamerican Health Organization

MSP: Ministerio de Salud Pública

WHO : World Health Organization

La fumigación no es un método de prevención sino un método de control del mosquito adulto, cuando hemos fallado en las medidas de prevención que adoptamos”

Indice

1.INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 <i>Aedes aegypti</i> Distribución y papel vector	5
2.1.1 El papel de <i>Aedes aegypti</i> como vector de enfermedades	5
2.2 Control del vector	10
2.2.1 Programas de control vectorial	10
2.2.2 Lucha anti vectorial	11
2.3. Control Químico. Generalidades	13
2.3.1. Insecticidas.	13
2.3.2 Tipos de formulados	14
2.3.3. Tipos de tratamiento.....	16
2.3.3.1 Tratamientos espaciales.....	16
2.3.3.2. Antecedentes de aplicación de tratamientos espaciales de insecticidas en Cuba.....	17
2.3.4. Cipermetrina	18
2.3.4.1.Modo de acción de la cipermetrina.....	18
2.3.5 Butoxido de Piperonilo.....	20
2.3.6. Formulados utilizando la molécula de Cipermetrina como ingrediente activo	22
3. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1 Estudio de Susceptibilidad y/o Resistencia a cipermetrina en condiciones de laboratorio mediante la metodología de las botellas impregnadas.	27
3.2 Evaluación de la efectividad de los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV mediante la metodología de los bioensayos para fumigantes persistentes.	28

3.3 Aplicación de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV en tratamiento de termonebulización intradomiciliar	28
3.4 Evaluación de la eficacia de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento de termonebulización intradomicilio.....	29
4. RESULTADOS.....	31
4.1 Estudio de Susceptibilidad y/o Resistencia a la cipermetrina en condiciones de laboratorio mediante la metodología de las botellas impregnadas.....	31
4.2 Evaluación de la efectividad de los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV mediante la metodología de los bioensayos espaciales.....	32
4.3 Evaluación de la eficacia de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento espacial intradomiciliar	32
5. DISCUSIÓN	40
5.1 Estudio de Susceptibilidad y/o Resistencia a cipermetrina en condiciones de laboratorio mediante la metodología de botellas impregnadas.....	40
5.2 Evaluación de la efectividad del tratamiento de termonebulización mediante metodología de la valoración biológica de los fumigantes persistentes	42
5.3 Evaluación de la eficacia de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento espacial intradomiciliar.	44
6.CONCLUSIONES.....	47
7.RECOMENDACIONES.....	48
8.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
ANEXOS	62

1.INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

Aedes (S) aegypti (Linnaeus, 1762) es un eficaz vector de diversas arbovirosis. Su mayor importancia epidemiológica se encuentra asociada a su papel como transmisor de fiebre amarilla, dengue, Zika (Pérez Viguera 1956, PAHO 2016).

El incremento de la transmisión se evidencia de manera predominante en zonas urbanas y semiurbanas y es un importante problema de salud pública hasta el punto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad) (Bhatt et al 2013). En el primer semestre de 2023, se registraron brotes de dengue de magnitud considerable en América del Sur. Entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la semana epidemiológica (SE) 26 (que finalizó el 1 de julio), se notificó un total de 2 997 097 casos de dengue en la Región de las Américas, incluidos 1302 fallecimientos, lo que supone una tasa de letalidad del 0,04% y una tasa de incidencia acumulada de 305 casos por cada 100.000 habitantes. De todos los casos de dengue notificados hasta la SE 26 de 2023, se confirmaron mediante pruebas de laboratorio 1 348 234 (45%), y 3907 (0,13%) se clasificaron como casos de dengue grave. El mayor número de casos de dengue se registró en el Brasil, con 2 376 522 casos, seguido del Perú, con 188 326 casos, y Bolivia, con 133 779 casos. Los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4) se encuentran presentes en la Región de las Américas. Hasta la SE 26, se detectó la circulación simultánea de los cuatro serotipos en el Brasil, Colombia, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México y Venezuela, mientras que en la Argentina, Panamá, el Perú y Puerto Rico circulan los serotipos DENV1, DENV2 y DENV3, y en Nicaragua los serotipos DENV1, DENV3 y DENV4 (OMS 2023)

En 1981 en Cuba ocurrió la primera epidemia de dengue hemorrágico reportada en las Américas causada por dengue 2 (Guzmán et al 1988). En el año 1997, se detectó un brote por dengue 2 localizado en la ciudad de Santiago de Cuba (Kourí et al 1998), con 3 012 casos confirmados serológicamente, de los cuales 205 se clasificaron como casos de Fiebre Hemorrágica Dengue (FHD) y 12 fallecimientos (Guzmán et al 1999). A pesar de la alta voluntad política del gobierno, el país no ha estado exento en las

últimas décadas de las transmisiones locales, reportándose brotes en 2000 y 2001 por dengue tipo tres y 2006-2010 por dengue tres y cuatro en varias provincias del país (Guzmán 2012, 2016).

El método más empleado para el control de *Aedes aegypti* es la aplicación de insecticidas en la fase adulta, tanto en tratamientos intra como en extra domiciliarios lo cual debe conllevar a una reducción rápida de las poblaciones. Desafortunadamente, dicha reducción suele ser transitoria si no se aplica un tratamiento focal a los criaderos utilizando larvicidas, eliminando todo recipiente que la especie utilice para su oviposición y no sea abatizable (Bisset et al 2011, DNVLA 2012), además del empoderamiento de la comunidad (Pérez et al 2016, Castro et al 2019).

Los plaguicidas no se utilizan en forma pura o de grado técnico. Por lo general, el ingrediente activo (insecticida grado técnico) se mezcla con varios ingredientes inertes y cumplen una variedad de funciones para crear una formulación. La función principal es facilitar la pulverización, la seguridad, la eficacia, la estabilidad o facilitar la manipulación del producto (WHO 2001)

La aplicación de insecticidas con el objetivo de disminuir las poblaciones de mosquitos siempre trae consigo la generación de individuos resistentes. En Cuba esto no es un fenómeno aislado (Rodríguez et al 2012, 2016, 2017). Es por eso que se investigan otras alternativas para el control del vector, a corto y mediano plazo como lo son ; la obtención de nuevos aislamientos de *Bacillus thuringensis* (González et al 2013, 2019a); el estudio de aceites esenciales con actividad insecticida (Leyva et al, 2020,2021), la introducción de la técnica del insecto estéril (Gato et al 2021) además de intervenciones con otros productos sintéticos como los inhibidores del crecimiento (Montada et al 2019), no obstante, la utilización de formulados químicos continúa siendo la medida más utilizada y extendida por excelencia para el control de las poblaciones de este vector.

Los antecedentes en Cuba evidencian que los tratamientos adulticidas se utilizaron de forma rutinaria en Cuba de 1981 a 1986. Primero malation como rociamiento ultrabajo volumen (ULV)(Bisset et al 1991). Luego desde 1986, el piretroide lambdacialotrina

(Bisset et al 1997) y posteriormente cipermetrina hasta el presente. En los últimos años la estrategia de control se basa en la aplicación de diferentes formulaciones adulticidas donde la cipermetrina constituye el principio activo (Montada et al 2006; 2008), además de la aplicación de productos residuales con otros grupos de insecticidas (Castex et al 2008; Montada et al 2013, 2018).

Cárdenas es uno de los 13 municipios de la provincia de Matanzas. El área de salud Ramón Martínez consta de tres Consejos Populares: Santa Marta, Boca de Camarioca y Varadero-Península, los cuales durante el año 2021-2022 presentaron altos índices casa y Breteau, existiendo antecedentes de disminución de los índices de infestación posterior a una intervención realizada con un formulado residual en el área de Santa Marta (Duquesne et al 2022)

Teniendo en cuenta los antecedentes del Área de Salud Ramón Martínez se seleccionó el Consejo Popular Varadero – Península para evaluar 2 formulados; Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU para el tratamiento espacial en coordinación con la Dirección Nacional de Vigilancia y Lucha Antivectorial, la Dirección Provincial de Matanzas y Municipal de Higiene y Epidemiología de Cárdenas y el Centro de Control de Mosquitos con sede en Varadero, por lo que nos trazamos la siguiente:

HIPÓTESIS:

La aplicación de los formulados Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU mediante termonebulización en espacios interiores permitirá disminuir los niveles de infestación de *Aedes aegypti* en el consejo popular Varadero -Península del área de salud Ramón Martínez, Cárdenas, Matanzas

Para dar respuesta a esta hipótesis nos propusimos los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Evaluar el estado de susceptibilidad a cipermetrina y la eficacia de Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU en tratamientos de termonebulización intradomiciliar contra *Aedes aegypti* en el Consejo Popular Varadero- Península del área de salud Ramón Martínez, Cárdenas, Matanzas.

Objetivos específicos:

1. Evaluar el estado de susceptibilidad a cipermetrina mediante la metodología de las botellas impregnadas en una población colectada en el Consejo Popular Varadero – Península del área de salud Ramón Martínez.
2. Determinar la efectividad del tratamiento de termonebulización de las formulaciones de Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU mediante la metodología de los bioensayos para los fumigantes persistentes.
3. Determinar la eficacia de las formulaciones de Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento espacial intradomicilio mediante el IC e IB, cantidad de huevos y adultos

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Aedes aegypti* Distribución y papel vector

Aedes (S) aegypti (Linnaeus, 1762), es un mosquito cuyo origen se ubica en la región etíope. Su presencia es detectada en la mayor parte de las áreas tropicales o subtropicales (Juliano and Lounibos 2005). Trabajos taxonómicos realizados con anterioridad ubican a esta especie en el género *Stegomyia* por lo que actualmente se conoce como *Stegomyia (Stegomyia) aegypti* (Reineri et al 2004). En Cuba, al igual que en el resto del planeta se le continúa nombrando *Aedes aegypti* debido a que nomenclatura no se ha generalizado entre el personal implicado dentro de los programas de manejo y control de esta especie, por lo que decidimos continuar utilizando la nomenclatura anterior.

Aedes aegypti fue introducido en América durante la colonización europea, motivando reiteradas epidemias de fiebre amarilla urbana, que ya se registraban previamente, de forma focal, en la América precolombina mediante otros mosquitos vectores autóctonos y en diversas áreas del continente (OPS 1995). Actualmente se encuentra distribuido en toda la región y es el principal vector de diversas arbovirosis (PAHO 2020).

La diseminación de sus adultos, huevos, larvas o pupas en gran parte es favorecido por medios de transporte (barcos, aviones y transportes terrestres) utilizados por el hombre (Zúñiga-Carrasco and Miliar de Jesús 2019). Sus hábitos son netamente antropófilos y domésticos (Harrington et al 2001), con establecimiento de sus sitios de cría en la vivienda o su peridomicilio (Consoli and Oliveira 1994, Braks et al 2004). La puesta de huevos ocurre en las paredes de los recipientes entre la altura de la interfase agua-aire, y para esto utiliza todo tipo de depósitos que el hombre le proporciona ya sea para almacenar agua o por descuido; neumáticos, baterías viejas, botellas, floreros, frascos entre otros, ubicándose sus criaderos en agua limpia con bajo contenido orgánico y de sales disueltas (Carrada et al 1984, Marquetti et al 2009, 2012).

2.1.1 El papel de *Aedes aegypti* como vector de enfermedades

Aedes aegypti es un efectivo vector de diversas arbovirosis, pero su mayor importancia epidemiológica está ligada a su papel como transmisor de fiebre amarilla, dengue, chikungunya y Zika (PAHO 2016). Este vector posee una rápida tasa de desarrollo y alta supervivencia, las cuales puede variar en respuesta a muchos factores bióticos y abióticos del ambiente (da Cruz Ferreira et al 2017, Lega et al 2017). Entre estos últimos se encuentra la temperatura, la cual puede ejercer una considerable influencia en la capacidad vectorial, ya que impacta en la dinámica de la población del mosquito, la cinética del ciclo biológico, la respuesta inmunológica frente al virus del dengue, entre otros aspectos (Márquez et al 2019).

La urbanización incontrolada, el crecimiento poblacional sostenido, unido a las intensas migraciones de áreas endémicas a zonas que no lo son, las viviendas inapropiadas en centros urbanos, el abandono o incumplimiento de programas de control vectorial, la incorrecta eliminación de residuos sólidos y líquidos, el uso creciente de envases no biodegradables en el medio y el inadecuado saneamiento ambiental han resultado en un incremento de las densidades de *Ae.aegypti* y la persistencia de actividad epidémica (Guzmán and Harris 2015). Otro factor lo constituye la globalización (aumento del transporte de pasajeros y mercancías en viajes internacionales), el incremento de los viajes por avión lo que provee de un mecanismo ideal para que los humanos infectados transporten el virus entre los centros poblacionales del trópico, resultando en un frecuente intercambio de los virus del dengue y otros patógenos (Zúñiga-Carrasco and Miliar de Jesús 2019).

Durante 2022 se notificaron 2,8 millones de casos de dengue en las Américas, lo que representa un aumento de más del doble en comparación con los 1,2 millones notificados en 2021. Desde principios de 2023, se han registrado brotes de dengue de magnitud considerable en la Región de las Américas de la OMS y se han notificado cerca de tres millones de casos sospechosos y confirmados de dengue en lo que va de año, cifra que supera los 2,8 millones de casos registrados a lo largo de 2022. De todos los casos de dengue notificados hasta el 1 de julio de 2023 (2 997 097 casos), el 45% se confirmó mediante pruebas de laboratorio y el 0,13% se clasificó como dengue grave. El mayor número de casos de dengue registrado hasta la fecha en 2023

corresponde al Brasil, el Perú y Bolivia (Fig. 1). Además, en el mismo periodo se notificaron 1302 muertes en la región, lo que supone una tasa de letalidad del 0,04% (OMS 2023)

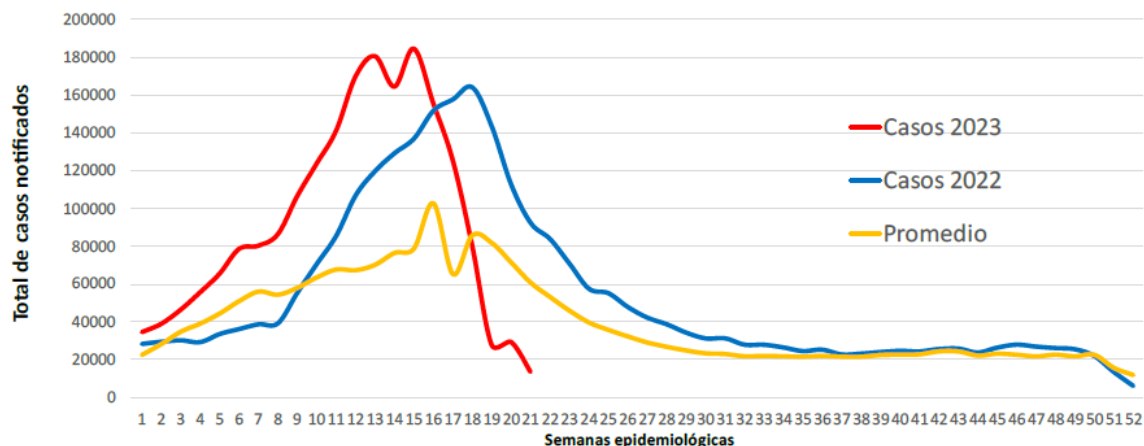


Figura 1. Casos de Dengue en el periodo de 2022-2023. Tomado de Actualización Epidemiológica Dengue, chikunguña y Zika Región de las Américas. Fecha de consulta 20 de agosto 2023.

La fiebre amarilla urbana no se registraba en América desde la década del treinta del siglo pasado, pero todos los anteriores aspectos sociales, económicos y demográficos facilitaron que entre enero de 2017 y noviembre de 2018, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa y Perú informaron casos de esta enfermedad(OPS 2018).

Zika, representó otro virus con la más rápida introducción y propagación en la región de las Américas. Entre la SE 1 y la SE 52 de 2022, se notificaron un total de 406.249 casos de Zika, en 15 de los países y territorios de la Región de las Américas, incluidas dos defunciones (notificadas en Brasil). Estas cifras son mayores a las observadas en el mismo periodo del 2021 (23.142 casos, incluidas 5 defunciones). En 2023, hasta la SE 21, se notificaron 8.758 casos de Zika en la Región de las Américas (Fig 2), lo que significa una reducción del 59% con respecto a la misma semana del 2022 (21. 269 casos). La más alta proporción de casos se notificó en Brasil con 7.352 casos (84%), seguido de Bolivia con 753 casos (8,6%) y Belice con 322 casos (3,7%)

Chikungunya en el 2007 ocurrió el primer brote en Italia, en la región de Emilia-Romagna y posteriormente en el 2009-2010 reaparece en la Isla de Reunión, después de 3 años

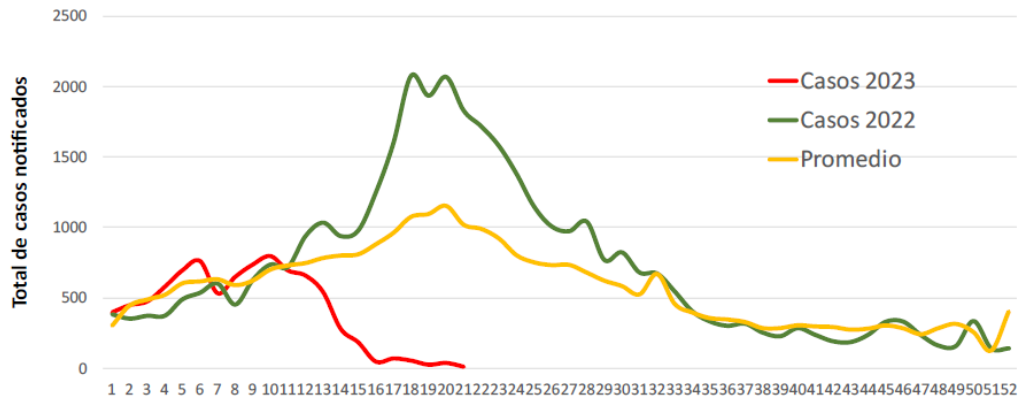


Figura 2 Casos de Zika en 2022 y 2023 (hasta SE 21) y promedio últimos 5 años – Región de las Américas. Tomado de Actualización Epidemiológica Dengue, chikunguña y Zika Región de las Américas. Fecha de consulta 20 de agosto 2023.

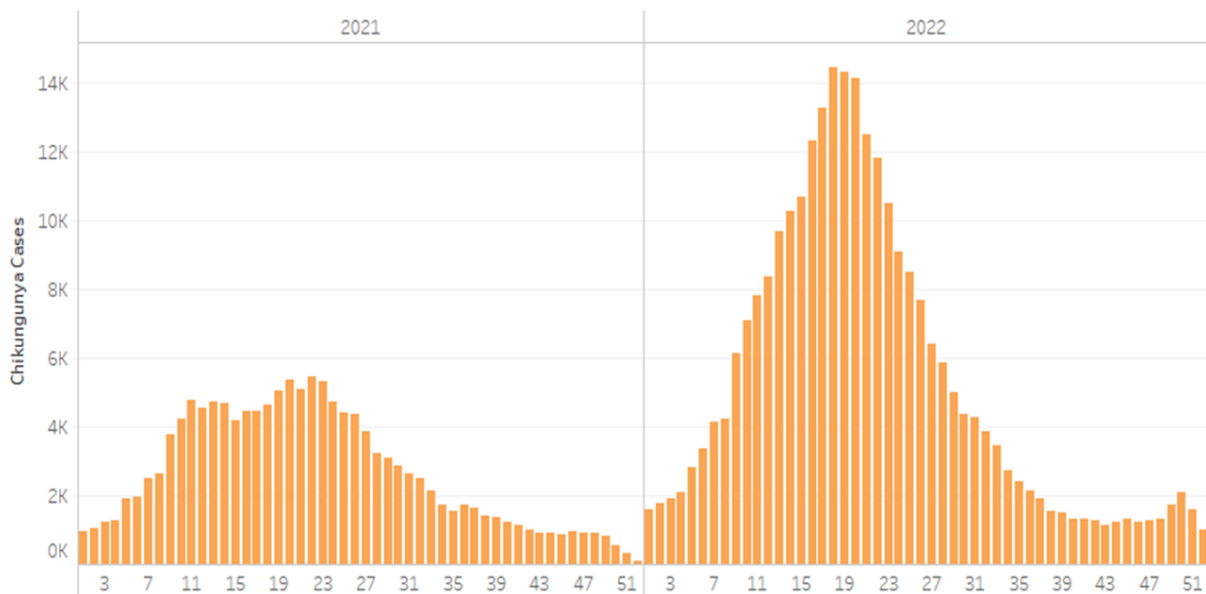


Figura 3 Casos de Chikungunya por semana epidemiológica. Región de las Américas. 2021-2022 Región de las Américas. Tomado de Actualización

Epidemiológica Dengue, chikunguña y Zika Región de las Américas. Fecha de consulta 20 de agosto 2023.

sin que se detectase transmisión en este lugar. Le siguieron nuevos casos en Francia, donde se detectaron 2 autóctonos. A finales del 2010 se reportan casos autóctonos en La Rioja, España, y ya en el 2011 se desató una epidemia de 11 000 casos en la República del Congo. Desde diciembre del 2013 se revelan casos en las Américas, particularmente en el área del Caribe. El primero registrado fue en la Isla de San Martín, que es una de las islas francesas de ultramar. Actualmente hay actividad epidémica en la India, el sudeste asiático, África y países del Mediterráneo, islas caribeñas y territorio sudamericano, específicamente en las Guyanas (Staples et al 2009)

El número de casos reportados con transmisión autóctona en países caribeños latinos, hasta el 11 de julio, era de 345 296 casos sospechosos y 4 518 confirmados. La República Dominicana ha reportado 193 395 casos sospechosos; Guadalupe, 52 000 y Haití, 51 830, que son los más afectados y los más cercanos a nuestro territorio. Ya hay afectación en América Central. El Salvador reporta 1 608 sospechosos y 8 confirmados. En el Caribe no latino el número de casos es mucho menor, 3 676 sospechosos, 511 casos confirmados, por lo que hay un total de 350 580 casos sospechosos y 5 037 confirmados en todo el Caribe y América Central. Resulta importante señalar la afectación con elevadas tasas de transmisión local de Puerto Rico, República Dominicana y Haití por su cercanía a Cuba, donde hasta el momento se han reportado casos importados sin haberse detectado casos de transmisión. En relación con los casos importados se reportan ya en países caribeños sin transmisión local, entre los cuales señalamos por su importancia los 11 casos de Cuba. Ya hay reportes de estos casos en toda la región, incluyendo a la América del Norte, la Central y la del Sur (PAHO/WHO 2014)

En Cuba el primer caso confirmado de transmisión local de este virus ocurrió en la SE-11 del 2016. La Oficina Cubana para el Registro Sanitario Internacional (RSI) informó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de 21 casos de esta enfermedad importados en ese mismo año (PAHO 2016), para el año 2017, este virus se propagó a varios municipios del país (PAHO 2017).

2.2 Control del vector

2.2.1 Programas de control vectorial

Los trabajos de Gorgas (Leonard 1992), en Cuba y Panamá, y los de Cruz (Franco 1976) en Brasil, sentaron las bases para los futuros programas de control del vector. La fiebre amarilla, su control, y lógicamente el de *Ae. aegypti*, constituyeron el tema de la Primera Convención Sanitaria Internacional de las Repúblicas Americanas realizada en Washington DC en 1902. No es hasta 1947, que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) efectuó el lanzamiento formal de la Campaña Continental de Erradicación de *Aedes aegypti* (Salud 1992). En 1958, Uruguay alcanzó el objetivo de erradicación (MSP 2011). El avance de algunos logros continentales llevó al Consejo Directivo de la OPS en 1961, a fijar la meta de completa erradicación de *Ae. aegypti*, en el año 1966. La situación continental, durante las sucesivas décadas en lo social, económico y sanitario, junto a la pérdida de continuidad y prioridad a los programas nacionales de lucha antivectorial, motivaron que no se alcanzara la meta propuesta.

El fracaso de programas de erradicación basado en programas verticales provocó que en 1995, la Organización Mundial de la Salud desarrollara la Estrategia Mundial para la Prevención y Control del Dengue y del Dengue Hemorrágico con cinco componentes: control integrado selectivo del vector con la participación comunitaria e intersectorial, vigilancia activa basada en un sistema robusto de información de salud, preparación

para emergencias, desarrollo de capacidades y capacitación, e investigación en control vectorial (WHO 1999)

En Cuba la campaña anti-aegypti se inició el 5 de noviembre de 1953 cumplimentando un acuerdo entre el gobierno cubano y la OPS/OMS. Al efectuar la primera evaluación continental en el año 1958 se señaló que Cuba era el reducto más fuerte en *Aedes aegypti* de las Américas, con el 100 % de sus municipios positivos al vector. En 1959 el Gobierno Revolucionario firma un nuevo convenio OPS/OMS, quedando este programa circunscrito a las provincias occidentales (Pinar del Río, La Habana y Matanzas). En el 1963 se prorroga el programa y se extiende hasta la antigua provincia de Las Villas. El 12 de septiembre de 1969 se firmó el último convenio OPS/OMS que se extendió hasta el 31 de diciembre de 1973, donde se acuerda incorporar los servicios de la Campaña a los Servicios Generales de Salud y extender el trabajo a todo el país.

En 1981 con la epidemia de dengue hemorrágico se implementó el programa de Erradicación de *Aedes aegypti*, posteriormente Programa de Control de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Este programa centra sus acciones tomando como marco de referencia la estrategia de gestión integrada, que tiene como componentes básicos la atención al paciente, la comunicación social, la entomología, el laboratorio y la vigilancia epidemiológica. Considera además los macrofactores del medioambiente que influyen directa o indirectamente en el comportamiento entomo -epidemiológico y hace posible la coordinación de acciones intersectoriales y el fomento del cambio conductual tanto individual como colectivo, en lo relacionado con un mejor ordenamiento ambiental en función de la prevención, favoreciendo el fortalecimiento del control vectorial de forma general (DNVLA 2012).

2.2.2 Lucha anti vectorial

La vigilancia y Lucha Antivectorial se inició en el país como actividad organizada después del triunfo de la revolución, tanto en forma de programas verticales (Servicio nacional de erradicación del paludismo y campaña de Erradicación del *Aedes aegypti* como parte integrante de los programas de Higiene Urbana y Rural que desarrollaban

los Policlínicos Integrales, que posteriormente pasaron a las unidades de Higiene y Epidemiología, y actualmente se encuentran ubicadas en las áreas de salud.

El programa antivectorial en Cuba tiene previsto el manejo y utilización de diferentes estrategias de control. El control físico es uno de ellos y dentro de sus acciones previstas se encuentran; la canalización, zanjeo y chapeo de cursos de aguas superficiales, además de la desecación y drenaje de terrenos anegados (DNVLA 2012), la destrucción de depósitos con la piqueta, el flameo de los depósitos que contengan agua y el cepillado de los depósitos.

El control biológico se considera como la alternativa más importante para sustituir el uso de insecticidas, con el propósito de restaurar y mantener el equilibrio biológico que el hombre ha alterado mediante el uso indiscriminado de agentes químicos. No representan un peligro para las personas por ser especie específica (Rawal 2019) y su utilización reduce notablemente la aparición de poblaciones de mosquitos resistentes (Gómez-Vargas et al 2018). En nuestro país se realizaron con anterioridad estudios para la utilización de *Macrocyclus albidus* (Copepoda: Cyclopidae) (Suárez et al 2005), *Gambusia punctata*, *Gambusia puncticulata* y *Poecilia reticulata* (Cyprinodontiformes: Poeciliidae) (Fimia et al 2009), *Bacillus thuringiensis* (Bacillales: Bacillaceae) (González et al 2013, 2019 a,b) *Strelkovimermis spiculatus* (Nematoda: Mermithidae)(García et al 2014) y más recientemente la técnica del insecto estéril (Gato et al 2021), sin embargo, estos métodos de control son afectados por factores ambientales tales como: salinidad, temperatura, PH, depredadores, lo que implica que en ocasiones no se alcanza el resultado esperado (DNVLA 2012)

La comunicación social es otras de las herramientas para el control de vectores, constituye la base de las relaciones entre los decisores y la población. La comunicación en la salud es un proceso dinámico que necesita constantemente de retroalimentación para el alcance de los objetivos de trabajo. La comunidad debe involucrarse desde la identificación de los problemas, la explicación, la priorización y la búsqueda de alternativas de solución (Pérez et al 2016, Castro et al 2019, Hernández et al 2019) pero todavía se enfrenta a dificultades como la fluctuación del personal entrenado, la

movilización de recursos para la comunicación y la identificación de indicadores adecuados de evaluación

2.3. Control Químico. Generalidades

El método más empleado para el control de *Ae. aegypti* es la aplicación de insecticidas en la fase adulta, tanto en tratamientos intra como en extra domiciliarios lo cual debe conllevar a una reducción rápida de las poblaciones. Desafortunadamente, dicha reducción suele ser transitoria si no se aplica un tratamiento focal a los criaderos utilizando larvicidas, eliminando todo recipiente que la especie utilice para su oviposición y no sea abatizable (Bisset et al 2011, DNVLA 2012), además del empoderamiento de la comunidad (Pérez et al 2016, Castro et al 2019). No obstante en etapas epidémicas la aplicación de insecticidas es, por así decirlo, la medida más utilizada para disminuir drásticamente el número de mosquitos adultos y por consiguiente la incidencia de las enfermedades (Montada et al 2012, Montada et al 2013, Bisset et al 2016, Rodríguez et al 2016).

2.3.1. Insecticidas.

El origen etimológico de la palabra insecticida deriva del latín y significa literalmente matar insectos. Un insecticida es una sustancia tóxica capaz de eliminar insectos en su mayoría peligrosos al ser humano bloqueando algunos procesos metabólicos.

Tipos de insecticidas

Grupo de los Organoclorados: Se caracterizan por presentar átomos de carbono, hidrógeno, cloro y ocasionalmente oxígeno, son sustancias apolares y lipofílicas. Altamente estables, característica que los hace valioso por su acción residual contra insectos y a la vez peligrosos debido a su alto grado de lipofilidad. Dentro de este grupo de insecticidas se encuentran compuestos tan importantes como el DDT, clordano y dieldrín. Poseen baja toxicidad para mamíferos, sin embargo, sus residuos son de gran persistencia en el ambiente; además, se acumulan en los tejidos grasos de muchos organismos a través del proceso de biomagnificación en la cadena trófica (Ponce et al 2006).

Grupo de los Organofosforados Este grupo pertenecen al tipo de ésteres sencillos del ácido fosfórico. Presentan dos características básicas, son más tóxicos para vertebrados que los compuestos organoclorados y no son persistentes en el medio ambiente, principal causa que motivó la sustitución en el uso de los organoclorados por los organofosforados. Malation, diazinon, paration son algunos ejemplos de este grupo.

Grupo de los carbamatos: Este grupo presentan una toxicidad y persistencia intermedia entre los organoclorados (OC) y organofosforados (OF). Uno de los carbamatos más utilizado, es el carbaril y el propoxur (Ponce et al 2006).

Los insecticidas evolucionaron a través del tiempo. La mayoría actúan sobre el sistema nervioso central de los insectos, utilizando una o más vías para llegar a él: penetrando por la cutícula (por contacto), siendo ingerido y después absorbido por el intestino (por ingestión), o a través de los espiráculos del sistema respiratorio (fumigantes) (IRAC 2019)). Los insecticidas organofosforados y carbamatos actúan como análogos de la acetilcolina (ACh). El modo primario de acción es inhibiendo la acetilcolinesterasa (Ache) en las uniones sinápticas por fosforilación o carbamilación, cerca o en su centro activo (Reiner 1971, IRAC 2019).

Grupo de los piretroides Por último surgió este grupo, que tuvo su origen en las flores del crisantemo *Chrysanthemum cinerariifolium* (Shallan et al 2005), son biodegradables, no acumulativos, extremadamente tóxicos para los animales acuáticos y en menor cuantía a las aves y mamíferos, en los que rara vez se observan intoxicaciones agudas. Estas propiedades, unidas a su gran efectividad con pequeñas dosis, lo convierten en los insecticidas más recomendados actualmente para el control del *Ae. aegypti* en zonas urbanas; siendo la única desventaja su elevado costo (Montada et al 2010).

2.3.2 Tipos de formulados

Los plaguicidas rara vez se utilizan en forma pura o de grado técnico. Por lo general, el ingrediente activo (insecticida grado técnico) se mezcla con varios ingredientes "inertes" y cumplen una variedad de funciones para crear una formulación. La función principal es facilitar la pulverización, la seguridad, la eficacia la estabilidad o facilitar la

manipulación del producto. El tipo de formulación de plaguicida y en algunos casos, la elección del producto del mismo tipo de formulación, pueden afectar notablemente los resultados obtenidos en el uso práctico (WHO 2007).

Concentrado emulsionable: es una solución de ingrediente activo y tensoactivos en un solvente inmiscible en agua, formando una emulsión estable después de diluir con agua, gasoil o queroseno. Los concentrados emulsionables son fáciles de mezclar con agua para formar una emulsión, instantáneamente, que luego solo requiere un poco de agitación para mantener una formulación adecuada para la aplicación (WHO 2007).

Estas emulsiones dejan pocos depósitos visibles en la superficie tratada; sin embargo, los concentrados emulsionables diluidos pueden tener un olor fuerte y son absorbidos por superficies porosas. Los disolventes y emulsionantes orgánicos pueden facilitar la absorción del ingrediente activo a través de la piel, aumentando así el riesgo de los operadores.

Emulsión aceite en agua: esta formulación consiste en un ingrediente activo disuelto en un solvente inmiscible en agua que, en presencia de surfactantes, se dispersa como gotas finas de una fase oleosa en agua. Una emulsión de aceite en agua es similar a un concentrado emulsionable diluido, pero generalmente es estable durante más tiempo y contiene concentraciones más bajas de solvente y tensoactivos (WHO 2007).

Gránulos: una formulación sólida con un rango definido de tamaño de granos, lista para usar. Los gránulos se preparan impregnando, extruyendo o recubriendo partículas de vehículo inertes gruesas, por lo general, 10 a 100 g del ingrediente activo por kilogramo (1 a 10%). Cuando se usa para controlar las larvas de mosquitos, se obtiene un mejor resultado que con las formulaciones líquidas, y se puede mejorar la persistencia del ingrediente activo. En muchos casos, los gránulos se pueden distribuir a mano utilizando medios de protección adecuados (WHO 2007).

Concentrado en suspensión (concentrado fluido): es una suspensión de ingrediente activo destinada a diluirse con agua antes de su uso. Estas formulaciones son similares a los polvos humectables o gránulos dispersables en agua donde el ingrediente activo se encuentra dispuesto en forma de partículas cristalinas muy pequeñas. El ingrediente activo no penetra en la piel tan fácilmente como lo haría en un concentrado

emulsionable comparable y dejan residuos menos visibles que los polvos humectables, ya que las partículas son diminutas (WHO 2007).

2.3.3. Tipos de tratamiento

2.3.3.1 Tratamientos espaciales

La aplicación de insecticidas para el control de la adulticia de forma general se basa en el principio de la producción de un gran número de pequeñas gotas del producto a distribuir en un gran volumen de aire en un periodo determinado de tiempo. Estas gotas aplican una dosis letal de insecticida a los insectos cuando impactan. Los métodos tradicionales incluyen la niebla térmica (en la que se produce una nube densa de gotas de insecticida, que brinda una apariencia de nube espesa) y el volumen ultra bajo (Ultra Low Volume, ULV), en el que las gotas se producen mediante una máquina mecánica generadora de aerosol frío (WHO 2007)(Fig 4).

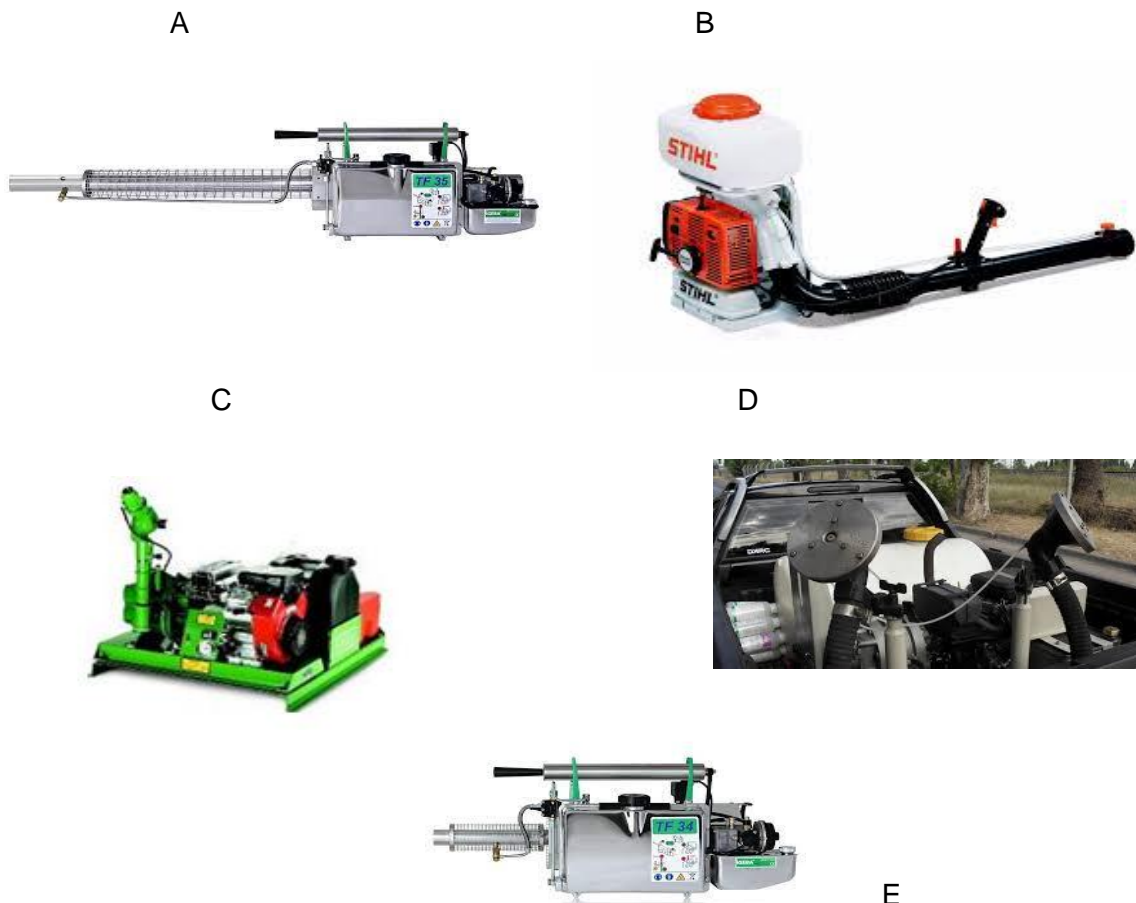


Figura 4 Equipamiento para la aplicación de tratamientos espaciales A: Termonebulizador TF 35 Marca IGEBA B: Motochochila Marca STHILL C: Nebulizador de aerosol sol en frio vehicular ULV Marca Leco 1800 D: JETCO Nebulizador ULV E) Termonebulizador TF 34 Marca IGEBA utilizado en el estudio

Dado que pueden tratarse grandes áreas, este método reduce rápidamente la población de insectos voladores en un área específica. Debido a que no existe actividad residual después de la aplicación, debe repetirse a intervalos de 5-7 días. Este método es particularmente eficaz en situaciones de epidemia, donde se requiere de una rápida reducción del número de mosquitos (WHO 2007).

Para que la aplicación sea eficaz depende de:

1. Los insectos: estos deben volar, a través de la nube de fumigación, aunque en ocasiones reciben el impacto mientras descansan en superficies expuestas. La eficacia del contacto entre las gotas de la fumigación y los insectos, por lo tanto, es fundamental. Esto solo se logra asegurándose que las gotas de la fumigación permanecen suspendidas en el aire durante el periodo de tiempo óptimo conteniendo la dosis correcta de insecticida. Las gotas deben oscilar en un diámetro mediano volumétrico (DMV) de 10 y 25 micras.
2. Si las gotas son demasiado grandes, caen al suelo demasiado rápido limitando el área efectiva de aplicación. Si una de estas grandes gotas impacta en un insecto individual, también se produce un uso excesivo, ya que se administrará una dosis muy alta por individuo.
3. Si las gotas son demasiado pequeñas, pueden no depositarse en el insecto (no tener impacto) debido a la aerodinámica.

2.3.3.2. Antecedentes de aplicación de tratamientos espaciales de insecticidas en Cuba

El uso de plaguicidas en el Programa de Control se justifica debido a la eficacia de las formulaciones comerciales (Bisset et al 2011; Montada et al 2012) y la disminución de las poblaciones de mosquitos posterior a la aplicación de insecticidas y por tanto la incidencia de las enfermedades. Los antecedentes muestran la evaluación de insecticidas como: Terfos 48 EC (clorpirifos) y Galgotrin 25 EC (cipermetrina), Icon 2,5 EC para el trazado de las estrategias costo-eficaz con poblaciones de Ciudad Habana y poblaciones de Santiago de Cuba, permitiendo comparar tipos de tratamientos, formulaciones y el uso de aditivos (Montada et al 2006; 2008). Los resultados mostraron en todos los casos que los tratamientos térmicos son más eficaces que los de nebulización en frío (Montada et al 2006). Las mortalidades obtenidas entre Terfos 48 EC, Lambdacialotrina 2,5 EC, Icon 2,5 EC y Galgotrin 25 EC mostraron una diferencia altamente significativa entre ellos a favor de los tratamientos de termonebulización, por lo que se demostró la eficacia y la eficiencia de este tipo de tratamiento, siendo Galgotrin 25 EC, más eficiente sin DDVP (Montada et al 2008).

2.3.4. Cipermetrina

La cipermetrina es un insecticida no sistémico y no volátil que actúa por contacto e ingestión (De Liñan, C., 2015). Ofrece un control efectivo de insectos, sin actividad sobre ácaros y baja toxicidad para los mamíferos. Tiene muy buena efectividad en lepidópteros, coleópteros y hemípteros. La cipermetrina también es utilizada para controlar las moscas y demás insectos en los habitáculos de los animales domésticos y plagas que afectan la salud pública (mosquitos y cucarachas). Fue desarrollado por el grupo de Michael Elliott (Rothamsted Research) (Pickett, 2016) y es un piretroide tipo II.

2.3.4.1. Modo de acción de la cipermetrina

La cipermetrina es un insecticida piretroide de amplio espectro. Se sintetizó en 1974 y fue comercializada por primera vez en 1977 como un piretroide sintético altamente activo. Se considera un insecticida eficaz contra una amplia gama de plagas en agricultura, salud pública y ganadería. En agricultura, su uso principal es contra plagas de follaje y ciertas plagas en suelos superficiales, como los gusanos, pero debido a su

rápida descomposición, no se recomienda su uso contra plagas por debajo de la superficie del suelo (Cypermethrin ,1989).

La cipermetrina actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje ubicados en los axones de las neuronas. Esto deriva en una sobreexcitación del sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP). Existe una acción directa tóxica, y una indirecta del tipo repelencia. Los insectos absorben la cipermetrina en la superficie del cuerpo, por lo que se propaga por todo el cuerpo del insecto. Este piretroide causa que los canales de sodio de las células nerviosas ya no se cierren. Los iones Na⁺ fluyen libremente en el interior de la célula y se producen impulsos nerviosos incontrolables.

Esto conduce primero a estados de excitación con convulsiones, luego a problemas de coordinación y finalmente a una parálisis. El insecto queda inmóvil en pocos minutos, llamado "efecto de derribo". El efecto repelente se basa en una irritación de los elementos táctiles en las extremidades ("efecto de retracción del pie") de los artrópodos.

Sobre el insecto se origina una excitación primaria del sistema nervioso periférico (SNP), que hace que el insecto agite sus miembros y alas, alejándose del lugar de tratamiento (*flushing-out*). Luego se absorbe a través del exoesqueleto quitinoso de los artrópodos, por lo cual se estimula el sistema nervioso central. Una vez ingresado el insecticida al cuerpo del insecto, provoca una parálisis del SNC (período de residencia) y el insecto queda paralítico. Al no poder alimentarse durante más de 120 horas, muere por inanición. La muerte del insecto sólo ocurre después de algún tiempo. Las garrapatas mueren en dos días. El efecto de la cipermetrina dura de 2 semanas a 5 meses.

Si la dosis es insuficiente, muchos de los insectos afectados pueden degradar enzimáticamente la cipermetrina (desintoxicación de esterasas y oxidasas de función mixta). La degradación enzimática puede prevenirse mediante la adición de sinergistas como el butóxido de piperonilo (PBO).

Toxicidad

Es considerado fitotóxico para el colinabo, hinojo, nabo y rábano, por lo que no debe utilizarse en estos cultivos (Schaaf 2013). Puede producir una leve irritación en la dermis y moderada irritación en los ojos. La cipermetrina es un irritante ocular y sensibilizante de la dermis. Puede ser mutágeno, teratógeno o carcinógeno y no se acumula en tejidos grasos. Los trabajadores expuestos sin protección facial a piretroides sintéticos, incluida la cipermetrina, suelen reportar una sensación transitoria de ardor u "hormigueo" en la cara, que se produce generalmente unos 30 minutos después de la exposición al piretroide (Cypermethrin ,1989).

La cipermetrina, como todo piretroide, no es mortal para el ser humano, pero puede llegar a producir efectos crónicos tales como vómitos, mareos permanentes, vértigo o migraña.

En caso de ingestión no se debe inducir al vómito, sino que se debe enjuagar la boca con abundante agua limpia, y luego concurrir al médico de emergencia. Tampoco se deber dar de beber leche ni sustancia grasa alguna.

En términos de toxicidad humana, la ingesta diaria admisible (IDA) es del orden de: $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$. En términos de ecotoxicología, se observan dosis letales 50 (DL50) cuyo orden de magnitud se muestra a continuación:

- CL50 para peces : $5\times 10^{-4} \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,
- CL50 para Daphnias : $3\times 10^{-4} \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,
- CL50 para algas : $> 0,1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

Es altamente tóxico para las abejas y extremadamente tóxico para los peces (Schaaf 2013)

2.3.5 Butoxido de Piperonilo

El butóxido de piperonilo (PBO; *Piperonyl butoxide*) es un conocido sinergista de los insecticidas y ha sido ampliamente utilizado en insecticidas de uso agrícola, veterinario y doméstico (Tozzi, 1998) e incluso existen referencias de otros usos como sinergista

de ciertos grupos de herbicidas (Glynne 1998). Sin embargo, la principal aplicación de este compuesto es su mezcla con insecticidas piretroides donde expresa su mayor potencial hasta el momento (Guerrero et al, 2003). No obstante, a pesar de su prolongada historia de uso y de su extensa aplicación en el control de plagas, lo que se conoce respecto a otras posibles aplicaciones prácticas del PBO es, comparativamente, muy poco. El PBO se descompone rápidamente cuando es expuesto a la luz ultravioleta y a la radiación solar, pero sus productos de descomposición son disipados hasta niveles en los que no producen impacto al ambiente (Arnold, 1998). No obstante, en ausencia de estas condiciones (lo cual habitualmente no ocurre en la naturaleza), el PBO es capaz de persistir en el tiempo por lo que puede descomponerse en ambientes naturales y reducir su impacto ambiental (Arnold, 1998).

El PBO no posee una acción insecticida *per se*, sino que produce un efecto que reduce la capacidad de respuesta del insecto ante la acción del insecticida (Stewart,1998). Inhibe los sistemas de detoxificación del insecticida; de forma que, el insecto pierde su capacidad de reaccionar ante el compuesto tóxico, aumentando su susceptibilidad a este, incluso a concentraciones menores a las utilizadas convencionalmente (Stewart, 1998; Farnham, 1998).

El butóxido de piperonilo es un potente inhibidor del Citocromo P450. Esta familia de enzimas son las principales que actúan en los mecanismos de desintoxicación de muchos plaguicidas. Inhibiendo los mecanismos de desintoxicación permite que las concentraciones del insecticida dentro del organismo sean mayores ya que impide su metabolización haciendo que permanezca más tiempo dentro del cuerpo del insecto u organismo a eliminar. El butóxido de piperonilo es moderadamente estable, y es un derivado semisintético del safrol.

Se debate si la sustancia es oncogénica, mutagénica, o teratogénica en humanos. Su toxicidad oral y dermal en mamíferos es baja. En las aves como los canarios y aves de adorno en general (periquitos, jilgueros, palomas, etc.) se utiliza con otros compuestos

para el tratamiento y prevención de infestaciones por parásitos externos (Moore, et al 2009)

2.3.6. Formulados utilizando la molécula de Cipermetrina como ingrediente activo

La molécula de cipermetrina es la que más ha sido utilizada en diferentes tipos de formulados, con diversos usos desde que se comenzó a comercializar en 1977.

En Cuba, al igual que en el resto del mundo, es el ingrediente activo utilizado en diferentes formulados registrados. Para su uso en higiene ambiental se han registrado en nuestro país 20 formulados, 11 para uso veterinario y la misma cantidad para la agricultura. El concentrado emulsionable (CE) es el tipo de presentación con mayor cantidad de registros (19), emulsiones acuosas (4), polvos humectables (2), aerosoles (4) polvos para espolvorear (3), muchos de los cuales son para múltiples usos.

Formulados Cytrol 0, 4 LPU y Cytrol 10,8 ULV

CYTROL 0.4 LPU (Listo para su uso) contiene: 0.4 % P/V de Cipermetrina Técnica y 0,2 % P/V de Butoxido de Piperonilo para tratamiento espacial manual aplicar a razón de 2L/ha. La nueva formulación identificada comercialmente como Termonebulizable, incorpora al queroseno o diesel lo que lo hace un producto "LISTO PARA USAR" y evita el trasiego del combustible y su preparación previa para su aplicación con termonebulizadores. En nuestro caso será utilizado en tratamiento intradomicilio.

CYTROL 10.8 ULV contiene: 10.8 % P/V de Cipermetrina Técnica y 4,5 % P/V de Butoxido de Piperonilo. Se utiliza con diesel a razón de 1mL /40mL ó 25mL/L y aplicar a razón de 2L/ha. Según información del fabricante es una formulación la cual es preparada tradicionalmente a razón de 25 mL /L de agua o keroseno

Ambas formulaciones tienen añadido el butoxido de piperonilo, el cual incrementa la eficacia de otros insecticidas e inhibe las funciones de las oxidasas que detoxifican naturalmente los insecticidas. Este producto cumple las especificaciones de

formulación de la Agencia de protección Ambiental de EEUU (EPA) y de la Comunidad Económica Europea (CEE)

3.MATERIALES Y METODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

El estudio contó con un diseño cuasi experimental con características longitudinales, las cuales transitaron diferentes etapas:

Una Fase pre-tratamiento año Diciembre 2022 para la realización de pruebas de susceptibilidad a nivel de laboratorio utilizando botellas impregnadas siguiendo el protocolo del (CDC 2010), modificado por la utilización de botellas de vidrio de 250 ml de capacidad con tapa esmerilada (Rodríguez et al 2017).

Una Fase de Tratamiento Febrero 2023 en la que se realizó el tratamiento a las manzanas seleccionadas con los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV.

Una Fase Post-tratamiento desde Febrero a Junio 2023 realización de bioensayos, recogida y análisis de datos

Descripción del área de estudio.

La provincia Matanzas está ubicada en la parte Norte de la Región Occidental limita al Norte con la provincia Mayabeque al Este con la provincia de Villa Clara. Dentro de sus municipios se encuentra Cárdenas cabecera provincial. El municipio se encuentra ubicado en los 23° 02' latitud Norte y los 81° 15' longitud Oeste, limita al norte con el Estrecho de La Florida, al este con el Municipio Martí, al Sur con los municipios de Jovellanos y Limonar y al Oeste con el municipio Matanzas (Fig.5). El municipio Cárdenas se encuentra dividido en 5 áreas de salud: Ramón Martínez, José Antonio Echeverría, Héroes del Moncada, Antonio Piti Fajardo, Humberto Álvarez.

Cárdenas es uno de los 13 municipios de la provincia de Matanzas. La cabecera del municipio, ocupa 320 km² de los 577,88 del municipio, con una población de 136722. El municipio limita al norte con el estrecho de la Florida, al este con el municipio de Martí, al sur con los municipios de Jovellanos y Limonar y al oeste con el municipio de Matanzas.

El área de salud Ramón Martínez se encuentra en la calle Conchita entre Primera Ave y calle Libertad , limita al norte y oeste con el mar Caribe , al sur con Cárdenas , al este con la cayería Sabana Camagüey tiene una extensión territorial de 31,5 Km², con 421 manzanas (ha) y una población de 31652 habitantes. El área de salud Ramón Martínez consta de tres Consejos Populares: Varadero-Península, Santa Marta y Boca de Camarioca los cuales durante el año 2021-2022 presentaron altos índices casa y Breteau. El Consejo seleccionado para realizar la evaluación fue Varadero- Península por cuanto este consejo popular posee el renglón turístico más importante del país en cuanto a hoteles e instalaciones turísticas que aporta más del 60 % de los ingresos en divisa que recibe Cuba, en el cual se seleccionaron cuatro manzanas para realizar el tratamiento y cuatro manzanas control, previa coordinación con la Dirección Nacional de Vigilancia y Lucha Antivectorial y la Dirección Provincial de Matanzas y Municipal de Higiene y Epidemiología de Cárdenas y el Centro de Control de Mosquitos con sede en Varadero .

Tamaño y Selección del Muestra

Previo a la selección de las manzanas a tratar se realizó una encuesta utilizando ovitrampas se escogieron de formas aleatoria 20 manzanas dentro de las de mayor IC y IB como método comprobatorio de su nivel de infestación. Se utilizó el método de (Hayes and Bennett 1999) para la estimación del tamaño de la muestra en estudio. De este universo se seleccionaron, de forma aleatoria 4 manzanas con mayores índices Casa y Breteau en los últimos meses del año 2022 (algunas de ellas de forma repetitiva).Se seleccionaron 4 manzanas para tratamientos:1 manzana para Cytrol 0.4LPU y 3 manzanas para Cytrol 10.8 ULV, a las tres dosis . Así como también se incorporaron 4 manzanas como control, una para cada manzana tratada.(Fig 6)

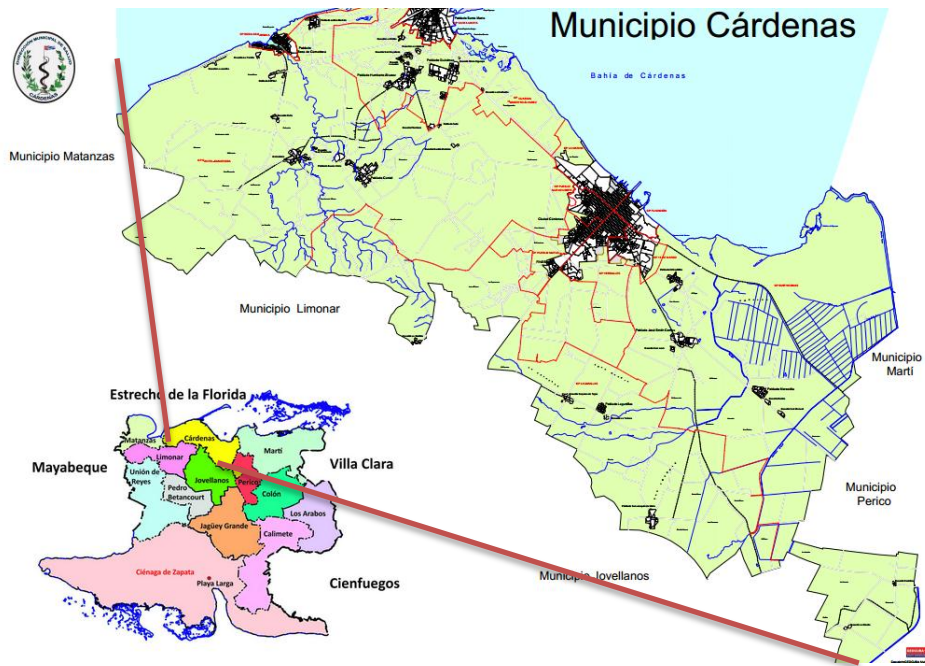


Figura 5 Ubicación geográfica de municipio Cárdenas en la provincia Matanzas, Cuba. Tomado de dirección municipal de salud de Cárdenas

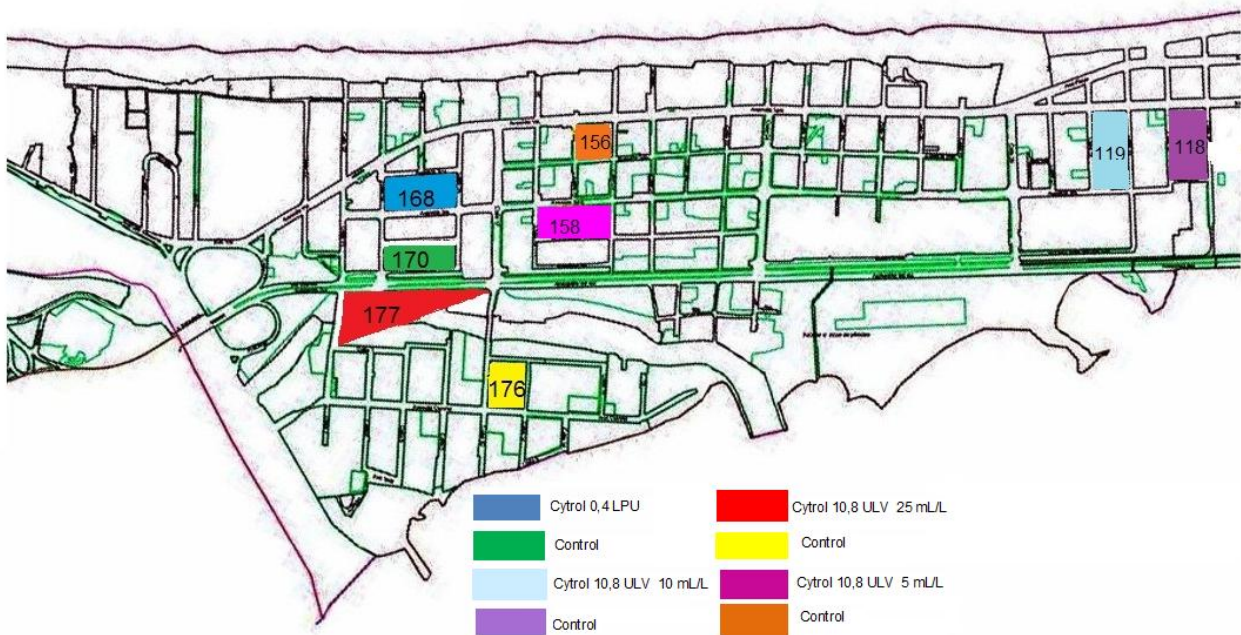


Figura 6. Ubicación geográfica de las manzanas seleccionadas para la intervención dentro del consejo Varadero –Península

Material biológico para el estudio de laboratorio:

Cepa Rockefeller: cepa susceptible a insecticidas de referencia, suministrada por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), San Juan, Puerto Rico, 1996.

Población Varadero- Península la cual fue colectada en el año 2022, en estado de huevo mediante ovitrampas.

Cría y mantenimiento de las poblaciones de mosquitos en el insectario

La población de Varadero Península, Cárdenas utilizada se crió en el insectario del Departamento de Control de Vectores del IPK siguiendo la metodología descrita en el Manual de Indicaciones Técnicas del Insectario (Pérez et al 2004). La temperatura de los locales durante el período de estudio se mantuvo en $26\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ y la humedad relativa de $75\% \pm 2$ y un fotoperíodo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad.

Los mosquitos adultos se mantuvieron en jaulas cúbicas de 60 cm, forradas de tela doble para impedir el escape de individuos a través de los orificios. La alimentación en el estado adulto para los machos consistió en; azúcar en granos. Para las hembras se colocaron ratones BalB/c de 6 a 10 semanas de edad con un peso entre 18 y 22 gramos procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), Cuba. Los ratones se ubicaron en cepos individuales durante dos horas, dos veces a la semana dentro de las jaulas. Para la recogida de huevos, en cada jaula se colocó un recipiente con agua con una tira de papel en su borde interior que garantizó la posterior recolección de los huevos. Las tiras con huevos se acondiciono en bandejas sobre una superficie húmeda durante 24 horas, para garantizar el correcto desarrollo de la embriogénesis. Al retirarse de las bandejas, las tiras de huevos se dejaron secar y se almacenaron durante cortos períodos de tiempo (no menos de 3 meses) para su posterior utilización.

Para garantizar la eclosión de los huevos, las tiras conteniendo los mismos, se dispusieron en cubetas plásticas (35 x 25 x 15 cm) con un volumen de 2 L de agua declorinada a 26°C . Las larvas emergidas se alimentaron con harina de pescado 1g/L,

que contiene mayoritariamente aminoácidos esenciales y bajas cantidades de iones calcio, fosfato, carbohidratos y lípidos, producida por CENPALAB.

Reactivos

Los reactivos utilizados para la preparación de las soluciones de insecticidas a utilizar en los bioensayos de susceptibilidad de forma general fueron; acetona EMSURE® y Etanol absoluto EMPROVE®

3.1 Estudio de Susceptibilidad y/o Resistencia a cipermetrina en condiciones de laboratorio mediante la metodología de las botellas impregnadas.

Para la determinación de la susceptibilidad ante el ingrediente activo cipermetrina requisito fundamental para definir la aplicación del tratamiento, se utilizaron individuos de la población Varadero –Península y la cepa Rockefeller.

Los bioensayos utilizando botellas impregnadas se realizaron siguiendo el protocolo del (CDC 2010), modificado por la utilización de botellas de vidrio de 250 ml de capacidad con tapa esmerilada (Rodríguez et al 2017). Las botellas fueron impregnadas con 1 mL de cipermetrina a 13,5 µg/mL dosis recomendada por (Rodríguez et al 2017). Las soluciones fueron aplicadas en el interior de cada botella y se rotó hasta la total evaporación del disolvente, acetona. El control se impregnó con un 1ml de acetona. Las botellas se cubrieron con papel de aluminio culminada la impregnación y se les colocó la tapa correspondiente transcurridas 24 horas. Se utilizó un control y cuatro réplicas por concentración a evaluar.

Para los bioensayos se colocaron 15 hembras de uno a tres días de edad en cada botella, comenzando por el control. Durante 1 hora los individuos se observaron y confirmó el número de derribados cada 5 minutos. Transcurrido 60 minutos, se consideraron muertos aquellos mosquitos que no pudieron volar cuando se movía la botella con suavidad o los que se mantuvieron inmóviles en el fondo de la botella.

Mosquitos susceptibles: si la mortalidad se encuentra entre 98 a 100 %.

Verificación de la resistencia: si la mortalidad se encuentra entre 90 a 97 %.

Mosquito resistente: si la mortalidad es inferior a 90 %.

3.2 Evaluación de la efectividad de los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV mediante la metodología de los bioensayos para fumigantes persistentes.

Los bioensayos para determinar la efectividad de los tratamientos de nebulización térmicos intradomiciliarios, se realizaron de acuerdo a la metodología de la OMS (WHO 1970).

Los mosquitos utilizados fueron hembras de 3 a 6 días de emergidas sin alimentar con sangre, los cuales fueron extraídos con un capturador y colocados en jaulas de 13 x 8x 8cm. En el interior de cada vivienda a tratar con cada una de las 4 dosis de los insecticidas se colocaron 5 jaulas, con 20 mosquitos cada una en diferentes lugares de la casa. Se procedió a aplicar el producto con un equipo de termonebulización en caliente (TF34). Las viviendas o locales de exposición permanecieron cerrados durante los 45 minutos posteriores a la aplicación para evitar el escape de insecticida y de esta forma lograr el efecto deseado.

Posteriormente se extrajeron las jaulas de las viviendas y se anotó el derribo (KN =knockdown) correspondientes a cada una. Luego los mosquitos fueron trasladados a vasos limpios, los cuales se cubrieron con doble tela de malla colocada en su parte superior y atada con una banda elástica. En el laboratorio, los ejemplares permanecieron 24 horas a partir del comienzo de la fumigación en el terreno hasta leer la mortalidad. Los bioensayos con cada formulado y dosis se realizaron dos veces.

3.3 Aplicación de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV en tratamiento de termonebulización intradomiciliar

El Cytrol 0,4 LPU (listo para su uso) como su nombre indica se aplicó en una sola manzana. El producto se añadió directamente al termonebulizador, a razón de un gasto por vivienda de 100 mL. En el caso del Cytrol 10,8 ULV la mezcla a utilizar se preparó a las dosis de 5 mL, 10 mL y 25mL, del formulado con la cantidad de diesel a utilizar en cada caso hasta completar un litro de mezcla (995 mL, 990mL, 975 mL respectivamente) aplicándose 100mL de la mezcla por vivienda. Se utilizó una

manzana para cada dosis. A las manzanas control no se le realizó ningún tipo de tratamiento. La aplicación del rociamiento espacial se realizó de acuerdo a lo establecido en las Guías para la evaluación de la eficacia del rociado espacial de insecticidas para el control del vector del dengue *Aedes aegypti* de la OMS (WHO, 2001). El operador aplicó los formulados con un equipo de termonebulización en caliente (TF34). El insecticida dispersado en forma de niebla se esparció en todas las habitaciones y posteriormente se esperó 45 minutos con la vivienda cerrada antes de proceder a su apertura y ventilación. La aplicación de este formulado de forma intradomiciliar se realizó de acuerdo a lo establecido por el Programa Nacional de Control de vectores con 3 réplicas del procedimiento en las viviendas seleccionadas en el plazo de 1 semana.

3.4 Evaluación de la eficacia de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento de termonebulización intradomicilio.

Posterior a la aplicación triplicada por vivienda en las 4 manzanas, se colocó en cada una de las viviendas, una ovitrampa interior y otra exterior, así como una trampa BG Sentinel, de igual forma se realizó con los controles las cuales se revisaron semanalmente durante 5 meses. De forma simultánea también se realizó la inspección de las viviendas y de los depósitos para determinar los Índices Breteau e Índice de Casa.

Análisis estadístico

Se realizó un ensayo de nivel 3 no aleatorizado con área de control (diseño antes y después) (WHO, 2017). Se seleccionó un área de intervención (manzana) y un área de control por cada experimento. Se evaluaron 3 dosis de Cytrol 10,8 ULV en esquema y Cytrol 0,4 LPU

Para estimar la efectividad del producto se realizó análisis de diferencias modelando como respuesta el Índice de Breteau, Índice de Casa, huevos recolectados en las ovitrampas situadas dentro y fuera de los hogares, y los mosquitos adultos colectados en las trampas BG-Sentinel. Se consideró estadísticamente significativa el efecto del tratamiento si el coeficiente asociado a la intervención tenía una $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

La aplicación en las viviendas partió de la autorización de los moradores y del principio de voluntariedad, con pleno conocimiento de los objetivos y particularidades del estudio además de la firma del consentimiento informado (Anexo 1). El personal implicado en el tratamiento con el formulado contó con los debidos medios de protección para evitar intoxicaciones o daños por mala manipulación del producto.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Estudio de Susceptibilidad y/o Resistencia a la cipermetrina en condiciones de laboratorio mediante la metodología de las botellas impregnadas.

Al realizar las pruebas de susceptibilidad y /o resistencia mediante la metodología de las botellas impregnadas encontramos que la población de mosquitos Varadero Península mostró resistencia a cipermetrina a la dosis de 13,5 ug/mL con valores de 85% de derribo a los 30 minutos como lo muestran la figura 7.

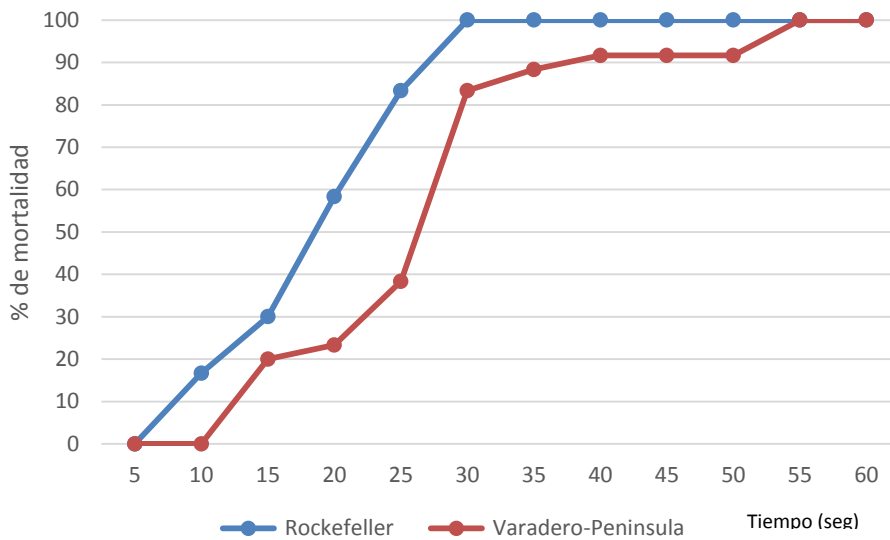


Figura 7. Pruebas de susceptibilidad realizadas cepa Rockefeller y la población Varadero- Península colectada en el año 2022 utilizando botellas impregnadas con cipermetrina a 13,5 µg/mL.

4.2 Evaluación de la efectividad de los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV mediante la metodología de los bioensayos espaciales

Tabla 1 Porcentaje de mortalidad registrado para *Aedes aegypti* en jaulas colocadas en el intradomicilio durante la nebulización térmica con los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV en Varadero Península, Cárdenas, Matanzas.

Formulado	Concentración	Dosis	Replic a (n)	jaulas	Mosquitos expuestos	Efecto Knock down (1h) (%)	Mortalidad 24 horas (%)
Cytrol 0,4 LPU	Cipermetrina 0,4% Butoxido de Piperonilo 0,2%	LPU	2	10	250	100	100
Cytrol 10,8 ULV	Cipermetrina 10,8% Butoxido de Piperonilo 4,5%	25 ml	2	10	250	100	100
		10ml	2	10	250	100	100
		5ml	2	10	250	99,6	100

Los resultados nos muestran que a las dosis recomendada por el fabricante los resultados son similares en el efecto derribo (Knock down) y en el por ciento de mortalidad para ambos formulados. En el caso del Cytrol 10,8 ULV, se realizaron bioensayos con tres dosis, los resultados muestran que el efecto Knock down y la mortalidad son iguales para las tres dosis. Por lo que los dos formulados demuestran tener una buena efectividad para el control de *Ae.aegypti*

4.3 Evaluación de la eficacia de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento espacial intradomiciliar

Al analizar el impacto de la aplicación del formulado Cytrol 0,4LPU utilizando los índices establecidos por el Programa de Control de *Aedes aegypti* podemos plantear que se evidenció una disminución de los índices Breteau y Casa con respecto al control, encontrándose una diferencia altamente significativa ($p=0,000261$ y $p=0.000939$ respectivamente) en la etapa post intervención (Fig.8 y 9).

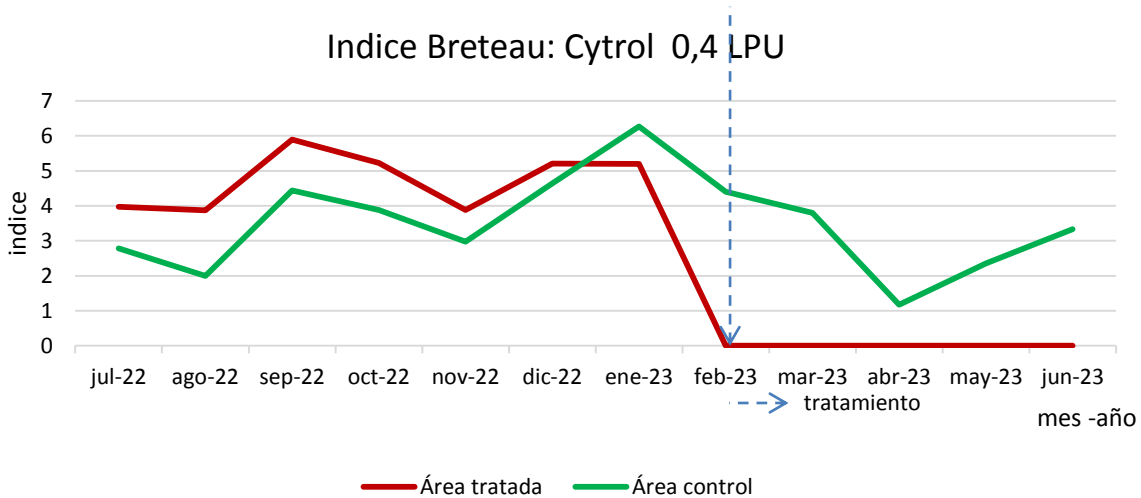


Figura 8 Comportamiento del Índice Breteau pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 0,4 LPU en el área de salud Ramón Martínez.

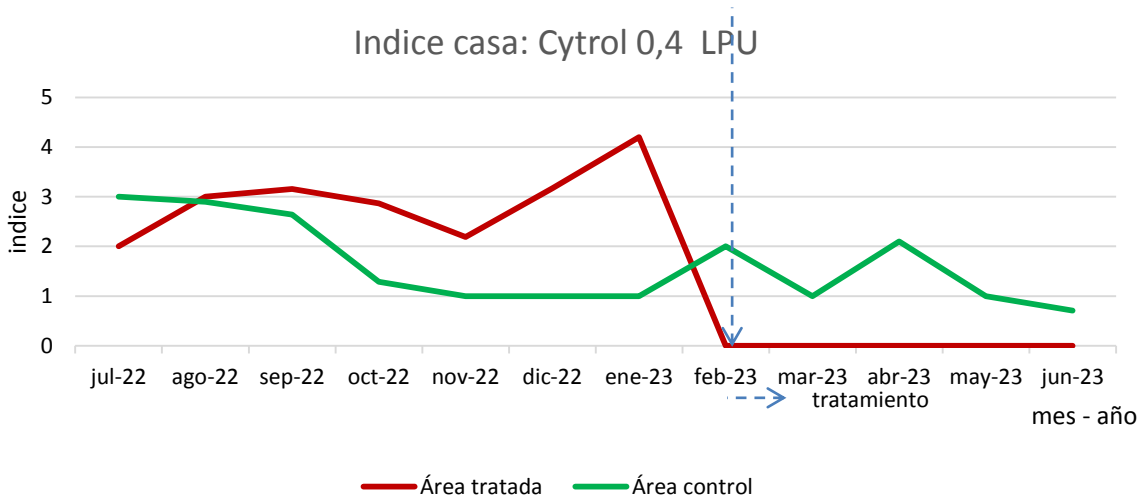


Figura 9 Comportamiento del Índice Casa pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 0,4 LPU en el área de salud Ramón Martínez.

Sin embargo al evaluar el número de huevos y el número de adultos capturados donde no se encontró diferencia significativa para ninguno de los dos índices ($p=0.934$ y $p=0.2960$ respectivamente) por lo que el comportamiento de ambas manzanas (expuestas y control) se comportaron de forma similar (Fig.10 y 11), lo que nos sugiere 2 ideas; el impacto de este producto no es significativo o la vigilancia mediante los IC e IB mantienen un sesgo brindando información errónea.

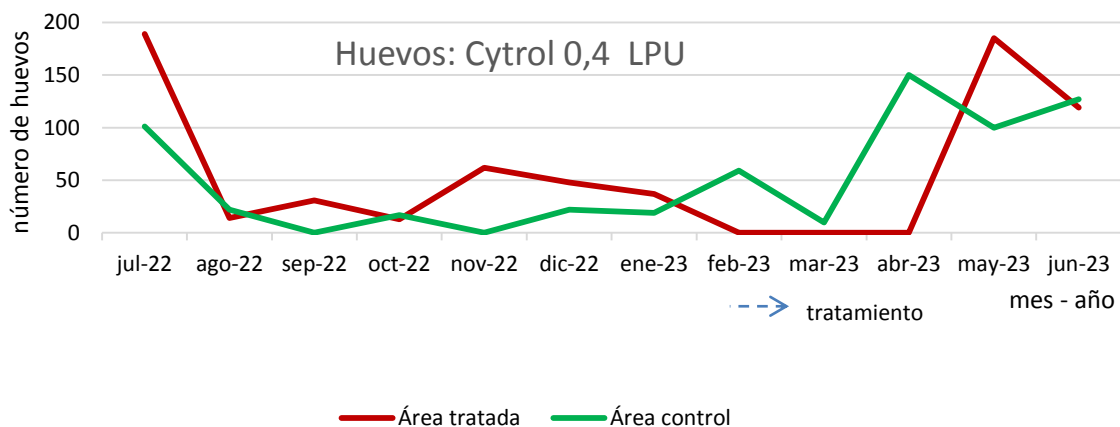


Figura 10 Número de huevos obtenidos mediante ovitrampas pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 0,4 LPU en el área de salud Ramón Martínez.

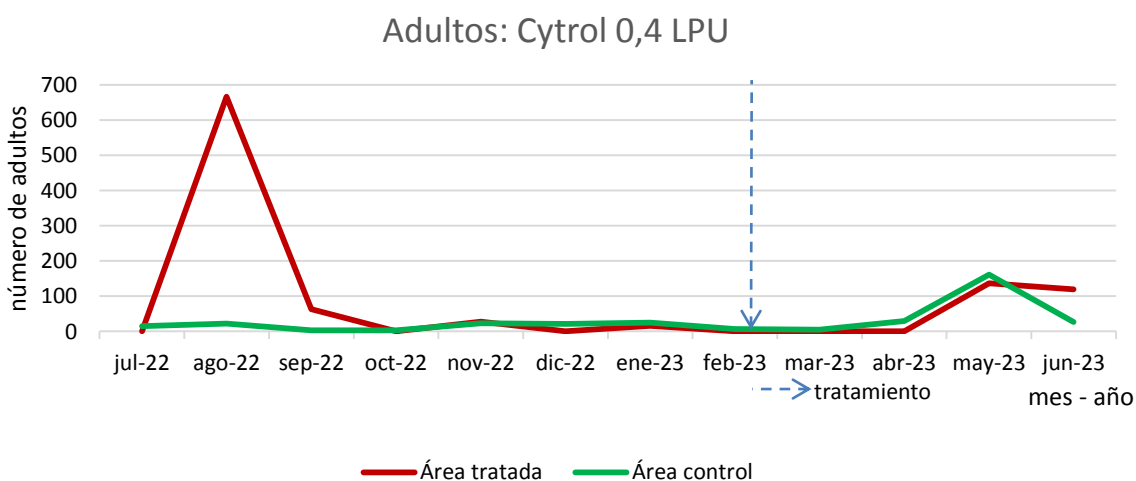


Figura 11 Número de adultos capturados mediante trampas BG-Sentinel pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 0,4 LPU en el área de salud Ramón Martínez.

En cuanto al formulado Cytrol 10,8 ULV a la dosis de tratamiento de 25 ml /L de solvente en la etapa post intervención se evidencia una diferencia altamente significativa para los IB e IC ($p=0,000438$ y $p=0,000489$ respectivamente) entre la manzana tratada y la manzana control (Fig. 12 y 13). En este caso se encontró, en cuanto al número de huevos y adultos, diferencia significativa entre la manzana con tratamiento y la control ($p=0.002960$ y $p=0.00614$ respectivamente) (Fig.14 y 15)

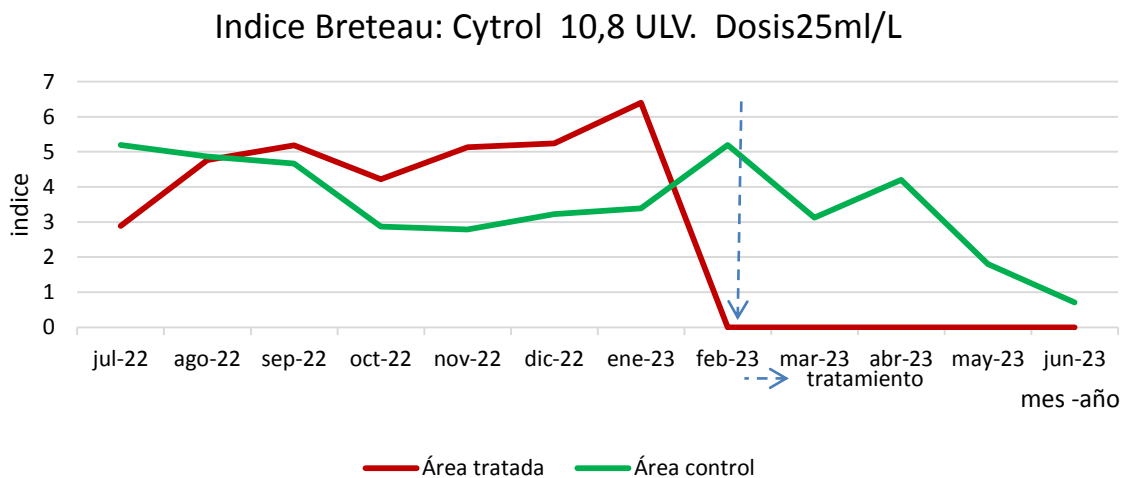


Figura 12 Comportamiento del Índice Breteau pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 25 ml/L en el área de salud Ramón Martínez.

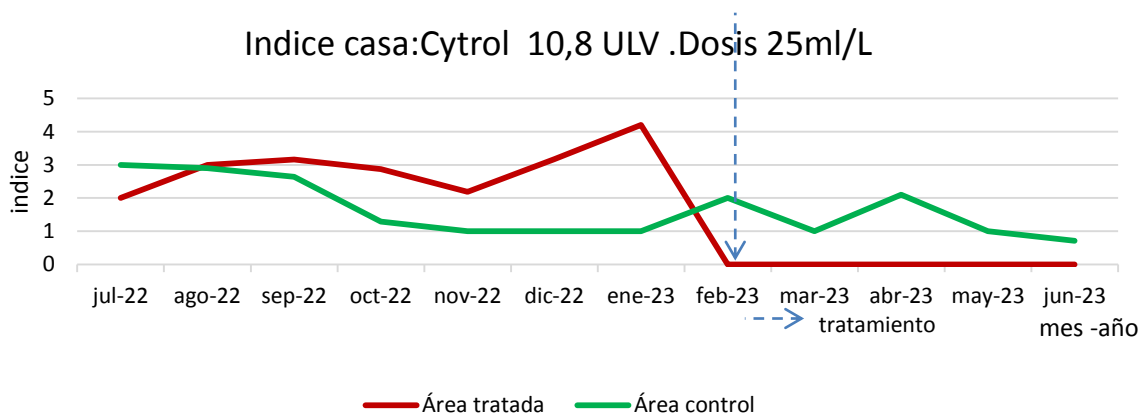


Figura 13 Comportamiento del Índice Casa pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 25 ml/L en el área de salud Ramón Martínez

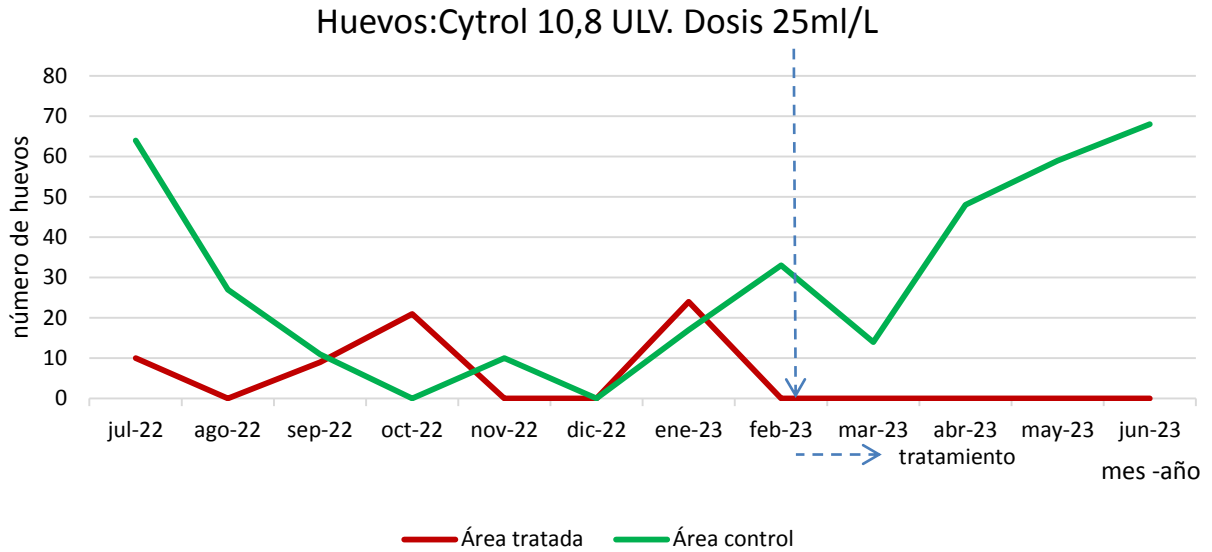


Figura 14 Número de huevos obtenidos mediante ovitrampas pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 25 ml/L en el área de salud Ramón Martínez.

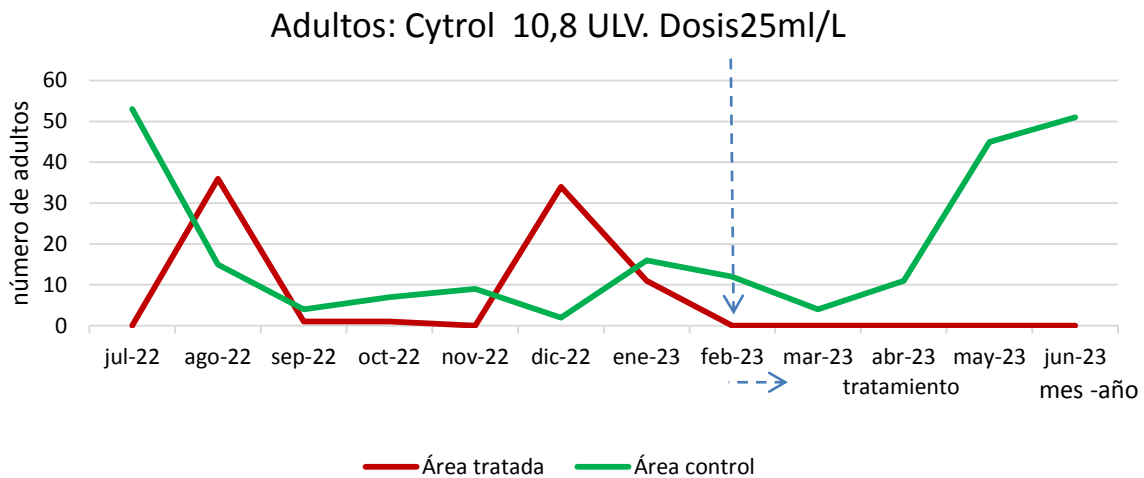


Figura 15 Número de adultos capturados mediante trampas Bg-Sentinel pre-tratamiento y pos- tratamiento en la manzana control y la manzana bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 25 ml/L en el área de salud Ramón Martínez.

En las manzanas tratadas con Cytrol 10,8 ULV a las dosis de 10 y 5 ml /L de solvente en la etapa de post intervención para el Índice Breteau entre estas y las de control no se observó diferencia significativa ($p=0.1390$ y $p=0,077081$ respectivamente (Fig.16). Para el Índice Casa se encontró diferencia significativa ($p=0,04087$) entre la manzana tratada con 10mL y el control , mientras que entre la manzana tratada con la dosis de 5mL y el control la diferencia fue altamente significativa ($p=0.00624$) (Fig. 17).

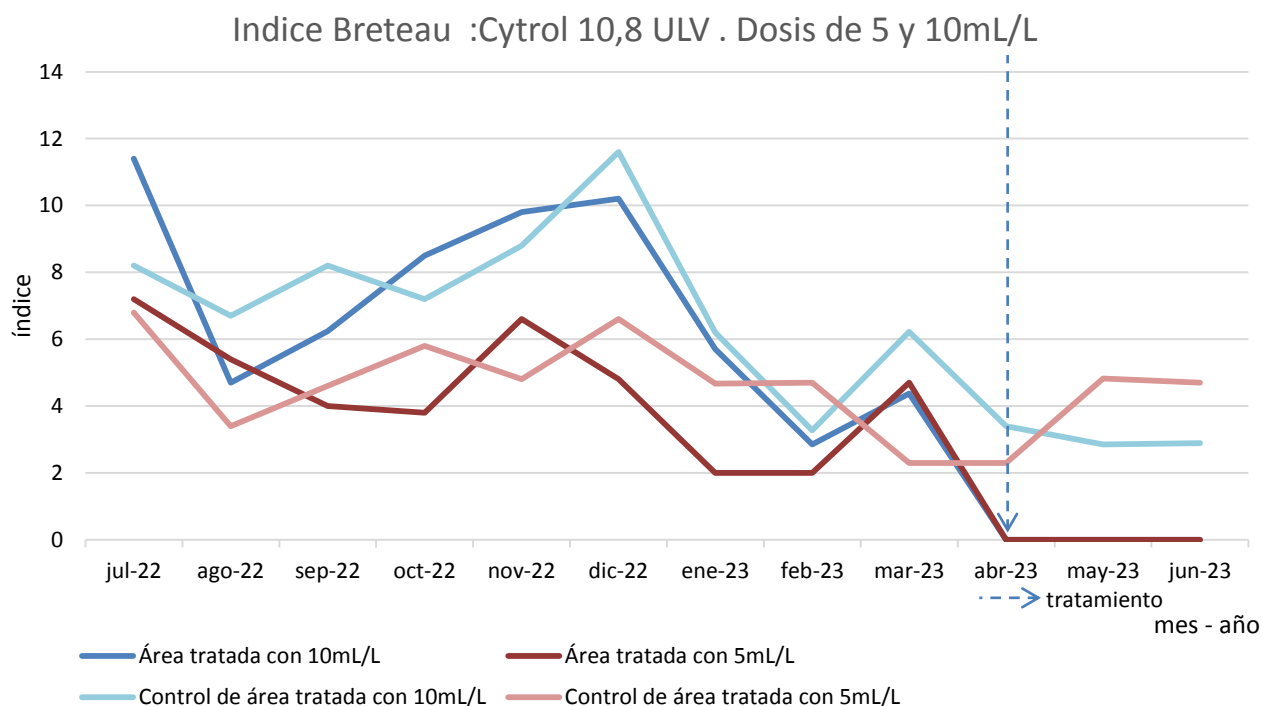


Figura 16 Comportamiento del Índice Breteau pre-tratamiento y pos- tratamiento en las manzanas control y las manzanas bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a las dosis de 10 y 5 ml/L en el área de salud Ramón Martínez.

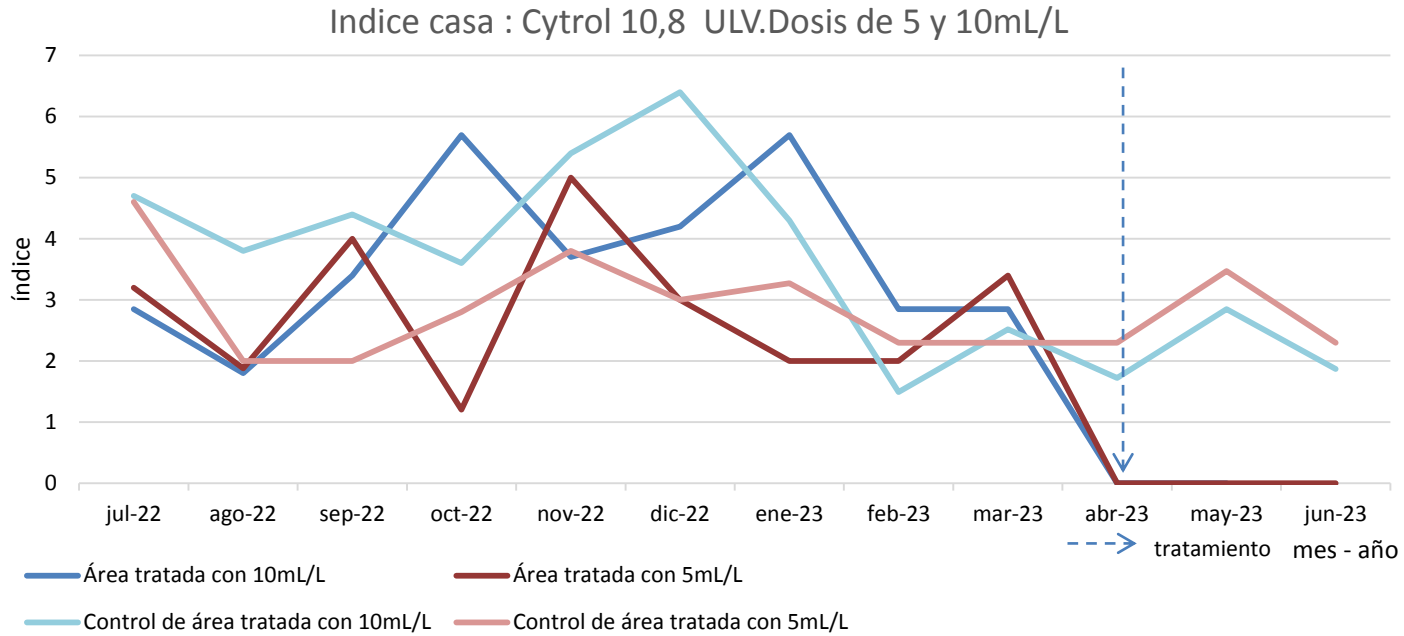


Figura 17 Comportamiento del Índice Casa pre-tratamiento y pos- tratamiento en las manzanas control y las manzanas bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a las dosis de 10 y 5 ml/L en el área de salud Ramón Martínez

En cuanto al número de huevos entre la manzana con tratamiento a la dosis de 10ml y el control no se encontró diferencia significativa ($p=0.0735$) pero si en cuanto al número de adultos colectado ($p=0,04373$) (Fig.18). En el caso de la dosis de 5ml se encontró diferencia significativa ($p=0,04918$) entre la manzana tratada y la manzana control no así en cuanto al número de adultos en que no hubo diferencia significativa ($p=0.8551$)(Fig.19)

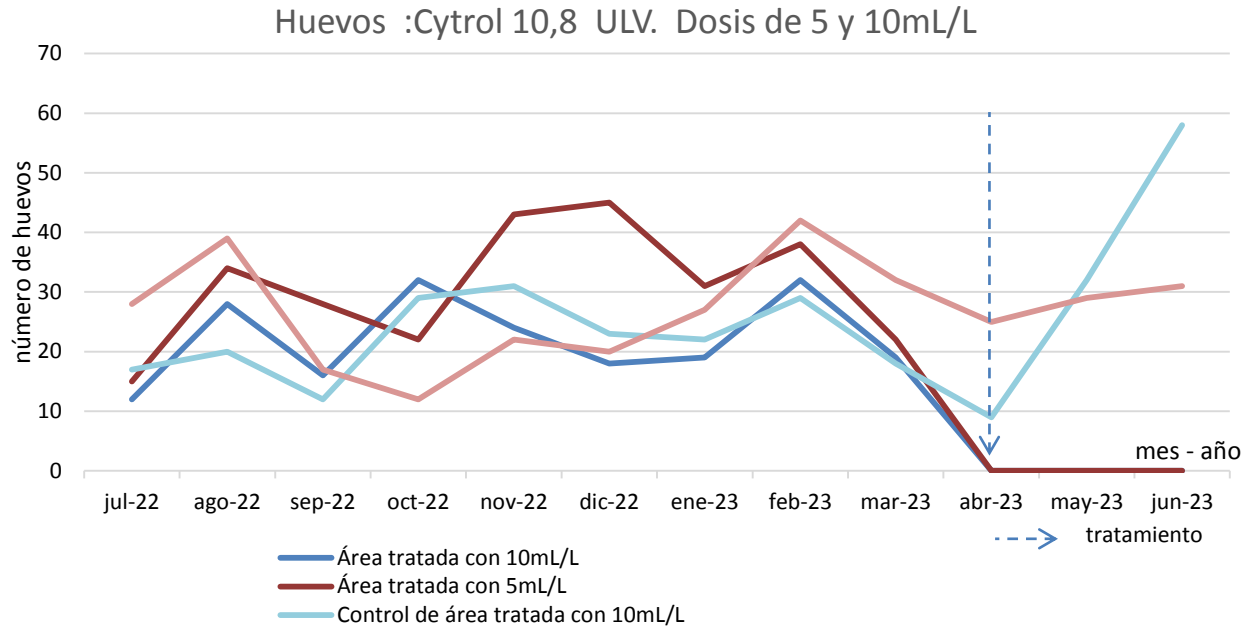


Figura 18 Número de huevos obtenidos mediante ovitrampas pre-tratamiento y pos- tratamiento en las manzanas control y las manzanas bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a las dosis de 10 y 5 ml /L en el área de salud Ramón Martínez.

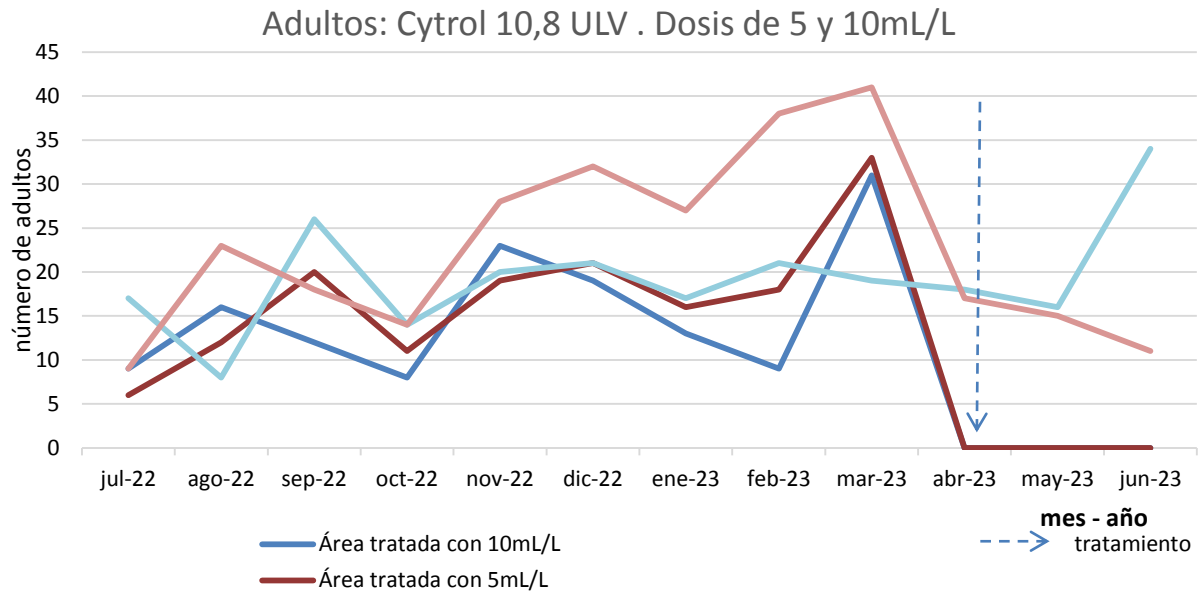


Figura 19 Número de adultos capturados mediante trampas Bg-Sentinel pre-tratamiento y pos- tratamiento en las manzanas control y las manzanas bajo estudio con Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 10 y 5 ml /L 25 ml/L en el área de salud Ramón Martínez.

5.DISCUSION

5. DISCUSIÓN

5.1 Estudio de Susceptibilidad y/o Resistencia a cipermetrina en condiciones de laboratorio mediante la metodología de botellas impregnadas.

Las intervenciones basadas en la aplicación de insecticidas pueden malograrse cuando el estado de susceptibilidad y/o resistencia no se tiene en cuenta. Teniendo en cuenta este aspecto es fundamental la vigilancia al insecticida que se aplicará en la intervención, esto redundará en la aprobación o el fracaso de la misma (Vazquez-Prokopec et al 2017b).

La lucha química es un importante componente dentro de las estrategias de control integral que actualmente se ejecutan en Cuba. En nuestro país a partir de 1981 se utilizaron los insecticidas malation para el control de mosquitos adultos y fention para tratamientos perifocales. Los piretroides comenzaron a aplicarse a partir de 1986 y especialmente cipermetrina en los últimos años. La molécula de cipermetrina es el ingrediente activo de numerosos formulados registrados en Cuba y como tal ha sido empleado con regularidad en nuestro país, como tratamiento espacial (Montada et al 2006, 2008 2010) por lo que existe una aplicación sostenida de este insecticida dentro de las políticas de control en nuestro Programa Nacional de Control de Vectores.

Estudios de laboratorio a principios de siglo, en poblaciones de referencia, a las cuales se les realizó presión de selección, se encontró resistencia cruzada a piretroides y organofosforados inducida por selección con temefos en *Ae. aegypti* (Rodríguez et al 2002), resistencia cruzada a piretroides inducida por selección con malatión (Rodríguez et al 2003) y por selección con deltametrina (Rodríguez et al 2005). Sin embargo en poblaciones colectadas en terreno Bisset et al (2016) evaluaron el estado de la resistencia a insecticidas y sus mecanismos en mosquitos adultos de *Ae. aegypti*, de una cepa del municipio Boyeros, La Habana la cual resultó susceptible a cipermetrina. En el mismo año Rodríguez et al evaluaron en mosquitos adultos de *Ae.aegypti* del municipio Pinar del Río, diferentes insecticidas resultando susceptible a cipermetrina (100 % de mortalidad).

Son diversos los estudios que plantean, gran variabilidad en cuanto al estado de susceptibilidad ante este piretroide en poblaciones de *Ae. aegypti*, por ejemplo en Cuba tenemos diversos resultados. Montada et al (2005) en estudios realizados con adultos de *Ae.aegypti* procedente de una cepa del municipio Playa, La Habana, no encontró resistencia ($FR < 5$) para el insecticida cipermetrina. Este mismo autor (Montada et al 2007) en similar estudio realizado con mosquitos adultos de una población de *Ae. aegypti*, procedente de Santiago de Cuba presentó una moderada resistencia ($FR=7,2$) , mientras que en el 2009 en poblaciones de *Ae. aegypti* procedente de tres municipios de La Habana se realizó un estudio en adultos cuyos resultados mostraron que las mismas eran resistentes ante el insecticida cipermetrina. Estos resultados nos muestran la variabilidad de respuestas de este mosquito ante determinado insecticida como es la cipermetrina, respuesta que depende de diversos factores como pueden ser lugar de procedencia y colecta de la cepa en estudio y frecuencia de tratamiento en la localidad.

Teniendo en cuenta estos antecedentes no es ilógico encontrar que la población en estudio fuera resistente. Es importante aclarar que el porcentaje de mortalidad obtenido en otros momentos sería considerado como vigilancia estrecha. La aplicación para el control de mosquitos adultos con formulados que presentan cipermetrina en esa localidad no son realizados como medida rutinaria por parte del Programa de Control, por lo que la población de mosquitos no se ha visto sometida a una presión de selección. No obstante no debe descartarse que pueda existir una resistencia incipiente por mal uso operacional, o al uso sostenido de temefos como larvicida, que ha demostrado resistencia cruzada a piretroides (Rodríguez et al 2002). Algunos estudios realizados en Brasil plantean que la resistencia encontrada a cipermetrina puede deberse al uso por parte de la población de formulados presurizados con este principio activo para la eliminación del vector (Garcia et al 2018, Macoris et al 2018). Esta teoría no debe descartarse teniendo en cuenta que en años anteriores se comercializó a la población el formulado “Lo Maté” junto con los dispositivos para aspersión ii) y que esta zona también predominan arrendatarios de viviendas para el turismo nacional y extranjero que pueden aplicar spray presurizados comercializables en redes de tiendas o importados para disminuir las poblaciones de mosquitos. Estas teorías podrían

explicar cómo puede haber evolucionado en el tiempo la resistencia por aplicación de dosis subletales.

La resistencia a insecticidas en *Ae. aegypti* se asocia principalmente con la sobreexpresión de determinadas enzimas (resistencia metabólica) y/o mutaciones en la secuencia de la proteína diana que induce insensibilidad al insecticida (resistencia en el sitio de acción). El sitio de destino principal de los mecanismos de resistencia conocidos en *Ae. aegypti* implican sustituciones de aminoácidos en el canal de sodio dependiente de voltaje (VGSC) que causa una resistencia a los insecticidas DDT / piretroides conocidos como resistencia al derribo (kdr) (Stenhouse et al 2013, Hirata et al 2014, Haddi et al 2017).

Los estudios que informan resistencia a este insecticida no son aislados. Pisfil-Farroñay et al, (2016) en un estudio realizado en dos distritos del departamento de Lambayeque, Perú en adultos de *Ae. aegypti* encontraron una alta resistencia al insecticida cipermetrina. De forma similar se estudiaron 16 poblaciones de Pernambuco Brasil con botellas impregnadas encontrando en su totalidad resistencia a este piretroide (de Araujo 2019).

Estudios realizados por Grossman et al (2018) plantean que la susceptibilidad fenotípica en *Ae. aegypti* a un insecticida se puede restaurar en una población de campo altamente resistente en solo 10 generaciones si no se realiza presión de selección con el mismo. No obstante es importante señalar que las mutaciones kdr son recesivas, incluso, cuando la resistencia desaparece, pueden continuar presentes en los individuos heterocigóticos, la que podría reaparecer ante una nueva selección con insecticidas. Estudios posteriores deben realizarse con la población de Varadero Península para corroborar la presencia o no de mutaciones de este tipo, teniendo en cuenta el informe realizado por (Rodríguez et al 2020) en poblaciones de un municipio de la Habana.

5.2 Evaluación de la efectividad del tratamiento de termonebulización mediante metodología de la valoración biológica de los fumigantes persistentes

Los adultos de *Ae. aegypti* normalmente descansan en los interiores de las viviendas (endofilia), donde se alimentan con frecuencia y casi exclusivamente de sangre humana (antropofilia) (Stoddard et al 2013, Dzul-Manzanilla et al 2017). Esto explica por qué las fumigaciones espaciales en los exteriores de los locales tienen poca eficacia contra este vector (Esu et al 2010, Vythilingam and Wan-Yusoff 2017). La aplicación de insecticidas en interiores pueden ejercer un impacto más directo sobre mosquitos adultos en reposo (Samuel et al 2017). Esta se emplea particularmente durante las epidemias debido a que de forma rápida, se logra el derribo de adultos que presumiblemente se encuentran volando. Suele suceder que se requieran hasta tres aplicaciones para lograr la máxima eficacia aunque la perdurabilidad sea reducida (Dunbar et al 2019).

La eficacia de una intervención aplicando insecticidas depende de varios factores; a) la susceptibilidad de los mosquitos vectores a los insecticidas rociados, b) de la composición del formulado, la calidad del tratamiento y cobertura c) estado de las viviendas y d) la cooperación de los moradores para mantener los locales o viviendas cerrados el tiempo establecido. En nuestro estudio no es menos cierto no se partió de una población de mosquitos con un comportamiento susceptible al insecticida a utilizar. La respuesta de una población de mosquitos a un formulado, puede variar con respecto a la susceptibilidad al principio activo. Es decir no siempre que una población exprese resistencia en condiciones de laboratorio a una molécula, la formulación manifestará ineficacia debido a que: primero el formulado se encuentra a una concentración mucho más elevada que la dosis diagnóstico y segundo el formulado puede contener ingredientes, como en este caso, que contribuye a potenciar el efecto insecticida. Por otra parte para la realización del tratamiento se contó con la aprobación de los moradores de las viviendas mediante un consentimiento informado en el cual previamente se les informó del objetivo de este trabajo de investigación, con lo cual se logró su colaboración para la aplicación del producto, el tiempo de permanencia del formulado después de aplicado, además del acceso a los operarios para la inspección de los recipientes durante el período de estudio.

Ordoñez-González et al (2020) realizaron bioensayos en adultos del mosquito *Ae. aegypti* para determinar la efectividad de una mezcla de piretroides mediante nebulización térmica intradomiciliar en una cepa resistente a piretroides del mosquito *Ae. aegypti* de la ciudad de Tapachula, Chiapas, México , de conjunto con una cepa susceptible de referencia, observando que el efecto de derribo y la mortalidad fue similar en ambas cepas (Berge et al, 1998). Bisset et al (2011), utilizaron 15 cepas de *Ae. aegypti*, procedentes de los 15 municipios de La Habana, para determinar la efectividad de los insecticidas, en su formulación comercial, obteniendo como resultado que con el Galgotrin 25 CE (Cipermetrina) se obtuvo el 100 % de mortalidad.

En nuestro estudio en ambas formulaciones uno de sus componentes es el Butoxido de Piperonilo el cual inhibe la actividad de las monooxigenasas, enzimas asociadas con el metabolismo de los piretroides .En nuestro estudio se obtuvo el 100% de mortalidad en los bioensayos realizados con mosquitos adultos con ambas formulaciones de Cytrol, (Cipermetrina) lo que demuestra que son efectivas en el control de *Aedes aegypti*. Algunos autores plantean que formulaciones de insecticidas piretroides con sinergistas, aplicados en nieblas frías y calientes, tienen bajo impacto en poblaciones de mosquitos *Aedes* y *Anopheles* resistentes a insecticidas (Marcombe et al, 2009, Vazquez-Prokopec et al, 2017b). Sin embargo estudios realizados por Montada et al en el año 2006, evaluaron, formulaciones cuyo ingrediente activo era cipermetrina, clorpirifos y lambdacialotrina demostraron que los tratamientos de termonebulización eran más efectivos que los de nebulización en frío, siendo el formulado Galgotrin 25 EC (cipermetrina) el de mejores resultados (Montada et al, 2006). Este mismo autor en el año 2008 realizó estudios similares con una cepa de *Ae.aegypti* de Santiago de Cuba y en el 2010 con cepas de 3 municipios de La Habana con los insecticidas antes mencionados obtuvieron encontró que existe una diferencia altamente significativa a favor de los tratamientos de termonebulización con Galgotrin 25 EC (cipermetrina) (Montada et al 2010)

5.3 Evaluación de la eficacia de las formulaciones Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV como tratamiento espacial intradomiciliar.

Se plantea por numerosos autores que los tratamientos espaciales no tienen ningún efecto residual o que cuando más, su efectividad se evidencia por una semana.

Gunning et al (2018) plantearon que el uso generalizado de la fumigación ULV en interiores en emergencias por parte de los programas de control y la falta de evaluaciones a gran escala espacial es una problemática. Estos autores realizaron dos experimentos a gran escala para evaluar la fumigación interior con piretroides ULV en la ciudad de Iquitos, Perú, en 2013 y 2014. Los resultados demostraron que las densidades de adultos se pueden reducir mediante la aspersion ULV, pero que aproximadamente 1 mes después de la aplicación, las densidades de adultos regresan a aproximadamente a los mismos indicadores. El uso de un formulado que contenga dos o más insecticidas, operacionalmente, es más económico que mezclar productos, y su efectividad ha sido demostrada en el área agrícola (FAO, 2012).

La evaluación de intervenciones de control puede realizarse a través de algunos métodos de vigilancia, como los índices; ovitrampa (Mateus-Niño, 2019), Breteau, casa (González 2015, Chavez Iñiguez 2017, Pinto 2017), ante la dificultad de sostener determinadas metodologías evaluativas por tiempos prolongados. Estos índices se utilizan habitualmente para determinar los cambios en la distribución geográfica de una población, las estimaciones relativas de su abundancia a lo largo del tiempo (casa, recipiente y Breteau) o la densidad relativa de adultos; por medio de trampas para este propósito u ovitrampas (Barrera 2016).

En nuestro estudio utilizamos los datos de índice casa, Breteau, cantidad de huevos y cantidad de adultos, pre y post tratamiento de las manzanas tratadas y control, los cuales nos muestran el impacto de la intervención durante el periodo analizado, los dos primeros índices se obtienen de acuerdo a la información estadística del Área de Salud y en cuanto a la cantidad de huevos y adultos mediante la revisión semanal de ambos sistemas de vigilancia. No es lógica la eliminación total de los individuos al utilizar cualquier método de control, incluyendo el control químico. La aplicación de insecticidas opta por disminuir los niveles de infestación de vectores a límites permisibles, con una aplicación espacial se elimina inmediatamente el adulto.

Comprobar la eficacia de ambas formulaciones y determinar cuánto tiempo después del tratamiento realizado se mantenían las manzanas tratadas negativas, era importante por cuanto los tratamientos espaciales no tienen ningún efecto residual.

En nuestros resultados se observa en las figuras 7- 10 que en la manzana tratada con el Cytrol 0,4 LPU según los datos estadísticos del Área de Salud en los 4 meses posteriores al tratamiento el índice casa e índice Breteau es cero para los 4 meses , sin embargo en el tercer y cuarto mes, con el sistema de vigilancia de las ovitrampas y la BG sentinel en ambos meses podemos plantear que existió presencia de mosquitos post intervención de acuerdo a la cantidad de huevos y de mosquitos adultos colectados , lo que nos puede indicar dos aspectos , una que en el momento de la visitas a las viviendas no se encontró ningún recipiente positivo durante la inspección y dos que esta no se realizó con la debida calidad lo que nos evidencia como resultado lo antes expuesto, que existen deficiencias del sistema de vigilancia, un tercer aspecto es que hayan emigrado mosquitos de las manzanas no tratadas hacia las tratadas y bien hayan ovipositado o estas hayan sido colectados por las trampas BG sentinel

El tratamiento espacial de termonebulización con estos dos formulados, produjeron un impacto positivo en las manzanas seleccionadas por lo cual añadidos a las actividades del programa de control de vectores, constituyen una buena opción para la disminución de los índices de *Ae. aegypti*.

Limitaciones del estudio.

Como todo estudio experimental de terreno existieron limitaciones tales como;

- i) No se evaluó el estado de susceptibilidad a otros insecticidas en la población seleccionada, lo que podría brindarnos una detallada caracterización de su estado de resistencia.
- ii) Debido a que se realizó lo indicado por el fabricante y no se contaba con mayor cantidad de producto no se realizó una nueva intervención luego de 3 meses de aplicado.

- iii) No se realizó un análisis de costos, lo que pudiera de alguna forma, confirmarnos que la intervención fue costo-eficaz.

No obstante con el sesgo que pudiese tener la recolección de los datos y sus limitaciones la aplicación de ambas formulaciones fue eficaz, logrando reducir, mediante varios indicadores establecidos por el programa, la población de mosquitos en el área tratada. Las estrategias tradicionales de control de *Ae.aegypti* se encuentran dirigidas a controlar estadios inmaduros y prevenir así los brotes de dengue por lo que es esencial seleccionar estrategias que se dirijan también al control del adulto.

6.CONCLUSIONES

6.CONCLUSIONES

1. La población de la localidad de Varadero Península resultó resistente (85% de mortalidad) al insecticida cipermetrina a la dosis diagnóstico de 13,5 ug/mL con botellas impregnadas.

2. Las evaluaciones realizadas con las formulaciones de Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV a la dosis recomendadas por el fabricante mostraron ser efectivas logrando un 100 % de derribo a las 24 horas por lo que a pesar de mostrar resistencia al principio activo, este pudo ser utilizado para su aplicación.

3.El formulado Cytrol 0,4LPU fue eficaz por 3 meses , mientras que Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 25 ml /L demostró eficacia durante 4 meses a igual que a las dosis de 10 y 5ml/L por lo que se propone a utilización de Cytrol 10.8 ULV a la dosis de 10ml/ L.

7.RECOMENDACIONES

7.RECOMENDACIONES

1. Evaluar el costo efectividad del tratamiento de los formulados Cytrol 0,4 LPU y Cytrol 10,8 ULV en términos de impactos económicos sobre las acciones rutinarias de fumigación tanto intra como extra domiciliar y a su vez en la incidencia del Dengue y otras arbovirosis.
2. Realizar un estudio con ambas formulaciones de Cytrol con un área de tratamiento con mayor cantidad de viviendas, para verificar los resultados obtenidos.
3. Utilizar el Cytrol 10,8 ULV a la dosis de 10ml/L de solvente para el control del mosquito *Aedes aegypti*
4. Incorporar las ovitrampas y las BG-Sentinel al sistema de vigilancia en las áreas con alta incidencia del vector por su demostrada sensibilidad

8.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

8.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ab Hamid, N., N. Mohd Noor, S. Saadatian-Elahi, M. Isa, N. Rodzay, R. Ruslan, and O. e. a. Balqis.** 2019. Residual spray for the control of *Aedes* vectors in dengue outbreak residential areas. *Advances in Entomology*; 07: 105-123.
- Ab Hamid, N., S. N. Mohd Noor, J. Susubi, N. R. Isa, R. Md Rodzay, A. M. Bachtiar Effendi, A. A. Hafisool, F. A. Azman, S. F. Abdullah, M. K. Kamarul Zaman, N. Wasi Ahmad, and H. L. Lee.** 2020. Semi-field evaluation of the bio-efficacy of two different deltamethrin formulations against *Aedes* species in an outdoor residual spraying study. *Heliyon*; 6: e03230.
- Abbott, W. S.** 1925. A method for computing the effectiveness of an insecticide. *Journal Economic Entomology*; 18: 265-267.
- Alarcón, E. P., A. M. Segura, G. Rúa-Urbe, and G. Parra-Henao.** 2014. Evaluación de ovitrampas para vigilancia y control de *Aedes aegypti* en dos centros urbanos del Urabá antioqueño. *Biomédica*;34: 409-424.
- Ansari, M. A., and R. K. Razdan.** 2004. Impact of residual spraying of bendiocarb against the malaria vector *Anopheles culicifacies* in selected villages of the Ghaziabad Distric, Uttar Pradesh, India. *Journal American Mosquito Control Association*; 20: 418-423.
- Arredondo, G. J. L.** 2017. Primera vacuna contra el dengue. *Revista Latin Infect Pediatric*; 30: 4-5.
- Arnold, D.** 1998. The Fate and Behavior of Piperonyl Butoxide in the Environment. En Glynne Jones, D, ed. Piperonyl butoxide: The insecticide synergist. pp. 105-119..
- Barrera, R.** 2016. Recomendaciones para la vigilancia de *Aedes aegypti*. *Biomédica*; 36: 454-462
- Bengoa, M., R. Eritja, and J. Lucientes.** 2013. Laboratory tests of the residual effect of deltamethrin on vegetation against *Aedes albopictus*. *Journal American Mosquito Control Association*; 29: 284-288.
- Berge JB, Feyereisen R, Amichot M.** 1998. Cytochrome P450 monooxygenases and insecticide resistance in insects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*;353:1701-5. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0321>
- Bhatt, S., P. W. Gething, O. J. Brady, J. P. Messina, A. W. Farlow, C. L. Moyes, and J. M. Drake.** 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*; 496: 504-507.
- Bisanzio, D., F. Dzul-Manzanilla, H. Gomez-Dantes, N. Pavia-Ruz, T. J. Hladish, and A. Lenhart.** 2018. Spatio temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases*; 12.
- Bisset, J. A., M. M. Rodriguez, A. Soca, N. Pasteur, and M. Raymond.** 1997. Cross-Resistance to pyrethroid and organophosphorus insecticides in the southern house mosquito (Diptera: Culicidae) from Cuba. *Journal of Medical Entomology*; 34: 244-246.
- Bisset, J. A., M. M. Rodríguez , J. Hemingway, C. Diaz, J. Small, and E. Ortiz** 1991. Malathion and pyrethroid resistance in *Culex quinquefasciatus* from Cuba:

- efficacy of pirimiphos-methyl in the presence of at least three resistance mechanisms *Medical and Veterinary Entomology*; 5: 223-228
- Bisset, J. A., M. M. Rodríguez, D. Hurtado, H. Hernández, V. Valdés, and I. Fuentes.** 2016. Resistencia a insecticidas y sus mecanismos bioquímicos en *Aedes aegypti* del municipio Boyeros en los años 2010 y 2012. *Revista Cubana Medicina Tropical*; 68(3).
- Bisset, J. A., M. M. Rodríguez, M. Moya, Y. Ricardo, D. Montada, R. Gato, and O. Pérez.** 2011. Efectividad de formulaciones de insecticidas para el control de adultos de *Aedes aegypti* en La Habana, Cuba. *Revista Cubana Medicina Tropical* 63.
- Bisset, J. A., M. M. Rodríguez, L. French, D. W. Severson, G. Gutiérrez, D. Hurtado, and I. Fuentes.** 2014. Insecticide resistance and metabolic mechanisms involved in larval and adult stages of *Aedes aegypti* insecticide-resistant reference strains from Cuba. *Journal American Mosquito Control Association* 30: 298-304.
- Bowman, L. R., S. Donegan, and P. J. McCall.** 2016. Is dengue vector control efficient in effectiveness or evidence?: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10.
- Boyer, S., S. Lopes, D. Prasetyo, J. Hustedt, A. S. Sarady, D. Doum, S. Yean, B. Peng, S. Bunleng, R. Leang, D. Fontenille, and J. Hii.** 2018. Resistance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Populations to deltamethrin, permethrin, and temephos in Cambodia. *Asia Pacific Journal Public Health* 30: 158-166.
- Braks, M., H. Rio, P. Lounibos, P. Lourenc, O. Oliveira, and A. Juliano.** 2004. Interspecific competition between two invasive species of container mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), in Brazil. *Annual Entomol Society American* 97.
- Brogdon, W. G., and J. C. McAllister.** 1998. Insecticide resistance and vector control. *Emergent Infect Disease* 4: 605-613.
- Brooke, B., O. Wood, L. Koekemoer, A. Mabuza, F. Mbokasi, and M. Coetzee.** 2008. Small scale field testing and evaluation of the efficacy and residual action of a new polymer-enhanced suspension concentrate deltamethrin formulation for malaria vector control in Mpumalanga Province, South Africa. *Commun Disease Surv Bulletin* 12: 108-114.
- Camilleri, P.** 1984. Alkaline hydrolysis of some pyrethroid insecticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 32 1122-1124.
- Carrada, T., L. Vazquez, and I. Lopez.** 1984. Ecology of dengue and *Aedes aegypti* *Salud Publica Mexicana* 26: 63-76.
- Castex, M., D. Montada, I. González, S. Estévez, O. San Blas, and R. González.** 2008. Efectividad del tratamiento perifocal con Ficam (Bendiocarb) 80 WP en el control de *Aedes aegypti* en Santa Clara, Cuba. *Revista Cubana Medicina Tropical* 60: 92-94.
- Castro, M. A., C. D. Pérez, V. L. Sánchez, R. I. Toledo, P. Lefèvre, and P. Van der Stuyft.** 2019. Sostenibilidad de una estrategia cubana de empoderamiento comunitario para la prevención del dengue desde la perspectiva de sus actores claves. *Revista Cubana Medicina Tropical* 71.

- CDC.** 2010. Guideline for evaluating insecticide resistance in vectors using the CDC Bottle Bioassay. In: Brogdon, G. & Chan, B. H. (eds) Centers for Disease Control and Prevention.
- Clapham, H., and B. Wills.** 2018. Implementing a dengue vaccination programme-who, where and how? . Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 112: 367-368.
- Consoli, R., and R. Oliveira.** 1994. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro. Fiocruz 228.
- Contreras-Perera, Y., G. Ponce-García, K. Villanueva-Segura, B. Lopez-Monroy, I. P. Rodríguez-Sánchez, A. Lenhart, P. Manrique-Saide, and A. E. Flores.** 2020. Impact of deltamethrin selection on kdr mutations and insecticide detoxifying enzymes in *Aedes aegypti* from Mexico. Parasite Vectors 13: 224.
- Correa-Morales, F., M. W. Dunbar, F. Dzul-Manzanilla, A. Medinabarreiro, E. Morales-Ríos, W. Bibiano-Marín, and A. Che-Mendoza, et al** 2019. Evaluation and comparison of spray equipment for indoor residual spraying. Journal of the American Mosquito Control Association 35: 107-112.
- Corrêa, A. P. S. A., A. K. R. Galardo, and L. A. Lima.** 2019. Efficacy of insecticides used in indoor residual spraying for malaria control: an experimental trial on various surfaces in a “test house”. Malaria Journal 18.
- Chavasse, D. C., and H. H. Yap.** 1997. Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance. Geneva:WHO/CTD/WHOPES/97. 2: p.129.
- Chavez Iñiguez, M. B.** 2017. Efectividad del control biológico de larvas y pupas del vector *Aedes aegypti* con peces en viviendas de Xochitepec, Morelos. Titulación para obtener el título de Maestra en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública, Escuela de Salud Pública de México.
- Cypermethrin**». Environmental health criteria 82. 1989. Consultado el 3 de enero de 2017.
- de Araujo, A, Santos Paiva, M.H., Cabral, A.M., Dias Cavalcanti, A.E., Freitas Pessoa, L.F. et al** 2019. Screening *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations from Pernambuco, Brazil for resistance to Temephos, Diflubenzuron, and Cypermethrin and Characterization of potential resistance mechanisms. Journal of Insect Science. 19(3): 16; 1–15.
- da Cruz Ferreira, D. A., C. M. Degener, C. de Almeida, M. M. Bendati, L. O. Fetzer, and C. P. Teixeira.** 2017. Meteorological variables and mosquito monitoring are good predictors for infestation trends of *Aedes aegypti*, the vector of dengue, chikungunya and Zika. Parasite Vectors 10: 78.
- de Castro, A. G.** 1998. Medidas dos níveis de infestação urbana para *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* e *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* em Programa de Vigilância Entomológica. Informe Epidemiológico do Sus 7: 49-57.
- De Liñan, C.** 2015. Vademecum de productos fitosanitarios y nutricionales. Ed: Ediciones Agrotécnicas
- Demok, S., N. Endersby-Harshman, R. Vinit, L. Timinao, L. J. Robinson, and M. Susapuet.** 2019. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes in Papua New Guinea. Parasites Vectors 12: 333.
- Dengela, D., A. Seyoum, B. Lucas, B. Johns, K. George, A. Belemvire, A. Caranci, L. C. Norris, and C. M. Fornadel.** 2018. Multi-country assessment of residual bio-efficacy of insecticides used for indoor residual spraying in malaria control on

- different surface types: results from program monitoring in 17 PMI/USAID supported IRS countries. *Parasites Vectors* 11.
- Dibo, M. R., A. P. Chierotti, M. S. Ferrari, A. L. Mendonça, and N. F. Chiaravalloti.** 2008. Study of the relationship between *Aedes (Stegomyia) aegypti* egg and adult densities, dengue fever and climate in Mirassol, state of São Paulo, Brazil *Memorias Instituto Oswaldo Cruz* 103: 554-560.
- DNVLA.** 2012. Manual de Normas y Procedimientos técnicos. Para la Vigilancia y Lucha antivectorial. Editorial Ciencias Médicas La Habana, Cuba.
- Du, Y., Y. Nomura, G. Satar, Z. Hu, R. Nauen, and S. Y. He.** 2013. Molecular evidence for dual pyrethroid-receptor sites on a mosquito sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 11785-11790.
- Dunbar, M. W., F. Correa-Morales, F. Dzul-Manzanilla, A. Median-Barreiro, W. Bibiano-Marín, E. Morales-Ríos, J. Vadillo-Sánchez, B. López-Monroy, S. A. Ritchie, A. Lenhart, P. Manrique-Saide, and G. M. Vazquez-Prokopec.** 2019. Efficacy of novel indoor residual spraying methods targeting pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* within experimental houses. *PLoS Neglected Tropical Disease* 13.
- Dunford, J. C., A. S. Estep, C. M. Waits, A. G. Richardson, D. F. Hoel, K. Horn, T. W. Walker, J. S. Bliersch, J. D. Kerce, and R. A. Wirtz.** 2018. Evaluation of the long-term efficacy of K-Othrine® PolyZone on three surfaces against laboratory reared *Anopheles gambiae* in semi-field conditions. *Malaria Journal* 17.
- Duquesne J, Leyva M, Montada D, Brito A, Bofill LM and Duarte RF** 2022. Effectiveness of K-Othrine Polyzone 62.5 SC (Deltamethrin) in the Control of *Aedes (St.) aegypti* (Diptera: Culicidae) in Cárdenas, Matanzas, Cuba. *International Journal of Zoology and Animal Biology.*, 5(6): 000417
- Dzib Florez, S. A.** 2019. Evaluación de la aplicación de insecticidas comerciales residuales, para el control de *Aedes aegypti* en Yucatán. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas.
- Dzul-Manzanilla, F., J. Ibarra-López, W. B. Marín, A. Martini-Jaimes, J. T. Leyva, F. Correa-Morales, H. Huerta, P. Manrique-Saide, and G. M. Vazquez-Prokopec.** 2017. Indoor resting behavior of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Acapulco, Mexico. *Journal Medical Entomol* 54: 501-504.
- Esu, E., A. Lenhart, L. Smith, and O. Horstick.** 2010. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Tropical Medical Int Health* 15: 619-631.
- Etang, J., P. Nwane, and J. A. Mbida.** 2011. Variations of insecticide residual bio-efficacy on different types of walls: results from a community-based trial in south Cameroon. *Malaria Journal* 10.
- Farnham, A** 1998 The Mode of Action of Piperonyl Butoxide with Reference to Studying Pesticide Resistance. *En* Glynne Jones, D, ed. Piperonyl butoxide: The insecticide synergist. pp. 199-213.
- Fimia, R., J. C. Castillo, O. Cepero, E. Corona, and R. González.** 2009. Eficacia del control de larvas de mosquitos (Diptera: Culicidae) con peces larvívoros. *Revista Cubana Medicina Tropical* 61.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations.** 2012. Guidelines on prevention and management of pesticide resistance. Roma Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-bt561e.pdf>

- Franco, O.** 1976. História da febre amarela no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: Superintendência de Campanhas de Saúde Pública.
- French, L., M. M. Rodríguez, J. A. Bisset, L. Y. Ricardo, G. Gutiérrez, and I. Fuentes.** 2013. Actividad incrementada de las enzimas citocromo P450 monooxigenasas en cepas cubanas de *Aedes aegypti* de referencia, resistentes a insecticidas. *Revista Cubana Medicina Tropical* 65: 328-338.
- Galardo, A. K. R., Galardo, C.D.** 2009. Relatório técnico sobre o Estudo da Eficácia de Redes Impregnadas com Inseticidas e do uso de Fendona® em borrições domiciliares para o controle de *Anopheles* sp. em bioensaios de campo e laboratório no estado do Amapá-Brasil. Macapá. Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá.
- García, I., Z. Menéndez, N. Hernández, I. García, J. Anaya, A. Companioni, A. González, and R. Gato.** 2014. Susceptibilidad de larvas de *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) a *Strelkovimermis spiculatus* (Nematoda: Mermithidae) en condiciones de laboratorio. *Revista Cubana Medicina Tropical* 66: 453-457.
- García, G. A., M. R. David, A. J. Martins, R. Maciel-de-Freitas, J. G. B. Linss, S. C. Araújo, J. B. P. Lima, and D. Valle.** 2018. The impact of insecticide applications on the dynamics of resistance: the case of four *Aedes aegypti* populations from different Brazilian regions. *Plos Negl. Trop. Dis.* 12: e0006227
- Gato, R., Z. Menéndez, E. Prieto, R. Argiles, M. Rodríguez, W. Baldoquín, D. Pérez, Y. Hernández, J. Anaya, I. Fuentes, C. Lorenzo, K. González, Y. Campo, M. Gómez, and J. Bouyer.** 2021. Sterile insect technique: successful suppression of *Aedes aegypti* field population in Cuba. *Insect* 12: 469.
- Goindin, D., C. Delannay, A. Gelasse, C. Ramdini, T. Gaude, F. Faucon, J. P. David, J. Gustave, A. Vega-Rua, and F. Fouque.** 2017. 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 Disease Poverty* 6: 38.
- Gómez-Vargas, W., K. Valencia-Jiménez, G. Correa-Londoño, and F. Jaramillo-Yepes.** 2018. Nuevas tabletas larvicidas de *Bacillus thuringiensis* var. israelensis: evaluación del efecto larvicida sobre *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Colombia. *Biomédica* 38: 95-105.
- González, A., C. E. Castañet, A. Companioni, and A. Menéndez.** 2019a. Effect of chlorine and temperature on larvicidal activity of Cuban *Bacillus thuringiensis* isolates. *Journal Arthropod-Borne Disease* 13: 39-49.
- González, A., G. Rodríguez, R. Y. Bruzón, M. Díaz, A. Companioni, and Z. Menéndez.** 2013. Isolation and characterization of entomopathogenic bacteria from soil samples from the western region of Cuba. *Journal Vector Ecology* 38: 46-52.
- González, A., A. Companioni, Z. Menéndez, J. Anaya, I. García, C. Lorenzo, C. Castañet, and R. Gato.** 2019b. Evaluación de la eficacia larvicida de Rapidall NP3 (*Bacillus thuringiensis*) contra *Aedes aegypti* (Linnaeus) (Diptera: Culicidae). *Revista Cubana Medicina Tropical* 71.
- González, K.** 2015. Estrategias antivectoriales con deltametrina en Santiago de Cuba para el control de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Costo-efectividad. Tesis

- presentada en opción al grado científico de Máster en Entomología Médica y Control de Vectores, IPK, La Habana, Cuba.
- Glynn-Jones, A. 1998** Some lesser known properties and potential new uses of Piperonyl butoxide En Glynn Jones, D, ed. Piperonyl butoxide: The insecticide synergist. pp. 301-310.
- Grossman, M. K., V. Uc-Puc , J. Rodriguez, D. J. Cutler, L. T. Morran, P. ManriqueSaide, and G. M. Vazquez-Prokopec.** 2018. Restoration of pyrethroid susceptibility in a highly resistant *Aedes aegypti* population. *Biology Letter* 14: 20180022.
- Guerrero, E; Silva, H; Corrales, J.** 2003 Susceptibilidad de *Sitophilus zeamais* a insecticidas y butóxido de piperonilo en dos sustratos alimenticios. *Revista Manejo Integrado de Plagas y Agroecología.* 67:51-57
- Gunning, C.E., . Okamoto, K. W., Astete, H., Vasquez, G. M., Erhardt, E., Del Aguila, C., Pinedo, R., Cardenas, R., Pacheco, R., Chalco, E., Rodriguez-Ferruci, H., Scott, T.W., Lloyd, A.L., Gould, F., Morrison, A.C** 2018. Efficacy of *Aedes aegypti* control by indoor Ultra Low Volume (ULV) insecticide spraying in Iquitos, Peru. *PLoS Negl Trop Dis*;12(4):
- Guzmán, M. G.** 2012. Treinta años después de la epidemia cubana de dengue hemorrágico en 1981. *Revista Cubana Medicina Tropical* 64.
- Guzmán, M. G.** 2016. Dengue. Ed. Ciencias Médicas. La Habana.
- Guzmán, M. G., and E. Harris.** 2015. Dengue. *Lancet* 385: 453-465.
- Guzmán, M. G., G. Kourí, and E. Martínez.** 1988. Fiebre hemorrágica del dengue con síndrome de choque en niños cubanos. *Bulletin of Sanitary Panamerican* 104: 235-243.
- Guzmán, M. G., M. Álvarez, R. Rodríguez, D. Rosario, S. Vázquez, and L. Valdés.** 1999. Fatal dengue haemorrhagic fever in Cuba, 1997. *International Journal Infect Disease* 3: 130-135.
- Haddi, K., H. V. Tome´ , Y. Du , W. R. Valbon, Y. Nomura, and G. F. Martins.** 2017. Detection of a new pyrethroid resistance mutation (V410L) in the sodium channel of *Aedes aegypti*: a potential challenge for mosquito control. *Scientific Reports* 7: 46549. .
- Harrington, L., J. Edman, and T. Scott.** 2001. Why do female *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) feed preferentially and frequently on human blood? *Journal Medical Entomol* 38: 411-422.
- Hayes, R. J., and S. Bennett.** 1999. Simple sample size calculation for cluster-randomized trials. *International Journal Epidemiol* 28: 319-326.
- Hernández, Y., D. Pérez, M. Castro, L. Fonte, L. Lloyd, A. Pérez, R. Portal, Y. Torres, and R. Ochoa, et al** 2019. Fortalecimiento de capacidades e investigaciones en comunicación para la prevención y el control de enfermedades infecciosas. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* 9.
- Hirata, K., O. Komagata, K. Itokawa, A. Yamamoto, T. Tomita, and S. Kasai.** 2014. A single crossing-over event in voltage-sensitive Na⁺ channel genes may cause critical failure of dengue mosquito control by insecticides. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8: e3085.

- Hladish, T. J., C. A. B. Pearson, P. Rojas, H. Gomez-Dantes, M. E. Halloran, and G. M. Vazquez-Prokopec, et al** 2020. Effectiveness of indoor residual spraying for reducing dengue transmission. *PNAS* 117: 3319-3325.
- Ibrahim, K. T., Popoola, K.O., Akure, K.O.** 2017. Laboratory evaluation of residual efficacy of Actellic 300 CS (Pirimiphos-Methyl) and K-Othrine WG 250 (Deltamethrin) on different indoor surfaces. *International Journal of Insect Science* 9: 1-7
- IRAC.** 2019. Comité de acción contra la resistencia a insecticidas Folleto de clasificación del modo de acción de insecticidas y acaricidas. 6ª edición de IRAC Internacional.
- Juliano, S., and L. Lounibos.** 2005. Ecology of invasive mosquitoes: Effects on resident species and on human health. *Ecol Letter* 8: 558-574.
- Khan, H. A. A., and W. Akram.** 2019. Resistance status to deltamethrin, permethrin, and temephos along with preliminary resistance mechanism in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Punjab, Pakistan. *Journal of Medical Entomology* 56: 1304-1311.
- Kourí, G., M. G. Guzmán, L. Valdés, I. Carbonell, D. Rosario, and S. Vázquez.** 1998. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emergy Infect Disease* 1: 89-92.
- Lega, J., H. E. Brown, and R. Barrera.** 2017. *Aedes aegypti* (Diptera:Culicidae) :Abundance model improved with relative humidity and precipitation-driven egg hatching. *Journal Medical Entomol* 54: 1375-1384.
- Leonard, J.** 1990. La vida de Carlos Finlay y la derrota de la bandera amarilla. *Bulletin Oficine Sanitary Panamerican* 108: 229-244.
- Leonard, J.** 1992. William Gorgas, soldado de la salud pública. *Bulletin Oficine Sanitary Panamerican* 112: 223-243.
- Leyva, M., O. Pino, M. C. Marquetti, J. A. Payroll, R. Scull, G. Morejón, and D. Montada.** 2019. Ovicidal activity and repellent of essential oils on the oviposition of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Integrate Journal Veterinary Bioscience* 3 1-6
- Leyva, M., M. C. Marquetti, D. Montada, J. A. Payroll, R. Scull, G. Morejón, and O. Pino.** 2020. Actividad insecticida de los aceites esenciales de *Piper aduncum* Subsp. *ossanum* y *Ocimum basilicum* sobre *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Culex quinquefasciatus*. *Novitates Caribaea* 16: 122-132.
- Liu, N.** 2015. Insecticide resistance in mosquitoes: impact, mechanisms, and research directions. *Annual Review Entomol* 60: 537-559.
- Macoris, M. L., A. J. Martins, M. T. M. Andrighetti, J. B. P. Lima, and D. Valle.** 2018. Pyrethroid resistance persists after ten years without usage against *Aedes aegypti* in governmental campaigns: lessons from Sao Paulo State, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 12: e0006390.
- Maharaj, R., S. Casimiro, S. D. Mthembu, and B. L. Sharp.** 2004. The residual life of Bendiocarb: A Field-Based Evaluation from Mozambique. *Journal Medical Entomol* 41: 130-132.
- Marcombe S, Carron A, Darriet F, Etienne M, Agnew P, Tolosa M, et al** 2009. Reduced efficacy of pyrethroid space sprays for Dengue control in an area of Martinique with pyrethroid resistance. *Am J Trop Med Hyg.* 80(5):745-51.

- Marcombe, S., B. Fustec, J. Cattel, S. Chonephetsarath, P. Thammavong, and N. Phommavanh.** 2019. Distribution of insecticide resistance and mechanisms involved in the arbovirus vector *Aedes aegypti* in Laos and implication for vector control. PLoS Neglected Tropical Disease 13: e0007852.
- Marquetti, M., Y. Saint, C. Fuster, and L. Somarriba.** 2012. The first report of *Aedes (Stegomyia) albopictus* in Haiti. Memorias Instituto Oswaldo Cruz 107: 279-281.
- Marquetti, M. C., M. Leyva, J. A. Bisset, and S. García.** 2009. Recipientes asociados a la infestación por *Aedes aegypti* en el municipio La Lisa. Revista Cubana Medicina Tropical 61: 232-238.
- Márquez, Y., K. J. Monroy, E. G. Martínez Montenegro, V. H. Peña García, and A. L. Monroy Díaz.** 2019. Influencia de la temperatura ambiental en el mosquito *Aedes* spp y la transmisión del virus del dengue. Revista CES Medica 33: 42-50.
- Mateus Niño, M. F.** 2019. Evaluación de ovitrampas para la colecta de *Aedes* spp en el área metropolitana de Bucaramanga. Tesis para optar por el título de Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia - MVZ
- Montada, D., M. Castex, S. Suarez, D. Figueredo, and M. Leyva** 2005. Estado de la resistencia a insecticidas en adultos del mosquito *Aedes aegypti* del municipio Playa, Ciudad de la Habana. Revista Cubana de Medicina Tropical 57(2):137-147
- Montada, D., J. Zaldivar, D. Figueredo, S. Suárez, and M. Leyva.** 2006. Eficacia de los tratamientos intradomiciliarios con los insecticidas cipermetrina, lambdacialotrina y clorpirifos en una cepa de *Aedes aegypti* Revista Cubana Medicina Tropical 58.
- Montada, D., Calderón, M. Leyva, and D. Figueredo** 2007 Niveles de susceptibilidad de una cepa de *Aedes aegypti* procedente de Santiago de Cuba antes los insecticidas lambdacialotrina , cipermetrina y clorpirifos . Revista Cubana de Medicina Tropical. 59(1):40-5
- Montada, D., I. Calderón, D. Figueredo, E. Soto, and M. Leyva.** 2008. Eficiencia del Galgotrin 25 EC, Terfos 48 EC, Lambdacialotrina 2,5 EC e Icon 2,5 EC en el control del mosquito *Aedes aegypti* en el municipio Santiago de Cuba, Cuba Revista Cubana Medicina Tropical 60: 55-61.
- Montada, D., M. Leyva, Y. Silva, M. Castex, Marquetti, and M. Castex.** 2009. Susceptibilidad de 3 cepas de *Aedes aegypti* asociada con la aplicación de 3 insecticidas . Revista Cubana de Medicina Tropical 61(2)
- Montada, D., M. Leyva, M. Castex, and Y. Silva.** 2010. Eficacia de los tratamientos intradomiciliarios con cipermetrina, lambadacialotrina y clorpirifos en el control de *Aedes aegypti* en Ciudad de la Habana. Revista cubana de Medicina Tropical 62(3):230-6
- Montada, D., L. Diéguez, J. J. Llambias, M. Bofill, A. Codina, and S. Estévez.** 2012. Tratamiento con K-Othrine WG250 (deltametrina) en un área con alta infestación de *Aedes aegypti*. Revista Cubana Medicina Tropical 64: 330-334.
- Montada, D., J. A. Bisset, D. Lazcano, M. Castex, M. Leyva, O. San Blas, and I. González.** 2013. Efectividad del Sipertrin en el control de *Aedes aegypti* en Santa Clara, Villa Clara Revista Cubana Medicina Tropical 65.
- Montada, D., M. E. Toledo, M. Castex, M. Leyva, K. Gonzalez, V. Vanlerbeghe, and P. Van der.** 2018. The use of deltamethrin as a control strategy against *Aedes*

- aegypti* (Culicidae) in Santiago de Cuba City. Journal of Pesticides and Biofertilizers 1: 10002.
- Montada, D., M. Castex, M. Leyva, and C. A. Fuster.** 2019. Persistence and efficacy of Sumilarv 0.5 G (Pyriproxifen) an insect growth regulator in laboratory and field conditions for *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* control in Cuba. Journal Pesticides and Biofertilizers
- Moore, G. D., Philippou, D., Borzatta, V., Trincia, P., Jewess, P., Gunning, R., Bingham, G.** 2009 Analogue of piperonyl butoxide facilitates the characterization of metabolic resistance. Pest Manag. Sci. 65: 150-154
- Mougaboure-Cueto, G., and M. I. Picollo.** 2015. Insecticide resistance in vector Chagas disease: evolution, mechanisms and management. Acta Tropica 149: 70-85.
- MSP.** 2011. Guía para la Vigilancia de *Aedes aegypti*. OPS/HCP/HCT/AA.URU.01/02.
- OMS 1970** Resistencia a los insecticidas y lucha contra los vectores . 17 Informe del Comité de Expertos de la OMS en Insecticidas. Pag.170
- OPS.** 1995. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: su prevención y control. . Publicación Científica N° 548.
- OPS.** 2018 Actualización Epidemiológica: Fiebre amarilla, 7 de diciembre de 2018. OPS/OMS. .
- OPS** 2022 Boletín Arbovirus
- OMS** 2023 Dengue – Región de las Américas
- Ordoñez-González, J.G, Cisneros-Vázquez L.A., Danis-Lozano R. , et al .**2020. Nebulización térmica intradomiciliar de la mezcla de flupyradifurona y transflutrina en mosquitos ***Aedes aegypti* susceptibles** y resistentes a piretroides en el Sur de México Salud pública. Méx vol.62 no.4 Cuernavaca
- Oxborough, R. M., J. Kitau, and R. Jones.** 2014. Long-lasting control of *Anopheles arabiensis* by a single spray application of micro-encapsulated pirimiphos-methyl (Actellic® 300 CS). Malaria Journal 13: 37-42.
- PAHO/WHO.** 2014 Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory with Autochthonous Transmission 2013-2014 (to week noted). Epidemiological Week/EW 28 (Updated 11 July 2014)
- PAHO.** 2016. Zika - Epidemiological Report Cuba. . Pan American Health Organization / World Health Organization. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016.
- PAHO.** 2017. Zika - Epidemiological Report Cuba. September 2017. Washington, D.C. PAHO/WHO.
- PAHO.** 2020. PLISA- Health Information Platform for the Americas. .
- Palomino, M., W. León, P. Valencia, F. Cárdenas, and J. Ancca.** 2007. Evaluación de campo del efecto residual de la deltametrina sobre la mortalidad y knockdown en *Triatoma infestans*, según tipo de superficie en Arequipa, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 24: 136-143.
- Paredes-Esquivel, C., A. Lenhart, R. del Río, M. M. Leza, M. Estrugo, E. Chalco, W. Casanova, and M. Á. Miranda.** 2016 The impact of indoor residual spraying of deltamethrin on dengue vector populations in the Peruvian Amazon. Acta Tropica 154: 139-144.
- Paz-Soldán, V. A., K. M. Bauer, G. C. Hunter, R. Castillo-Neyra, V. D. Arriola, D. Rivera-Lanas, G. H. Rodríguez, A. M. Toledo Vizcarra, L. M. Mollesaca**

- Riveros, M. Z. Levy, and A. M. Buttenheim.** 2018. To spray or not to spray? Understanding participation in an indoor residual spray campaign in Arequipa, Peru. *Glob Public Health* 13: 65-82.
- Pérez, D., M. Castro, A. M. Álvarez, L. Sánchez, M. E. Toledo, and D. Matos.** 2016. Traslación a la práctica de estrategias de empoderamiento en la prevención del dengue: facilitadores y barreras. *Revista Panamericana Salud Publica* 39: 93-100.
- Pérez, O., J. A. Bisset, M. Leyva, J. Rodríguez, O. Fuentes, and I. García.** 2004. Manual de Indicaciones Técnicas para Insectarios. Editorial Ciencias Médicas. Cuba.: 53pp.
- Pérez Viguera, I.** 1956. Los ixódidos y culícidos de Cuba. Su historia natural y médica. Universidad de la Habana: 579pp.
- Pickett,** 2016 «Michael Elliott CBE. 30 September 1924 — 17 October 2007». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 62: 109-123. doi:10.1098/rsbm.2016.0018. Consultado el 11 de noviembre de 2021.
- Pinto, N. A.** 2017. Eficacia de aqua K-Othrine® EW 20 para control de *Aedes aegypti* en San Joaquin, Cundinamarca - Colombia. *Icosan*: 46-52.
- Pisfil-Farroñay, Y, Zorrilla J.V., Chachapoyas- Flores, N., Castro-Martínez, J. Armas-Vidarte K, Vega-Ramos Z, Dávila, O., Díaz-Vélez, C.** 2016 Evaluación de la susceptibilidad/resistencia del adulto *Aedes aegypti* a la cipermetrina Rev. Cuerpo Méd. HNAAA 9(4)
- Plernsub, S., J. Saingamsook, J. Yanola, N. Lumjuan, P. Tippawangkosol, and K. Sukontason.** 2016. Additive effect of knockdown resistance mutations, S989P, V1016G and F1534C, in a heterozygous genotype conferring pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* in Thailand. *Parasite Vectors* 9: 417.
- Ponce, G., P. C. Cantú, A. Flores, M. Badii, R. Zapata, B. López, and I. Fernández** 2006. Modo de acción de los insecticidas *Revista Salud Pública y Nutrición* 7.
- Rawal, D.** 2019. A review on different strategies used for biological control of mosquitoes. *Internatinal Journal Mosquito Research* 6: 41-43.
- Reiner, E.** 1971. Spontaneous reactivation of phosphorylated and carbamylated cholinesterases. *Bulletin Entomol Research* 44: 109-112.
- Reineri, J., R. Harboch, and I. Kitching.** 2004. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera: Culicidae) based on morphological character of all life stages. *Zoo J Linn Soc* 142: 289-368.
- Richards, S. L., J. K. Volkan, J. A. G. Balanay, and K. Vandock.** 2017. Evaluation of Bifenthrin and deltamethrin barrier sprays for mosquito Control in eastern north Carolina. *Journal Medical Entomol* 54: 1659-1665.
- Rodríguez, M. M., J. A. Bisset, M. Ruíz, and A. Soca.** 2002. Cross-resistance to pyrethroid and organophosphorus insecticidas induced by selection with temephos in *Aedes aegypti* (Diptera:Culicidae) from Cuba. *Journal Medical Entomol* 39: 882-888.
- Rodríguez, M. M., J. A. Bisset, C. Díaz, and A. Soca.** 2003. Resistencia cruzada a piretroides en *Aedes aegypti* de Cuba inducido por la selección con el insecticida organofosforado malatión. *Revista Cubana Medicina Tropical* 55: 105-111.

- Rodríguez, M. M., J. A. Bisset, Y. De Armas, and F. Ramos.** 2005. Pyrethroid insecticida-resistant strain of *Aedes aegypti* from Cuba induced by deltamethrin selection. *Journal American Mosquito Control Association* 21: 437-445.
- Rodríguez, M. M., A. Crespo, J. A. Bisset, D. Hurtado, and I. Fuentes.** 2017. Diagnostic doses of insecticides for adult *Aedes aegypti* to assess insecticide resistance in Cuba. *Journal American Mosquito Control Association* 33: 142-144
- Rodríguez, M. M., J. A. Bisset, H. Hernández, Y. Ricardo, L. French, and O. Perez.** 2012. Caracterización parcial de la actividad de esterasas en una cepa de *Aedes aegypti* resistente a temefos. *Revista Cubana Medicina Tropical* 64: 175-181.
- Rodríguez, M. M., A. Ruiz, L. Piedra, G. Gutierrez, J. Rey, M. Cruz, and J. A. Bisset.** 2020 Multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Boyeros municipality, Cuba and associated mechanisms. *Acta Tropica* 212: 105680.
- Rodríguez, M. M., J. A. Bisset, D. Hurtado, D. Montada, M. Leyva, M. Castex, H. Hernández, and I. Fuentes.** 2016. Estudio sobre la susceptibilidad a insecticidas en *Aedes aegypti* del Área de Salud Raúl Sánchez, Pinar del Río. *Revista Cubana Medicina Tropical* 68.(2)
- Rohani, A., I. Zamree, W. M. A. Wan Najdah, A. H. Azahari, A. Matusop, and M. N. Zurainee.** 2017. Impact of indoor residual-sprayed deltamethrin on different surfaces in a malaria endemic area in Balai Ringin, Sarawak. *Advances in Entomology* 2: 151-160.
- Saavedra-Rodríguez, K., F. V. Maloof, C. L. Campbell, J. Garcia-Rejon, A. Lenhart, and P. Penilla.** 2018. Parallel evolution of vgsc mutations at domains IS6, IIS6 and IIIS6 in pyrethroid resistant *Aedes aegypti* from Mexico. *Science Report* 8: 6747.
- Salud, O. O. P. d. I.** 1992. La batalla contra *Aedes aegypti*. *Bulletin Oficine Sanitar Panamericana* 113: 462-465.
- Samuel, M., D. Maoz, P. Manrique, T. Ward, S. Runge-Ranzinger, and J. Toledo.** 2017. Community effectiveness of indoor spraying as a dengue vector control method: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Disease* 11: e0005837.
- Santos, R. L. C., A. D. S. Fayal, A. E. F. Aguiar, D. B. R. Vieira, and M. M. Pova.** 2007. Evaluation of the residual effect of pyrethroids on Anopheles in the Brazilian Amazon. *Revista Saude Publica* 41: 276-283.
- Saxena, S. K., S. Kumar, V. K. Maurya, and M. L. B. Bhatt.** 2019. Current Topics in Neglected Tropical Diseases. Chapter :The global distribution and burden of dengue and japanese encephalitis co-infection in acute encephalitis syndrome Intechopen
- Schaaf, A.A.** 2013 Uso de pesticidas y toxicidad : relevamiento en la zona agrícola de San Vicente, Santa Fe, Argentina . *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*. Vol 4 no. 2 pag. 323-331
- Shallan, E. A. S., D. Canyonb, M. W. F. Younesc, H. Abdel-Wahaba, and A. Mansoura.** 2005. A review of botanical phytochemicals with mosquitocidal potential. *Environ Int.* 3: 1149-1166. .
- Sreehari, U., K., S. N. Raghavendra, S. Tiwari, S. K. Sreedharan, and N. Valecha.** 2018. Small-scale (Phase II) evaluation of the efficacy and residual activity of

- SumiShield® 50 WG (clothianidin 50%, w/w) for indoor residual spraying in comparison to deltamethrin, bendiocarb and pirimiphos-methyl for malaria vector control in Karnataka state, India. *Journal Vector Borne Disease* 55: 122-129.
- Staples JE, Breiman RF, Powers AM.** 2009 Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectious Diseases.*;49(6):942-8. Epub 2009/08/12.
- Stenhouse, S. A., S. Plernsub, J. Yanola, N. Lumjuan, A. Dantrakool, and W. Choochote.** 2013. Detection of the V1016G mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) by allele-specific PCR assay, and its distribution and effect on deltamethrin resistance in Thailand. *Parasites Vectors* 6: 253.
- Stewart, D.**1998 The Evaluation of Synergistic Action in the Laboratory and Field. *En Glynne Jones, D, ed. Piperonyl butoxide: The insecticide synergist.* pp. 173-198.
- Stoddard, S. T., B. M. Forshey, A. C. Morrison, V. A. Paz-Soldan, G. M. Vazquez-Prokopec, and H. Astete.** 2013. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 994-999.
- Suárez, S., J. Rodríguez, Z. Menéndez, D. Montada, I. García, and M. C. Marquetti.** 2005. *Macrocyclus albidus* (Copepoda: Cyclopidae): una nueva alternativa para el control de larvas de mosquitos en Cuba. *Revista Cubana Medicina Tropical* 57.
- Tozzi, A.** 1998 A brief history of the development of Piperonyl butoxide as an insecticide synergist *En Glynne Jones, D, ed. Piperonyl butoxide: The insecticide synergist.* Academic Press, pp. 1- 5.
- Vazquez-Prokopec, G. M., B. L. Montgomery, P. Horne, J. A. Clennon, and S. A. Ritchie.** 2017a. Combining contact tracing with targeted indoor residual spraying significantly reduces dengue transmission. *Science Adv* 3.
- Vazquez-Prokopec, G. M., A. Medina-Barreiro, A. Che-Mendoza, F. Dzul-Manzanilla, F. CorreaMorales, and G. Guillermo-May.** 2017b. Deltamethrin resistance in *Aedes aegypti* results in treatment failure in Merida, Mexico. *PLoS Neglected Tropical Disease* 11: e0005656.
- Vythilingam, I., and W. S. Wan-Yusoff.** 2017. Dengue vector control in Malaysia: are we moving in the right direction? . *Tropical Biomedicine* 34: 746-758.
- WHO.** 1999. Strengthening Implementation of the Global Strategy for Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever Prevention and Control, Report of the Informal Consultation.
- WHO.** 2000. Manual para el rociado residual intradomiciliario:Aplicación del rociado residual para el control de vectores. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2000.3 Rev.1: 53 pp.
- WHO 2001** Guías Para la Evaluación de la Eficacia del rociado espacial e Insecticida Para el Control del Vector del Dengue. P. Reiter y M.B.Nathan WHO/CDS/CPE/PVC/2001.1. Organización Mundial de la Salud 2003
- WHO.** 2006a. Indoor residual spraying: Use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination. WHO/HTM/MAL/2006.1112.
- WHO.** 2006b. Evaluación de los depósitos de insecticidas en las paredes OMS / CDS / NTD / WHOPES / GCDPP / 2006.3.

- WHO.** 2007. Manual for indoor residual spraying: application of residual sprays for vector control. . Geneva: World Health Organization Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO.** 2016 Monitoring and managing insecticide resistance in Aedes mosquito populations interim guidance for entomologists. WHO/ZIKV/VC/16.1.
- WHO.** 2017. Specifications and evaluations for public health pesticides: deltamethrin.
- WHO.** 2017 How to design vector control efficacy trials, guidance on phase III vector control field trial design.
- WHO/PAHO.**2023. OPS/OMS. Actualización epidemiológica. Dengue en la Región de las Américas. 5 de julio de 2023 Washington D.C. OPS/OMS
- Zúñiga-Carrasco, I. R., and R. Miliar de Jesús.** 2019. Aereopuertos y aviones hábitat para una diversidad de agentes patógenos. Revista Enferm Infeccion Pediatric 31: 1432-1440.

ANEXOS

ANEXOS

Consentimiento informado

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” Habana, en coordinación con la Dirección Nacional de Vigilancia y Lucha Antivectorial y la Dirección Provincial de Matanzas y Municipal de Higiene y Epidemiología de Cárdenas y el Centro de Control de Mosquitos con sede en Varadero se propuso evaluar los formulados Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU (cipermetrina) en el Área de Salud Ramón Martínez del municipio Cárdenas como parte de un estudio piloto liderada por la firma PERGAR.

Este documento tiene 2 partes:

- Hoja informativa (con información mínima necesaria sobre el estudio).
- Certificado de consentimiento (donde usted firmará, en caso que acceda a participar en el estudio).

Parte I: Hoja informativa

Introducción

Estamos realizando una intervención relacionada con la evaluación de los formulados Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU (cipermetrina) como una alternativa para el control de mosquitos. Por este medio le estamos brindando información e invitándolo a participar en la investigación. Este documento puede contener palabras que usted no comprenda. Por favor, tome su tiempo para realizar las preguntas que necesite relacionadas con el estudio. Deseamos que acceda a participar solo si comprende todo sobre el mismo.

Propósito y descripción de la investigación

El propósito de esta investigación es evaluar la actividad espacial de los formulados Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4 LPU (cipermetrina). Si el formulado presenta actividad espacial, los mosquitos *Ae aegypti* morirán y de esta forma usted no será picado en su afán por alimentarse.

Voluntariedad

Usted ha sido seleccionado a participar en el estudio. No obstante, su participación en el mismo es totalmente voluntaria. Es su elección participar o no. Y si decide hacerlo, puede retirarse cuando así lo desee sin perjuicio para usted.

Procedimiento

El estudio se realizará partiendo del principio de voluntariedad y siguiendo metodología estandarizada de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2006). El tratamiento intradomiciliar se realizará mediante un equipo de termonebulización. Se aplicará el producto y usted deberá permanecer con la vivienda cerrada por 45 minutos. Transcurrido ese tiempo podrá abrir su vivienda y ventilarla. Este procedimiento se repetirá 3 días consecutivos

Privacidad y confidencialidad de la información

La información que usted brinde será totalmente confidencial. Solo los investigadores involucrados en el estudio tendrán acceso a ella. A usted se le asignará un número como participante y no se utilizará su nombre en ningún momento. La información que usted ofrezca no se reportará de manera individual sino, de conjunto con la que brinden otros participantes del estudio.

Beneficios

Su participación en el mismo tendrá el beneficio directo para usted de la disminución del número de mosquitos si resulta efectiva la intervención. Los resultados de la investigación beneficiarían las investigaciones relacionadas con la temática del control del vector y como consiguiente la prevención de enfermedades.

Posibles riesgos

Los riesgos por participar en el estudio son mínimos debido a que la formulación cumple las especificaciones de formulación de la Agencia de protección Ambiental de EEUU (EPA) y de la Comunidad Económica Europea (CEE). Presenta mejores resultados en comparación con otras formulaciones. No mancha y tiene poco olor. Usted tiene todo el derecho a retirarse del estudio si es alérgico a algún insecticida.

Uso de los resultados de la investigación

Los resultados que se obtengan del presente estudio serán compartidos con usted y su comunidad antes de hacerse públicos. Está prevista la publicación de los resultados de investigación en revistas médicas, libros u otros materiales con fines científicos; así como la utilización de la información con fines educativos.

¿Tiene alguna duda o pregunta hasta aquí?

Contactos en caso que le surjan otras dudas o preguntas

Si usted desea hacer alguna otra pregunta posteriormente, puede contactar al Lic Julio Luis Duquesne Reyes en el Centro de Control de Mosquitos con sede en Varadero o al Lic Domingo Montada Vicedirección de Parasitología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

Parte II

Acta de consentimiento

Yo _____ vecino de _____
entre _____ y _____ Rpto _____
Policlínico _____ Municipio Cárdenas, estoy de acuerdo en
participar en el protocolo de evaluación de los formulados Cytrol 10.8 ULV y Cytrol 0.4
LPU (cipermetrina) con el cual trataran el interior y el exterior de mi vivienda, con el
objetivo de conocer el efecto residual de esta formulación para el control de *Aedes
aegypti* .

Y como prueba de mi consentimiento firmo la presente acta

Nombre y apellidos