



DENGUE: EPIDEMIOLOGÍA, POLÍTICAS PÚBLICAS Y RESISTENCIA DE VECTORES A INSECTICIDAS

DENGUE: EPIDEMIOLOGY, PUBLIC POLICIES AND RESISTANCE OF THE VECTORS TO INSECTICIDES

Maestre-Serrano Ronald¹
Gómez-Camargo Doris²

Correspondencia: rmaestre@unicartagena.edu.co

Recibido para evaluación: septiembre – 30 – 2013. Aceptado para publicación: octubre – 15 – 2013

RESUMEN

Introducción: el dengue es una enfermedad emergente y reemergente, de interés en salud pública por su impacto en morbimortalidad.

Objetivo: analizar temas relacionados a la epidemiología, políticas en salud pública para dengue y resistencia a insecticidas.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática de artículos y documentos relacionados en las bases de datos Pubmed, Science direct, Ovid, Scielo, Leyes.info. La búsqueda de artículos se limitó desde 1971 hasta 2013, en los idiomas español e inglés. Se realizó búsqueda de las estadísticas de casos de dengue de los sistemas de vigilancia epidemiológica nacional, regional y mundial, a partir de la información publicada por la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Salud.

Resultados: se obtuvieron 195 artículos científicos, de los cuales 73 eran completos y de los temas de interés para la revisión.

Conclusión: en las últimas décadas la incidencia por dengue a nivel mundial ha aumentado dramáticamente. En América la presión de selección ejercida con insecticidas químicos sobre las poblaciones del vector por más de tres décadas ha generado la aparición de poblaciones resistentes a moléculas de tipo organoclorado, organofosforado, piretroides y carbamatos. A pesar de existir una política pública para la prevención y control del dengue en Colombia que se articula con una política pública continental; esta se ve obstaculizada por la influencia de factores económicos, políticos, sociales y administrativos que impiden lograr el control de la enfermedad en el país.

Rev.cienc.biomed. 2013;4(2): 302-317

PALABRAS CLAVES

Dengue; Resistencia a insecticidas; Políticas públicas; Enfermedades infecciosas; Enfermedades febriles.

SUMMARY

Introduction: dengue is an emerging and re-emerging disease of interest in public health due to its great impact in morbimorbidity.

Objective: to analyze topics related to epidemiology, politics in public health for dengue and resistance to insecticides.

Methods: a systematic search of articles and related-documents was carried out in the following databases: Pubmed, Science direct, Ovid, Scielo and Leyes.info. The search

¹ Biólogo, Candidato a Doctor en Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Bacteriologa, Msc, PhD. Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

of articles was limited since 1971 until 2013 in the languages Spanish and English. A search of the statistics of cases of dengue was done in the national, regional and global epidemiological surveillance systems since the published data by the World Health Organization (WHO) and the Instituto Nacional de Salud.

Results: 195 scientific publications were obtained, 73 of them were complete articles and contained data of interest for the review.

Conclusions: in the last decades, the global incidence of dengue has been increasing dramatically. In America, the selection pressure applied with chemical insecticides on the populations of the vector during more than three decades has generated the apparition of resistant populations to molecules of type organoclorade, organophosphorated, pyrethroid and carbamates. In spite of the existence of a public policy for the prevention and control of dengue in Colombia, that is articulated with a continental public policy, this is obstructed by the influence of economic, political, social and administrative factors that impede to achieve the control of the disease in this country. **Rev.cienc. biomed. 2013;4(2):302-317**

KEY WORDS

Dengue; Resistance to insecticides; Public policies; Infectious diseases; Febrile diseases.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad de interés en salud pública por su gran impacto en la morbilidad y mortalidad en el contexto mundial, regional y nacional. Colombia es el segundo país en Latinoamérica después de Brasil con la mayor incidencia. La enfermedad mantiene comportamiento endémico en el país como producto de la interacción de múltiples factores. [A] Ubicación geográfica, aproximadamente el 93% de los municipios del territorio nacional están ubicados por debajo de los 2.200 msnm, donde existen características ambientales como temperatura, pluviosidad, y humedad relativa favorables para la sobrevivencia del mosquito vector *Aedes aegypti*, que es el agente vector. [B] Urbanización no planificada. [C] Aspectos conductuales y culturales de la población. [D] Bajo desarrollo y respuesta de los entes territoriales. [E] Vulnerabilidad de la población expuesta. [F] Expansión e intensificación de la infestación del vector en el territorio nacional. [G] La circulación simultánea de diferentes serotipos del virus (1).

Todos estos factores han permitido en las últimas décadas que la enfermedad mantenga comportamiento ascendente, caracterizado por aumento exponencial de las áreas endémicas. El comportamiento cíclico se ha caracterizado por picos epidémicos cada tres o cuatro años, entre los que se destaca la epidemia de 1977 y la de los años 2002, 2007 y 2010. Esta última considerada como la más

grande registrada en Colombia con más de 150.000 casos confirmados y 217 muertes.

El *Ae. aegypti* han sido sometido de forma continua por más de cinco décadas a insecticidas, por ser la herramienta más usada para interrumpir la transmisión del virus. Derivado de ello, ha generado resistencia a diferentes moléculas de insecticidas.

El objetivo del presente trabajo es realizar revisión sobre aspectos relacionados con la epidemiología del dengue, políticas públicas continentales y nacionales y resistencia del vector *Ae. aegypti* a los insecticidas aplicados para su control.

METODOLOGÍA

Se incluyeron en la revisión todo tipo de publicaciones, estos artículos se obtuvieron a partir de la búsqueda Pubmed, Science direct, Ovid, Scielo. Se incluyeron artículos de diferentes países, con énfasis en estudios realizados en países de la región y Colombia y publicados entre 1971 y 2013, en idiomas español e inglés. La metodología de la revisión consistió en identificar en las bases de datos títulos de artículos relacionados a los temas de interés. Posteriormente se revisaron los resúmenes de cada uno de ellos y finalmente se seleccionaron los que se encontraron disponible en texto completo.

También se realizó levantamiento de políticas públicas en la página de la Organización Mun-

dial de la Salud (OMS), así como leyes, decretos, resoluciones vigentes para Colombia.

Se realizó consulta de las estadísticas de casos de dengue, dengue grave y muertes por dengue en cada uno de los países que conforman las regiones y subregiones de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). También de los departamentos de Colombia desde el año de 1995 hasta el año 2012, a través de la información publicada en las páginas de la OMS, OPS y del Instituto Nacional de Salud (INS). Por último se consultaron libros y capítulos de libros de los temas objeto de estudio.

RESULTADOS

Se obtuvieron 195 artículos científicos, de los cuales 73 fueron revisados en textos completos.

EPIDEMIOLOGÍA. El virus del dengue es el agente causal de la enfermedad. Pertenece a la familia Flaviviridae y al género *Flavivirus*. El genoma viral está constituido por una única hebra de ARN de polaridad positiva de 11 kb aproximadamente, que presenta un único marco de lectura abierto que codifica para una poliproteína única, que es posteriormente clivada por proteasas virales y del huésped. Este procesamiento post-traducciona da lugar a tres proteínas estructurales (Cápside, Precursora de membrana y Envoltura) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (2). El virus del dengue está conformado por cuatro serotipos denominados DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4 (3).

Los serotipos del virus del dengue se transmiten a los humanos mediante picaduras de mosquitos hembras del género *Aedes* que estén infectados. Los principales vectores corresponden a las especies *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) y *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) (4). *Ae. aegypti* es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida alrededor del mundo, especialmente entre las latitudes 35°N y 35°S. Su distribución geográfica en América comprende Estados Unidos, Centro América, el Caribe y Sur América hasta Argentina. A nivel mundial se encuentra en aproximadamente 100 países que comprenden la mayor parte de Afri-

ca, Medio Oriente, Sudeste Asiático, norte de Australia, e incluso en algunas zonas de Europa. En general se considera como una especie doméstica debido a que infesta los recipientes artificiales encontrados en las viviendas humanas o en sus alrededores (5).

Ae. albopictus es el segundo vector más importante del virus del dengue en el Sudeste Asiático después de *Ae. aegypti*. Es una especie introducida en América desde la década de 1980. En Colombia se registró por primera vez en Leticia, Amazona, en 1998; posteriormente en 2001 se identificó su presencia en Buenaventura en el departamento del Valle del Cauca y seis años más tarde en la ciudad de Cali en el mismo departamento. Recientemente se ha registrado en Barrancabermeja, Santander en 2010 y en la ciudad de Medellín en el departamento de Antioquia en el año 2011 (6-10). La presencia de esta especie en varias zonas del país es de gran importancia en salud pública debido a las características que tienen esta especie como competente vectorial en la transmisión de una amplia variedad de arbovirus incluido los cuatro serotipos de virus dengue (11). Particularmente en Colombia se ha encontrado naturalmente infectado con los serotipos DEN1 y DEN2 (12).

Los caracteres diagnósticos para identificar estas dos especies de mosquitos en el estadio de larva incluyen: pelo siete cefálico simple en *Ae. aegypti* y bífido en *Ae. albopictus*; espículas laterales del tórax mucho más grande en *Ae. aegypti* en comparación con *Ae. albopictus*; espículas del peine en el último segmento abdominal con forma de trinche en *Ae. aegypti* y con forma de espina en *Ae. albopictus*. En el estadio adulto las escamas negras y blancas que recubren el cuerpo forman una lira en el dorso del tórax en la especie *Ae. aegypti*, mientras que en *Ae. albopictus* las escamas blancas forman una línea sobre el dorso del tórax desde la región anterior hasta la posterior. *Ae. aegypti* tienen una línea blanca a lo largo del fémur de sus patas anteriores; mientras que *Ae. albopictus* carece de esta (13).

Antes del año 2009 el dengue se clasificaba clínicamente como dengue clásico y dengue hemorrágico/choque por dengue. Las dificul-

tades en la aplicación de los criterios clínicos para la fiebre hemorrágica por dengue, junto con el aumento en los casos de dengue clínicamente graves que no cumplían con los estrictos criterios para ese diagnóstico, llevaron a solicitar que se reconsiderara la clasificación. A partir del año 2009 la OMS estableció una nueva clasificación clínica de la enfermedad: dengue (con y sin signos de alarma) y dengue grave.

Un paciente con dengue sin signos de alarma, es aquel que vive en áreas endémicas para esta enfermedad o que ha viajado antes del inicio de síntomas a ellas y presenta fiebre y dos o más de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómitos, exantema, mialgias, artralgias, petequias, test positivo del torniquete o leucopenia.

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o registrar deterioro clínico y presentar signos de alarma: dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, irritabilidad y hepatomegalia mayor de dos centímetros. En los exámenes de laboratorio se observa aumento del hematocrito y rápida caída de las plaquetas. Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios: choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, sangrado profuso y compromiso de algunos órganos (14).

El dengue es de las enfermedades tropicales, emergente y re emergente de mayor importancia para el siglo XXI, debido a carga e impacto que genera. La emergencia y reemergencia en las últimas décadas del siglo anterior estuvo estrechamente relacionada a la falta de control efectivo del vector *Ae. aegypti* y la globalización (15). En los últimos cincuenta años, su incidencia ha aumentado treinta veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países. Más de 2.5 mil millones de personas, aproximadamente el 40% de la población mundial están en riesgo de contraer la enfermedad (16).

Actualmente, la enfermedad es endémica en más de cien países de África, América,

el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Según datos oficiales de la OMS en el año 2008 se registraron en América, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental en conjunto más de 1.2 millones de casos y en 2010 más de 2.2 millones. (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/index.html).

Hasta el año 2003 solo ocho de los onces países que conforman la región suroriental asiática, reportaron casos autóctonos de dengue: Bangladesh, India, Indonesia, Maldivas, Myanmar, Sri Lanka, Tailandia y Timor Leste. En el año 2004, Bután reportó el primer brote de dengue del país y en el 2006, Nepal reportó por primera vez. La República Popular Democrática de Corea es el único país de la región suroriental que no tiene reportes de casos autóctonos de dengue. Durante los años 2000 a 2010 se registraron para la región 2.103.210 casos de dengue, de los cuales el 47.6% fueron en Indonesia y el 33.2% en Tailandia. (http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332_1098.htm).

En el Pacífico Occidental, el dengue ha emergido como un grave problema de salud pública (16). Entre 2000 y 2010, se registraron 1.995.716 casos de dengue, de los cuales 108.759 correspondieron a formas graves y 7.608 muertes. Más del 80% se presentaron en Vietnam. (<http://www.wpro.who.int/en/>).

Aunque el dengue está presente en la región africana de la OMS, no existen datos oficiales debido a que no existe un sistema de vigilancia epidemiológica sólido en los países integrantes, sumado a la existencia de otros síndromes febriles. En el África Oriental, la información disponible indica que los serotipos DEN1, DEN2 y DEN3 parecen ser las causas comunes. Algunos ejemplos son los brotes de Comoras en 1984, 1993 y los de Mozambique entre los años 1984 y 1985 (16-18). Durante la década de 1960 los serotipos DEN1, DEN2 y DEN3 se aislaron por primera vez en Nigeria en el África Occidental (19).

Se han reportado brotes de dengue posteriores en diferentes países, por ejemplo, Burkina Faso en 1982 y en Senegal en 1999 (20). También se confirmaron casos de DEN2 y DEN3 en Costa de Marfil en 2006 y 2008

(16). En noviembre de 2009 se registró la primera epidemia por dengue en Cape Verde con 16.744 casos, causados por DEN3. A pesar de la deficiente vigilancia del dengue en África, es evidente que las epidemias de dengue causadas por los cuatro serotipos del virus han aumentado drásticamente desde la década de los 80. <http://www.afro.who.int>

En Egipto, en la región mediterránea oriental se han documentado brotes de dengue desde 1799 (16). Desde entonces la frecuencia de los brotes informados continúa en aumento, reportándose en países como Sudán en 1985, Djibouti en 1991 y más recientemente en Pakistán, Arabia Saudita, Sudán y Yemen en 2005-2006 (21-23). Arabia Saudita ha reportado tres grandes epidemias: una de DEN2 en 1994 con 469 casos de dengue, 5 de dengue grave y dos muertes. Otra de DEN1 en 2006 con 1.269 casos, 39 de dengue grave y seis muertes. La tercera de DEN3 en el 2008 con 775 casos, 13 de dengue grave y cuatro muertes (16).

En América, según la OPS, durante las tres últimas décadas el total de casos de dengue reportados para los países del continente ha aumentado dramáticamente pasando de 1.033.417 casos durante la década de los 80's, a 2.725.405 durante la década de los 90's y 8.483.895 en la primera década del siglo XXI. Similar comportamiento ha tenido la forma grave con 13.398 casos durante la década de los 80's, a 58.419 durante los 90's y 215.278 durante los años 2000 a 2010 (24). El número total de muertes por dengue de 1995 a 2012 fue de 5.554. Actualmente los cuatro serotipos del virus del dengue circulan en la región. En varios de los países de la región se identificaron simultáneamente los cuatro serotipos (16).

Para analizar el comportamiento del dengue en el continente entre 1995 y 2012, se agruparán los países por subregiones según el criterio de la OPS. [A] Subregión de países del Norte de América. [B] Subregión de países de Centroamérica y México. [C] Subregión de países del Caribe. [D] Subregión de países del cono sur, compuesta por Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay. [E] Subregión de países andinos, compuesta por Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela (25).

América del Norte. Los casos de dengue notificados en Canadá y la mayoría de los registrados en los Estados Unidos son importados y provienen de áreas endémicas de Asia o América (26). De 1995 a 2012, se notificaron 982 casos de dengue en los Estados Unidos, en brotes presentados en Hawai y Texas en la frontera con México (27, 28). Los países que conforman la subregión centroamericana y México reportaron 1.971.940 casos de dengue, que representa el 15.6% del total de casos para el continente, de los cuales 102.600 fueron formas graves y 1.028 muertes. México (44.6%), Honduras (18.3%) y Costa Rica (12.3%) fueron los países que presentaron la mayor cantidad de casos. Todos los países de esta subregión excepto Costa Rica, registraron en por lo menos un año la presencia de los cuatro serotipos del virus (<http://new.paho.org>) (Tabla N°1).

En el mismo período de tiempo en la subregión Caribe se notificaron 480.056 casos de dengue que corresponde aproximadamente al 3.8% de los presentados en el continente, de los cuales 8.139 fueron formas graves y 731 muertes. Los países con el mayor número de casos fueron: Puerto Rico, República Dominicana, Martinica, Trinidad y Tobago, Guyana Francesa. En República Dominicana se presentó el 64.9% (475/731) de las muertes de la subregión. República Dominicana, Puerto Rico, Aruba, Martinica, Guadalupe, Barbados registraron la circulación simultánea en por lo menos un año de los cuatro serotipos del virus; sin embargo, en la región se observó con mayor frecuencia la circulación de los serotipos DEN1 y DEN2. (<http://new.paho.org>).

Durante el período señalado los países del cono sur reportaron 8.057.875 casos que corresponden al 63.5% de los casos de dengue del continente americano. De los cuales 56.279 fueron dengue grave y 2.611 muertes. El 98% de los casos se registraron en Brasil, que a su vez también registró la mayor incidencia de formas graves (99.4%) y muertes (93.5%). Brasil es el único país de la subregión que registra la presencia de los cuatro serotipos del virus dengue (<http://new.paho.org>) (Tabla N°2).

TABLA N° 1.
CASOS DE DENGUE, DENGUE GRAVE Y MUERTES POR DENGUE EN PAISES DE CENTRO AMÉRICA
ENTRE 1995 A 2012

PAIS	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
Costa Rica																			
Dengue	5134	2307	14267	2628	6040	4907	9237	12251	19669	9408	37798	12124	26440	7160	6946	31773	13854	22243	244186
Dengue grave	1	0	8	0	117	4	37	27	69	11	52	72	318	52	8	21	28	54	879
Muertes	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	8	0	0	0	0	0	12
El Salvador																			
Dengue	9658	790	423	1688	626	3248	1093	18307	7436	13344	15290	22088	12476	5774	15040	22406	20836	41793	212316
Dengue grave	129	1	0	2	70	411	54	405	138	154	207	245	100	0	112	185	213	778	3204
Muertes	5	0	0	0	4	26	4	11	8	1	0	4	0	0	10	2	7	6	88
Guatemala																			
Dengue	3980	3679	5385	4655	3617	9006	4516	7599	6750	6352	6341	2428	5886	3230	10438	17045	2735	9547	113189
Dengue grave	1	19	6	2	2	42	4	47	22	39	32	6	21	3	238	203	20	43	750
Muertes	0	0	0	0	1	9	2	6	3	4	1	1	4	0	28	41	1	17	118
Honduras																			
Dengue	27575	5047	11873	22218	17835	13642	9077	32269	16559	19971	18843	8436	33508	18941	15291	66814	8255	15554	361708
Dengue grave	15	0	12	18	69	314	431	863	458	2345	1795	636	4180	2481	763	3268	869	2730	21247
Muertes	3	0	1	4	7	10	0	17	11	2	6	0	16	9	14	83	0	4	187
Mexico																			
Dengue	36568	36538	53541	23639	14875	21715	6210	9844	5018	8202	16862	27287	48436	31154	249763	57971	67918	164947	880488
Dengue grave	539	1456	980	372	220	50	191	1429	1419	1959	4255	4477	7897	6114	11374	6336	4290	18720	72078
Muertes	30	44	37	14	0	0	0	6	0	13	0	0	10	24	96	20	36	153	483
Nicaragua																			
Dengue	19260	2792	3126	13592	11150	7317	2104	2157	2799	1035	1735	1350	1415	1424	17140	6261	432	30499	125588
Dengue grave	806	49	68	432	749	636	458	157	235	93	177	52	151	34	80	104	2	47	4330
Muertes	0	0	0	7	12	4	21	12	4	2	12	1	12	5	11	3	0	5	111
Panama																			
Dengue	3083	811	2628	2717	2783	317	1545	711	293	373	4	430	3402	2287	6811	1243	3698	1329	34465
Dengue grave	3	0	0	1	1	3	7	5	0	4	2	7	3	3	28	1	38	6	112
Muertes	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	0	0	6	0	17	0	29
Total Dengue Subregión centro-américa	105258	51964	91243	71137	56926	60152	33782	83138	58524	58685	96873	74143	131563	69970	321429	203513	117728	285912	1971940
Total dengue grave Subregión centro-américa	1494	1525	1074	827	1228	1460	1182	2933	2341	4605	6520	5495	12670	8687	12603	10118	5460	22378	102600
Total muerte por dengue Subregión centroamérica	39	44	40	25	24	49	28	52	26	24	22	7	50	38	165	149	61	185	1028

TABLA N° 2.
CASOS DE DENGUE, DENGUE GRAVE Y MUERTES POR DENGUE EN PAISES DEL CONO SUR
ENTRE 1995 Y 2012

PAIS	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
Argentina																			
Dengue	0	0	0	822	3	170	11	214	135	3284	34	181	173	40	26612	1185	252	274	33390
Dengue grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6
Muertes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5
Brasil																			
Dengue	124887	175818	254109	535388	204201	231471	413067	780644	341902	112928	203789	346550	559954	734384	528883	1004392	742364	565510	7860241
Dengue grave	112	69	35	105	70	59	679	2607	713	77	433	628	1541	9957	8223	16540	10069	4055	55972
Muertes	2	1	5	10	3	3	29	145	38	3	43	67	158	212	298	673	468	284	2442
Chile																			
Dengue	0	0	0	0	0	0	0	636	0	0	0	3	28	25	27	0	1	34	754
Dengue grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muertes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paraguay																			
Dengue	0	0	0	0	1164	24282	38	1871	137	164	405	4271	28182	1953	6143	13553	42264	39063	163490
Dengue grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	55	0	0	30	97	119	301
Muertes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	15	62	70	164
Uruguay																			
Dengue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dengue grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muertes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total dengue Subregión cono sur	124887	175818	254109	536210	205368	255923	413116	783365	342174	116376	204228	351005	588337	736402	561665	1019130	784881	604881	8057875
Total dengue grave Subregión cono sur	112	69	35	105	70	59	679	2607	713	77	433	628	1596	9957	8229	16570	10166	4174	56279
Total muertes Subregión cono sur	2	1	5	10	3	3	29	145	38	3	43	67	175	212	303	688	530	354	2611

En los países andinos en el mismo periodo se informaron 2.159.457 casos que corresponden al 17% del total presentado en América. Durante este tiempo Colombia y Venezuela registraron el 76.8%. Los países andinos tuvieron el mayor número de casos de dengue grave en América (47.0%) y Colombia fue el

país que registró el 62.5% (740/1.184) de las muertes en la subregión andina. En Colombia, Perú y Venezuela se identificó para este periodo la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus dengue (<http://new.paho.org>) (Tabla N° 3).

TABLA N°3.
CASOS DE DENGUE, DENGUE GRAVE Y MUERTES POR DENGUE EN PAISES DE LA SUBREGIÓN ANDINA ENTRE 1995 Y 2012

PAIS	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
Bolivia																			
Dengue	7	52	539	49	43	73	176	892	6548	7390	4443	2040	7332	3181	84047	5191	26681	42704	191388
Dengue grave	0	0	0	0	0	0	0	1	47	25	10	1	109	3	198	0	48	2011	2453
Muertes	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	1	1	0	25	0	43	37	114
Colombia																			
Dengue	51059	33155	2429	63182	20336	22775	55437	76996	52588	27523	30475	36471	43227	26732	51543	157152	33207	54726	839013
Dengue grave	1028	1757	3950	5171	1093	1819	6563	5269	4878	2815	4306	5379	4665	3081	7131	9482	1388	1464	71239
Muertes	14	11	28	63	14	19	54	27	7	20	47	50	20	12	44	217	42	51	740
Ecuador																			
Dengue	6607	5189	3871	4606	2901	22937	10919	5833	10319	6165	12131	6044	10587	1894	4489	1042	667	16544	132745
Dengue grave	0	0	0	0	0	3	55	158	416	64	334	173	334	15	89	0	0	290	1931
Muertes	0	0	0	0	0	1	0	0	5	2	14	6	5	0	1	0	0	23	57
Peru																			
Dengue	2732	6395	1357	988	554	5486	23329	8875	3637	9774	6358	5531	6907	10278	8813	18392	28780	29994	178180
Dengue grave	0	0	0	0	0	0	251	13	15	35	16	4	35	32	12	59	190	205	867
Muertes	0	0	0	0	1	0	4	1	0	1	0	0	2	1	1	7	29	41	88
Venezuela																			
Dengue	32280	9180	33654	37586	26716	21101	83180	37676	26996	30693	42198	39860	80646	48048	65869	123967	29437	49044	818131
Dengue grave	5380	1680	6300	5723	2688	2186	6541	2979	2246	1986	2681	2476	6461	3649	5149	10203	1327	1931	71586
Muertes	43	13	43	34	15	5	15	1	7	5	4	0	0	0	0	0	0	0	185
Total DengueSubregión países andinos	92685	53971	41850	106411	50550	72372	173041	130272	100088	81545	95605	89946	148699	90133	214761	305744	118772	193012	2159457
Total dengue grave Subregión países andinos	6408	3437	10250	10894	3781	4008	13410	8420	7602	4925	7347	8033	11604	6780	12579	19744	2953	5901	148076
Total muerte por dengue Subregión países andinos	57	24	71	97	30	25	73	30	25	28	65	57	28	13	71	224	114	152	1184

En Colombia el dengue es una enfermedad de interés en salud pública, endémica, con transmisión viral con tendencia creciente, ciclos epidémicos cada vez más cortos, aumento en la frecuencia de brotes y formas graves de la enfermedad, circulación simultánea de los cuatro serotipos en varios departamentos del país e infestación por *Ae. aegypti* en más del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 msnm. Es importante entre otros factores sociales, el aumento descontrolado y sin saneamiento básico de algunos centros urbanos (1). Los patrones de transmisión son heterogéneos. En las regiones centro oriental y centro occidental se observa predominio de transmisión hiperendémica, debido a la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus, la población joven es la más afectada y la de mayor frecuencia de casos graves y mortalidad. En la región Caribe se registra transmisión alternativa o simultánea de por lo me-

nos dos serotipos y se conserva un patrón de transmisión endemo-epidémica. En los departamentos de la costa Pacífica, se registra transmisión hipoendémica. La Orinoquia presenta áreas endémicas, mientras que la región Amazónica se caracteriza por transmisión emergente (29,30).

En Colombia entre los años de 1978 a 2012, se han registrado 1.099.333 casos de dengue (<http://new.paho.org>). Históricamente se tiene el registro de las siguientes epidemias en el país: en 1978 se registraron 15.944 casos con la circulación del serotipo DEN1. Desde esa fecha el dengue comenzó a ser evento de notificación obligatoria. En 1983 se registraron 14.081 casos y la circulación simultánea por primera vez de los serotipos DEN1, DEN2 y DEN4. En 1987 se registraron 17.388 casos y la circulación de los serotipos DEN1 y DEN2. En 1990 se registraron 17.376 casos y los primeros cuarenta casos

graves del país. Para este año se identificó circulación de los serotipos DEN1, DEN2 y DEN4. En 1993 fueron 25.864 casos, siendo 308 de dengue grave. En 1998 se reportaron 63.177 casos y 5.276 graves. En ese año se identificaron los serotipos DEN1 y DEN2. En el año 2002 fueron 78.618 casos, de los cuales 5.268 fueron formas graves y circulación simultánea, por primera vez para el país, de los cuatro serotipos. En el 2010 fue la peor epidemia, con 157.203 casos confirmados, 217 muertes y circulación simultánea de los cuatro serotipos. Los departamentos con mayor prevalencia de dengue son: Atlántico, Santander, Norte de Santander, Valle del

Cauca, Antioquia, Tolima, Huila, Casanare y Cundinamarca.

En la región Caribe colombiana entre 1995 y 2012 se registraron 136.459 casos de dengue. Atlántico: 37.5%, Cesar: 17.7%, Córdoba: 10.6%, Sucre: 10%, Bolívar: 8.3%, Guajira: 8.1%, Magdalena: 6.9% y San Andrés Islas: 0.8% (Tabla N°4). Dengue grave fue reportado así, Cesar: 30.7%, Córdoba: 15.5% y Atlántico: 14.1% (Tabla N°5). Entre los años 2003 a 2010, las mayores tasas de letalidad acumuladas se presentaron en los departamentos de Atlántico: 6.7%, Magdalena: 4.4%, Bolívar: 4.1% y Guajira: 3.5% (30).

TABLA N° 4.
CASOS DE DE DENGUE EN DEPARTAMENTOS DE LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA
ENTRE 1995 A 2012

Año	Atlántico	Bolívar	Cesar	Córdoba	La Guajira	Magdalena	Sucre	San Andrés	Total
1995	231	22	297	407	3.648	196	17	104	4.922
1996	5.053	360	115	687	1.580	139	143	0	8.077
1997	4.573	120	295	320	93	170	42	0	5.613
1998	4.089	634	1.213	260	184	580	193	482	7.635
1999	802	234	499	124	70	361	230	2	2.322
2000	2.399	274	698	1.393	139	189	360	6	5.458
2001	3.470	690	3.136	1.187	606	797	574	6	10.466
2002	7.823	683	1.846	2.802	768	953	943	0	15.818
2003	2.015	443	836	822	269	323	293	123	5.124
2004	292	405	427	356	95	130	226	4	1.935
2005	1.345	688	1.572	674	244	780	565	32	5.900
2006	2.256	459	1.364	795	552	515	1.736	40	7.717
2007	3.269	717	1.696	548	175	1.051	1.138	9	8.603
2008	4.862	1.398	976	806	472	506	1.078	17	10.115
2009	2.365	388	759	316	561	671	1.211	5	6.276
2010	3.849	1.799	3.213	575	680	1.442	1.671	20	13.249
2011	1.214	659	1.354	1.083	346	320	1.284	196	6.456
2012	1.293	1.336	3.920	1.340	604	348	1.904	28	10.773
Total	51.200	11.309	24.216	14.495	11.086	9.471	13.608	1.074	136.459
%	37,5	8,3	17,7	10,6	8,1	6,9	10	0,8	100

TABLA N° 5.
CASOS DE DENGUE GRAVE EN DEPARTAMENTOS DE LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA
ENTRE 1990 A 2012

Año	Atlántico	Bolívar	Cesar	Córdoba	La Guajira	Magdalena	Sucre	San Andrés	Total
1990	0	0	0	2	1	5	0	0	8
1991	0	0	6	0	2	0	0	0	8
1992	1	1	6	2	1	0	0	0	11
1993	1	1	5	0	0	0	0	0	7
1994	1	1	10	2	2	3	0	0	19
1995	31	6	27	33	9	8	13	0	127
1996	15	65	7	23	0	17	21	0	148
1997	92	80	41	164	6	42	35	0	460
1998	103	106	101	64	20	63	104	2	563
1999	36	3	41	34	0	48	65	1	228
2000	19	12	51	157	4	8	90	1	342
2001	666	256	1.264	111	182	351	178	0	3.008
2002	17	5	73	132	4	83	172	0	486
2003	2	11	65	24	4	28	5	6	145
2004	4	9	28	27	2	10	6	1	87
2005	0	38	157	88	20	55	19	1	378
2006	32	87	183	137	26	34	107	1	607
2007	84	64	154	114	31	69	77	0	593
2008	31	174	58	109	24	40	47	0	483
2009	33	15	72	20	40	52	59	1	292
2010	78	85	223	54	72	71	39	0	622
2011	34	25	118	80	19	24	21	1	322
2012	41	40	184	74	18	10	37	0	404
Total	1.321	1.084	2.874	1.451	487	1.021	1.095	15	9.348
%	14,1	11,6	30,7	15,5	5,2	10,9	11,7	0,2	100

En el periodo comprendido entre 1999 y 2010 se notificaron 34.747 casos de dengue en Atlántico, siendo el 60.2% en Barranquilla. En el departamento de Bolívar se notificaron 8.178 casos, siendo el 47.5% en Cartagena. En Cesar 17.022 eventos con el 48.3% en Valledupar. En Córdoba 10.398 casos con el 44.1% de Montería. En la Guajira 4.631 casos, 34.7% en Riohacha. En Magdalena 7.718 casos, siendo el 69.5% en Santa Marta. En Sucre 10.025 casos, siendo el 51.9% en Sincelejo. Todos los municipios señalados son capitales de dichos departamentos (30).

Existen macro y micro factores que son determinantes en la transmisión. Los macro factores son ambientales (latitud, altitud, temperatura y humedad relativa), sociales (densidad poblacional, vivienda, almacenamiento de agua, recolección de desechos sólidos, nivel socioeconómico), políticos y culturales, que contribuyen e influyen en la transmisión del dengue en las zonas geográficas donde el vector se desarrolla. Los micro factores son los propios del huésped (sexo, edad, inmunidad, condiciones de salud, ocupación, conductas individuales, familiares y comunitarias), el agente etiológico (serotipo y genotipo viral) y el vector (abundancia, focos de proliferación de formas inmaduras y adultas) (30,31).

POLÍTICAS PÚBLICAS EN AMÉRICA Y COLOMBIA. El dengue se encuentra en el marco de las políticas públicas regionales y locales en las Américas. En el año de 1947 el Primer Consejo directivo de la OPS apoyó la propuesta continental para la erradicación de *Ae. aegypti*, que tuvo éxito en los años posteriores, para 1972 veintinueve países de la región informaron haber erradicado al vector. Sin embargo, hubo reinfestación en los años siguientes, a partir de los países que no acogieron la política. En la década de los 80s y 90s aparecieron importantes epidemias. En 1996 el XXXIX Consejo Directivo de la OPS aprobó la resolución CD39.R11 en la que se elaboró un plan continental de ampliación del combate y erradicación del *Ae. aegypti* en las Américas (32).

En 1999 la OMS presentó los resultados de la evaluación de la estrategia global para el control del dengue. Se señalaban tres prio-

riedades: [A] Fortalecimiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica. [B] Estandarización conceptual del dengue. [C] Guías clínicas para manejo e implementación de estrategias comunitarias dirigidas a la modificación de prácticas individuales.

En el 2001 el Consejo Directivo de la OPS aprobó la resolución CD43.R4 que direccionó las actividades en torno a la promoción de la salud, la coordinación intersectorial que incluye al sector salud, ambiente, planeación, la sociedad civil y todo tipo de organizaciones capaces de fortalecer los programas de prevención y control del dengue (33). En el 2002 la OMS adoptó la resolución WHA55.17 en la que se solicitó a los estados miembros que apoyaran la estrategia mundial y que asignaran fondos para las iniciativas de prevención y control del dengue. Esto dio origen a la estrategia global para el control del dengue que enfatiza el rol de la participación comunitaria y la comunicación social, como componentes de los programas (34).

En el 2003 la resolución CD44.R9 de OPS, promovió cambios en la forma, metodología y enfoque de los programas de control en los países de la región, sustentado en la estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue en las Américas, cuyo propósito era "...lograr una estrategia nacional sostenible, diseñada por el país con la cooperación técnica del GT-Dengue con enfoque multisectorial, intersectorial, e interdisciplinario (integrado), basado en una nueva práctica que permita evaluación y continuidad de las acciones, con recursos nacionales" (35). Posteriormente la resolución CD49.R19 contempló la "Eliminación de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza", e invitó a los estados miembros a comprometerse con la eliminación de dichos eventos, hasta que se dejen de considerar problemas de salud pública (36).

En Colombia la Constitución Política de 1991, en el artículo 49 establece que "La atención de la salud y el saneamiento ambiental son servicios públicos a cargo del Estado, donde se garantiza a todas las personas el acceso a los servicios de promoción, protección y recuperación de la salud". El decreto 1843 de 1991, en el artículo 119 refiere que

"Las direcciones seccionales de salud deberán establecer programas de control integral de vectores en las áreas de su jurisdicción para disminuir o eliminar los artrópodos que constituyen un riesgo para la salud de la comunidad" (37). La Ley 715 de 2001 dicta normas sobre recursos de destinación específica a los sectores salud y educación desde el sistema general de participaciones. En esta ley se obliga a los municipios y departamentos a generar acciones para garantizar la salud pública, incluidos los eventos dengue y malaria (38). El decreto 2323 de 2006, que tiene como objeto organizar la red nacional de laboratorios y reglamentar su gestión en el artículo 23 estipula que "... La financiación de los exámenes de laboratorio de interés en salud pública para el diagnóstico individual en el proceso de atención en salud, serán financiados con cargo a los recursos del Plan Obligatorio de Salud contributivo y subsidiado" (39). El decreto 3518 de 2006, por el cual se crea y reglamenta el sistema de vigilancia en salud pública (SIVIGILA), presenta definiciones acerca de los eventos de interés en salud pública, la red de vigilancia en salud pública, además identifica actores y sus responsabilidades (40).

El plan nacional de salud pública (2007-2010) de Colombia estableció, por el decreto 3039 del 2007 las competencias de departamentos y municipios, involucra las acciones en la línea de política relacionada con la promoción de la salud y la calidad de vida, además de la prevención de riesgos, recuperación y superación de los daños en la salud (41). También la resolución 425 del 2008 del Ministerio de la Protección Social, orienta la implementación de las disposiciones establecidas en el decreto 3039 de 2007, y define la metodología para la elaboración, ejecución, seguimiento, evaluación y control del plan de salud territorial y las acciones de intervenciones colectivas a cargo de las entidades territoriales, que incluyen actividades de educación, información y comunicación y movilización social frente al dengue (42).

El plan de desarrollo actual (2010-2014) se expidió mediante ley 1450 del 2011, por la igualdad de oportunidades para toda la población, procurando la consolidación de un sistema de salud equitativo, sostenible y de

calidad. Dentro de este propósito el gobierno nacional se propuso para el año 2014 reducir la mortalidad por dengue a 57 casos en ese año (43). La Ley 1438 de 2011, que reformó parcialmente la Ley 100 de 1993, define explícitamente que el gobierno nacional será responsable de la política de salud pública y de garantizar la ejecución y resultados de las acciones de promoción de la salud y la prevención de la enfermedad como pilares de la estrategia de Atención Primaria en Salud, para lo cual determinará la prioridad en el uso de los recursos que para este fin administren las entidades territoriales y las entidades promotoras de salud (44). Además la resolución 2257 del 2011, adoptó protocolos y guías para la gestión de la vigilancia en salud pública, la atención clínica integral y la vigilancia entomológica para el control de las enfermedades transmitidas por vectores (45).

El Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud mediante la circular 8 del 2013 dieron instrucciones para la intensificación de las acciones de vigilancia, prevención, atención y control del dengue y dengue grave en Colombia (46). El Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES) 160 de 2013 distribuye los recursos del sistema general de participaciones para la vigencia 2013, en sus componentes sectoriales para salud, agua potable y saneamiento básico (47).

RESISTENCIA DE LOS VECTORES A LOS INSECTICIDAS. No existe vacuna disponible para la prevención del dengue. Los insecticidas neurotóxicos: organoclorados, organofosforados, piretroides y carbamatos, han sido las principal herramienta para realizar control desde la década de 1940. No obstante, a nivel mundial se ha generado resistencia en el *Ae. aegypti*. La resistencia a insecticidas es definida como el desarrollo de la habilidad de una población de insectos de tolerar dosis de un insecticida, las cuales resultarían letales a la mayoría de los individuos en una población normal de la misma especie y es el resultado de la presión de selección positiva ejercida por el insecticida sobre genes inicialmente en baja frecuencia (48).

Los dos principales mecanismos de resistencia son alteraciones en el sitio blanco de acción y la resistencia metabólica o también

llamada "incremento en la tasa de detoxificación de los insecticidas". Sin embargo, existen otras menos frecuentes como son la resistencia por comportamiento y por penetración disminuida a través de la cutícula. (49-51).

La alteración en el sitio blanco de acción, se genera cuando ocurren mutaciones no silenciosas en genes estructurales que generan una alteración de aminoácidos responsables para el anclaje del insecticida en un sitio específico. El canal de sodio dependiente de voltaje es el sitio blanco de acción de piretroides y de organoclorados como el DDT y la acetilcolinesterasa insensible es el sitio blanco de acción para organofosforados y carbamatos. La resistencia metabólica es conferida por incremento en la detoxificación del insecticida. La forma más importante de resistencia metabólica está dada por enzimas detoxificantes tipo glutatión S- transferasa, oxidasas de función mixta y esterasas (50).

Resistencia cruzada ocurre cuando un gen simple confiere resistencia a un número de químicos del mismo grupo, tal es el caso del gen *kdr* que confiere resistencia al DDT y a los piretroides (48). Resistencia múltiple ocurre cuando dos o más mecanismos de resistencia están operando en el mismo insecto. El término de resistencia múltiple no necesariamente involucra el término de resistencia cruzada, porque un insecto puede ser resistente a dos insecticidas o más y cada resistencia puede ser atribuida a diferentes mecanismos (50).

Existen varias técnicas para la detección de la resistencia a los insecticidas.

[A] Pruebas biológicas, que fueron estandarizada por la OMS. Los mosquitos adultos se exponen a papeles impregnados con una concentración única de un insecticida durante un tiempo determinado. Los mosquitos luego se trasladan a un papel sin impregnar, donde se dejan reposar en condiciones controladas de temperatura, humedad relativa y con una fuente energética que consiste en una solución azucarada. La lectura de mortalidad se realiza a las 24 horas de exposición al insecticida (52). La susceptibilidad en larvas se mide exponiendo los individuos a

una concentración diagnóstica o varias concentraciones de temefos para determinar la concentración letal (CL_{50} o CL_{99}) y calcular el factor de resistencia. Los individuos permanecen expuestos durante 24 horas y finalmente se realiza lectura de mortalidad (53,54). Existe otra prueba biológica que fue estandarizada por el CDC (55). El objetivo de la técnica es medir el tiempo que tarda la concentración de un insecticida en llegar al sitio blanco de acción en el mosquito. Se somete una muestra de mosquitos (15 a 25) a una superficie de vidrio impregnada previamente con el insecticida (54).

[B] Pruebas bioquímicas. Se utilizan para definir los mecanismos metabólicos que podrían ser responsables de la resistencia fisiológica. Los mecanismos metabólicos incluyen ensayos para determinar la disminución de la sensibilidad en la enzima blanco o el aumento en la actividad enzimática. Para el primer mecanismo en particular, se mide la alteración de la acetilcolinesterasa asociada con resistencia a carbamatos y organofosforados. Para el segundo, se evalúa el incremento en la actividad de esterasas, oxidasas de función mixta y glutatión s-transferasas para el secuestro o incremento de la detoxificación de los insecticidas (54,55-59). Cuando se identifica incremento en los niveles de las enzimas que metabolizan los insecticidas, se recurre al uso de los sinergistas con el fin de confirmar el mecanismo de resistencia. Los sinergistas son sustancias químicas que inhiben de forma específica las enzimas que metabolizan insecticidas, potenciando la acción de los mismos. Entre los sinergistas más utilizados para detectar mecanismos de resistencia en insectos se encuentran el S.S.S. - tributilfosforotioato (DEF) inhibidor de esterasas, el piperonil butóxido (PB) inhibidor de las monooxigenasas, y el ácido etacrínico (AE), inhibidor específico de la enzima glutatión transferasa (GST) (60).

[C] Pruebas moleculares. Los ensayos moleculares tienen como fin la detección de mutaciones en genes específicos que confieren cambios estructurales en las moléculas que actúan como sitios blanco de insecticidas. Estos ensayos se realizan a través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Desde finales de la década de los cuarenta, cuando se reportó por primera vez resistencia al DDT en las especies *Ae. tritaeniorhynchus* (Weidemann) y *Ae. sollicitans* (Walker) se ha observado resistencia en más de cien especies de mosquitos para uno o más insecticidas de uso en salud pública a nivel mundial (51,61). Para *Ae. aegypti* en América se ha reportado resistencia a moléculas tipo organoclorado, organofosforados, piretroides y carbamatos en Argentina, Brasil, México, El Salvador, Perú, Panamá, Venezuela, Cuba, Puerto Rico, entre otros países del Caribe. En estas poblaciones se han identificado diferentes mecanismos de resistencia: alteración en los niveles de α -esterasas, β -esterasas, oxidasas de función mixta, glutatión s-transferasas; así como la identificación de las mutaciones *Ile1,016*, *Met1,011*, *Val1,011*, *Cys1,552*, *Cys1,534* en el canal de sodio dependiente de voltaje. (62-91).

En Colombia se han aplicado los insecticidas para el control de insectos vectores durante más de cinco décadas. El DDT fue el primer insecticida aplicado para el control de la malaria y durante la campaña para la erradicación de *Ae. aegypti* llevada a cabo en la década de 1950. Este insecticida fue suspendido en el país a finales de la década de los 90's, entre otras causas debido a los hallazgos de resistencia de las poblaciones de *Ae. aegypti* a nivel mundial (61). Desde 1970 se aplicaron los organofosforados incluido el temefos y a partir de la década de los 90s se inició el uso de piretroides. Desde entonces se ha venido rotando la aplicación de moléculas para el control de mosquitos: deltametrina, lambdacialotrina, ciflutrina, fenitrotion, malatión, pirimifos-metil. Sin embargo la resistencia a estos insecticidas ha sido documentada, lo que dificulta los resultados de los programas de control de las enfermedades de transmisión vectorial. Suárez *et al* (92) registraron en la década de los 90s el primer caso de resistencia a temefos en una población de *Ae. aegypti* de la ciudad de Cali en el departamento del Valle del Cauca. Ante la falta de estudios suficientes en Colombia acerca del estado de la susceptibilidad de las poblaciones de *Ae. aegypti* a los diferentes insecticidas, y en cumplimiento de las políticas públicas para el continente americano consagradas en las resoluciones CD39.R11 de 1996 y CD43R4 del 2001

de la OPS, durante los años 2005 y 2007 se llevó a cabo un proyecto para identificar la susceptibilidad del vector en Colombia. Este proyecto multicéntrico dio origen a la red nacional de vigilancia de la susceptibilidad a insecticidas para *Ae. aegypti* y principales vectores de malaria.

Se ha observado para Colombia resistencia generalizada al DDT y variable susceptibilidad a los insecticidas: temefos, lambdacialotrina, deltametrina, permetrina, ciflutrina, etofenprox, malatión, fenitrotion, pirimifos metil, bendiocarb y propoxur. Se han descrito diferencias en los niveles de esterasas inespecíficas, oxidasas de función mixta y glutatión s-transferasas (93-99). Para temefos se ha observado resistencia en los departamentos de Cundinamarca, Guaviare, Meta, Santaner, Cauca, Valle del Cauca, Nariño, Huila, Caldas, Sucre, Atlántico, La Guajira (97). Los piretroides a pesar de ser usados en Colombia más recientemente que los organofosforados, han registrado mayor resistencia. Entre los piretroides, la lambdacialotrina es el insecticida al cual los vectores tienen mayor resistencia en el país. Sin embargo, existen piretroides como la permetrina y el etofenprox que a pesar de no tener uso en salud pública ya ha registrado resistencia del *Ae. aegypti* en los departamentos de Casanare, Antioquia, Chocó y Putumayo (99-100). Para el carbamato, propoxur, se ha observado discordancia en los resultados de susceptibilidad entre las técnicas de la OMS y CDC. Se requiere de más estudios que permitan determinar el estado de la susceptibilidad a este insecticida. Son pocos los estudios en el país que han evaluado la susceptibilidad del vector al insecticida Bendiocarb, aunque se ha registrado resistencia en poblaciones de los departamentos de Cauca, Valle del Cauca, Huila y Nariño (96).

Recientemente se informó por primera vez en Colombia la presencia mutación *Ile1016* en el gen del canal de sodio dependiente de voltaje en poblaciones de *Ae. aegypti* de la región Caribe (101). Este hallazgo es evidencia de otro de los mecanismos que explica la alta resistencia de los vectores a moléculas tipo DDT y piretroides, adicional a la alteración enzimática previamente reportada. Se requieren más estudios que permitan iden-

tificar otras mutaciones asociadas a la resistencia a piretroides.

CONCLUSIÓN

En los países endémicos, incluido Colombia, se observa tendencia al incremento del dengue, formas graves y mortalidad. A pesar de la existencia de políticas públicas para la prevención y control del dengue, que se articulan con políticas continentales, los resul-

tados no son los esperados, por la presencia de factores económicos, políticos y sociales. Las poblaciones del vector rápidamente se han tornado resistentes a insecticidas organoclorado, organofosforado, piretroides y carbamatos. Se han descrito los mecanismos de resistencia bioquímica e insensibilidad en el sitio blanco de acción, en vectores de Colombia y otros países.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Escobar JP. Políticas y orientaciones técnicas OPS/OMS para prevención y control del dengue y dengue hemorrágico. *Biomédica*. 2009;29(1):123-125.
2. Camacho-García DE, Ferrer E, Tenorio A, Franco L, Comach G. Epidemiología molecular de los virus dengue. *Bol Mal Salud Amb*. 2012;52(1):1-13.
3. Velandia M, Castellanos J. Virus del dengue: estructura y ciclo viral, *Infectio*. 2011;15(1):33-43.
4. Rezza G. *Aedes albopictus* and the reemergence of dengue. *BMC Public Health*. 2012;12(72):1-3.
5. Rios J. Aspectos entomológicos del dengue, *Infectio*. 2004; 8(3):231-235.
6. Vélez I, Quiñones M, Suárez M, Olano V, Murcia L, Correa E, Arévalo E, Pérez L, Brochero H, Morales A. Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia Amazonas, Colombia. *Biomédica*. 1998;18(3):192-198.
7. Suárez M. *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en Buenaventura, Colombia. *Inf Quinc Epidem Nac*. 2001;6:221-224.
8. Cuellar ME, Velásquez OL, González R, Morales CA. Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Cali, Valle del Cauca, Colombia. *Biomédica*. 2007;27(2):273-279.
9. Gutiérrez M, Almeida O, Barrios H, Herrera J, Ramírez M, Rondón L, Lugo L, Betsy-Novoa B. Hallazgo de *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) en el municipio de Barrancabermeja, Colombia. *Biomédica*. 2011;31(sup.3):23-25.
10. Rúa-Uribe G, Suárez-Acosta C, Londoño V, Sánchez J, Rojo R, Bello-Novoa B. Detección de *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) en la ciudad de Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2011;31(supl 3):243-244.
11. Rúa-Uribe GL, Suárez-Acosta CR, Rojo RA. Implicaciones epidemiológicas de *Aedes albopictus* (Skuse) en Colombia, *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2012;30(3):328-337.
12. Méndez F, Barreto M, Arias JF, Rengifo G, Muñoz J, Burbano ME, Parra B. Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue endemic region of Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 74(4):678-683.
13. Rueda L. Pictorial keys for the identification of mosquitoes (Diptera: Culicidae) associated with dengue virus transmission. *Zootaxa*. 2004;589:1-60.
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. First Ed. Organización Panamericana de la Salud; 2010.
15. Halstead S, Heinz F, Barrett A, Roehrig J. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis. *Vaccine*. 2005; 23:849-856.
16. Organización Mundial de la Salud (OMS); Programa Especial para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR). Dengue: Guía para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. First Ed. 2009.
17. Gubler DJ, Sather GE, Kuno G, Cabral JR. Dengue 3 Virus Transmission in Africa, *Am J Trop Med Hyg*. 1986;35(6):1280-1284.
18. Boisier P, Morvan JM, Laventure S, Charrier N, Martin E, Ouledi A, Roux J. Dengue 1 epidemic in the Grand Comoro Island (Federal Islamic Republic of the Comores). *Ann Soc Belge Méd Trop*. 1993;74:217-229.
19. Carey DE, Causey OR, Reddy S, Cooke AR. Dengue virus from febrile patients in Nigeria 1964-68. *Lancet*. 1971;1:105-106.
20. Diallo M, Ba Y, Sall AA, Diop OM, Ndione JA, Mondo M, Girault L, Mathiot C. Amplification of the sylvatic cycle of dengue virus type 2, Senegal, 1999-2000: entomologic findings and epidemiologic considerations. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):362-367.
21. Hyams KC, Olfield EC, Scott RM, Bourgeois AL, Gardiner H, Pazzaglia G, Moussa M, Saleh AS,

- Dawi OE, Daniell FD. Evaluation of febrile patients in Port Sudan, Sudan: isolation of dengue virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1986;35:860-865.
22. Rodier GR, Gubler DJ, Cope SE, Cropp CB, Soliman AK, Polycarpe D, Abdourhaman HA, Parra JP, Maslin J, Arthur RR. Epidemic dengue 2 in the city of Djibouti 1991-1992. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90:237-240.
 23. WHO/EMRO. World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Division of Communicable Disease Control, Newsletter, 2005, 6:7-8. <http://www.emro.who.int/pdf/dcdnewsletter6.pdf>.
 24. Guzmán A, Istúriz RE. Update on the global spread of dengue, *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(Supl1):40-42.
 25. PAHO. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Washington, DC. Pan American Health Organization, 2008. (<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue.htm>).
 26. Mohammed HP, Ramos MM, Rivera A, Johansson M, Muñoz-Jordan JL, Sun W, Tomashek KM. Travel-associated dengue infections in the United States 1996-2006. *J Travel Med.* 2010;17(1):8-14.
 27. Abell A, Smith B, Fournier M, Betz T, Gaul L, Robles-Lopez JL, et al. Dengue hemorrhagic fever U.S. - Mexico border, 2005, Morbidity and Mortality Weekly Report. 2007;56(31):785-789.
 28. Ramos MM, Mohammed H, Zielinski-Gutierrez E, Hayden MH, Lopez JL, Fournier M, et al. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever at the Texas-Mexico border: results of a household-based seroepidemiologic survey, December 2005. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):364-369.
 29. Rojas-Alvarez DP. Comportamiento epidemiológico del dengue en Colombia, año 2009. *Inf Quinc Epidem Nac.* 2010; 15(9):129-137.
 30. Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R. Dengue en Colombia: Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. Primera Edición. Bogotá D.C. 2012.
 31. Ortega González LM. Dengue: un problema siempre emergente. *Resumed.* 2001;14(2):41-52.
 32. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. *Aedes aegypti*. resolución CD39.R11. 39TH Consejo directivo. 48TH Sesión del comité regional. Washington D.C. 1996. Consultado en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/1614/CD39.11sp.pdf?sequence=2>
 33. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. Resolución CD43.R4. 43 Consejo directivo. 53 Sesión del comité regional. Washington D.C. 2001. Consultado en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=13775&tmpl=component&Itemid=1994&lang=es
 34. World Health Organization. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever: prevention and control. 55TH World Health Assembly. Washington D.C. 2002. Consultado en: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ewha5517.pdf
 35. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Resolución CD44.R9, 44^o Consejo Directivo, 55^o sesión del comité regional. Washington D.C. 2003. Consultado en <http://www1.paho.org/spanish/gov/cd/cd44-r9-s.pdf>
 36. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Eliminación de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza. Resolución CD49.R19. 49^o consejo directivo, 61^o sesión del comité regional. Washington D.C. 2009. Consultado en: [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20\(Esp.\).pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20(Esp.).pdf)
 37. Presidencia de la República de Colombia. Decreto 1843 de 1991.
 38. Congreso de la República de Colombia. Ley 715 de 2001.
 39. Presidencia de la República de Colombia. Decreto 2323 de 2006
 40. Presidencia de la República de Colombia. Decreto 3518 de 2006
 41. Ministerio de la Protección Social. Plan Nacional de Salud Pública: 2007-2010.
 42. Ministerio de la Protección Social. Resolución 425 de 2008
 43. Departamento Nacional de Planeación. Plan de desarrollo: 2010 - 2014
 44. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 de 2011.
 45. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2257 de 2011
 46. Ministerio de Salud y la Protección Social/Instituto Nacional de Salud. Circular 8 de 2013.
 47. Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES) 160 de 2013.
 48. World Health Organization (WHO). Seventh report Expert Committee on insecticides WHO Tech Report Ser 1957; 125:37.
 49. Miller TA. Mechanisms of resistance to pyrethroid insecticides. *Parasitol Today.* 1988;4:8-12.
 50. Bisset J. Uso correcto de insecticidas: control de la resistencia. *Rev Cubana Med Trop.* 2002;54(3):202-219.
 51. Fonseca I, Quiñones M. Resistencia a insecticidas en mosquitos (Diptera: Culicidae): Mecanismos, detección y vigilancia en salud pública. *Rev Col Entomol.* 2005;31(2):107-115.
 52. World Health Organization (WHO). 1981a. Instructions for determining the susceptibility or resistance of adult mosquitoes to organochlorine, organophosphorus and carbamate insecticides. Establishment of the base-line. WHO/ VBC/81.805.

53. World Health Organization (WHO). 1981b. Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito's larvae to insecticide. Unpublished document. WHO/VBC/81.807.
54. Santacoloma L. Estado de la susceptibilidad a insecticidas de poblaciones naturales de *Aedes aegypti* Linnaeus 1762 vector del dengue y *Anopheles darlingi* root 1926 vector primario de malaria (Diptera: Culicidae) en cinco departamentos de Colombia. [Tesis de maestría]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. 2008.
55. Brogdon W, McAllister J. Simplification of adult mosquito bioassays through use of time mortality determinations in glass bottles. *J Am Mosq Control Assoc.* 1998;14(2):159-164.
56. Brogdon WG, Barber AM. Microplate assay of acetylcholinesterase inhibition kinetics in single mosquitoes homogenates. *Pest Biochem Physiol.* 1987;29:252-259.
57. Brogdon WG. Biochemical resistance detection: an alternative to bioassay, *Parasitol Today.* 1989;5:56-60.
58. Brogdon WG, Barber AM. Microplate assay of glutathione S-transferase activity for resistance detection in single mosquito triturates. *Comp Biochem Physiol.* 1990;96:339-342.
59. Brogdon WG, McAllister JC, Vulule J. Hemeperoxidase activity measured in single mosquitoes identifies individuals expressing an elevated oxidase for insecticide resistance. *J Am Mosq Control Assoc.* 1997; 13: 233-237.
60. Rodríguez M. Estudio de la resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). [Tesis de grado]. Laboratorio de Toxicología y Genética. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana (Cuba). 2008.
61. Brown A. Insecticide resistance in mosquitoes: a pragmatic review. *J Am Mosq Control Assoc.* 1986;2:123-40.
62. Rawlins S. Distribución espacial e importancia de la resistencia a insecticidas de poblaciones de *Aedes aegypti* en el Caribe. *Rev Panam Salud Publica.* 1998;4(4):243-251.
63. Bisset JA, Rodríguez MM, Molina D, Díaz C, Soca LA. Esterasas elevadas como mecanismo de resistencia a insecticidas organofosforados en cepas de *Aedes aegypti*. *Rev Cubana Med Trop.* 2001;53(1):37-43.
64. Bisset J, Rodríguez M, Cáceres L. Niveles de resistencia a insecticidas y sus mecanismos en dos cepas de *Aedes aegypti* de Panamá. *Rev Cubana Med Trop.* 2003;55(3):191-5.
65. Brengues C, Hawkes NJ, Chandre F, McCarroll L, Duchon S, Guillet P, Manguin S, Morgan JC, Hemingway J. Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltagegated sodium channel gene. *Med Vet Entomol.* 2003;17:87-94.
66. Macoris M, Andrighetti M, Takaku L, Glasse C, Garbeloto V, Bracco J. Resistance of *Aedes aegypti* from the state of Sao Paulo, Brazil to Organophosphates insecticidas. *Mem I Oswaldo Cruz.* 2003;98(5): 703-708.
67. Aparecida-Braga I, Pereira-Lima J, Da Silva-Soares S, Valle D. *Aedes aegypti* resistance to temephos during 2001 in several municipalities in the states of Rio de Janeiro, Sergipe and Alagoas, Brazil. *Mem I Oswaldo Cruz.* 2004;99(2):199-203.
68. Rodríguez M, Bisset J, Fernández D, Pérez O. Resistencia a insecticidas en larvas y adultos de *Aedes aegypti*: prevalencia de esterasa A4 asociada con la resistencia a temefos. *Rev Cubana Med Trop.* 2004;56(1):54-60.
69. Chávez J, Vargas J, Vargas F. Resistencia a deltametrina en dos poblaciones de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del Perú. *Rev Peruana Biol.* 2005;12(1):161-4.
70. Flores A, Albeldaño-Vásquez W, Fernández-Salas I, Badii M, Loaiza-Becerra H, Ponce-Garcia G, Lozano-Fuentes S, Brogdon W, Black W, Beaty B. Elevated á-esterase levels associated with permethrin tolerance in *Aedes aegypti* (L.) from Baja California, México. *Pestic Biochem Phys.* 2005; 82:66-78.
71. Pereira da-Cunha M, Pereira Lima JB, Brogdon WG, Efrain Moya G, Valle D. Monitoring of resistance to the pyrethroid cypermethrin in Brazilian *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations collected between 2001 and 2003. *Mem I Oswaldo Cruz.* 2005;100(4):441-444.
72. Álvarez L, Briceño A, Oviedo M. Resistencia al temefos en poblaciones de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del occidente de Venezuela. *Rev Colombiana Entomol.* 2006; 32(2):172-175.
73. Pereira-Lima E, Da Oliveira-Filho A, Da Oliveira-Lima J, Ramos-Junior A, Da Goes-Cavalcanti L, Soares-Pontes R. *Aedes aegypti* resistance to temephos in counties of Ceará State. *J Soc Brasileira Med Trop.* 2006;39(3):259-263.
74. Beserra E, Fernández C, De Quiroga M, De Castro F. Resistance of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) populations to organophosphates temephos in the Paraíba State, Brazil. *Neotrop Entomol.* 2007;36(2):303-307.
75. Biber P, Rondan J, Ludueña F, Gardenal C, Almirón W. Laboratory evaluation of susceptibility of natural subpopulations of *Aedes aegypti* larvae to temephos. *J Am Mosq Control Assoc.* 2006;22(3):408-411.
76. Da Graa Macoris ML, Macoris MT, Camargo V, Carvalho LR, Caldas AL, Brogdon W. Association of insecticide use and alteration on *Aedes aegypti* susceptibility status. *Mem I Oswaldo Cruz.* 2007;102(8):895-900.
77. Montella I, Martins AJ, Fernandes P, Pereira JB, Aparecida I, Valle D. Insecticide Resistance

- Mechanisms of Brazilian *Aedes aegypti* Populations from 2001 to 2004. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):467-477.
78. Saavedra-Rodriguez K, Urdaneta-Márquez L, Rajatileka S, Moulton M, Flores AE, Fernandez-Salas I, Bisset J, et al. A mutation in the voltage-gated sodium channel gene associated with pyrethroid resistance in Latin American *Aedes aegypti*. *Insect Mol Biol.* 2007; 16(6):785-798.
 79. Bisset Lazcano JA, Rodríguez MM, San Martín JL, Romero JE, Montoya R. Evaluación de la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador. *Rev Panam Salud Pública.* 2009;26(3):229-34.
 80. Marcombe S, Poupardin R, Darriet F, Reynaud S, Bonnet J, Strode C, Brengues C, Yébakima A, Ranson H, Corbel V, David JP. Exploring the molecular basis of insecticide resistance in the dengue vector *Aedes aegypti*: a case study in Martinique Island (French West Indies). *BMC Genomics.* 2009;10:494.
 81. Martins AJ, Pereira Lima JB, Peixoto AA, Valle D. Frequency of Val1016Ile mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* Brazilian populations. *Trop Med Int Health.* 2009;14(11):1351-55.
 82. Pérez E, Molina D. Resistencia focal a insecticidas organosintéticos en *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) de diferentes municipios del estado Aragua, Venezuela. *Bol Malarial Salud Amb.* 2009;49(1):143-150.
 83. Harris A, Rajatileka S, Ranson H. Pyrethroid Resistance in *Aedes aegypti* from Grand Cayman. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010;83(2):277-284.
 84. Albrieu-Llinás G, Seccacini E, Gardenal CN, Licastro S. Current resistance status to temephos in *Aedes aegypti* from different regions of Argentina. *Mem I Oswaldo Cruz.* 2010; 105(1):113-116.
 85. Polson KA, Rawlins SC, Brogdon WG, Chadee DD. Biochemical mechanisms involved in DDT and pyrethroid resistance in Trinidad and Tobago strains of *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 83(5):51.
 86. Rodríguez M, Bisset J, Ricardo Y, Pérez O, Montada D, Figueredo D, Fuentes I. Resistencia a insecticidas organofosforados en *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) de Santiago de Cuba, 1997-2009. *Rev Cubana Med Trop.* 2010;62(3):217-223.
 87. Bisset J, Rodríguez M, Ricardo Y, Ranson H, Pérez O, Moya M, Vázquez A. Temephos resistance and esterase activity in the mosquito *Aedes aegypti* in Havana, Cuba increased dramatically between 2006 and 2008. *Med Vet Entomol.* 2011;25:233-239.
 88. Polson K, Brogdon W, Rawlins S, Chadee D. Characterization of insecticide resistance in Trinidadian strains of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Acta Trop.* 2011;117:31-38.
 89. Siller Q, Ponce G, Lozano S, Flores A. Update on the frequency of Ile1016 mutation in voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* in Mexico, *J Am Mosq Control Assoc.* 2011;27(4):357-362.
 90. Marcombe S, Mathieu R, Pocquet N, Riaz M, Poupardin R, et al. Insecticide resistance in the dengue vector *Aedes aegypti* from Martinique: Distribution, Mechanisms and Relations with Environmental Factors. *Plos one.* 2012;7(2):1-11.
 91. Bisset JA, Marín R, Rodríguez MM, Severson DW, Ricardo Y, French L, Díaz M, Perez O. Insecticide resistance in two *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) strains from Costa Rica. *J Med Entomol.* 2013;50(2):352-361.
 92. Suárez MF, González R, Morales C. Temephos resistance to *Aedes aegypti* in Cali, Colombia, *J Am Trop Med Hyg.* 1996;55(2):257.
 93. Maestre R, Rey G, De las Salas J, Vergara C, Santacoloma L, Goenaga S, Carrasquilla MC. Susceptibilidad de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) a temefos en Atlántico-Colombia. *Rev Colombiana Entomol.* 2009;35(2):202-205.
 94. Maestre R, Rey G, De las Salas J, Vergara C, Santacoloma L, Goenaga S, Carrasquilla MC. Estado de la susceptibilidad de *Aedes aegypti* a insecticidas en Atlántico (Colombia). *Rev Colombiana Entomol.* 2010;36(2):242-248.
 95. Santacoloma-Varon L, Chavez-Cordoba B, Brochero HL. Susceptibilidad de *Aedes aegypti* a DDT, Deltametrina y Lambdaialotrina en Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27(1):66-73.
 96. Ocampo C, Salazar-Terrerros M, Mina N, McAllister J, Brogdon W. Insecticide Resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities of Colombia. *Acta Trop.* 2011;118(1):37-44.
 97. Maestre-Serrano R. Susceptibility Status of *Aedes aegypti* to Insecticides in Colombia. *Insecticides- Pest Engineering.* Intech. 2012.
 98. Santacoloma L, Chávez B, Brochero HL. Estado de la susceptibilidad de poblaciones naturales del vector del dengue a insecticidas en trece localidades de Colombia. *Biomédica.* 2012;32:333-343.
 99. Ardila S, Santacoloma L, Brochero HL. Estado de la susceptibilidad a insecticidas de uso en salud pública en poblaciones naturales de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del departamento de Casanare, Colombia. *Biomédica.* IN-prensa.
 100. Fonseca-González I, Quiñones ML, Lenhart A, Brogdon WG. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* (L.) from Colombia. *Pest Manag Sci.* 2011;67(4):430-37.
 101. Clark G, Fernández-Salas I. Mosquito vector biology and control in Latin America—A 23rd Symposium. *J Am Mosq Control Assoc.* 2013;29(3):251-269.