

Universidad Autónoma de Chiapas

Colección Oro. Medio Siglo de la UNACH



DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA EN MÉXICO

ESTRATEGIAS INNOVADORAS PARA LA PREVENCIÓN
Y CONTROL DE VECTORES

JOSSELIN CAROLINA CORZO GÓMEZ

JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUÁREZ

HÉCTOR ARMANDO ESQUINCA AVILÉS

COLECCIÓN
ORO



Dengue, Zika y Chikungunya en México:

Estrategias innovadoras para la prevención y control de vectores



Dengue, Zika y Chikungunya en México: Estrategias innovadoras para la prevención y control de vectores

Autores

Josselin Carolina Corzo Gómez

Josué Vidal Espinosa Juárez

Héctor Armando Esquinca Aviles

2024



Dengue, Zika y Chikungunya en México:

Estrategias innovadoras para la prevención y control de vectores

ISBN UNACH Colección: 978-607-561-250-8, Volumen: 978-607-561-266-9

ISBN ANUIES Colección: 978-607-451-224-3, Volumen: 978-607-451-239-7

D.R. © 2024. **Universidad Autónoma de Chiapas**

Boulevard Belisario Domínguez Km. 1081 sin número,
Colina Universitaria, Terán, C.P. 29050, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

D.R. © 2024. **Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior**

Tenayuca # 200 Col. Santa Cruz Atoyac C.P. 03310 Alcaldía Benito Juárez Ciudad
de México, México

Autores

Josselin Carolina Corzo Gómez

Josué Vidal Espinosa Juárez

Héctor Armando Esquinca Aviles

Ambas Instituciones forman parte la Red Nacional de Editoriales Universitarias y Académicas de México, Altexto y de la Asociación de Editoriales Universitarias de América Latina y El Caribe, EULAC.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de los editores de la publicación; la información y análisis contenidos en esta publicación son estrictamente responsabilidad de los autores. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados, siempre y cuando se haga sin fines comerciales y se cite la fuente completa. Las imágenes de portada, la composición de interiores y el diseño de cubierta son propiedad de la Universidad Autónoma de Chiapas.

Esta publicación fue evaluada por pares académicos, mediante un proceso a doble ciego.

Hecho en México

Made in Mexico

Contenido

Mensaje del rector	11
Agradecimientos	13
Prólogo	15
Presentación	19
Introducción	21
Capítulo 1. Aspectos generales de las arbovirosis en México	25
Virus del dengue y su panorama epidemiológico	28
Virus del zika y su panorama epidemiológico	30
Virus del chikungunya y su panorama epidemiológico	32
Evolución de los arbovirus: dengue, zika y chikungunya	34
Modo de transmisión de los arbovirus	36
Historia y evolución de los mosquitos vectores	39
Características y comportamiento de los mosquitos vectores	39
Factores de riesgo implicados en la transmisión de los arbovirus	45
Curso clínico de dengue y zika	46
Aspectos clínicos de chikungunya	48
Diagnóstico en áreas de coendemicidad del DENV-ZIKV y CHIKV	50
Referencias bibliográficas	54
Capítulo 2. Manejo clínico de los arbovirus	71
Manejo clínico de dengue	73
Manejo de dengue en población con características especiales	83
Transfusión de plaquetas en pacientes con dengue	86
Abordaje terapéutico de dengue de acuerdo al norma oficial mexicana	87
Abordaje clínico y estrategias farmacológicas contra el virus zika	89
Manejo clínico de los casos de chikungunya: enfoque terapéutico y consideraciones prácticas	92
Referencias bibliográficas	97

Capítulo 3. Farmacología contra los arbovirus	101
Avances en terapias farmacológicas contra el virus del dengue	103
Blancos moleculares para el tratamiento del virus zika	109
Enfoque prometedor: apuntando a proteínas del hospedero contra zika	110
Moléculas antivirales en la lucha contra el zika	113
Blancos moleculares para la creación de antivirales contra chikungunya	120
Fármacos con potencial actividad contra chikungunya	123
Referencias bibliográficas	125
Capítulo 4. Prevención y control de las arbovirosis	135
Eliminación de criaderos de mosquitos como estrategias para el control arbovirosis	138
Prevención de las picaduras del vector	140
Monitoreo de vectores	145
Uso de larvicidas e insecticidas	146
Control biológico de vectores	149
Control de virus en el vector	150
Desarrollo de vacunas	151
Medidas de protección personal	153
Referencias bibliográficas	154
Capítulo 5. Componentes vegetales como herramienta potencial para la prevención y control de la picadura de mosquitos	161
Introducción	163
Albahaca (<i>Ocimum basilicum</i>)	166
Alcanfor (<i>Cinnamomum camphora</i>)	167
Cajeput (<i>Melaleuca leucadendra</i>) o melaleuca leuca-dendron	169
Canela (<i>Cinnamomum verum</i>)	170
Citronela (<i>Cymbopogon nardus</i>)	171

Coco (<i>Cocos nucifera</i>)	172
Eucalipto (<i>Eucalyptus citriodora</i>) o <i>corymbia citriodora</i>	174
Gálbano (<i>Ferula galbaniflua</i>)	175
Geranio (<i>Pelargonium spp.</i>)	176
Hierba gatera (<i>Nepeta cataria</i>)	177
Limón (<i>Citrus limon</i>)	178
Manzanilla (<i>Anthemis nobilis</i>)	180
Mirto (<i>Myrtus communis</i>)	181
Palo de rosa de jamaica (<i>Amyris balsamifera</i>)	183
Soja (<i>Glycine max</i>)	184
Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>)	186
Ajenjo (<i>Artemisia absinthium</i>)	187
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	189
Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)	190
Enebro (<i>Juniperus communis</i>)	191
Llimoncillo (<i>Cymbopogon citratus</i>)	192
Incienso (<i>Boswellia carteri</i>)	194
Litsea (<i>Litsea cubeba</i>)	196
Jazmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)	197
Menta (<i>Mentha spp.</i>)	198
Neem (<i>Azadirachta indica</i>)	200
Palisandro (<i>Aniba rosaeodora</i>)	202
Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)	203
Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	204
Salvia clara (<i>Salvia sclarea</i>)	206
Sándalo (<i>Santalum album</i>)	207
Siempre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)	209
Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)	210
Referencias bibliográficas	211
Reflexiones finales	239
Moléculas presentes en los aceites esenciales	
de las plantas con repelentes o insecticidas vs mosquitos	244
Glosario	257



Mensaje del rector

La conmemoración de los primeros 50 años de vida de la Universidad Autónoma de Chiapas marca un hito en su historia, no solo como una celebración del pasado, sino como un reflejo del compromiso de la institución con la educación, la investigación y el servicio a la sociedad. Estos cincuenta años representan un trayecto de esfuerzo, dedicación y adaptación a los cambios del entorno, consolidando a la UNACH como un referente en la formación académica en el sureste mexicano. En este contexto, el fortalecimiento de la investigación ha sido clave para impulsar la generación de conocimiento, desarrollando proyectos con pertinencia social y científica que responden a las necesidades locales, nacionales y globales.

Este aniversario subraya también el crecimiento de la producción académica, con un enfoque en la calidad y la innovación. La UNACH ha promovido la formación de cuerpos académicos y la creación de redes de colaboración que fortalecen el impacto de su labor investigativa. En este medio siglo, la universidad ha reafirmado su papel como un espacio de reflexión crítica y de desarrollo intelectual, comprometido con el avance de la ciencia y la tecnología, así como con la búsqueda de soluciones a los desafíos contemporáneos, siempre con un enfoque ético y de responsabilidad social.

En este marco surge la **“Colección Oro. Medio Siglo de la UNACH”**, integrada por 16 libros académicos, generados como resultado de las funciones de docencia o investigación, y cuyas personas autoras, adscritas a alguna Unidad Académica de nuestra Institución, cuentan con el reconocimiento del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNI) del Consejo Nacional de

Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONACYT) y se encuentran en la categoría de Candidata o Candidato a Investigadora o Investigador Nacional.

A través de esta iniciativa, respaldamos investigaciones en áreas clave, reafirmando nuestro compromiso con la excelencia académica y científica, al incluir libros de diversas áreas: Ciencias Agropecuarias, Ciencias Administrativas y Contables, Enseñanza de las Lenguas, Arquitectura e Ingeniería, Ciencias Sociales y Humanidades, Ciencias de la Salud, Ciencias Naturales y Exactas, Ciencias Jurídicas y Gestión Pública, y Sociedad e Interculturalidad.

Este logro ha sido posible gracias al esfuerzo y participación de académicas y académicos de nuestra Universidad, quienes atendieron puntualmente la Convocatoria para esta Colección; agradezco y reconozco el compromiso de los evaluadores (externos a la UNACH) quienes, al realizar una dictaminación a doble ciego, garantizan la calidad de cada libro. Es importante recalcar que, para la publicación de esta Colección, ha sido fundamental el respaldo de la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES), organismo nacional que, al coeditar estos textos, reconoce la relevancia de cada uno de ellos y su contribución a la ciencia y la academia.

En este año tan significativo para nuestra universidad, confiamos en que la **“Colección Oro. Medio Siglo de la UNACH”** será un recurso fundamental para la comunidad universitaria y la sociedad en general, aportando conocimiento de interés, así como contribuyendo al desarrollo de nuevas ideas y soluciones a los retos que se enfrentan no solo en Chiapas, sino también a nivel internacional.

“Por la conciencia de la necesidad de servir”

Dr. Carlos F. Natarén Nandayapa

Rector de la Universidad Autónoma de Chiapas

Agradecimientos

A nuestros estudiantes, maestros, compañeros y amigos, de quienes seguimos aprendiendo todos los días; pero, sobre todo, a nuestras familias, por su amor, paciencia, ánimo, apoyo y compañía en todo momento.

Prólogo

Ante los problemas medioambientales que impactan la salud de los humanos, surgen diversas estrategias innovadoras en la investigación científica en donde la multi y la transdisciplinariedad deben buscar soluciones en los avances que se han dilucidado sobre el análisis teórico de los orígenes de la vida. Debido a que en este discernimiento del surgimiento de las primeras células también se ha teorizado la aparición de los primeros virus, lo cual es sorprendente y alude a inferir que las células procariotas filogenéticamente anteriores a las eucariotas tuvieron que lidiar desde hace millones de años con estos agentes parásitos que siguen una dinámica paralela y exponencial al ritmo de la reproducción celular de los primeros organismos.

Es así como las plantas formadas por células procariotas han evolucionado y convivido con los virus, las bacterias y los insectos primitivos, que han desarrollado interacciones complejas con efectos contrarios; ya que favorecen beneficios o daños. Son ejemplos: las sustancias repelentes o insecticidas que producen las plantas, los compuestos antimicrobianos para destruir virus o bacterias, sustancias aromáticas que favorecen la polinización, implicando situaciones extremas como el establecimiento de simbiosis o la generación de enfermedades.

En alusión a lo anterior, las plantas y los microorganismos, como hongos y bacterias, se han adaptado evolutivamente produciendo productos metabólicos llamados xenobióticos, que les permiten resistir el embate de sus competidores,

ya que son sustancias que afectan a otras especies. A su vez, las otras especies pueden desarrollar otras tácticas como la síntesis enzimática que podría degradar los xenobióticos, convirtiéndose esta interacción entre las distintas especies en una competencia evolutiva padecida a una guerra armamentista.

Con el surgimiento de los organismos más complejos como los herbívoros, las plantas prosiguieron con su estrategia adaptativa para evitar su depredación, el hombre en su calidad de omnívoro también desarrolló otras formas inteligentes para adaptarse en la obtención de los nutrientes; desarrolló la caza, la agricultura, la ganadería y el dominio del fuego, que le facilitó la disposición y el procesamiento de los alimentos, generando otros retos, como la conservación de los granos, el control de plagas y la transmisión de las enfermedades.

No obstante, el hombre también se ha enfocado en la búsqueda y el desarrollo de estrategias para combatir las plagas en sus cultivos, e incluso la utilización de xenobióticos para lidiar con las enfermedades virales y bacterianas que afectan a su propio organismo.

En línea con lo anterior, es procedente hacer una pausa en el papel que han desempeñado los virus, los insectos y las plantas en la evolución de la humanidad. Por lo que es necesario retomar el análisis de la interacción complicada entre las especies que, incluso, hasta nuestros días no es del todo entendida y que se continúa investigando.

Debido a que los virus no solo son entes generadores de enfermedades, también otras variedades han participado en la evolución de las especies mediante la capacidad que tienen estos agentes para transferir segmentos de ácidos nucleicos entre los diversos organismos. Otro ejemplo, son los insectos que pueden funcionar como vectores en la transmisión de enfermedades e, incluso, por su rápida reproducción otras especies pueden comportarse como plagas en los cultivos; y del lado contrario, las abejas facilitan la polinización de las plantas y con ello inciden en la producción agropecuaria.

Los seres humanos, en nuestra ambivalencia de tener mayores comodidades y facilitar la producción de alimentos, hemos generado mayor entropía traducida en la exacerbación de la contaminación y la degradación del medio ambiente, producto de la tala inmoderada asociada a la creciente necesidad de espacios para el desarrollo de la ganadería y la agricultura.

Es lamentable que el cambio climático, asociado a la contaminación actual y los fenómenos de globalización como la migración, coincida con la aparición de la pandemia por la COVID-19 o con la expansión a del mosquito *Aedes aegypti* hacia regiones más gélidas del planeta, el cual es considerado como el principal vector de varias enfermedades virales, como el dengue, la fiebre amarilla urbana, el zika y la chikungunya.

Todo lo anterior ha implicado el uso indiscriminado de insecticidas químicos sintéticos que tienen un impacto adverso en el medio ambiente y perturban el equilibrio frágil ecológico, debido a que estos compuestos son difíciles para degradar. La mayoría de los pesticidas químicos son dañinos para la salud humana y de los animales, estos pueden entrar en los diversos niveles tróficos de las cadenas alimentarias, acumularse en el hígado y en los riñones y generar daños irreversibles. Además, debido a que estos tóxicos no son inteligentes, pueden afectar diversos insectos sin poder discriminar entre vectores de enfermedades o polinizadores, he aquí la paradoja que implica el uso de estos compuestos químicos; por una parte, colaboran en la disminución de los virus que pueden transmitir, y por otra parte atentan contra especies de insectos benéficos, generando contaminación que fragmenta el equilibrio ecológico.

Por lo anterior, en este libro retomaremos los avances científicos actuales, para considerar y analizar los efectos contrastantes de la interacción entre los mosquitos vectores, las plantas y los seres humanos, retomando una frase que pudiera tener verdad: "Entendiendo los orígenes, disertaremos mejor las soluciones". Percibo que estamos en un momento crucial para aplicar todo este conocimiento científico generado a través de la historia de la humanidad, tomando siempre en consideración nuestra observación regional de estos fenómenos, el rescate de nuestra cultura ancestral maya y zoque. Planteando como objetivo prioritario el aprovechamiento y la conservación de la excelsa biodiversidad del Estado de Chiapas en donde, desde tiempos precolombinos, los pobladores se enfrentaron también a la convivencia con insectos, a la protección de sus cultivos y generaron estrategias que actualmente se siguen practicando, como la incorporación de hojas de *Piper auritum* sobre los granos de maíz para el almacenamiento, que parecen ser prácticas efectivas en la reducción del ataque de plagas.

En el presente libro queremos generar en el lector una inquietud por la investigación y la innovación, mediante el análisis del conocimiento teórico sobre las arbovirosis; plantaremos algunas estrategias y sentaremos las bases para el desarrollo de tecnologías sustentables. Estamos a favor de la conservación y del control de las enfermedades sin contaminar, hoy el reto es grande pero la inteligencia es mayor, contamos con la curiosidad de los niños interesados en la conservación y es grato ver que cada día se interesan más por la ciencia. Invito a los lectores a leer detenidamente cada uno de los contenidos vertidos en los posteriores capítulos.

Tenemos el compromiso de desarrollar más la observación sobre nuestro entorno en el que vivimos e interesarnos más por nuestra cultura. Deseamos que el vuelo del *nucú* no pase desapercibido, ni la comezón que sentimos por la picadura de los mosquitos, a los que nos referimos como zancudos o los chaquistes. Estamos comprometidos en retomar el análisis de nuestra cultura y someter el conocimiento tradicional a la rigurosidad científica.

Tenemos que animarnos e interesarnos en la explicación científica de estos fenómenos, para generar estrategias innovadoras que permitan controlar estas enfermedades, semejante a como el alfarero mete las manos en el barro y construye artesanías, estamos convencidos que tenemos la capacidad, pero nos falta generar interés.

Finalmente, es importante reconocer la destacada labor científica de cada uno de los autores chiapanecos involucrados en este libro, por su doble compromiso cumplido, el haber tenido la oportunidad e interés por dedicar varios años de su vida en la formación de su disciplina de estudio y por el gran esfuerzo invertido en plasmar el presente manuscrito. Nos queda un reto mayúsculo en continuar educando las generaciones futuras, generando estrategias que permitan facilitar el aprendizaje investigando. Pero hemos iniciado, estamos seguros de que el cambiar conciencias mediante la generación y divulgación del conocimiento ahorrará recursos económicos y contribuirá en el desarrollo de nuestro país.

“Por la conciencia de la necesidad de servir”
Doctor Alfredo Briones Aranda

Presentación

En la presente obra se hace una introducción a las arbovirosis que más han impactado en los últimos años al país, sobre todo en la región sureste, permitiéndonos observar la importancia en la salud pública de los arbovirus dengue, zika y chikungunya. Posteriormente, en el capítulo 1, encontraremos información sobre cómo se ha dado la evolución principalmente de estos tres arbovirus, y cómo esta se ha implicado en la forma y los modos de transmisión; sin embargo, el papel principal para la transmisión sigue siendo a través de la picadura de los mosquitos vectores, particularmente de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. También se menciona cómo las características y los comportamientos principales del vector durante su ciclo de vida, son importantes para abrir camino a sugerir nuevas estrategias para prevenir picaduras, además de controlar las densidades poblacionales de estos mosquitos. En el capítulo 2, se mencionan los cuadros clínicos producidos por dengue, zika y chikungunya, así como los enfoques actuales y emergentes en el manejo clínico desde la fase aguda en la que los síntomas son similares, salvo por su severidad, hasta el manejo de infecciones graves que pueden ser potencialmente mortales. En secuencia a la temática, en el capítulo 3 se consideran los abordajes terapéuticos, así como los avances en terapias farmacológicas que destacan los avances en la investigación médica y las terapias innovadoras que han identificado principales blancos moleculares para la creación de antivirales, además de mencionar los principales fármacos con potencial actividad antiviral. Adicionalmente, en el capítulo 4, se realiza un análisis sobre

las estrategias de prevención y control de vectores que actualmente se siguen realizando en el país. Finalmente, en el capítulo 5 examinaremos las especies de plantas más prometedoras en términos de sus propiedades repelentes e insecticidas, como una estrategia alternativa al uso de los productos químicos para el control de las poblaciones de mosquitos, así como para la prevención de sus picaduras, esto con la finalidad de identificar y sugerir soluciones botánicas que puedan combatir eficazmente a los mosquitos vectores en sus diferentes etapas del ciclo de vida, asimismo que estas estrategias sean amigables con el medio ambiente y la salud humana.

Introducción

Los arbovirus son virus que se transmiten a huéspedes vertebrados por medio de garrapatas y mosquitos causando enfermedades con una variedad de dolencias que van desde ser asintomáticas hasta potencialmente mortales. Algunos de los arbovirus mayormente reconocidos por impactar los sistemas de salud pública, son el dengue (DENV), el chikungunya (CHIKV) y el zika (ZIKV), estos virus son transmitidos por mosquitos vectores particularmente del género *Aedes*, y en el continente americano el principal vector es *Aedes aegypti*.

Durante los últimos años, los brotes causados por estos tres arbovirus, tanto en las regiones tropicales como en las subtropicales, han sido cada vez más frecuentes, por lo que hoy en día estas patologías representan importantes desafíos en la salud mundial. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de abordar estrategias integradas e innovadoras para el control y la prevención de enfermedades arbovirales.

En México, DENV, CHIKV y ZIKV han causado tanto brotes como epidemias de gran importancia; si bien el dengue sigue siendo el arbovirus más prevalente, la parte clínica de estas tres patologías puede ser confusa, presentando una variabilidad temporal en los síntomas, así como por las características demográficas de la población. Adicionalmente, la falta de tratamientos antivirales específicos o de vacunas efectivas, exige de esfuerzos mayores para mitigar el impacto en las poblaciones. Por ello, es necesario entender la dinámica y la actividad de los mosquitos vectores en diversos entornos y, sobre todo, las

interacciones con sus huéspedes, además de factores de riesgo asociados con la transmisión de estos arbovirus (como la mutación viral, cambios climáticos, la adaptación y diversidad de vectores, la población humana y sus actividades antropogénicas), para generar estrategias y alternativas para el control pero, sobre todo, para la prevención.

Además, es de considerar que la interdependencia entre la salud humana, animal y ambiental, es esencial cuando se trata de combatir las enfermedades arbovirales, esto con la finalidad de salvaguardar y garantizar el bienestar de todas las personas; por ello, más allá de la utilidad de insecticidas químicos, es necesario innovar con métodos que fortalezcan el control de vectores. Se sabe que dicho control de los arbovirus representa un desafío importante para la salud pública, especialmente en las regiones con una alta prevalencia de artrópodos, como lo son las áreas tropicales y subtropicales.

La localización geográfica de nuestro país favorece la presencia de vasta diversidad de ecosistemas, lo que determina el desarrollo y la proliferación no solo de los mosquitos vectores, sino también de gran variedad de plantas. En este contexto, se han explorado extractos de plantas para valorar su acción con potencial actividad repelente-insecticida contra los mosquitos vectores, centrándose en el control de la principal especie transmisora en nuestro país, sugiriendo que investigaciones futuras deberían centrarse en el desarrollo de nuevas estrategias que den soluciones efectivas dirigidas tanto para evitar la infección (prevención) como a controlar los vectores; estrategias que presenten menos efectos nocivos para la salud y el medio ambiente, además de ser más accesibles y sostenibles para la población. En este sentido, existen plantas que emiten compuestos químicos volátiles o aceites esenciales vegetales que contienen compuestos como monoterpenos y sesquiterpenos, que tienen propiedades repelentes de insectos que actúan como repelentes o insecticidas naturales de insectos, incluyendo mosquitos y garrapatas (Mishra *et al.*, 2023). Los compuestos extraídos de plantas, ya sea en forma de aceites esenciales, extractos o infusiones, pueden ser utilizados como ingredientes activos con un efecto insecticida o repelente contra insectos como son los mosquitos. Los repelentes de plantas han surgido como una estrategia de manejo ecológico de plagas, ofreciendo una alternativa natural y sustentable a los pesticidas sintéticos, dado que no solo combaten plagas, sino que también ayudan a

minimizar el daño ambiental. La investigación sobre repelentes de origen vegetal como alternativas a los repelentes sintéticos para el control de mosquitos vectores, ha demostrado resultados prometedores, utilizando aceites esenciales extraídos de diversas especies vegetales con potencial acción repelente y con la capacidad de desarrollar formulaciones que sean efectivas y amigables con el medio ambiente.

La actual propuesta presenta nuevas posibilidades para utilizar soluciones biodegradables y sustentables en los esfuerzos continuos para manejar las poblaciones de mosquitos y reducir la propagación de enfermedades transmitidas por estos vectores. En la Escuela de Ciencias Químicas en Ocozocoautla (ECQO) de la Universidad Autónoma de Chiapas, en el presente año 2024, se cuenta con un herbolario especializado en las plantas medicinales de la región etnobotánica zoque, así que cuando una planta sea mencionada en el desarrollo de esta obra y se encuentre presente en el herbolario, se hará mención del caso. Por lo tanto, el estudio del uso de extractos, aceites esenciales o infusiones de plantas para la prevención y el control de mosquitos vectores de arbovirosis no solo es alentador sino también sustentable, pero sobre todo respetuoso con el medio ambiente con la finalidad de evitar la transmisión de estas patologías.

Capítulo 1

Aspectos generales de las arbovirosis en México



Las enfermedades virales transmitidas por artrópodos (arbovirosis) constituyen uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, particularmente en regiones tropicales y subtropicales del hemisferio terrestre donde habitan sus vectores. Los arbovirus que infectan a humanos y animales se pueden concentrar en cuatro familias no relacionadas genéticamente: Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae (Young, 2018), que se caracterizan por presentar especies de virus neurotrópicos que pueden causar manifestaciones neurológicas como la encefalitis. Estos virus se han asociado con enfermedades humanas caracterizadas por iniciar con fiebre generalmente acompañada de dolor de cabeza, mialgia y erupciones maculopapulares.

Para que los virus se reproduzcan, es necesario la presencia de artrópodos vectores, como los mosquitos, las garrapatas y otros invertebrados. Para el caso de DENV, ZIKV y CHIKV son transmitidos por mosquitos del género *Aedes*, siendo *Aedes aegypti* el principal vector del continente americano, donde el virus se replica antes de ser transmitido a su huésped vertebrado (Oliveira *et al.*, 2020). Sin embargo, la transmisión también puede ocurrir a través de la transmisión materno-fetal, por productos sanguíneos, mediante el trasplante de órganos y las exposiciones de laboratorio, aunque la transmisión principalmente se origina a través de la picadura de vectores.

En los últimos diez años el patrón de circulación de estos arbovirus en la región de América ha demostrado diversas fluctuaciones, principalmente por los diversos panoramas epidemiológicos que ha dejado el DENV en comparación con la circulación del CHIKV desde su introducción en 2013-2014, así como del ZIKV en 2015; no obstante, la predominancia de la circulación del DENV ha

persistido hasta la actualidad. Solo en el año 2021 se notificaron un total de 1,268,767 casos de dengue, 138,358 casos de chikungunya, y 23,142 casos de zika (OPS, 2022). Con base en la distribución geográfica de casos por arbovirus, el mayor número de casos por dengue fue reportado en Brasil con 975, 474 casos (76.9 %), seguidos por Colombia con 53, 334 casos (4.2 %), Perú con 49,274 casos (3.9 %), México con 36,742 casos (2.9 %) y Nicaragua con 36, 741 casos (2.9 %). En el caso de chikungunya, el mayor número de casos presentados también fue reportado en Brasil con 132,587 casos (95.8 %), seguido por Guatemala con 2,196 casos (1.6 %) y Belice con 2,070 casos (1.5 %). En el caso de zika, de igual manera Brasil presentó el mayor número de casos en la región con un total de 17,496 casos (75.6 %), seguido de Guatemala con 2,500 casos (10.8 %), Belice con 2,097 casos (9.1 %), Paraguay con 483 casos (2.1%), y Bolivia con 125 casos (0.5%) (OPS, 2022).

Para el mismo año, México fue uno de los principales países con mayor número de casos de dengue grave con un total de 300 confirmados por laboratorio (9.2 %). Además de notificar la circulación simultanea de los cuatro serotipos, es importante resaltar que casi 80 % de todos los casos de dengue pertenecen a la región sureste del país, abarcando los estados de Veracruz, Yucatán, Morelos, Guerrero, Chiapas, Oaxaca y Tabasco. Por otro lado, desde el primer caso de transmisión autóctona de CHIKV en octubre de 2014, se notificaron 12,588 casos, lo que indicó transmisión activa y su diseminación a lo largo de nuestro país (CONAVE, 2016). Mientras que, para zika, el primer caso en la República mexicana fue reportado en noviembre de 2015 en un paciente sin datos o historial de viaje a zonas de circulación del virus; desde este primer caso hasta diciembre de 2016 se reportaron un total de 7,427 casos (CONAVE, 2015) y en febrero de 2017 se reportó el primer caso de microcefalia asociada a zika (CONAVE, 2016).

Virus del dengue y su panorama epidemiológico

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos vectores y es la más prevalente y peligrosa entre los arbovirus emergentes. El DENV pertenece al género Flavivirus, que abarca a los virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental y el virus del zika. Existen cuatro serotipos distintos del DENV (DENV-

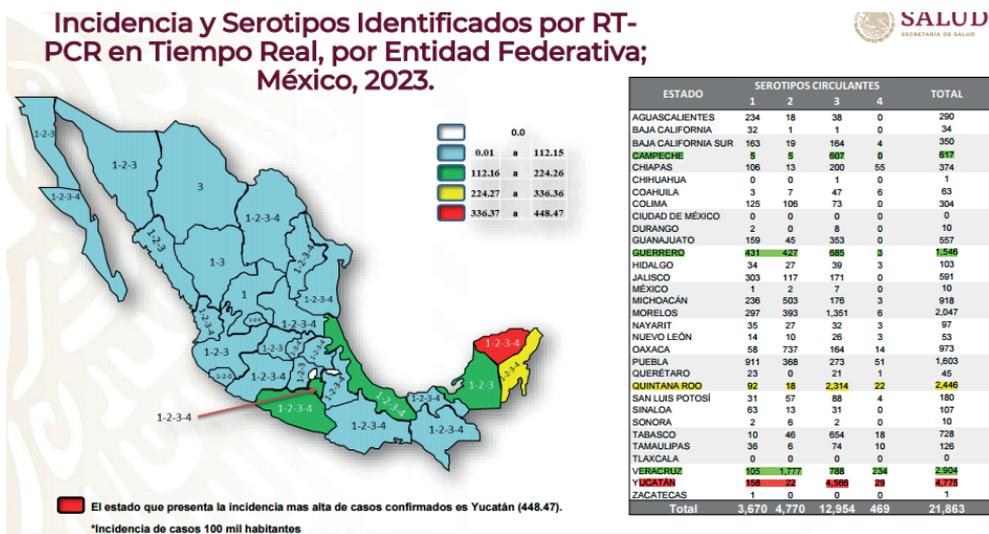
1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), siendo el serotipo 2 el responsable de la infección clínica más grave (Guzmán *et al.*, 2015).

En la actualidad, esta infección representa un desafío importante para la salud pública global por su rápida propagación por todo el mundo (). Particularmente, la prevalencia del DENV en la región de América, data desde 1960 y 1970; sin embargo, durante los últimos 10 años, se ha generado un aumento sustancial en la morbilidad y la mortalidad en la región que ha sido asociada con la infección. Solo en el año 2023, América documentó más de 4,5 millones de casos de dengue, incluidos 7, 653 casos graves y 2,340 muertes (Torres *et al.*, 2017; ops, 2023).

Además de presentar la co-circulación de los cuatro serotipos del virus por todo el continente, *Ae. Aegypti*, su mosquito vector, está ampliamente distribuido en todo el territorio de América (ops, 2023). De manera interesante, América y Asia destacan por ser las regiones más afectadas por DENV y, más recientemente, por CHIKV y ZIKV (Fournet *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2017; 2022; Alaniz *et al.*, 2018).

En México, la transmisión del dengue ocurre en 29 de los 32 estados de la República (Secretaría de Salud, 2014), con una circulación variada de los cuatro serotipos del virus por entidad federativa. Para el año 2023, el dengue dejó un panorama epidemiológico con una elevada incidencia en los estados del Sureste del país, considerando de menor a mayor incidencia los estados de Campeche, Guerrero, Veracruz, y siendo los estados mayormente afectados Quintana Roo y Yucatán con un número total de casos de 2,446 y 4,775, respectivamente (Figura 1.1). Además, se ha logrado observar que anualmente el país presenta alrededor de 75,203 a 355,343 casos estimados (Undurraga *et al.*, 2015; Zubieta-Zavala *et al.*, 2018). Adicionalmente, tras la aparición del chikungunya en 2014 y del zika en 2015 (Rivera-Ávila, 2014; Díaz-Quiñones *et al.*, 2016), el sistema de salud pública de México ha optado por enfoques integrales de control vectorial para combatir estas enfermedades arbovirales (Secretaría de Salud, 2014).

Figura 1.1. Incidencia de dengue y serotipos por entidad federativa, México, 2023



Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Sistema especial de vigilancia epidemiológica de dengue con información al 2 de enero de 2024.

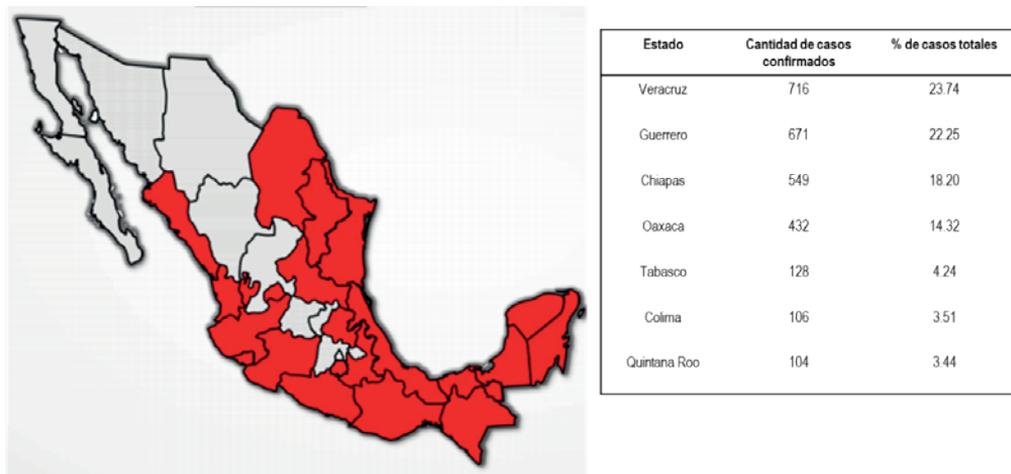
Virus del zika y su panorama epidemiológico

El zikv es un virus ARN que pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Fue aislado por primera vez en 1947 de un mono *Macaco rhesus* en el bosque de Zika, Uganda, y poco tiempo después, entre 1952-1964 se reconoció como responsable de una infección asintomática o una enfermedad febril leve en humanos, con la presencia de erupciones cutáneas y dolor corporal (Dick *et al.*, 1952; Simpson, 1964). Sin embargo, el zikv estuvo en circulación por zonas ecuatoriales de África y Asia durante 60 años, hasta que se informó en el año 2007 sobre una enfermedad parecida al dengue en la isla Yap, Micronesia, con un reporte de datos serológicos de 73 % de la población que resultó afectada durante el brote de zikv (Duffy *et al.*, 2009). Posteriormente, en 2013, se extendió hasta la Polinesia Francesa y otras islas del Pacífico (Duffy *et al.*, 2009; Cao-Lormeau *et al.*, 2014; Tognarelli *et al.*, 2014), hasta llegar a las

Américas en 2015 (Song *et al.*, 2017; De Bernardi *et al.*, 2017), aunque existen reportes iniciales sobre infecciones por zikv en la región de América y el Caribe desde el año 2013, no fue sino hasta 2014 que se notificaron casos sospechosos en el noreste de Brasil (Peña-García *et al.*, 2017; Donalísio *et al.*, 2017); para 2015 el virus se propagó a varios países de América Central y del Sur. En diciembre de 2015, Brasil sospechaba de casos del virus; fue hasta agosto de 2016, el país con el mayor brote de zikv registrado hasta la fecha (Hennessey *et al.*, 2016).

Durante mucho tiempo, zikv no había sido una importante preocupación para la salud pública; no obstante, desde la ocurrencia del brote en Brasil, se sugirió la posibilidad del vínculo entre la infección por zikv y los trastornos neurológicos como la microcefalia congénita, una afección en la que el cerebro fetal no se desarrolla adecuadamente, situación que llamó la atención de los medios de comunicación, de la comunidad científica y, sobre todo, del sector salud (Fauci *et al.*, 2016), declarando a esta infección como una “emergencia de salud pública de importancia nacional” por la Organización Mundial de la Salud en febrero de ese mismo año (Gulland, 2016). Actualmente, existen dos cepas del virus; una de linaje africano (cepa prototipo MR766) aislada en Uganda, y un linaje asiático (FSS13025) responsable de los brotes epidémicos en Micronesia (2007) y la Polinesia Francesa (2013), y en los últimos años ha afectado a Sur y Centroamérica, incluido México desde 2014 (Gong *et al.*, 2017; Simonin *et al.*, 2017); sin embargo, para nuestro país, hasta la semana 28 del año 2016, se había notificado un total de 1,115 casos sospechosos de enfermedad por el zikv, mostrando un marcado aumento desde la semana epidemiológica 19, lo que dejó un panorama epidemiológico importante durante el período de 2015 a 2016 con 3,015 casos confirmados, siendo Veracruz, Guerrero, Chiapas y Oaxaca los cuatro estados mayormente afectados (Figura 1.2).

Figura 1.2. Casos autóctonos confirmados de infección por zIKV, México 2015-2016



Fuente: SINAVE/DGE/SS: Sistema de vigilancia epidemiológica de zika. Hasta el 16 de septiembre de 2016 y publicado el 29 de septiembre de 2016.

Virus del chikungunya y su panorama epidemiológico

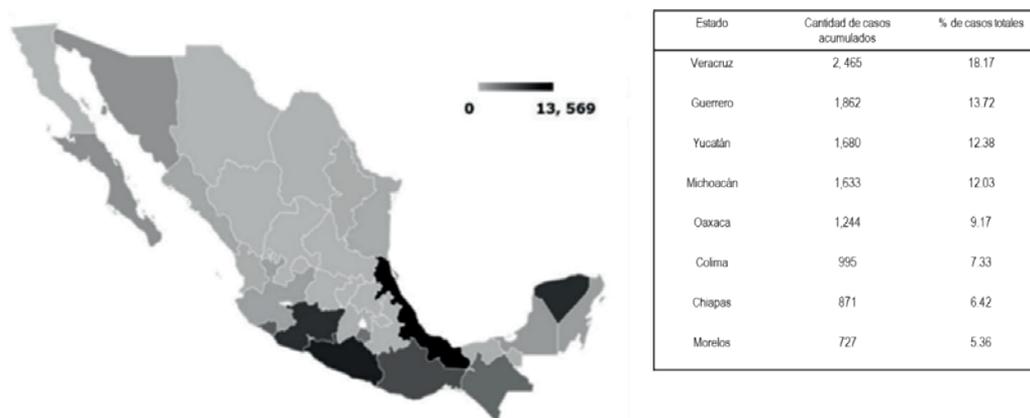
Por otro lado, la fiebre de chikungunya es causada por el CHIKV, un virus conformado por una molécula de ARN de sentido positivo y de tamaño aproximado de 11.8 kb de largo (Rougeron *et al.*, 2015). Es miembro de la familia *Togaviridae* dentro del género de los *Alfavirus*, y es transmitido por mosquitos, provocando una afección febril que se caracteriza por un dolor articular intenso (Burt *et al.*, 2012; cdc, 2016; Mohan *et al.*, 2010), de ahí el nombre de la enfermedad "chikungunya" que proviene de la frase makonde, que hace referencia a "aquello que se dobla" o se "contorsiona", debido a la postura encorvada de los pacientes infectados (Ganesan *et al.*, 2017).

El virus se caracterizó por primera vez en África oriental en 1950 (Schwartz *et al.*, 2010), describiéndose más específicamente en el sur de Tanzania en donde fue aislado de un paciente febril en 1952; en este período, la enfermedad se contuvo en regiones de Asia y África con brotes cada vez más graves (Robinson, 1955; Weaver *et al.*, 2015), hasta finales de 1990 y principios del

año 2000, cuando resurgió a nivel global. Por ejemplo, en 1998 se originó un brote en Malasia, donde se observó la enfermedad principalmente en personas adultas (Lam *et al.*, 2001); asimismo, en 2001, Indonesia tuvo un brote importante (Laras *et al.*, 2005); finalmente, ya para el año 2005, se originó una epidemia grave en India, así como en la isla Reunión en el Océano Índico, al este de Madagascar, que afectó a un tercio de la población isleña (Singh *et al.*, 2011), destacándose principalmente por la gravedad de sus síntomas, tanto hepáticos, miocárdicos y neurales, que incrementaron la mortalidad en la población (Lemant *et al.*, 2008).

Para el año 2007, CHIKV se observó en un caso importado en Italia (Angelini *et al.*, 2008); misma situación observada para el año 2009 en los Estados Unidos (Gibney *et al.*, 2011), y 2013 en España (Richi *et al.*, 2016). No obstante, el primer caso en la región de América y el Caribe se reportó en 2013, y en 2014 el brote ocurrido en las islas Martinica y Guadalupe permitió que se extendiera rápidamente (Balavoine *et al.*, 2017); para el año 2015, la infección ya se había extendido a 44 países del continente; afortunadamente, desde el año 2018 se ha observado una marcada disminución del número de casos (OPS, 2024). En México, durante el periodo de 2014 a 2016 se registraron 13,569 casos; los estados que registraron por encima de los mil casos fueron Oaxaca (n = 1,244), Michoacán (n = 1,633), Yucatán (n = 1,680), Guerrero (n = 1,863) y Veracruz (n = 2,465), (Figura 1.3). Por otro lado, en la actualidad aún no existe información precisa sobre la biología del CHIKV, sus mecanismos de transmisión y patogénesis, pero sí se sabe que el virus presenta tres genotipos, mismos que han sido nombrados según su distribución geográfica como: asiático, africano occidental y sudafricano central oriental.

Figura 1.3. Casos acumulados de chikungunya por entidad federativa, México 2014-2016



Fuente: Tomado de Torres-Longoria *et al.*, 2021.

Evolución de los arbovirus: Dengue, zika y chikungunya

Los Flavivirus representan una amenaza para la salud mundial, incluidos patógenos humanos emergentes y reemergentes como el DENV y el ZIKV.

El genoma de todos los integrantes del género Flavivirus presenta características en común. Estos virus se caracterizan por ser virus pequeños (aproximadamente 50 nm de diámetro) y envueltos, que contienen una única cadena de ARN genómico de sentido positivo, de 10 a 12 kb de tamaño, mismo que codifica un único marco de lectura abierto (ORF, por sus siglas en inglés), flanqueado por dos regiones no traducidas; la región no traducida cinco prima (5'-UTR, en inglés) y la región no traducida tres prima (3'-UTR, en inglés); la UTR de 5' contiene el promotor del RNA, mientras que el extremo 3' del transcrito carece de poliadenilación y, en su lugar, posee una secuencia CU-OH conservada; ambas regiones están relacionadas y son indispensables para la regulación del ciclo viral.

Posterior a la traducción del ORF, se produce una poliproteína que es procesada tanto por proteínas virales como por proteínas celulares del huésped, lo que genera tres proteínas estructurales (C, prM, E) y siete no estructurales

(NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). La proteína C hace referencia a la cápside viral, una estructura icosaédrica envuelta por una membrana de bicapa lipídica que se origina en el huésped. Las proteínas M y E se encuentran ubicadas en la superficie viral y están ancladas a la membrana externa durante la fase de maduración del virus. A medida que las partículas virales maduran, prM es escindida por una proteasa y la proteína E queda como la principal proteína de superficie del virión, que participa en la unión y la fusión de la membrana con las células del huésped (Mukhopadhyay *et al.*, 2005). Por otro lado, las proteínas no estructurales constituyen el complejo replicativo del virus, principalmente NS3, que actúa como la proteasa y helicasa viral; y NS5, con actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (Chambers *et al.*, 1990; Mukhopadhyay *et al.*, 2005; Villordo *et al.*, 2010).

En este sentido, el genoma del DENV consta de un ARN de cadena única positiva de 11 kilobases (kb). Las secuencias de ARN terminales 5' y 3' del genoma son esenciales para la replicación viral y forman estructuras conocidas como de bucle de tallo A (SLA) y bucle de tallo 3' (3' SL). Una característica a resaltar de los genomas de DENV y otros *flavivirus* son las secuencias complementarias invertidas en los extremos del ARN, dado que median las interacciones entre ARN-ARN y la ciclación del genoma viral (Villordo y Gamarnik, 2009).

Con base en lo anterior, ZIKV es otro arbovirus perteneciente al mismo género *Flavivirus*, que también se conforma por una molécula de ARN monocatenario de sentido positivo, con un tamaño aproximado de 10.8 kb, contiene una región UTR 5' de 100 nucleótidos, un ORF de 10 kb, que codifica la poliproteína, que luego es procesada en las tres proteínas estructurales y las siete no estructurales, como se mencionó anteriormente, además de una región 3' de 420 nucleótidos (Huang *et al.*, 2014; Kuno *et al.*, 2007).

Los miembros de este género han presentado una rápida y divergente evolución, misma que ha llevado al genoma del ZIKV a separarse de los demás miembros del género al que pertenece, incluidos los del grupo del DENV. Adicionalmente, una característica particular del ZIKV es su alta actividad de recombinación homóloga, así como también la existencia de variaciones y divergencias genómicas entre cepas y aislados del ZIKV (Wang *et al.*, 2017). Estas cepas y aislados se pueden agrupar en dos linajes principales: asiático y africano. El genoma completo del linaje africano del ZIKV se secuenció por primera

vez en 2007, y hasta el año 2017 se ha reportado la identificación de 75 sustituciones de aminoácidos en este linaje en comparación con el asiático, siendo que en este último se han observado 34 cambios de aminoácidos y más de 400 variaciones de nucleótidos en comparación con la cepa original procedente de Malasia/1966. Como dato importante, cabe resaltar que la región más variable entre estos dos linajes, es la región pr de la proteína prM, en la que se observa 10 % de variación entre aminoácidos (Wang *et al.*, 2016). Dicha divergencia evolutiva, además de su alta actividad de recombinación, sugiere que el ZIKV ha adquirido distintos mecanismos de la enfermedad que lo han llevado a ser altamente infectivo y causar mayor daño a las personas infectadas, lo que podría explicar sus particularidades.

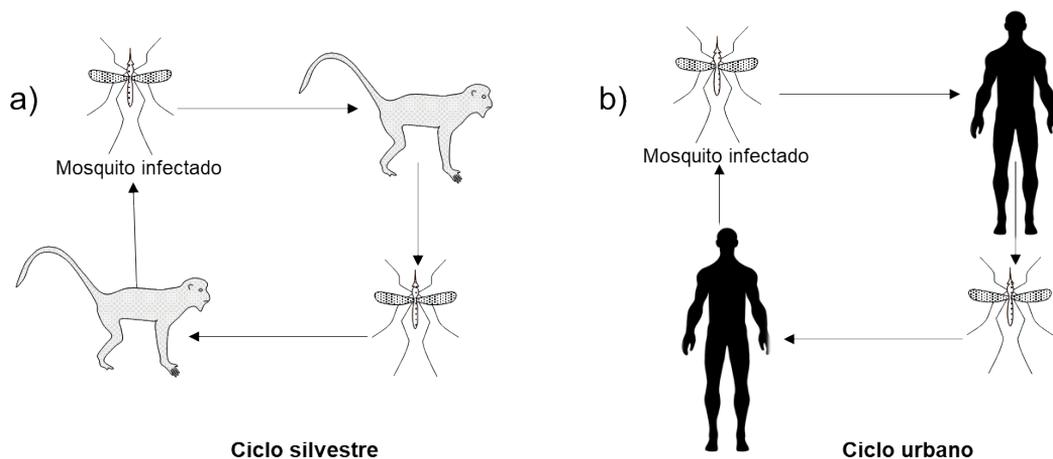
Por otra parte, el CHIKV posee una cápside icosaédrica envuelta por una bicapa lipídica, que mide unos 65 nm de diámetro, y muestra sensibilidad a temperaturas superiores a 58 °C (Thiberville *et al.*, 2013). Incluye dos marcos de lectura abiertos (ORF) distintos, situados en los extremos 50 y 30 (Kumar *et al.*, 2015), respectivamente. El ORF ubicado en el extremo 50 sintetiza cuatro proteínas no estructurales (nsP 1-4), mientras que el ORF situado en el extremo 30 genera proteínas estructurales, que comprenden una proteína de la cápside, dos glicoproteínas de la envoltura (E1 y E2) y dos productos de escisión (E3 y 6K) (Petitdemange *et al.*, 2015). Con respecto a sus tres genotipos (asiático, africano occidental y sudafricano central oriental) se sabe que han causado muchas epidemias que han afectado a millones de personas (Nunes *et al.*, 2015; Machado *et al.*, 2019) y su reaparición se debe probablemente a cambios mutacionales, a mayor eficiencia en la transmisión vectorial, a poblaciones inmunológicamente no expuestas con anterioridad, y a factores ambientales y sociales imprevistos (Bhatia y Narain, 2009).

Modo de transmisión de los arbovirus

La transmisión de los arbovirus involucra vertebrados (aves o mamíferos) selváticos o domésticos y vectores hematófagos (mosquitos o garrapatas) (Fauci *et al.*, 2016). En este sentido, se pueden describir dos ciclos de infección (Figura 1.4): 1) Ciclo selvático o silvestre, y 2) ciclo urbano. El primer ciclo, que prevalece en la mayoría de arbovirus, se da cuando la replicación es a través de reservorios animales; el ciclo urbano es característico de algunos arbovirus, ya

que pueden transmitirse a huéspedes como los seres humanos, lo que facilita la aparición de brotes epidémicos (Higuera y Ramírez, 2019). Este ciclo urbano tuvo su origen cuando los mosquitos del género *Aedes* comenzaron a adaptarse a los hábitats humanos poniendo sus huevos en el agua almacenada en recipientes, permitiendo completar su ciclo de vida en ellos (huevo, larva, pupa y adulto), para luego transmitir el arbovirus a los seres humanos a través de la alimentación sanguínea de las hembras, al picar a individuos que actúan como reservorios de los virus, lo que finalmente estableció un ciclo de transmisión-infección entre mosquitos y humanos, y en la actualidad este ciclo de transmisión es el principal en la población humana; a diferencia del ciclo selvático, en el que primates no humanos sirven de reservorio natural y son transmitidos por distintas especies de *Aedes* (Lo Presti *et al.*, 2014; Meason *et al.*, 2014).

Sin embargo, para que los mosquitos puedan transmitir la infección de manera eficaz, existen mecanismos moleculares que influyen en la transmisión; por ejemplo, cuando los mosquitos hembra ingieren al virus, primero se les infecta el intestino medio y luego el virus se disemina por todo el cuerpo antes de llegar finalmente a las glándulas salivales, donde se replica y se secreta durante una posterior picadura del mosquito, y como consecuencia, el virus se transmite a otro huésped susceptible (Griffi, 2013; Chowdhury *et al.*, 2021). Al tiempo que tarda el arbovirus en replicarse en los mosquitos se le denomina período de incubación extrínseca, y varía de 7 a 14 días, según el tipo de virus y la carga viral adquirida por el mosquito al alimentarse. La infección de *Ae. aegypti* con cualquier arbovirus es permanente, puesto que éste queda infectado de por vida, lo que significa que el virus puede ser transmitido por el mismo mosquito durante sus 15 a 21 días de vida (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020). Siendo así, los portadores de la infección durante toda su vida, pueden también transmitir por vía vertical a su descendencia, contribuyendo aún más a la propagación de la infección (Lo Presti *et al.*, 2014; Griffi, 2013); sin embargo, la tasa de transmisión vertical es mínima, con una tasa de infección aproximada de 1 por cada 1000 huevos. La proliferación de mosquitos prospera durante la estación de lluvias, lo que provoca un aumento de la densidad de población de mosquitos adultos en verano y, por consiguiente, aumenta el riesgo de transmisión de los arbovirus en nuestro país (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020).

Figura 1.4. Ciclos de transmisión de los arbovirus

Fuente: Elaboración propia.

Por lo tanto, el modo más común de transmisión del zika, el dengue y el chikungunya es a través de la picadura de su vector en común, generando un ciclo de transmisión urbano, humano-mosquito-humano; sin embargo, para dengue y chikungunya también se ha notificado transmisión vertical del virus durante el embarazo. Con respecto a zikv, también *Ae. aegypti* es el principal vector responsable de gran parte de los brotes y es además la principal forma de mecanismo de transmisión, aunque actualmente existe evidencia de que el zikv también puede transmitirse de manera directa de un humano a otro mediante otras rutas; por ejemplo, ha habido reportes de casos por transmisión sexual de parejas con antecedentes de viajes a zonas endémicas (cdc, 2016; Hills *et al.*, 2016), al igual de casos por transfusiones sanguíneas y de transmisión vertical de la madre al feto (Lazear *et al.*, 2016), esta última vía ha sido mayormente abordada dadas las complicaciones en el desarrollo neuronal que el virus puede generar en el feto durante el cualquier trimestre del embarazo y en el recién nacido, produciendo microcefalia u otras enfermedades neurológicas (Silva *et al.*, 2019; De Araújo *et al.*, 2018).

Historia y evolución de los mosquitos vectores

El género *Aedes* comprende más de 950 especies que se encuentran en todo el mundo, extendiendo su presencia a diversas áreas geográficas; esto, debido principalmente por las acciones humanas, como los viajes, el comercio, la expansión de la población, el desarrollo urbano y por los efectos del cambio climático. Los mosquitos en cuestión se clasifican dentro de los rangos taxonómicos de la clase Insecta, el orden Diptera, la familia Culicidae y la subfamilia Culicinae (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020).

Aedes aegypti es originario de África, mientras que *Aedes albopictus* es originario de Asia; sin embargo, siendo de origen africano, se cree que su llegada al continente americano fue por la introducción de barriles de agua transportados en barcos durante las expediciones de los colonizadores europeos o por el tráfico de esclavos (Mattingly, 1967). Es así como *Ae. aegypti* se ha extendido desde África junto con los movimientos humanos, como viajes largos en los que las condiciones lo llevaron a adaptarse hacia un comportamiento sinantrópico (Crawford *et al.*, 2017; Rose *et al.*, 2020; Brown *et al.*, 2011). De esta manera, es como en los últimos años su proliferación ha sido posible gracias a la urbanización debida al constante crecimiento de la población, amenazando la salud pública por la facilidad de propagar muchos arbovirus, como efecto secundario al aumento de los viajes mundiales y del comercio intercontinental (Shragai *et al.*, 2017). Asimismo, el aumento de las temperaturas globales resultante del cambio climático antropogénico también ha contribuido a este crecimiento (Iwamura *et al.*, 2020). En este sentido, Gubler (2011), describió una trinidad entre urbanización, viajes y control inadecuado de vectores, a la que se ha agregado el cambio climático antropogénico (Kraemer *et al.*, 2019).

Características y comportamiento de los mosquitos vectores

Como se mencionó anteriormente, los mosquitos del género *Aedes*, en particular el *Ae. aegypti* y el *Ae. Albopictus*, desempeñan un papel crucial para la diseminación y la transmisión a escala mundial de estos arbovirus (Patterson *et al.*, 2016). Históricamente, *Ae. aegypti* ha sido considerado como un mosquito con una eficiente capacidad vectorial para la propagación de estas enfermedades, dado a que ha preferido alimentarse de humanos que de otros mamíferos. *Ae.*

aegypti puede picar a varios individuos durante una sola alimentación sanguínea; dicho comportamiento particular facilita la rápida transmisión del virus a numerosos huéspedes en un corto período de tiempo, propagando la enfermedad de manera efectiva; a diferencia de *Ae. Albopictus*, que no presenta esta preferencia por los humanos y suele alimentarse de sangre de perros, gatos y ardillas, volviéndolo un vector ineficiente para diseminar y amplificar el virus, además de preferir hábitats más variados y tolerar ambientes más fríos, lo que sí podría ser considerado como una amenaza en otra diversidad de áreas geográficas (Morens *et al.*, 2014).

Sin embargo, *Ae. aegypti* es el vector principal para la transmisión de estos arbovirus en la región de América. Esta especie de mosquito se caracteriza por tener hábitos intradomiciliares o domésticos, es decir, que habita en viviendas humanas o cerca de ellas y su comportamiento reproductivo implica la utilidad de recipientes naturales o artificiales que almacenan agua. Su ciclo de vida tiene un lapso de ocho a quince días, pasando de huevo hasta su fase adulta, misma fase que abarca una vida media de cuatro a seis semanas, momento en el cual se facilita la transmisión de la enfermedad por la picadura de las hembras que utilizan la sangre humana tanto para el desarrollo de sus huevos, como para sus procesos metabólicos. Estos mosquitos se caracterizan por ser muy activos durante las primeras horas de la mañana y al anochecer; sin embargo, la búsqueda activa de fuentes sanguíneas los hace picar en diferentes momentos, con intervalos de alimentación de tres a cuatro días (OPS, Dengue, 2024).

Aedes aegypti presenta una variación de color desde tonalidades muy pálidas hasta muy oscuras; estas diferencias de color están asociadas con las diferencias de comportamiento de los mosquitos en zonas más húmedas de África, donde se identifican las formas oscuras como menos salvajes con una marcada preferencia por alimentarse de animales y por la reproducción natural más que en lugares artificiales (Mattingly, 1967). En América, el mosquito es de un color oscuro o negro, tiene bandas de color blanco o plateado en el dorso, con escamas que asemejan la forma de una lira, y su característica más notoria son sus patas con bandas en blanco y negro (Figura 1.5) (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020).

Figura 1.5. *Aedes aegypti*

Fuente: Tomado de: ncbi.nlm.nih.gov

El ciclo de vida de *Ae. aegypti*, consta de cuatro etapas distintas: huevo, larva, pupa y adulto; las tres fases iniciales son desarrolladas predominantemente en ambientes acuáticos. La fase adulta dura entre 15 y 21 días y suele permanecer en espacios cerrados, con un alcance de vuelo para identificar los recipientes adecuados para la oviposición, de hasta 600 metros. Los machos que pertenecen a esta especie muestran una fuerte preferencia por el consumo de néctar de las plantas como fuente de nutrición, mientras que las hembras optan predominantemente por la sangre humana, dado que la adquisición de sus nutrientes es esencial para la producción de huevos y la oviposición, haciendo que su capacidad reproductiva dependa en gran medida de la frecuencia de alimentación (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020), situación que ha permitido observar una marcada tendencia para picar durante el día o por la noche.

Debido a la característica de preferir a alimentarse de sangre humana, estos mosquitos se clasifican como antropófilos. Antes de la cópula, la hembra necesita alimentarse de sangre para facilitar el desarrollo de los huevos. En cada oviposición, se depositan aproximadamente 150 huevos a lo largo de las

superficies internas de contenedores de agua. El acto de oviposición normalmente se lleva a cabo en la interfaz entre el agua y el aire dentro de varios depósitos naturales o artificiales con agua limpia (ya sean tanques, jarrones de flores, macetas, fuentes decorativas, abrevaderos para animales, neumáticos desechados, entre otros). Cabe destacar que los huevos pueden soportar la desecación y la diapausa durante un máximo de 8 meses, ya que albergan huevos infectados capaces de madurar y convertirse en mosquitos infecciosos durante las siguientes temporadas de lluvias, situación que se vuelve un desafío para el control de vectores (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020).

Los machos tienen un desarrollo larval y post-emergencia más rápido que las hembras (Lamb, 1922), proceso que requiere de 18 a 24 horas (Marshall, 1938). Los mosquitos adultos pueden volar a los pocos minutos de emerger, aunque el desarrollo y la madurez no se alcanza hasta las 24 a 48 horas post-emergencia (Clements, 1963). Actualmente, se sabe que los adultos descansan durante las primeras horas para permitir que el exoesqueleto y las alas se endurezcan (Nelson, 1986; Theobald, 1901). Las antenas también deben madurar antes de que los machos puedan localizar a las hembras; todas estas características están relacionadas con la maduración sexual masculina (Howell, 2009), proceso que se completa entre 15 y 24 horas después de emerger (Fay, 1964). Previamente a dichos periodos, las hembras no son atractivas para los machos (Fay, 1964; Roth, 1948), aunque se ha informado que los adultos comienzan a copular tan pronto como pueden volar (Theobald, 1901;), no se produce inseminación antes de las 48 a 72 horas (Gwadz, 1968; Lea, 1968), es decir, las hembras jóvenes copularán, pero no aceptarán esperma hasta los dos o más días (Gwadz *et al.*, 1971). Por otro lado, las glándulas salivales en las hembras recién emergidas necesitan un período de tiempo para madurar (Orr *et al.*, 1961), lo que puede explicar por qué no se acepta la ingesta de sangre durante las primeras 18 a 24 horas o 20 a 40 horas (Howard, 1923; Johnson, 1937). Como lo observado en el trabajo de Clements y colaboradores (Clements, 2013), quienes reportaron que los ovarios continuaron desarrollándose después de emerger a expensas de las reservas energéticas en individuos bien nutridos, en comparación con mosquitos desnutridos, donde fue necesaria la alimentación con azúcar. Adicionalmente, experimentos de marcación, liberación y recaptura de adultos, han demostrado que los adultos de 0 a 12 horas

post-emergencia, se dispersan dentro de los 100 metros desde el punto de liberación (Nayar, 1981). Además, es importante señalar que esta especie ha demostrado ser capaz de volar largas distancias, tanto en laboratorio (utilizando el molino de vuelo (>14 km)) (Rowley y Graham, 1968) como en el campo (hasta 2,5 km) (Wolfensohn y Galun, 1953), pero esto probablemente refleja sólo su potencial de vuelo. La dispersión es un aspecto del comportamiento de los *Ae. aegypti* con implicaciones para el control de la población de adultos (Carvalho *et al.*, 2022; Schmidt *et al.*, 2018; Winskill *et al.*, 2015) y también es importante para el modelado de la transmisión espaciotemporal de los arbovirus en la población humana (Russell *et al.*, 2005).

Durante el apareamiento, se sabe que el orden entre este proceso y la alimentación con sangre, varía entre especies de mosquitos (Clements, 1963), en el caso de las hembras de *Ae. aegypti* se ha observado que toman la primera ingesta de sangre antes y después de la inseminación (Teesdale, 1955). En este sentido, los machos pululan cerca del anochecer y el amanecer, realizando vuelos cerca del huésped con un patrón horizontal en forma de ocho, esperando a las hembras que están en la búsqueda de huésped (Hartberg, 1971). Durante el cortejo, los machos y las hembras interactúan haciendo coincidir sus tonos de vuelo (Cator *et al.*, 2009), por lo tanto, el apareamiento y la primera alimentación sanguínea de las hembras ocurren casi de manera simultánea (Nelson, 1986).

En línea con lo anterior, la búsqueda del huésped es activada por el dióxido de carbono exhalado por el huésped (McMeniman *et al.*, 2014), molécula que desempeña un papel importante en la aproximación hacia el huésped, junto con la visión, la humedad y la temperatura corporal de este (Cardé, 2015). Por otro lado, la distensión abdominal después de una gran ingesta de sangre conduce de manera inmediata a una inhibición a corto plazo de la búsqueda del huésped (Klowden y Lea, 1979a), y una segunda inhibición a largo plazo está mediada por un neuropéptido producido durante la ovogénesis, que se produce 30 horas después de la ingestión de una gran cantidad de sangre (Brown *et al.*, 1994; Klowden y Lea, 1979b). Una vez que una cantidad suficiente de sangre ingerida ha desencadenado tanto la inhibición del comportamiento de búsqueda de huésped como el inicio del ciclo gonotrófico, las hembras buscan y se mantienen en un lugar protegido para descansar y

desarrollar huevos (Howard, 1923; Christophers, 1960). El reciente estudio de Herre *et al.*, 2022 informó que los receptores de mosquitos involucrados en la detección de olores del huésped son detectados por neuronas que afectan directamente el comportamiento de los mosquitos. Finalmente, se ha visto que las interacciones entre el olfato, la visión y las señales térmicas desencadenan conductas de búsqueda del huésped (Van Breuge *et al.*, 2015).

Estas características en el comportamiento de *Ae. aegypti*, como la propensión de las hembras a alimentarse de sangre humana para satisfacer sus necesidades energéticas y reproductivas (Harrington *et al.*, 2001), así como la preferencia de ingerir sangre en interiores *versus* exteriores de viviendas (Howard, 1923; Kuno, 1995), son la principal forma para la transmisión de arbovirus, dada por la picadura de un mosquito hacia un individuo infectado y posterior al tiempo de incubación extrínseca logra transmitir el virus a otra persona. Para dengue esta es la principal forma de transmisión, sin embargo, la transmisión también se da de manera vertical durante el embarazo y por transmisión sanguínea, aunque esta infección no se transmite por contacto sexual o por gotitas respiratorias (CDC, 2016; Guzmán y Harris, 2015).

Al igual que en DENV y ZIKV, el CHIKV se mantiene y se transmite en zonas densamente pobladas, principalmente a través de su ciclo urbano, en el que los humanos son huéspedes principales y los mosquitos del género *Aedes* actúan como vectores. En esta infección, *Ae. Albopictus*, particularmente ha sido el vector responsable de los brotes registrados en Reunión, Europa y Gabón (Singh *et al.*, 2011); no obstante, durante el brote de 2013 en el Caribe, se observó a *Ae. Aegypti* como el vector principal (Mowatt *et al.*, 2014); adicionalmente, se ha sugerido la existencia de transmisión vertical de madre a hijo, siendo mayormente perjudicial la infección en el neonato, cuando la infección se da en la madre días previos al parto (Dotters-Katz *et al.*, 2015).

Es importante resaltar que los cambios evolutivos existentes entre los arbovirus han generado mucha divergencia entre estos, lo que sugiere una modificación en el tropismo y, por ende, en la formas y las vías de transmisión (Arévalo Romero *et al.*, 2019).

Factores de riesgo implicados en la transmisión de los arbovirus

Se sabe que la aparición y la distribución de casos está influenciada por la región geográfica, misma que está relacionada con varios factores, como los demográficos, el medio ambiente y el ciclo de vida de los mosquitos vectores, además de las interacciones entre virus-vector, donde los factores ecológicos pueden alterar la temperatura, la humedad y el clima propiciando la abundancia y la distribución de mosquitos (Leta *et al.*, 2018; Carrillo-Hernández *et al.*, 2018), a través de la reducción en el tiempo de desarrollo de las larvas hacia su fase adulta, lo que aumenta la probabilidad de mayor transmisión viral (Silva *et al.*, 2019). En línea con lo anterior, las variaciones tanto en las precipitaciones pluviales como en las temporadas de sequía fomentan ya sea el aumento de agua o su almacenaje, respectivamente, lo que propicia más sitios de reproducción de mosquitos.

Además, factores sociales como el incremento de la población humana, también son un factor de riesgo relacionado con el entorno, los mosquitos y los arbovirus, puesto que la proximidad a lugares modificados por la actividad humana –donde existe la acumulación de basura y de objetos que puedan almacenar agua–, favorece la pululación de vectores, situación que pone en riesgo a toda la población presente en los alrededores (Silva *et al.*, 2019; Stewart-Ibarra *et al.*, 2018). También las condiciones socioeconómicas son un factor importante a considerar, puesto que un nivel socioeconómico bajo, tendrá limitados servicios básicos de salud y un escaso saneamiento, favoreciendo el hábitat y la permanencia de *Ae. aegyti* (Silva *et al.*, 2019; Frutuoso *et al.*, 2020). Ligado a este punto, otro factor importante, es la migración humana de tipo terrestre relacionada con fenómenos como el desempleo y el hambre; misma que juega un papel en la dinámica de transmisión de estos arbovirus (Tajudeen *et al.*, 2021).

Adicionalmente, se han observado casos de infección grave en niños y ancianos, que son los sectores más vulnerables de las poblaciones, sugiriendo su incapacidad en la respuesta inmunológica para reaccionar de manera óptima a la infección y/o por la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedades hematológicas, renales crónicas, hepáticas, gástricas, autoinmunes (Pinto *et al.*, 2016; Frota *et al.*, 2020; Halani *et al.*, 2021), lo que sugiere que la edad juega un papel significativo en la manifestación clínica y la

severidad de la infección, misma que puede incrementar el riesgo de morir, como ha sido observado en la infección por dengue (Frutuoso *et al.*, 2020).

La dinámica de la transmisión de los arbovirus es compleja, ya que está influenciada por la interacción entre el virus, el vector y el huésped dentro de un ambiente particular. Además, se ha observado que la susceptibilidad al virus del zika, el virus del dengue y otros arbovirus varía entre las poblaciones de mosquitos *Ae. aegypti* de diferentes ubicaciones geográficas debido a diferencias genéticas y ecológicas, lo que podría explicar las diferentes susceptibilidades. El término “capacidad vectorial” hace referencia a la idoneidad de los vectores para transmitir de manera eficiente un patógeno a su huésped, fenómeno determinado por numerosos factores propios del vector y otros externos a él. En este sentido, las características inherentes del vector le permiten contraer un patógeno, proliferar en su cuerpo y diseminarlo a través de la saliva, lo que se denomina “competencia vectorial”, rasgo específico de la interacción entre el patógeno y el vector; por tanto, la susceptibilidad a la infección difiere para cada virus. Para que un mosquito pueda clasificarse como vector eficaz, debe demostrar tanto una elevada competencia vectorial como una gran capacidad vectorial (Betancourt-Cravioto y Falcon Lezama, 2020). Así que, el entendimiento y la comprensión de esta compleja dinámica nos permitirá prever la emergencia de un nuevo patógeno.

Curso clínico de dengue y zika

La intensidad o gravedad de los síntomas y las presentaciones clínicas del dengue pueden diferir entre personas; la comprensión actual de la enfermedad sugiere que esta variedad en la clínica puede deberse a variables relacionadas con el virus (como la carga viral, el serotipo, el genotipo) y la reacción inmunitaria (Silva *et al.*, 2020). Sin embargo, aproximadamente la mitad de las infecciones por dengue presentan síntomas (Tabla 1.1), en este sentido, la infección se divide en tres fases: febril, crítica y de recuperación (OMS, 2009; Guzmán y Harris, 2015).

En cuanto a la fase febril, que dura de dos a siete días, puede presentarse junto con dos o más síntomas inespecíficos como son: dolor de cabeza,

sarpullido, mialgia, artralgia, náuseas y vómitos (Gregory *et al.*, 2010). Además, puede haber manifestaciones hemorrágicas leves, como petequias y epistaxis (OMS, 2009; Guzmán y Harris, 2015). Una vez que el virus es eliminado del torrente sanguíneo y la fiebre se resuelve (OMS, 2009; CDC, 2015), los pacientes pueden empeorar rápidamente, lo que hace referencia a la fase crítica, misma que puede durar de uno a dos días y es caracterizada por el aumento de la permeabilidad capilar, trombocitopenia y posible hemorragia. Por otro lado, cuando el paciente se estabiliza mediante la reabsorción del líquido extravasado, se da la fase conocida como de recuperación, que dura entre tres a cinco días (OMS, 2009). Debido a estas diferentes formas clínicas del dengue, la infección puede generar importantes casos de mayor gravedad que pueden inducir a hospitalizaciones o producir la muerte.

Tras la picadura por el mosquito infectado con el virus, se cree que el período de incubación del ZIKV, es inferior a dos semanas, aunque su duración exacta hasta el momento sigue siendo ambigua para la aparición de los síntomas). Durante la fase aguda, etapa de la infección con mayor viremia, se estima que 80 % de las infecciones son asintomáticas (Petersen *et al.*, 2016a) o puede desarrollarse una enfermedad leve con síntomas similares al dengue (Tabla 1.1 y 1.2), tales como fiebre, dolor de cabeza, ligero *rash* cutáneo y vómitos, además de síntomas más específicos de la infección por ZIKV como conjuntivitis no purulenta, erupción maculopapular pruriginoso y artritis/artralgia (Petersen *et al.*, 2016b). No se ha demostrado fiebre hemorrágica o extravasación capilar grave, además de ser poco comunes hospitalizaciones por complicaciones graves de la infección (Sampathkumar y Sánchez, 2016). Sin embargo, se le ha asociado con el síndrome de Guillain-Barré (Lima *et al.*, 2019), como una consecuencia de la activación exacerbada de la respuesta inmune en adultos, así como con alteraciones neurológicas en fetos y recién nacidos (epilepsia, parálisis cerebral, neuropatías y microcefalia) de mujeres infectadas con ZIKV durante el embarazo. En este sentido, se ha postulado que el aumento de la probabilidad de anomalías fetales es cuando la madre es infectada durante el primer trimestre de embarazo (Bonifay *et al.*, 2018), aunque también se han visto efectos adversos de la infección en los demás trimestres (Johansson *et al.*, 2016).

Se ha sugerido que el zikv induce microcefalia congénita, a consecuencia de la transmisión vertical al feto en desarrollo durante las primeras doce semanas de gestación, período que corresponden al desarrollo neurogénico del embrión (Silva *et al.*, 2019). Esto se ha corroborado con datos reportados desde el brote de zikv en la Polinesia Francesa en el año 2013, donde hubo reporte de casos de malformaciones en el sistema nervioso central (Cao-Lormeau *et al.*, 2016; Mécharles *et al.*, 2016; Carreaux *et al.*, 2016), en contraste al brote de 2016 en Brasil, donde se observaron casos de microcefalia y otras anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres infectadas (Kleber *et al.*, 2016; Brasil *et al.*, 2016). Estas observaciones fueron confirmadas al identificar la capacidad del zikv de atravesar la barrera hematoencefálica y por ejercer efectos citotóxicos en células neurales, por lo tanto, con estos hallazgos se ha confirmado la transmisión vertical del virus (Gordon *et al.*, 2019).

A raíz de los acontecimientos anteriormente mencionados, el zikv se ha extendido rápidamente por todo el mundo, teniendo actualmente una amplia distribución, adjudicándole trastornos neurológicos. Dado a que la infección por zikv activa tanto la respuesta inmune antiviral como la respuesta proinflamatoria, estas han sido asociadas con los síntomas de la enfermedad (Wang *et al.*, 2017).

Aspectos clínicos de chikungunya

La manifestación clínica del chikungunya se parece mucho a la del dengue y el zika (tabla 1.1 y 1.2); sin embargo, a diferencia de estas enfermedades, la mayoría de las personas afectadas por el chikungunya presentan síntomas (cdc, 2016; Yactayo *et al.*, 2016).

El curso de la infección se divide en dos etapas; la aguda, que dura una semana aproximadamente; y la etapa crónica, que puede durar de meses hasta años. Estas etapas se originan después del período de incubación del virus en el huésped, periodo que puede variar entre uno y doce días (en promedio de 3 y 7 días) (Grandadam *et al.*, 2011) produciéndose la viremia, lo que origina los síntomas, entre los más comunes fiebre alta y de aparición repentina,

poliartritis y artralgia grave o incapacitante que se presenta de manera bilateral, simétrica y debilitante, siendo las articulaciones mayormente afectadas los tobillos, muñecas y dedos.

Por otro lado, aproximadamente en el cincuenta por ciento de los pacientes, se presentan erupciones maculopapulares con o sin erupciones vesiculosas y úlceras. Además, en los pacientes que han manifestado síntomas graves suelen también presentar otras comorbilidades, lo que justifica el ingreso hospitalario por complicaciones neurológicas (meningoencefalitis, convulsiones y/o encefalopatía aguda) (Burt *et al.*, 2012; Economopoulou *et al.*, 2009). Asimismo, la artralgia grave es una característica de la fase crónica, misma que puede durar meses o años post-infección (Stewart-Ibarra *et al.*, 2018) con síntomas como artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, lo que representa una complicación de salud importante (Mejía *et al.*, 2017). Si bien, se han reportado con menor frecuencia síntomas neurológicos resultantes por la infección, tales como insuficiencia respiratoria, descompensación cardiovascular, meningoencefalitis, convulsiones y síndrome de Guillain-Barré; aunque es importante resaltar que el síndrome de Guillain-Barré también se ha asociado con la infección por ZIKV y formas graves del dengue (De Sousa Lima *et al.*, 2019).

Adicionalmente, se ha observado que dicha enfermedad grave se presenta mayormente en ancianos y recién nacidos, asociando a estos últimos con encefalitis (Couderc *et al.*, 2015); en este mismo orden de ideas, se ha visto que la frecuencia de muerte por infección con CHIKV ha sido principalmente en adultos mayores, en comparación a lo observado para las infecciones por ZIKV y DENV (Freitas *et al.*, 2018).

Tabla 1.1. Características generales en la infección por DENV, ZIKV y CHIKV y su impacto en la salud pública

Patología	Agente causal	Agente transmisor	Periodo de incubación	Modos de transmisión	Impacto en la salud pública
Fiebre por dengue	Virus del dengue: <ul style="list-style-type: none"> • DENV-1 • DENV-2 • DENV-3 • DENV-4 	✓ Ae. aegypti	✓ 5-7 días	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Por mosquitos ✓ Vertical de la madre al feto ✓ Transfusión sanguínea 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad asintomática, o febril leve, y en una minoría provoca enfermedad severa/hemorrágica. ✓ Existe vacuna, pero su eficacia es mínima y solo es aplicada en personas con antecedente de la infección. ✓ Alta morbilidad
Zika	Virus Zika Cepas de linaje <ul style="list-style-type: none"> • Asiático • Africano 	✓ Ae. aegypti	✓ 4-10 días	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Por mosquitos ✓ Vertical de la madre al feto ✓ Contacto sexual ✓ Transfusión sanguínea 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad asintomática o febril leve, pero puede causar desordenes/trastornos neurológicos en neonatos. ✓ No existe vacuna ✓ Baja morbilidad y mortalidad
Chikungunya	Virus Chikungunya, genotipos: <ul style="list-style-type: none"> • Asiático • Africano occidental • Sudafriicano central-oriental 	✓ Ae. aegypti	✓ 3-7 días	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Por mosquitos ✓ Vertical de la madre al feto 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad sintomática en la mayoría puede presentarse como una afección febril leve con artralgia y puede causar artralgias graves que pueden persistir durante meses o años. ✓ No existe vacuna ✓ Alta morbilidad en niños y ancianos

Fuente: Elaboración propia.

Diagnóstico en áreas de coendemicidad del DENV-ZIKV y CHIKV

Las pruebas diagnósticas, tanto para el DENV como para el ZIKV, utilizan enfoques serológicos y moleculares, siendo estas últimas las pruebas que proporcionan evidencia para confirmar la infección. Por otro lado, los resultados falsos positivos de las pruebas serológicas se observan con mayor frecuencia con las pruebas de anticuerpos IgM, lo que sugiere que pueda deberse a una reactividad inespecífica o a una reactividad cruzada entre *Flavivirus* (Martin *et al.*, 2000; Lanciotti *et al.*, 2008; Lindsey *et al.*, 2017 CDC, 2024). Adicionalmente, debido a la variabilidad en la temporalidad (de semanas a meses) en que los anticuerpos IgM pueden ser detectables e identificables, es complicado discriminar el momento específico de inicio de la infección por estos virus, principalmente en personas que viajan o habitan en regiones endémicas.

Debido a la importancia en la clínica presentada por el paciente durante las primeras etapas de la infección (Tabla 1.2), y dada la presencia del mosquito vector, la consideración de primera línea es la identificación directa de los virus o de alguno de sus componentes, a través de métodos moleculares para

la amplificación y detección del genoma viral, la detección de antígenos (proteínas y glicoproteínas virales) y el aislamiento del virus (a través de cultivos celulares de mamíferos como las células Vero, o cultivos de células de mosquitos como la C6/36); o por inoculación de ratones u otros roedores mediante el análisis de una amplia variedad de muestras como suero, sangre completa, líquido cefalorraquídeo, tejidos de humanos/animales y mosquitos vectores; sin embargo, este último método diagnóstico no es habitual de realizar, debido a sus costos, infraestructura necesaria y por la bioseguridad que se requiere para la manipulación viral, aunque sí es considerada un importante instrumento para la vigilancia de virus emergentes y reemergentes (OPS, 2022).

Por otro lado, las pruebas serológicas también son una opción diagnóstica, al basarse en la detección de la respuesta inmune contra la infección viral en muestras de suero y de líquido cefalorraquídeo en casos con afectaciones neurológicas. En este sentido, la temporalidad de la infección juega un papel principal para la producción y la identificación de los anticuerpos. La prueba principal para la identificación de anticuerpos de clase IgM contra estos arbovirus, es mediante la técnica de Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas (ELISA por sus siglas en inglés) en su versión de captura de anticuerpos, así como otras pruebas serológicas como la inmunofluorescencia indirecta (IFI). De igual manera, la técnica de ELISA es utilizada para la detección de anticuerpos de memoria (de clase IgG), no obstante, la reactividad cruzada contra la proteína de Envoltura entre DENV y ZIKV limita su uso, aunque los anticuerpos contra la proteína NS1 han demostrado ser más específicos, logrando hacer más eficiente y diferencial el diagnóstico (Basile *et al.*, 2018; Balmaseda *et al.*, 2017). Es por ello, que siempre que se tenga la posibilidad, se deberá dar prioridad a los métodos virológicos moleculares, particularmente, frente a los métodos serológicos, debido a las limitaciones antes mencionadas que presentan. Adicionalmente, los hallazgos de laboratorio son inespecíficos (tabla 1.2); sin embargo, han permitido observar en la infección por CHIKV anemia, linfopenia, esporádica leucopenia, elevación o incremento de creatinina y enzimas hepáticas (Thiberville *et al.*, 2013).

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector, indica que para el diagnóstico del dengue se debe obtener una

muestra de sangre completa por venopunción para analizar el suero de pacientes infectados mediante ensayos realizados en el Laboratorio Estatal de Salud Pública correspondiente. La muestra debe ir acompañada por el formato único de envío de muestras o en su caso con el Formato de Estudio de Caso de Fiebre por Dengue y Fiebre Hemorrágica por Dengue, emitidos por la Dirección General Epidemiología de la Secretaría de Salud. Dentro de las técnicas diagnósticas disponibles para la confirmación de caso, se tiene la prueba de NS1 para realizar la identificación de la proteína No Estructural NS1 del DENV dentro de los primeros cinco días del inicio de fiebre, además de la prueba ELISA para la identificación de anticuerpos de clase IgG para muestras de 0 a 3 días de haber iniciado los síntomas, o de anticuerpos de clase IgM para muestras de 4 a 5 días post-infección. Una muestra negativa en los tres exámenes anteriores se considera negativa para el dengue, y se continúa con el proceso de diagnóstico diferencial. Por lo tanto, las jurisdicciones sanitarias por región y las que dependen de la Secretaría de Salud, deben tomar decisiones informadas sobre la utilidad de las pruebas dependiendo de la prevalencia de la infección por el DENV y del zika, además del desempeño observado de las pruebas diagnósticas y las pruebas de confirmación; sin embargo, los pacientes que tengan una infección sin determinar el *Flavivirus*, deberán recibir tratamiento clínico para sus síntomas puesto que podrían ser infectados por cualquiera de los dos virus.

Tabla 1.2. Características clínicas y datos de laboratorio más comunes de los tres arbovirus principales de México

Dengue		Zika		Chikungunya	
Signos/sintomas	Laboratorio	Signos/sintomas	Laboratorio	Signos/sintomas	Laboratorio
Mialgias	Leucopenia	Mialgias		Mialgias	Leucopenia
Artralgias	+++	Artralgias		Artralgias moderada-grave	++
Cefalea con dolor retro-orbital	Neutropenia	Cefalea		Cefalea	Neutropenia
Rash maculopapular	+++	Rash maculopapular pruriginosos		Rash maculopapular en tronco y extremidades.	+
escarlatiniforme	Linfopenia	Náuseas poco frecuente		Náuseas	Linfopenia
Nauseas	++	Vómitos poco frecuente		Vómitos	+++
Vómitos	Hematrocrito elevado	Conjuntivitis no purulenta, con intolerancia a la luz		Conjuntivitis	Trombocitopenia
Conjuntivitis	++	Compromiso neurológico y posibilidad de reacción autoinmune.		Dolor articular por meses o años	<100.000/mm ³
Shock	Trombocito-penia				Elevada proteína C reactiva
Sangrado y compromiso visceral y neurológico	+++				+++
	Elevada proteína C reactiva				
	++				

+++ 70-100% de los pacientes

++ 40-69% de los pacientes

+ 10-39% de los pacientes

Tomado de: <http://cnts.salud.gob.mx/>

Con la información comentada anteriormente, queda clara la importancia del riesgo clínico y de transmisión de las infecciones por estos arbovirus. La participación de los factores de riesgo para la transmisión y su entendimiento pueden ayudar a contribuir en la prevención y el control de esas arbovirosis en la región. Debido a la eficacia limitada de vacunas contra el dengue y la falta de vacunas y tratamientos específicos contra estas tres afectaciones, el enfoque principal para contener la transmisión y controlar los brotes sigue siendo a través del control de los mosquitos vectores, la comprensión actual sobre los extractos de plantas con potencial actividad repelente-insecticida contra los mosquitos vectores, destacando la necesidad de investigar y promover otras estrategias para fomentar principalmente la prevención y el control de DENV, CHIKV y ZIKV.

Referencias bibliográficas

- Alaniz, A. J., Carvajal, M. A., Bacigalupo, A., & Cattan, P. E. (2018). Global spatial assessment of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*: a scenario of zika virus exposure. *Epidemiology and Infection*, 147, e52. <https://doi.org/10.1017/S0950268818003102>.
- Angelini, P., Macini, P., Finarelli, A. C., Pol, C., Venturelli, C., Bellini, R., & Dottori, M. (2008). Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia*, 50(1-2), 97-98.
- Arévalo Romero, H., Vargas Pavia, T. A., Velázquez Cervantes, M. A., Flores Pliego, A., Helguera Repetto, A. C., and León Juárez, M. (2019). The dual role of the immune response in reproductive organs during zika virus infection. *Front. Immunol.* 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01617.
- Balavoine, S., Pircher, M., Hoen, B., Herrmann-Storck, C., Najioullah, F., Madeux, B., Signate, A., Valentino, R., Lannuzel, A., Saint Louis, M., Cassadou, S., Cabié, A., & Schepers, K. (2017). Guillain-Barré Syndrome and Chikungunya: Description of All Cases Diagnosed during the 2014 Outbreak in the French West Indies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(2), 356-360. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0753>.
- Balmaseda, A., Stettler, K., Medialdea-Carrera, R., Collado, D., Jin, X., Zambrana, J. V., Jaconi, S., Cameroni, E., Saborio, S., Rovida, F., Percivalle, E., Ijaz, S., Dicks, S., Ushiro-Lumb, I., Barzon, L., Siqueira, P., Brown, D. W. G., Baldanti, F., Tedder, R., Zambon, M., ... Corti, D. (2017). Antibody-based assay discriminates zika virus infection from other flaviviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(31), 8384-8389. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704984114>.
- Basile, A. J., Goodman, C., Horiuchi, K., Sloan, A., Johnson, B. W., Kosoy, O., Laven, J., Panella, A. J., Sheets, I., Medina, F., Mendoza, E. J., Epperson, M., Maniatis, P., Semenova, V., Steward-Clark, E., Wong, E., Biggerstaff, B. J., Lanciotti, R., Drebot, M., Safronetz, D., ... Schiffer, J. (2018). Multi-laboratory comparison of three commercially available zika IgM enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of Virological Methods*, 260, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2018.06.018>.
- Betancourt-Cravioto, Miguel y Falcon Lezama, Jorge. (2020). Arbovirus y salud pública. *Ciência Cuidado e Saúde*. 71. 8-15.
- Bhatia, R. and Narain, J.P. (2009). Re-emerging chikungunya fever: some lessons from Asia. *Tropical Medicine & International Health* 14, 940-946.
- Bonifay, T., Prince, C., Neyra, C., Demar, M., Rousset, D., Kallel, H., Nacher, M., Djossou, F., Epelboin, L., & Char Chik Working group. (2018). Atypical and severe manifestations of

- chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS One*, 13(12), e0207406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207406>.
- Bowen M. F. (1991). The sensory physiology of host-seeking behavior in mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, 36, 139-158. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.36.010191.001035>.
- Brasil, P., Pereira, J. P., Jr, Moreira, M. E., Ribeiro Nogueira, R. M., Damasceno, L., Wakimoto, M., Rabello, R. S., Valderramos, S. G., Halai, U. A., Salles, T. S., Zin, A. A., Horovitz, D., Daltro, P., Boechat, M., Raja Gabaglia, C., Carvalho de Sequeira, P., Pilotto, J. H., Medialdea-Carrera, R., Cotrim da Cunha, D., Abreu de Carvalho, L. M., ... Nielsen-Saines, K. (2016). Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2321-2334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>.
- Brown, J. E., McBride, C. S., Johnson, P., Ritchie, S., Paupy, C., Bossin, H., Lutomia, J., Fernandez-Salas, I., Ponlawat, A., Cornel, A. J., Black, W. C., 4th, Gorrochotegui-Escalante, N., Urdaneta-Marquez, L., Sylla, M., Slotman, M., Murray, K. O., Walker, C., & Powell, J. R. (2011). Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple 'domestications' of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. *Proceedings. Biological Sciences*, 278(1717), 2446-2454. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2469>.
- Brown, M.R., Klownden, M.J., Crim, J.W., Young, L.L., Shrouder, L.A., & Lea, A.O. (1994). Endogenous regulation of mosquito host-seeking behavior by a neuropeptide. *Journal of Insect Physiology*, 40, 399-406.
- Burt, F. J., Rolph, M. S., Rulli, N. E., Mahalingam, S., & Heise, M. T. (2012). Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet (London, England)*, 379(9816), 662-671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60281-X).
- Cao-Lormeau, V. M., Blake, A., Mons, S., Lastère, S., Roche, C., Vanhomwegen, J., Dub, T., Baudouin, L., Teissier, A., Larre, P., Vial, A. L., Decam, C., Choumet, V., Halstead, S. K., Willison, H. J., Musset, L., Manuguerra, J. C., Despres, P., Fournier, E., Mallet, H. P., ... Ghawché, F. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1531-1539. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6).
- Cao-Lormeau, V. M., Roche, C., Teissier, A., Robin, E., Berry, A. L., Mallet, H. P., Sall, A. A., & Musso, D. (2014). Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerging Infectious Diseases*, 20(6), 1085-1086. <https://doi.org/10.3201/eid2006.140138>.
- Cardé R. T. (2015). Multi-Cue Integration: How Female Mosquitoes Locate a Human Host. *Current Biology CB*, 25(18), R793-R795. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.057>.

- Carrillo-Hernández, M.Y., Ruiz-Saenz, J., Villamizar, L.J., Gómez-Rangel S.Y., Martínez Gutierrez M. (2018). Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and Zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC Infect Dis*, 18, 61. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2976-1>.
- Carteaux, G., Maquart, M., Bedet, A., Contou, D., Brugières, P., Fourati, S., Cleret de Langavant, L., de Broucker, T., Brun-Buisson, C., Leparç-Goffart, I., & Mekontso Dessap, A. (2016). Zika virus associated with meningoencephalitis. *The New England Journal of Medicine*, 374(16), 1595-1596. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602964>.
- Carvalho, D. O., Morreale, R., Stenhouse, S., Hahn, D. A., Gomez, M., Lloyd, A., & Hoel, D. (2022). A sterile insect technique pilot trial on Captiva Island: Defining mosquito population parameters for sterile male releases using mark-release-recapture. *Parasites & Vectors*, 15(1), 402. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05512-3>.
- Cator, L. J., Arthur, B. J., Harrington, L. C., & Hoy, R. R. (2009). Harmonic convergence in the love songs of the dengue vector mosquito. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5917), 1077-1079. <https://doi.org/10.1126/science.1166541>.
- Centers for Disease Control and Protection. Chikungunya: Information for healthcare providers. Available at: http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/CHIKV_Clinicians.pdf. Accessed April 10, 2016.
- Centers for Disease Control and Protection. Dengue epidemiology. Available at: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html#transmission>. Accessed April 1, 2016.
- Centers for Disease Control and Protection. Dengue virus infections 2015 Case Definition. Available at: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/dengue-virus-infections/case-definition/2015/>. Accessed April 1, 2016.
- Chadee D. D. (2013). Resting behaviour of *Aedes aegypti* in Trinidad: with evidence for the re-introduction of indoor residual spraying (IRS) for dengue control. *Parasites & Vectors*, 6(1), 255. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-255>.
- Chambers, T. J., Hahn, C. S., Galler, R., & Rice, C. M. (1990). Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annual Review of Microbiology*, 44, 649-688. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.44.100190.003245>.
- Chowdhury, A., Modahl, C. M., Missé, D., Kini, R. M., & Pompon, J. (2021). High resolution proteomics of *Aedes aegypti* salivary glands infected with either dengue, Zika or chikungunya viruses identify new virus specific and broad antiviral factors. *Scientific Reports*, 11(1), 23696. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03211-0>.

- Christophers, S.R. (1960). *Aedes aegypti* (L.), *The Yellow Fever Mosquito: Its Life History, Bionomics and Structure*; Cambridge University Press: Cambridge, UK <https://www.science.org/doi/10.1126/science.133.3463.1473.b>.
- Clements, A.N. (1963). Growth and metamorphosis. In the physiology of mosquitoes. *Pergamon: Oxford, UK*. <https://www.sciencedirect.com/book/9781483197739/the-physiology-of-mosquitoes#book-info>.
- Clements, A.N. (2013) *The Physiology of Mosquitoes: International Series of Monographs on Pure and Applied Biology: Zoology*. Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/book/9781483197739/the-physiology-of-mosquitoes>.
- Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Casos confirmados de fiebre Chikungunya. Semana epidemiológica 50 de 2016. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/avisos/2016/chik/DGE_CHIK_CASOSYDEF_SEM50_2016.pdf
- Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Estas acciones sencillas tienen la ventaja de ser efectivas en el control del mosquito y no representan riesgos para la población ni para el medio ambiente como el uso de insecticidas o mosquitos modificados "Casos confirmados de Infección por virus zika" Semana epidemiológica 50 de 2016. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/avisos/2016/Zika/DGE_ZIKA_CASOS_SEM50_2016.pdf
- Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Infección por virus zika, síndrome neurológico y anomalías congénitas. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/avisos/2015/Zika/Aviso_ZIKA_SX_NEUROLOGICO_101215.pdf
- Couderc, T., & Lecuit, M. (2015). Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. *Antiviral Research*, 121, 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.07.002>.
- Crawford, J. E., Alves, J. M., Palmer, W. J., Day, J. P., Sylla, M., Ramasamy, R., Surendran, S. N., Black, W. C., 4th, Pain, A., & Jiggins, F. M. (2017). Population genomics reveals that an anthropophilic population of *Aedes aegypti* mosquitoes in West Africa recently gave rise to American and Asian populations of this major disease vector. *BMC Biology*, 15(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0351-0>.
- De Araújo, T. V. B., Ximenes, R. A. A., Miranda-Filho, D. B., Souza, W. V., Montarroyos, U. R., de Melo, A. P. L., Valongueiro, S., de Albuquerque, M. F. P. M., Braga, C., Filho, S. P. B., Cordeiro, M. T., Vazquez, E., Cruz, D. D. C. S., Henriques, C. M. P., Bezerra, L. C. A., Castanha, P. M. D. S., Dhalia, R., Marques-Júnior, E. T. A., Martelli, C. M. T., Rodrigues, L. C. (2018). Association between microcephaly, zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(3), 328-336. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2).

- De Bernardi Schneider, A., Malone, R. W., Guo, J. T., Homan, J., Linchangco, G., Witter, Z. L., Vinesett, D., Damodaran, L., & Janies, D. A. (2017). Molecular evolution of zika virus as it crossed the Pacific to the Americas. *Cladistics: The International Journal of the Willi Hennig Society*, 33(1), 1-20. <https://doi.org/10.1111/cla.12178>.
- Díaz-Quñónez, J. A., López-Martínez, I., Torres-Longoria, B., Vázquez-Pichardo, M., Cruz-Ramírez, E., Ramírez-González, J. E., Ruiz-Matus, C., & Kuri-Morales, P. (2016). Evidence of the presence of the zika virus in Mexico since early 2015. *Virus Genes*, 52(6), 855-857. <https://doi.org/10.1007/s11262-016-1384-0>.
- Dick, G. W., Kitchen, S. F., & Haddow, A. J. (1952). Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(5), 509-520. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4).
- Donalisio, M. R., Freitas, A. R. R., & Zuben, A. P. B. V. (2017). Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Revista de saude publica*, 51, 30. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889>.
- Dotter-Katz, S. K., Grace, M. R., Strauss, R. A., Chescheir, N., & Kuller, J. A. (2015). Chikungunya fever: Obstetric considerations on an emerging virus. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 70(7), 453-457. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000184>.
- Duffy, M. R., Chen, T. H., Hancock, W. T., Powers, A. M., Kool, J. L., Lanciotti, R. S., Pretrick, M., Marfel, M., Holzbauer, S., Dubray, C., Guillaumot, L., Griggs, A., Bel, M., Lambert, A. J., Laven, J., Kosoy, O., Panella, A., Biggerstaff, B. J., Fischer, M., & Hayes, E. B. (2009). Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*, 360(24), 2536-2543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>.
- Economopoulou, A., Dominguez, M., Helynck, B., Sissoko, D., Wichmann, O., Quenel, P., Germonneau, P., & Quatresous, I. (2009). Atypical chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiology and Infection*, 137(4), 534-541. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001167>.
- Facchinelli, L., Badolo, A., & McCall, P. J. (2023). Biology and behaviour of *Aedes aegypti* in the Human Environment: Opportunities for Vector Control of Arbovirus Transmission. *Viruses*, 15(3), 636. <https://doi.org/10.3390/v15030636>.
- Fauci, A. S., & Morens, D. M. (2016). Zika virus in the Americas-Yet another arbovirus threat. *The New England Journal of Medicine*, 374(7), 601-604. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1600297>.
- Fay, R.W. (1964). The biology and bionomics of *Aedes aegypti* in the laboratory. *Mosquito News*. 24(3), 300-308. <https://www.biodiversitylibrary.org/part/129100>.

- Fournet, F., Jourdain, F., Bonnet, E., Degroote, S., & Ridde, V. (2018). Effective surveillance systems for vector-borne diseases in urban settings and translation of the data into action: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*, 7(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0473-9>.
- Freitas, A. R. R., Donalizio, M. R., & Alarcón-Elbal, P. M. (2018). Excess mortality and causes associated with chikungunya, Puerto Rico, 2014-2015. *Emerging Infectious Diseases*, 24(12), 2352-2355. <https://doi.org/10.3201/eid2412.170639>.
- Frota, L. M. D. C. P., Sampaio, R. F., Miranda, J. L., Brasil, R. M. C., Gontijo, A. P. B., Mambrini, J. V. M., Brandão, M. B., & Mancini, M. C. (2020). Children with congenital zika syndrome: Symptoms, comorbidities and gross motor development at 24 months of age. *Heliyon*, 6(6), e04130. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04130>.
- Fruutuoso, L. C. V., Freitas, A. R. R., Cavalcanti, L. P. G., & Duarte, E. C. (2020). Estimated mortality rate and leading causes of death among individuals with chikungunya in 2016 and 2017 in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53, e20190580. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0580-2019>.
- Ganesan, V. K., Duan, B., & Reid, S. P. (2017). Chikungunya virus: Pathophysiology, mechanism, and modeling. *Viruses*, 9(12), 368. <https://doi.org/10.3390/v9120368>.
- Gibney, K. B., Fischer, M., Prince, H. E., Kramer, L. D., St George, K., Kosoy, O. L., Laven, J. J., & Staples, J. E. (2011). Chikungunya fever in the United States: A fifteenyear review of cases. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(5), e121-e126. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq214>.
- Gong, Z., Xu, X., & Han, G. Z. (2017). The Diversification of zika virus: Are there two distinct lineages?. *Genome Biology and Evolution*, 9(11), 2940-2945. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx223>.
- Gordon, A., Gresh, L., Ojeda, S., Katzelnick, L. C., Sanchez, N., Mercado, J. C., Chowell, G., Lopez, B., Elizondo, D., Coloma, J., Burger-Calderon, R., Kuan, G., Balmaseda, A., & Harris, E. (2019). Prior dengue virus infection and risk of zika: A pediatric cohort in Nicaragua. *PLoS Medicine*, 16(1), e1002726. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002726>.
- Grandadam, M., Caro, V., Plumet, S., Thiberge, J. M., Souarès, Y., Failloux, A. B., Tolou, H. J., Budelot, M., Cosserat, D., Leparç-Goffart, I., & Desprès, P. (2011). Chikungunya virus, southeastern France. *Emerging infectious diseases*, 17(5), 910-913. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101873>
- Gregory, C. J., Santiago, L. M., Argüello, D. F., Hunsperger, E., & Tomashek, K. M. (2010). Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in

- an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(5), 922-929. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0552>
- Griffi D.E. (2013). Alphaviruses. In: *Fields Virology, Knipe DM. Howley*. 6 ed., Editorial. pp. 651-686.
- Gubler D. J. (2011). Dengue, urbanization and globalization: The unholy trinity of the 21st Century. *Tropical Medicine and Health*, 39(4 Suppl), 3-11. <https://doi.org/10.2149/tmh.2011-S05>.
- Gulland A. (2016). Zika virus is a global public health emergency, declares who. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 352, i657. <https://doi.org/10.1136/bmj.i657>.
- Guo, C., Zhou, Z., Wen, Z., Liu, Y., Zeng, C., Xiao, D., Ou, M., Han, Y., Huang, S., Liu, D., Ye, X., Zou, X., Wu, J., Wang, H., Zeng, E. Y., Jing, C., & Yang, G. (2017). Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 317. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317>.
- Guzman, M. & Harris, E. (2015). Dengue. *The Lancet*. 385(9966):453-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9).
- Gwadz, R.W.; Craig Jr, G.B.; Hickey, W.A. (1971) Female sexual behavior as the mechanism rendering *Aedes aegypti* refractory to insemination. *Biol. Bull.* 140, 201-214. <https://www.journals.uchicago.edu/doi/10.2307/1540069>.
- Gwadz, R.W.; Craig, G.B., Jr. (1968). Sexual receptivity in female *Aedes aegypti*. *Mosq. News*. 28, 586-593.
- Halani, S., Tombindo, P. E., O'Reilly, R., Miranda, R. N., Erdman, L. K., Whitehead, C., Bielecki, J. M., Ramsay, L., Ximenes, R., Boyle, J., Krueger, C., Willmott, S., Morris, S. K., Murphy, K. E., & Sander, B. (2021). Clinical manifestations and health outcomes associated with zika virus infections in adults: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(7), e0009516. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009516>.
- Harrington, L. C., Edman, J. D., & Scott, T. W. (2001). Why do female *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) feed preferentially and frequently on human blood? *Journal of Medical Entomology*, 38(3), 411-422. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-38.3.411>.
- Hartberg W. K. (1971). Observations on the mating behaviour of *Aedes aegypti* in nature. *Bulletin of the World Health Organization*, 45(6), 847-850.
- Hennessey, M., Fischer, M., & Staples, J. E. (2016). Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(3), 55-58. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e1>.
- Herre, M., Goldman, O. V., Lu, T. C., Caballero-Vidal, G., Qi, Y., Gilbert, Z. N., Gong, Z., Morita, T., Rahiel, S., Ghaninia, M., Ignell, R., Matthews, B. J., Li, H., Vosshall, L. B., & Younger, M.

- A. (2022). Non-canonical odor coding in the mosquito. *Cell*, 185(17), 3104–3123.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.024>.
- Higuera, A., and Ramirez, J. D. (2019). Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, zika and chikungunya arboviruses: An update. *Acta Trop.* 190, 99-111. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.11.010.
- Hills, S. L., Russell, K., Hennessey, M., Williams, C., Oster, A. M., Fischer, M., & Mead, P. (2016). Transmission of zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission - Continental United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly report*, 65(8), 215-216. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6508e2>.
- Howard, L. O. (1923). *The Yellow-Fever Mosquito*. Book, October; Washington D.C. University of North Texas (<https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1780/>: accessed April 27, 2024), Libraries, UNT Digital Library, <https://digital.library.unt.edu>; crediting UNT Libraries Government Documents Department.
- Howard, L.O. (1923) *The Yellow-Fever Mosquito*; Department of Agriculture: Washington, DC, USA. <https://archive.org/details/CAT87203068>.
- Howell, P. I., & Knols, B. G. (2009). Male mating biology. *Malaria Journal*, 8 Suppl 2(Suppl 2), S8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-S2-S8>.
- Huang, Y. J., Higgs, S., Horne, K. M., & Vanlandingham, D. L. (2014). Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses*, 6(11), 4703-4730. <https://doi.org/10.3390/v6114703>.
- Iwamura, T., Guzman-Holst, A., & Murray, K. A. (2020). Accelerating invasion potential of disease vector *Aedes aegypti* under climate change. *Nature Communications*, 11(1), 2130. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16010-4>.
- Johansson, M. A., Mier-y-Teran-Romero, L., Reefhuis, J., Gilboa, S. M., & Hills, S. L. (2016). Zika and the risk of microcephaly. *The New England Journal of Medicine*, 375(1), 1-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1605367>.
- Johnson, H.A. (1937). Notes on the continuous rearing of *Aedes aegypti* in the laboratory. *Public Health Reports*, 52, 1177.
- Kleber de Oliveira, W., Cortez-Escalante, J., De Oliveira, W. T., do Carmo, G. M., Henriques, C. M., Coelho, G. E., & Araújo de França, G. V. (2016). Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed zika virus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(9), 242-247. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6509e2>.
- Klowden, M. J., Lea, A. O. (1979a). Abdominal distention terminates subsequent host-seeking behaviour of *Aedes aegypti* following a blood meal. *Journal of Insect Physiology*, 25(7), 583-585. [https://doi.org/10.1016/0022-1910\(79\)90073-8](https://doi.org/10.1016/0022-1910(79)90073-8).

- Klowden, M.J.; Lea, A.O. (1979b). Humoral inhibition of host-seeking in *Aedes aegypti* during oöcyte maturation. *J. Insect Physiol.* 25, 231-235. [https://doi.org/10.1016/0022-1910\(79\)90048-9](https://doi.org/10.1016/0022-1910(79)90048-9).
- Kraemer, M. U. G., Reiner, R. C., Jr, Brady, O. J., Messina, J. P., Gilbert, M., Pigott, D. M., Yi, D., Johnson, K., Earl, L., Marczak, L. B., Shirude, S., Davis Weaver, N., Bisanzio, D., Perkins, T. A., Lai, S., Lu, X., Jones, P., Coelho, G. E., Carvalho, R. G., Van Bortel, W., ... Golding, N. (2019). Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nature Microbiology*, 4(5), 854-863. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0376-y>.
- Kumar, S., Mamidi, P., Kumar, A., Basantray, I., Bramha, U., Dixit, A., Maiti, P. K., Singh, S., Suryawanshi, A. R., Chattopadhyay, S., & Chattopadhyay, S. (2015). Development of novel antibodies against non-structural proteins nsP1, nsP3 and nsP4 of chikungunya virus: potential use in basic research. *Archives of Virology*, 160(11), 2749-2761. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2564-2>.
- Kuno, G. (1995). Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiologic Reviews*, 17 2, 321-35.
- Kuno, G., & Chang, G. J. (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and zika viruses. *Archives of Virology*, 152(4), 687-696. <https://doi.org/10.1007/s00705-006-0903-z>.
- Lam, S. K., Chua, K. B., Hooi, P. S., Rahimah, M. A., Kumari, S., Tharmaratnam, M., Chuah, S. K., Smith, D. W., & Sampson, I. A. (2001). Chikungunya infection. An emerging disease in Malaysia. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 32(3), 447-451.
- Lamb C. G. (1922). The geometry of insect pairing. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 941-11. <http://doi.org/10.1098/rspb.1922.0036>.
- Lanciotti, R. S., Kosoy, O. L., Laven, J. J., Velez, J. O., Lambert, A. J., Johnson, A. J., Stanfield, S. M., & Duffy, M. R. (2008). Genetic and serologic properties of zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), 1232-1239. <https://doi.org/10.3201/eid1408.080287>.
- Laras, K., Sukri, N. C., Larasati, R. P., Bangs, M. J., Kosim, R., Djauzi, Wandra, T., Master, J., Kosasih, H., Hartati, S., Beckett, C., Sedyaningsih, E. R., Beecham, H. J., 3rd, & Corwin, A. L. (2005). Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(2), 128-141. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2004.03.013>.

- Lazear, H. M., & Diamond, M. S. (2016). Zika virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere. *Journal of Virology*, 90(10), 4864-4875. <https://doi.org/10.1128/JVI.00252-16>.
- Lea, A.O. (1968). Mating without insemination in virgin *Aedes aegypti*. *J. Insect Physiol.*, 14(3), 305-308.
- Lemant, J., Boisson, V., Winer, A., Thibault, L., André, H., Tixier, F., Lemerrier, M., Antok, E., Cresta, M. P., Grivard, P., Besnard, M., Rollot, O., Favier, F., Huerre, M., Campinos, J. L., & Michault, A. (2008). Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Critical Care Medicine*, 36(9), 2536-2541. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318183f2d2>.
- Leta, S., Beyene, T. J., De Clercq, E. M., Amenu, K., Kraemer, M. U. G., & Revie, C. W. (2018). Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 67, 25-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.026>.
- Lima, M. E. S., Bachur, T. P. R., & Aragão, G. F. (2019). Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Tropica*, 197, 105064. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105064>.
- Lindsey, N. P., Staples, J. E., Powell, K., Rabe, I. B., Fischer, M., Powers, A. M., Kosoy, O. I., Mosser, E. C., Munoz-Jordan, J. L., Beltran, M., Hancock, W. T., Toews, K. E., Ellis, E. M., Ellis, B. R., Panella, A. J., Basile, A. J., Calvert, A. E., Laven, J., Goodman, C. H., Gould, C. V., Hills, S. L. (2017). Ability to serologically confirm recent zika virus infection in areas with varying past incidence of dengue virus infection in the United States and U.S. Territories in 2016. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(1), e01115-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01115-17>.
- Lo Presti, A., Lai, A., Cella, E., Zehender, G., & Ciccozzi, M. (2014). Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(12), 925-932. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60164-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60164-4).
- Machado, L.C., de Morais-Sobral, M.C., Campos T.L., Pereira, M.R., de Albuquerque, M.F.P.M., Gilbert, C., Franca, R.F.O., & Wallau, G. (2019). Genome sequencing reveals coinfection by multiple chikungunya virus genotypes in a recent outbreak in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 13(5), e0007332. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007332>
- Marshall, J.F. (1938). *The British Mosquitoes*. Trustees of the British Museum: London, UK. https://openlibrary.org/books/OL237035M/The_British_mosquitoes.

- Martin, D. A., Muth, D. A., Brown, T., Johnson, A. J., Karabatsos, N., & Roehrig, J. T. (2000). Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(5), 1823-1826. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.5.1823-1826.2000>.
- Mattingly P. F. (1967). Taxonomy of *Aedes aegypti* and related species. *Bulletin of the World Health Organization*, 36(4), 552-554.
- McMeniman, C.J., Corfas, R.A., Matthews, B.J., Ritchie, S.A., & Vosshall, L.B. (2014). Multimodal integration of carbon dioxide and other sensory cues drives mosquito attraction to humans. *Cell*, 156, 1060-1071.
- Meason, B., & Paterson, R. (2014). Chikungunya, climate change, and human rights. *Health and Human Rights*, 16(1), 105-112.
- Mécharles, S., Herrmann, C., Poullain, P., Tran, T. H., Deschamps, N., Mathon, G., Landais, A., Breurec, S., & Lannuzel, A. (2016). Acute myelitis due to zika virus infection. *Lancet* (London, England), 387(10026), 1481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00644-9).
- Mishra, P., Shakya, S., Verma, M., Prabakar, A. E., Pallathadka, H., & Verma, A. K. (2023). Mosquito repellents derived from plants. *International Journal of Mosquito Research*, 10(2), 37-44. <https://doi.org/10.22271/23487941.2023.v10.i2a.669>.
- Mohan, A., Kiran, D. H., Manohar, I. C., & Kumar, D. P. (2010). Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of chikungunya fever: Lessons learned from the re-emerging epidemic. *Indian Journal of Dermatology*, 55(1), 54-63. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.60355>.
- Morens, D. M., & Fauci, A. S. (2014). Chikungunya at the door-déjà vu all over again? *The New England Journal of Medicine*, 371(10), 885-887. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1408509>.
- Mowatt, L., & Jackson, S. T. (2014). Chikungunya in the Caribbean: An epidemic in the making. *Infectious Diseases and Therapy*, 3(2), 63-68. <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0043-9>.
- Mukhopadhyay, S., Kuhn, R. J., & Rossmann, M. G. (2005). A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nature Reviews. Microbiology*, 3(1), 13-22. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1067>.
- Nayar, J.K. (1981). *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae): Observations on dispersal, survival, insemination, ovarian development and oviposition characteristics of a Florida population. *J. Fla. Anti Mosq. Assoc.* 52, 24-40.
- Nelson, M.J. (1986). *Aedes aegypti: Biology and ecology*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28514>.

- Nunes MRT *et al.* (2015). Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Medicine* 13, 102.
- Oliveira, J. H., Bahia, A. C., and Vale, P. F. (2020). How are arbovirus vectors able to tolerate infection? *Dev. Comp. Immunol.* 103, 103514. doi: 10.1016/j.dci.2019.103514.
- Organización Panamericana de la Salud. (16 de diciembre 2023). Chikungunya. <https://www.paho.org/es/temas/chikungunya#guias>.
- Organización Panamericana de la Salud. (18 de abril de 2024). Informe de situación No 14. Situación epidemiológica del dengue en las Américas - *Semana Epidemiológica* 13, 2024.
- <https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-14-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica>.
- Organización Panamericana de la Salud. (2 de julio 2021). Actualización Epidemiológica: Arbovirosis en el contexto de COVID-19. <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-arbovirosis-contexto-covid-19-2-julio-2021>.
- Organización Panamericana de la Salud. (8 de marzo 2023). Epidemiological Alert: Increase in cases and deaths from chikungunya in the Region of the Americas. <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-increase-cases-and-deaths-chikungunya-region-americas>.
- Orr, C.W., Hudson, A.M., & West, A.S. (1961). The salivary glands of *Aedes aegypti*. Histological-histochemical studies. *Canadian Journal of Zoology*, 39, 265-272.
- Pan American Health Organization, WHO. (27 de Febrero, 2024). *Chikungunya: epidemiological alerts and updates*. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=dmore&cid=2631&item=chikungunya&type=alerts&Itemid=40931&lang=en.
- Patterson, J., Sammon, M., & Garg, M. (2016). Dengue, zika and chikungunya: Emerging arboviruses in the New World. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 671-679. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.9.30904>.
- Peña-García, V. H., McCracken, M. K., & Christofferson, R. C. (2017). Examining the potential for South American arboviruses to spread beyond the New World. *Current Clinical Microbiology Reports*, 4(4), 208-217. <https://doi.org/10.1007/s40588-017-0076-4>.
- Petersen(a), L. R., Jamieson, D. J., Powers, A. M., & Honein, M. A. (2016). Zika Virus. *The New England Journal of Medicine*, 374(16), 1552-1563. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602113>.
- Petersen(b), E. E., Polen, K. N., Meaney-Delman, D., Ellington, S. R., Oduyebo, T., Cohn, A., Oster, A. M., Russell, K., Kawwass, J. F., Karwowski, M. P., Powers, A. M., Bertolli, J.,

- Brooks, J. T., Kissin, D., Villanueva, J., Muñoz-Jordan, J., Kuehnert, M., Olson, C. K., Honein, M. A., Rivera, M., Rasmussen, S. A. (2016). Update: Interim guidance for health care providers caring for women of reproductive age with possible zika virus exposure-United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(12), 315-322. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6512e2>.
- Petitdemange, C., Wauquier, N., & Vieillard, V. (2015). Control of immunopathology during chikungunya virus infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 846-855. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.039>.
- Pinto, R. C., Castro, D. B., Albuquerque, B. C., Sampaio, V.deS., Passos, R. A., Costa, C. F., Sadahiro, M., & Braga, J. U. (2016). Mortality predictors in patients with severe dengue in the state of Amazonas, Brazil. *PloS One*, 11(8), e0161884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161884>.
- Richi Alberti, P., Steiner, M., Illera Martín, Ó., Alcocer Amores, P., Cobo Ibáñez, T., & Muñoz Fernández, S. (2016). Imported chikungunya fever in Madrid. Fiebre chikungunya importada en Madrid. *Reumatología Clínica*, 12(4), 226-227. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.08.001>.
- Rivera-Ávila R. C. (2014). Fiebre chikungunya en México: Caso confirmado y apuntes para la respuesta epidemiológica [Chikungunya fever in Mexico: Confirmed case and notes on the epidemiologic response]. *Salud Pública de México*, 56(4), 402-404.
- Robinson M. C. (1955). An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 49(1), 28-32. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(55\)90080-8](https://doi.org/10.1016/0035-9203(55)90080-8).
- Rose, N. H., Sylla, M., Badolo, A., Lutomiah, J., Ayala, D., Aribodor, O. B., Ibe, N., Akorli, J., Otoo, S., Mutebi, J. P., Kriete, A. L., Ewing, E. G., Sang, R., Gloria-Soria, A., Powell, J. R., Baker, R. E., White, B. J., Crawford, J. E., & McBride, C. S. (2020). Climate and urbanization drive mosquito preference for humans. *Current Biology: CB*, 30(18), 3570-3579.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.092>.
- Roth, L.M. (1948). A study of mosquito behavior. An experimental laboratory study of the sexual behavior of *Aedes aegypti* (Linnaeus). *American Midland Naturalist*, 40, 265.
- Rougeron, V., Sam, I. C., Caron, M., Nkoghe, D., Leroy, E., & Roques, P. (2015). Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 64, 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.032>.

- Rowley, W. A., & Graham, C. L. (1968). The effect of temperature and relative humidity on the flight performance of female *Aedes aegypti*. *Journal of Insect Physiology*, 14(9), 1251-1257. [https://doi.org/10.1016/0022-1910\(68\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0022-1910(68)90018-8).
- Russell, R. C., Webb, C. E., Williams, C. R., & Ritchie, S. A. (2005). Mark-release-recapture study to measure dispersal of the mosquito *Aedes aegypti* in Cairns, Queensland, Australia. *Medical and Veterinary Entomology*, 19(4), 451-457. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2005.00589.x>.
- Sampathkumar, P., & Sanchez, J. L. (2016). Zika virus in the Americas: A Review for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(4), 514-521. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.017>.
- Schmidt, T. L., Filipović, I., Hoffmann, A. A., & Rašić, G. (2018). Fine-scale landscape genomics helps explain the slow spatial spread of *Wolbachia* through the *Aedes aegypti* population in Cairns, Australia. *Heredity*, 120(5), 386-395. <https://doi.org/10.1038/s41437-017-0039-9>.
- Schwartz, O., & Albert, M. L. (2010). Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature reviews. Microbiology*, 8(7), 491-500. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2368>.
- Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico. Prevención y Control de Dengue 2013–2018. Programa Sectorial de Salud 2013–18. Secretaría de Salud. Ciudad de México. 2014. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_Prevencion-Control Dengue2013_2018.pdf (accessed Abril 4, 2024).
- Secretaría de Salud. (04 enero de 2024). *Panorama Epidemiológico de Dengue 2023*. <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-dengue-2023>.
- Secretaría de Salud. (11 de diciembre de 2015). Programa de Acción Específico Prevención y Control de Dengue 2013-2018. <https://www.gob.mx/salud/documentos/programa-de-accion-especifico-prevencion-y-control-de-dengue-2013-2018>.
- Secretaría de Salud. (20 de agosto de 2015). NORMA Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, Para la vigilancia epidemiológica, promoción, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vectores. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/descargas/pdf/NOM_032_SSA2_2014.pdf <https://www.gob.mx/salud/en/documentos/normas-oficiales-mexicanas-9705>.
- Secretaría de Salud. (24 abril de 2024). *Zika Información Relevante*. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/Zika-informacion-relevante>.
- Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico. Prevención y Control de Dengue 2013-2018. Programa Sectorial de Salud 2013-18. Secretaría de Salud. Ciudad de México.

2014. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreencionControl-Dengue2013_2018.pdf (accessed Feb 4, 2024).
- Shragai, T., Tesla, B., Murdock, C.C., & Harrington, L.C. (2017). Zika and chikungunya: mosquito-borne viruses in a changing world. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1399.
- Silva, M. M. O., Tauro, L. B., Kikuti, M., Anjos, R. O., Santos, V. C., Gonçalves, T. S. F., Paploski, I. A. D., Moreira, P. S. S., Nascimento, L. C. J., Campos, G. S., Ko, A. I., Weaver, S. C., Reis, M. G., Kitron, U., & Ribeiro, G. S. (2019). Concomitant transmission of dengue, chikungunya, and zika viruses in Brazil: Clinical and epidemiological findings from surveillance for acute febrile illness. *Clinical Infectious Diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(8), 1353-1359. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1083>.
- Silva, N. M., Santos, N. C., & Martins, I. C. (2020). Dengue and Zika Viruses: Epidemiological History, Potential Therapies, and Promising Vaccines. *Tropical medicine and infectious disease*, 5(4), 150. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5040150>
- Simonin, Y., van Riel, D., Van de Perre, P., Rockx, B., & Salinas, S. (2017). Differential virulence between Asian and African lineages of zika virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(9), e0005821. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005821>.
- Simpson D. I. (1964). Zika virus infection in man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 58, 335-338.
- Singh, S. K., & Unni, S. K. (2011). Chikungunya virus: host pathogen interaction. *Reviews in Medical Virology*, 21(2), 78-88. <https://doi.org/10.1002/rmv.681>.
- Song, B. H., Yun, S. I., Woolley, M., & Lee, Y. M. (2017). Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, 308, 50-64. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>.
- Stewart-Ibarra, A. M., Ryan, S. J., Kenneson, A., King, C. A., Abbott, M., Barbachano-Guerrero, A., Beltrán-Ayala, E., Borbor-Cordova, M. J., Cárdenas, W. B., Cueva, C., Finkelstein, J. L., Lupone, C. D., Jarman, R. G., Maljkovic Berry, I., Mehta, S., Polhemus, M., Silva, M., & Endy, T. P. (2018). The Burden of Dengue Fever and Chikungunya in Southern Coastal Ecuador: Epidemiology, Clinical Presentation, and Phylogenetics from the First Two Years of a Prospective Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(5), 1444-1459. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0762>.
- Tajudeen, Y. A., Oladunjoye, I. O., Mustapha, M. O., Mustapha, S. T., & Ajide-Bamigboye, N. T. (2021). Tackling the global health threat of arboviruses: An appraisal of the three

- holistic approaches to health. *Health Promotion Perspectives*, 11(4), 371-381. <https://doi.org/10.34172/hpp.2021.48>.
- Teesdale, C. (1955). Studies on the Bionomics of *Aedes aegypti* (L.) in its Natural Habitats in a Coastal Region of Kenya. *Bulletin of Entomological Research*, 46(3), 711-742. doi:10.1017/S0007485300039614.
- Theobald, F.V. (1901). A monograph of the Culicidae of the world, *Nature* 66, 123-124. <https://doi.org/10.1038/066123a0>.
- Thiberville, S. D., Moyon, N., Dupuis-Maguiraga, L., Nougairede, A., Gould, E. A., Roques, P., & de Lamballerie, X. (2013). Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*, 99(3), 345-370. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>.
- Tognarelli, J., Ulloa, S., Villagra, E., Lagos, J., Aguayo, C., Fasce, R., Parra, B., Mora, J., Becerra, N., Lagos, N., Vera, L., Olivares, B., Vilches, M., & Fernández, J. (2016). A report on the outbreak of zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Archives of Virology*, 161(3), 665-668. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2695-5>.
- Torres, J. R., Orduna, T. A., Piña-Pozas, M., Vázquez-Vega, D., & Sarti, E. (2017). Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and in the Caribbean: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Tropical Medicine*, 2017, 8045435. <https://doi.org/10.1155/2017/8045435>.
- Torres-Longoria, B., Fragoso-Fonseca, D.E., Núñez-León, A., de la Luz Torres, M., Vázquez-Pichardo, M., Escobar-Escamilla, N., Wong-Arámbula, C.E., Ramírez-González, J.E., Méndez-Tenorio, A., Castro-Mussot, M.E., Moreno-Altamirano, M.M., Membrillo-Hernández, J., López-Martínez, I., & Díaz-Quiñónez, J.A. (2021). Epidemiological surveillance of chikungunya fever in Mexico since its introduction in 2014-2016 and identification of circulating genotypes. *Molecular Biology Reports*, 48, 1967-1975.
- U.S. Centers for Disease Control and Prevention. First female-to-male sexual transmission of zika virus infection reported in New York City. Available at: <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0715-zikafemale-to-male.html>. Accessed July 15, 2016.
- Undurraga, E. A., Betancourt-Cravioto, M., Ramos-Castañeda, J., Martínez-Vega, R., Méndez-Galván, J., Gubler, D. J., Guzmán, M. G., Halstead, S. B., Harris, E., Kuri-Morales, P., Tapia-Conyer, R., & Shepard, D. S. (2015). Economic and disease burden of dengue in Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(3), e0003547. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003547>.

- Van Breugel, F., Riffell, J., Fairhall, A., & Dickinson, M. H. (2015). Mosquitoes use vision to associate odor plumes with thermal targets. *Current Biology: CB*, 25(16), 2123-2129. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.06.046>.
- Villordo, S. M., Alvarez, D. E., & Gamarnik, A. V. (2010). A balance between circular and linear forms of the dengue virus genome is crucial for viral replication. *RNA (New York, N.Y.)*, 16(12), 2325-2335. <https://doi.org/10.1261/rna.2120410>.
- Villordo, S.M., Gamarnik, A.V. (2009). Genome cyclization as strategy for flavivirus RNA replication. *Virus Res.* 139 (2), 230239. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.07.016>.
- Wang, A., Thurmond, S., Islas, L., Hui, K., & Hai, R. (2017). Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerging Microbes & Infections*, 6(3), e13. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.141>.
- Wang, L., Valderramos, S. G., Wu, A., Ouyang, S., Li, C., Brasil, P., Bonaldo, M., Coates, T., Nielsen-Saines, K., Jiang, T., Aliyari, R., & Cheng, G. (2016). From mosquitos to humans: Genetic evolution of zika virus. *Cell Host & Microbe*, 19(5), 561-565. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.006>.
- Weaver, S. C., & Forrester, N. L. (2015). Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemicspread. *Antiviral Research*, 120, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.04.016>.
- Winskill, P., Carvalho, D. O., Capurro, M. L., Alphey, L., Donnelly, C. A., & McKemey, A. R. (2015). Dispersal of engineered male *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(11), e0004156. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004156>.
- Wolfensohn, M., & Galun, E. (1953). A method for determining the flight range of *Aedes aegypti* (Linn.). *Bull. Res. Counc. Isr.* 1953, 2, 433-436.
- World Health Organization (2009). *Dengue: Guidelines for Diagnoses, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. Geneva, Switzerland: WHO.
- Yactayo, S., Staples, J. E., Millot, V., Cibrelus, L., & Ramon-Pardo, P. (2016). Epidemiology of chikungunya in the Americas. *The Journal of Infectious Diseases*, 214(suppl 5), S441-S445. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw390>.
- Young P. R. (2018). Arboviruses: A family on the move. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1062, 1-10. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_1.
- Zubieta-Zavala, A., López-Cervantes, M., Salinas-Escudero, G., Ramírez-Chávez, A., Castañeda, J. R., Hernández-Gaytán, S. I., López Yescas, J. G., & Durán-Arenas, L. (2018). Economic impact of dengue in Mexico considering reported cases for 2012 to 2016. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(12), e0006938. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006938>.

Capítulo 2

Manejo clínico de los arbovirus



El manejo terapéutico de las arbovirosis representa un desafío constante en el campo de la medicina, debido a la amplia gama de virus transmitidos por artrópodos y su capacidad para causar enfermedades graves en los seres humanos. Estas incluyen a dengue, zika y la fiebre de chikungunya, las cuales presentan síntomas que van desde fiebre alta, dolores musculares hasta complicaciones potencialmente mortales, como por ejemplo, el síndrome de choque por dengue (Iramain *et al.*, 2013). A medida que la incidencia de estas enfermedades continúa aumentando a nivel mundial, es fundamental desarrollar estrategias terapéuticas efectivas que aborden tanto los síntomas agudos como las complicaciones a largo plazo. En este capítulo se revisarán los enfoques actuales y emergentes en el tratamiento de estas tres arbovirosis principales, destacando los avances en la investigación médica y las terapias innovadoras que buscan mitigar el impacto de estas enfermedades en la salud pública global.

Manejo clínico de dengue

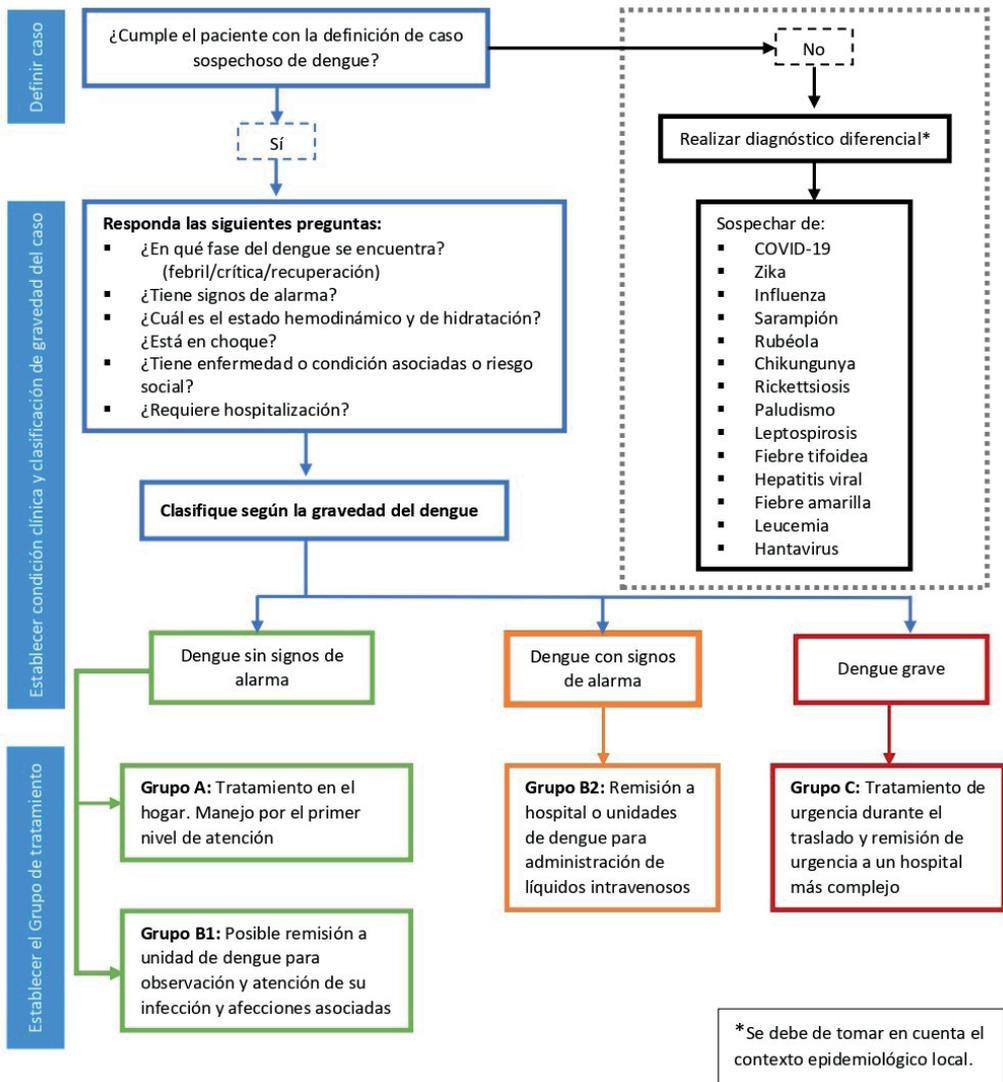
El manejo terapéutico del dengue implica evaluar si el paciente se encuentra en shock, su estado de hidratación, hemodinámico y presencia de signos de alarma. Se debe considerar la fase de la enfermedad, comorbilidades y la necesidad de hospitalización. El tratamiento para la enfermedad del dengue es muy limitado. Las pautas de tratamiento actualizadas propuestas por la oms se centran en dos aspectos principales: terapia sintomática y administración de líquidos por vía oral. La terapia sintomática se limita al uso de acetaminofén

como analgésico y antipirético. Se desaconseja el uso de aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos debido a su actividad antiplaquetaria, lo que podría aumentar el riesgo de sangrado debido a la trombocitopenia (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud [OPS/OMS], 2020).

La atención médica consiste en emitir una serie de recomendaciones y cuidados de los casos sospechosos de dengue. En este contexto, la Organización Panamericana de la Salud ha creado algoritmos específicos, los cuales proporcionan un conjunto de pasos o instrucciones para ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones sobre el cuidado del paciente. Estos algoritmos son fundamentales en el manejo del dengue, ya que ayudan a identificar la gravedad de la enfermedad, decidir sobre la necesidad de hospitalización y determinar el tratamiento adecuado, especialmente en la administración de líquidos y la vigilancia de signos de alarma, lo que puede ser crucial para salvar vidas. Además, aseguran que los pacientes reciban atención oportuna y adecuada, reduciendo el riesgo de complicaciones y mejorando los resultados (OPS/OMS, 2020).

Una de las primeras acciones consiste en definir si los casos sospechosos corresponden a esta enfermedad o bien podrían ser casos de otras arbovirosis, de acuerdo a la OPS (Figura 2.1).

Figura 2.1. Algoritmo propuesto por la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (ops/oms) para la atención de casos sospechosos de dengue



Fuente ops/oms, 2020.

Los casos sospechosos de dengue, se centran en la caracterización de los síntomas como fiebre, náuseas, erupción cutánea, dolor de cabeza, dolor muscular y pequeñas manchas de sangre bajo la piel o un resultado positivo en la prueba del torniquete, que son indicadores clave de la enfermedad. Posteriormente, se categorizan los casos de dengue en tres grupos: sin signos de advertencia, con signos de advertencia y dengue grave, para adaptar el enfoque de tratamiento según la gravedad de la enfermedad. Se tiene que hacer énfasis en la atención individualizada, considerando factores como la edad, las condiciones de salud existentes y las condiciones sociales o ambientales, para decidir la hospitalización y el nivel de atención necesario (ops/oms, 2020).

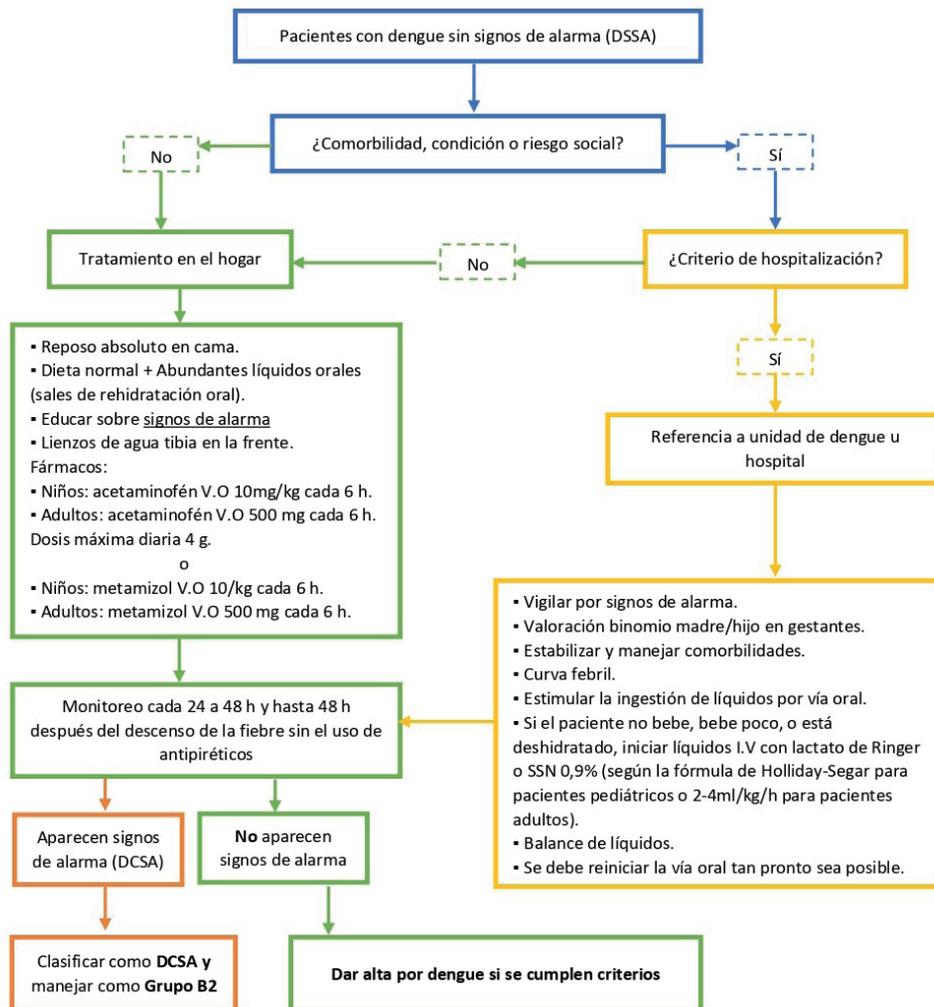
Los pacientes sin signos de advertencia se clasifican como dengue sin signos de alarma. Los pacientes que no presentan signos de alarma ni comorbilidades pueden recibir tratamiento ambulatorio, con reposo y reposición de líquidos vía oral. Se aconseja vigilar la aparición de signos de alarma y protegerse de picaduras de mosquitos (Figura 2.2). En ese sentido es de vital importancia estar pendiente de la temperatura corporal del paciente y su bienestar general. El uso de paracetamol está indicado para aliviar el dolor y la fiebre, mientras que otros antiinflamatorios no esteroideos y la vía intramuscular están contraindicados.

Es importante evaluar periódicamente a estos pacientes mediante la anamnesis clínica, el examen clínico y el análisis de sangre realizados por profesionales de la salud para identificar las señales de advertencia, especialmente dentro del período de 48 horas después de la aparición de la fiebre. Este enfoque busca garantizar un manejo terapéutico efectivo y oportuno del dengue, minimizando el riesgo de complicaciones y mejorando los resultados clínicos para los pacientes. Se recomienda reposo y rehidratación oral (Figura 2.3). En el ámbito de la prestación de asistencia sanitaria, es esencial iniciar pronto la hidratación, preferiblemente mientras el paciente está siendo evaluado o en la sala de espera, administrando al menos un tercio de la ingesta diaria en las primeras 4 a 6 horas, principalmente mediante solución salina; posteriormente, la hidratación restante se puede completar con líquidos de uso común (por ejemplo, agua o infusión de frutas). Si la condición del

paciente comienza a empeorar o si desarrolla algún signo de advertencia de dengue grave, como dolor abdominal intenso, vómitos persistentes o sangrado, debe ser trasladado de inmediato a un hospital para una evaluación y tratamiento adicional (ops/oms, 2020; Palanichamy Kala *et al.*, 2023).

El manejo clínico del dengue, especialmente en casos de dengue grave, requiere una atención hospitalaria inmediata y cuidadosa. Hay algunos signos que son indicadores críticos que requieren una respuesta inmediata. Es crucial iniciar la reposición de líquidos tan pronto como sea posible para estabilizar al paciente y prevenir complicaciones graves.

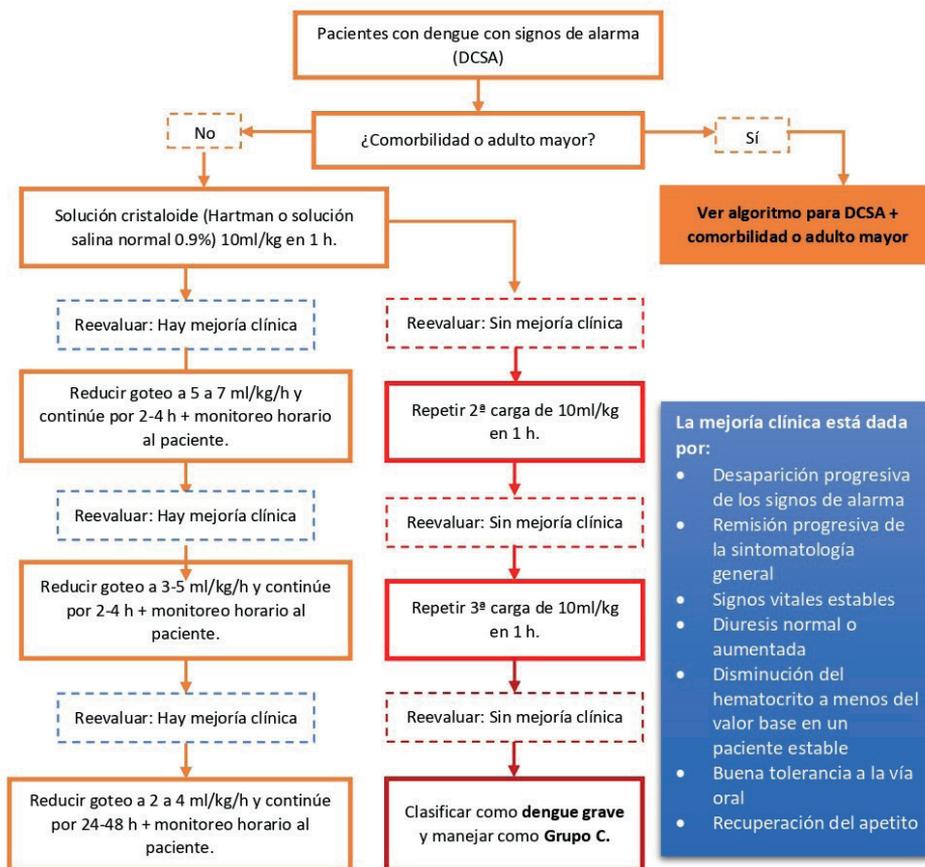
Figura 2.2. Algoritmo propuesto por la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (ops/oms) para el manejo de pacientes con dengue sin signos de alarma



Fuente OPS/OMS, 2020.

El seguimiento constante del paciente es esencial para evaluar la eficacia del tratamiento. Después de la primera hora de hidratación, se debe reevaluar al paciente, monitoreando sus signos vitales, presión arterial y diuresis. Durante la segunda hora, se mantiene la hidratación a 10 ml/kg/hora, y se repite el hematocrito (porcentaje del volumen de la sangre que está compuesto por glóbulos rojos) para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento. Es importante tener en cuenta que cada fase de hidratación dura dos horas, durante las cuales se administra un máximo de 20 ml/kg de solución. Este enfoque garantiza un suministro gradual y controlado de líquidos, evitando la sobrehidratación y sus posibles complicaciones. En casos donde persisten los signos de alarma del dengue, es importante continuar con el procedimiento de hidratación intravenosa.

Figura 2.3. Algoritmo propuesto por la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el manejo de líquidos intravenosos en pacientes con dengue con signos de alarma



Fuente OPS/OMS, 2020.

En el caso de una mejoría inicial de los signos de alarma y una disminución del hematocrito, se ajusta el tratamiento reduciendo el aporte de cristaloideos (solución que contienen electrolitos y agua, utilizadas para rehidratar y mantener el equilibrio de fluidos y electrolitos) a 5-7 ml/kg/hora durante 2-4

horas adicionales. Si la mejoría clínica incrementa, se puede reducir aún más el aporte de cristaloides a 3-5 ml/kg/hora durante otro período de 2-4 horas. Si el paciente continúa con la mejoría, se puede disminuir aún más el aporte de cristaloides a 2-3 ml/kg/hora durante un período adicional de 24-48 horas y comenzar la hidratación oral (OPS/OMS, 2020; Palanichamy Kala *et al.*, 2023).

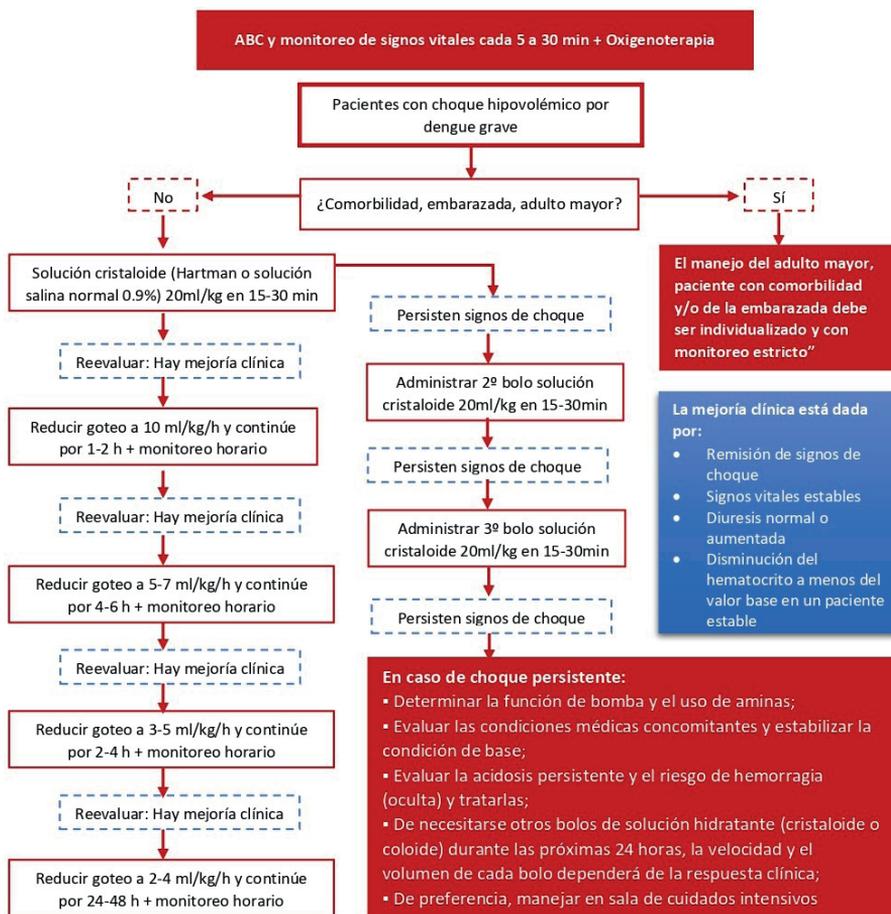
Sin embargo, si los signos vitales empeoran o si hay un aumento del hematocrito, esto será un indicativo de que la condición del paciente empeora. En este caso, se debe considerar la posibilidad de hemorragia y manejar al paciente como un caso de dengue grave, proporcionando la atención médica adecuada para evitar complicaciones mayores.

El tratamiento terapéutico adecuado de los pacientes que padecen dengue grave es decisivo debido a las considerables tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con esta enfermedad en particular. El enfoque de tratamiento abarca una variedad de intervenciones centradas en aliviar los síntomas, evitar las complicaciones y brindar la atención necesaria para facilitar un proceso de recuperación rápido. La implementación de medidas terapéuticas apropiadas tiene el potencial de mitigar la gravedad de la enfermedad, reducir la probabilidad de complicaciones graves y mejorar los resultados clínicos generales. Además, las prácticas de manejo oportunas y eficientes tienen la capacidad no solo de salvar vidas, sino también de reducir las cargas sociales y económicas asociadas con el dengue grave para las poblaciones afectadas (Masri *et al.*, 2019).

La supervisión rigurosa y la evaluación continua del estado del paciente son igualmente fundamentales para garantizar la eficacia del régimen de tratamiento, lo que permite realizar ajustes precisos y oportunos adaptados a las necesidades específicas de cada persona bajo tratamiento. Solo mediante la adopción de esta estrategia integral e interdisciplinaria se podrá brindar una atención médica óptima. Es fundamental subrayar la participación y el compromiso activos de los pacientes en este proceso terapéutico, ya que su participación comprometida en las modalidades de tratamiento y el cumplimiento de las directrices médicas son fundamentales para lograr resultados adecuados y mitigar los riesgos asociados a esta enfermedad (OPS/OMS, 2020; Palanichamy Kala *et al.*, 2023).

En la población adulta, se inicia la administración de líquidos cristaloides, que comprenden una solución salina isotónica al 0.9% o lactato de Ringer (desprovisto de dextrosa), infundidos a una velocidad de 20 ml/kg durante un período de 15 a 30 minutos (Figura 2.4).

Figura 2.4. Algoritmo propuesto por la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (ops/OMS) para el manejo de líquidos intravenosos en pacientes con choque hipovolémico por dengue grave



Fuente ops/OMS, 2020.

Si el paciente responde positivamente, los líquidos cristaloides pueden mantenerse a una velocidad de 10 ml/kg durante un período de una hora. En los casos en los que la mejoría se mantiene más allá de este período, se ajusta la ingesta de líquidos, siguiendo el enfoque adoptado para los pacientes que presentan signos de alerta de la fiebre del dengue. Por el contrario, si no se observa ninguna mejoría y los niveles de hematocrito permanecen elevados, se debe repetir la administración de líquidos cristaloides a una velocidad de 20 ml/kg en un plazo de 15 a 30 minutos, seguida de una nueva evaluación. En caso de mejoría, se debe continuar con la administración de 10 ml/kg de líquido cristaloides durante una hora, sin dejar de seguir el protocolo de tratamiento descrito para los pacientes con signos de alarma de la fiebre del dengue. En los casos en que no haya una respuesta positiva y los niveles de hematocrito permanezcan altos, se recomienda iniciar el uso de expansores plasmáticos (albúmina 0,5-1 g/kg). Si se produce una recuperación, se recomienda volver a utilizar líquidos cristaloides a una velocidad de 10 ml/kg en el plazo de una hora, siguiendo el enfoque terapéutico establecido para los pacientes con signos de alarma de la fiebre del dengue. Sin embargo, si no se observa una respuesta positiva, se justifica continuar con los expansores plasmáticos y considerar la administración de medicamentos vasoactivos, así como la posibilidad de realizar transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas, según el escenario clínico (OPS/OMS, 2020; Palanichamy Kala *et al.*, 2023).

Manejo de dengue en población con características especiales

La presencia de comorbilidades en pacientes con dengue sin signos de alarma agrega una capa adicional de complejidad al manejo de la enfermedad. Con condiciones médicas subyacentes como diabetes, enfermedades hematológicas o tratamientos anticoagulantes, así como en grupos vulnerables como embarazadas, adultos mayores y población pediátrica, es crucial abordar el dengue de manera holística y personalizada. Estas condiciones pueden impactar significativamente en la respuesta del paciente al tratamiento y su pronóstico. Además, factores sociales, como vivir en áreas de difícil acceso o en situaciones de extrema pobreza, también pueden influir en la efectividad del manejo de la enfermedad. Es fundamental para los profesionales de la salud tener en

cuenta estas circunstancias individuales al diseñar un plan de atención, garantizando así una atención integral y efectiva para cada paciente (OPS/OMS, 2020).

En países con altas tasas de dengue, la incidencia de la enfermedad durante el embarazo se estima en alrededor de 1 %. En cuanto a la transmisión vertical del dengue al feto, se ha informado que varía de 1.6 % a 10.5 %, dependiendo de diversos factores como la edad gestacional y la presencia de otras complicaciones, siendo el final del embarazo el periodo de mayor riesgo (Basurko *et al.*, 2018).

Durante el embarazo, la infección por dengue presenta riesgos tanto para la madre como para el feto. En el primer trimestre, puede provocar teratogenicidad, aborto espontáneo o resultados obstétricos adversos. Es en el tercer trimestre, aumenta el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y la posibilidad de dengue neonatal. Además, las mujeres embarazadas con dengue tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el parto (Brar *et al.*, 2021).

Los cambios fisiológicos dificultan la identificación temprana de la gravedad de la enfermedad, como el aumento del volumen sanguíneo total, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y la disminución de la resistencia vascular periférica y del hematocrito debido a la hemodilución. Por lo tanto, siempre es recomendable que las mujeres embarazadas busquen atención médica ante la sospecha de la fiebre del dengue, incluso en ausencia de señales de advertencia (Brar *et al.*, 2021; Rathore *et al.*, 2022).

El tratamiento de la fiebre a causa del dengue en las mujeres embarazadas es similar a las personas no embarazadas y se centra en proporcionar medidas de apoyo, como la terapia de reemplazo de líquidos y el alivio del dolor. Se recomienda que las mujeres que contraen dengue durante el embarazo sean referidas a un entorno hospitalario para una evaluación y manejo adecuado. Si presentan signos de alarma o dengue grave, la reposición de volumen debe realizarse con precaución para evitar la hiperhidratación. Además, en el diagnóstico diferencial de mujeres embarazadas con dengue, se debe considerar condiciones específicas como las microangiopatías trombóticas del embarazo, que pueden cursar con plaquetopenia, fiebre y complicaciones multisistémicas (Silesky-Jiménez *et al.*, 2021). En cuanto a las medidas preventivas, se ha observado que el uso de algunos repelente que contiene

DEET (N,N-dietil-meta-toluamida) es seguro para su uso en esta población (McGready *et al.*, 2001).

En los casos en que el parto sea inminente, se deben hacer esfuerzos para trasladar a la paciente a un centro de atención terciaria equipado para tratar hemorragias obstétricas graves. Se ha propuesto que el uso de tocolíticos (medicamentos que retrasan las contracciones uterinas) podría beneficiar a las mujeres embarazadas con signos de alarma o dengue grave en el último trimestre, ya que permitiría suficiente tiempo para que aumenten las plaquetas, reduciendo así el riesgo de hemorragia posparto; además, reduciría la tasa de transmisión al recién nacido (Escobar, 2020). Sin embargo, hacen falta más estudios que den certeza de esta estrategia terapéutica, la administración de tocolíticos debe reservarse para situaciones específicas y solo si no hay complicaciones concurrentes como la preeclampsia, el síndrome HELLP (Hémólisis, Elevación de Enzimas Hepáticas y Trombocitopenia) o la corioamnionitis. La decisión de inducir el parto debe ser tomada por profesionales de la salud con experiencia, teniendo en cuenta el estado de salud de la madre, la gravedad de la enfermedad y el bienestar del feto (Brar *et al.*, 2021; Rathore *et al.*, 2022).

El dengue plantea desafíos adicionales para pacientes que requieren tratamiento antitrombótico. La utilización de antiagregantes plaquetarios es un tema que genera debate debido al riesgo de trombocitopenia asociada con la enfermedad, que puede empeorar con su uso. La decisión de continuar o suspender el tratamiento antitrombótico en pacientes con dengue debe ser individualizada, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios en cada caso, considerando la situación clínica y el riesgo de complicaciones. En algunos casos, como aquellos pacientes con antecedentes recientes de angioplastia coronaria o fibrilación auricular crónica, suspender el tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario puede aumentar el riesgo de trombosis. Sin embargo, se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con dengue debido al riesgo de trombocitopenia, que puede ser agravada por la combinación con antiagregantes plaquetarios. Es fundamental considerar estos factores al tomar decisiones terapéuticas en pacientes con dengue y necesidades antitrombóticas (OPS/OMS, 2020).

En pacientes con riesgo elevado de trombosis, así como aquellos con angioplastia coronaria o con prótesis valvulares mecánicas, se pueden mantener el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico si ya los estaban tomando. Con respecto al uso de warfarina, si el INR (International Normalized Ratio, una medida estandarizada de la coagulación sanguínea) está por debajo del rango terapéutico, se debe suspender y reemplazar temporalmente por heparina, con una reintroducción cuidadosa posteriormente (Chia *et al.*, 2021; Ehelepola *et al.*, 2020). En situaciones de sangrado o shock hipovolémico, se debe interrumpir el tratamiento anticoagulante. Por otro lado, en pacientes con bajo riesgo de trombosis, como aquellos con profilaxis secundaria para enfermedades arteriales, se puede considerar suspender temporalmente los medicamentos antitrombóticos (Masri *et al.*, 2019).

Transfusión de plaquetas en pacientes con dengue

Uno de los desafíos clave en el manejo clínico del dengue es la decisión de si se deben o no transfundir productos sanguíneos, especialmente plaquetas, sobre todo por la falta de claridad sobre las indicaciones y los riesgos asociados con la transfusión de plaquetas en pacientes con dengue.

Los pacientes con dengue a menudo presentan trombocitopenia, pero no todos experimentan sangrado clínicamente significativo (Kaur *et al.*, 2014). La decisión de transfundir plaquetas a estos pacientes debe basarse en una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios. Los estudios en adultos con dengue han demostrado que la transfusión profiláctica de plaquetas no proporciona beneficios significativos sobre el tratamiento de apoyo solo, y no previene el sangrado ni acelera la recuperación plaquetaria. Además, se ha observado que la transfusión de plaquetas en pacientes con sangrados menores o importantes no tiene un impacto significativo en la reducción del sangrado clínico o la mejora de la coagulación (Lee *et al.*, 2016).

La decisión de transfundir plaquetas en pacientes con dengue se complica aún más por la falta de correlación entre la trombocitopenia y la gravedad del sangrado. Además, varios factores contribuyen a las tendencias hemorrágicas en pacientes con dengue, incluida la disfunción plaquetaria, la coagulopatía y la vasculopatía. En la práctica clínica, muchas unidades médicas transfunden plaquetas en casos de sangrado mucoso agudo severo que no se

controla con el tratamiento de apoyo (Lum *et al.*, 2003). Sin embargo, se necesita evidencia más sólida para respaldar estas prácticas.

Existen moléculas que se pueden emplear como biomarcadores para evaluar la necesidad de transfusión de plaquetas en pacientes con dengue. La Fracción de Plaquetas Inmaduras (FPI) es una medida de las plaquetas reticuladas en la sangre periférica y refleja la recuperación de la médula ósea. Por lo tanto, una FPI elevada indica una tasa aumentada de trombopoyesis en la médula ósea. Las plaquetas recién liberadas son más grandes en tamaño y fisiológicamente más eficientes que las plaquetas maduras. Un nivel de FPI $\geq 10\%$ predice la recuperación plaquetaria en las próximas 72 horas. Por otra parte, las micropartículas de plaquetas (MPP) son pequeñas vesículas de membrana de fosfolípidos derivadas de células, las cuales se derivan de plaquetas activadas y funcionan como plaquetas. Se ha evidenciado que existen niveles elevados de proteínas polimórficas de la membrana externa en pacientes con dengue y trombocitopenia sin sangrado, en comparación con aquellos con manifestaciones de sangrado, lo que sugiere que estos pacientes pueden estar protegidos debido al efecto procoagulante de las PMP; por lo anterior, se han propuesto FPI y MPP como herramientas para evaluar la necesidad de transfusión de plaquetas en pacientes con dengue (Dadu *et al.*, 2014).

Abordaje terapéutico de dengue de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

La Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014 (Secretaría de Salud [SSA], 2014) establece pautas claras para el tratamiento de la fiebre de dengue y la fiebre hemorrágica por dengue, clasificando los casos en cuatro grupos según la gravedad del cuadro clínico (Tabla 2.1).

Para pacientes clasificados en el Grupo A, caracterizado por fiebre y manifestaciones generales, se recomienda un tratamiento ambulatorio. Este enfoque se centra en aliviar los síntomas y asegurar el reposo en el hogar, junto con una adecuada hidratación oral. Se sugiere el uso de acetaminofén como antipirético, mientras que se desaconseja el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. La observación continua es crucial para evaluar la progresión de la enfermedad y detectar posibles signos de transición a fiebre hemorrágica por dengue.

Para los pacientes clasificados en los Grupos B, C y D, cuyos síntomas indican un mayor riesgo y gravedad, se recomienda un tratamiento hospitalario en el segundo nivel de atención. Este tratamiento se enfoca en la administración de soluciones cristaloides y el control de sangrados. Es crucial tener precaución con la administración excesiva de líquidos, ya que puede conducir a complicaciones graves como el edema pulmonar agudo e insuficiencia cardiorrespiratoria. En el caso específico de los pacientes en choque por dengue, el objetivo principal es mantener la diuresis y no intentar corregir la hipotensión de manera brusca, sino de manera gradual durante las críticas 12 a 24 horas siguientes.

Tabla 2.1. Clasificación y tratamiento del dengue según la NOM-032-SSA2-2014

Clasificación	Características	Tratamiento
A	Fiebre y manifestaciones generales	Tratamiento ambulatorio con reposo en el hogar, hidratación oral y acetaminofén como antipirético.
B	Petequias/sangrado	Hospitalización para administración de soluciones cristaloides y control de sangrados.
C	Signos de alarma	Hospitalización para observación y tratamiento intensivo.
D	Choque por dengue	Hospitalización para tratamiento de sostén enfocado en atender la diuresis y el control gradual de la hipotensión.

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue que también padecen enfermedades como diabetes mellitus e hipertensión arterial pueden experimentar cuadros más severos y complicaciones adicionales. Por lo tanto, es fundamental realizar un seguimiento estrecho, con estudios de laboratorio y gabinete diarios para vigilar la hemoconcentración, la trombocitopenia y las posibles complicaciones como el derrame pleural o la ascitis.

Abordaje clínico y estrategias farmacológicas contra el virus zika

La gestión de casos en el manejo del síndrome agudo de zika y las complicaciones asociadas, como el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia congénita, requieren un enfoque multidisciplinario y cuidadoso. A continuación, se presenta un resumen de las pautas actuales para el abordaje de la enfermedad de zika, incluidos subtemas relevantes para la gestión de casos, el manejo de mujeres embarazadas y el tratamiento de la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré.

No existe un tratamiento antiviral específico para la enfermedad de zika. El enfoque del tratamiento consiste en descanso, hidratación oral y medicamentos para aliviar los síntomas. Se recomienda el uso de analgésicos y anti-piréticos como la dipirona y el paracetamol, así como medicamentos antihistamínicos para controlar el prurito. Sin embargo, se debe evitar el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos hasta que se descarte el diagnóstico de dengue, especialmente en mujeres embarazadas y niños menores de 12 años debido a posibles complicaciones (OPS/OMS, 2021).

Las mujeres embarazadas deben ser prioridad para la investigación de laboratorio si presentan síntomas compatibles con zika. No hay evidencia que sugiera que las mujeres embarazadas sean más susceptibles o presenten una enfermedad más grave. Sin embargo, existe la posibilidad de transmisión vertical del virus durante el embarazo. Se recomienda realizar pruebas serológicas para zika al inicio del cuidado prenatal e incluso se recomienda que, en áreas endémicas, se deben ofrecer pruebas serológicas a mujeres sin síntomas o bien con antecedentes de viaje a áreas con transmisión conocida de zika. El seguimiento prenatal incluye ultrasonidos regulares y, en caso de microcefalia confirmada, se deben considerar exámenes adicionales como la amniocentesis (World Health Organization [WHO], 2016).

En el caso de los recién nacidos con infección congénita por zika, el seguimiento dependerá de la afectación encontrada, coordinando la evaluación de diferentes aspectos como la visión, la audición, la alimentación, el crecimiento, la función neurológica y endocrina durante el primer mes de vida. Los bebés afectados por la infección por el virus del zika pueden tener necesidades especiales duraderas. Algunas de las condiciones mencionadas anteriormente pueden llevar a problemas en el progreso del niño en cuanto a movimiento,

aprendizaje, habla y juego, presentando lo que se conoce como “retraso en el desarrollo” (Russell *et al.*, 2016).

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos ha desarrollado pautas para los proveedores de atención médica que tratan a bebés con defectos congénitos relacionados con el zika y problemas de desarrollo (Russell *et al.*, 2016). Las pruebas y los exámenes que un recién nacido podría recibir en el primer mes de vida incluyen:

1. Un examen físico completo. El médico de atención del bebé mide el peso, la longitud y la circunferencia de la cabeza. Se realiza una evaluación de la cabeza a los pies, escuchando los sonidos de los pulmones, el corazón y otros órganos, así como evaluando la alerta, los reflejos y la capacidad de respuesta del bebé.
2. Una prueba para la infección por virus del zika. Se toman muestras de sangre del bebé. Un resultado negativo no siempre descarta la infección con el virus del zika, mientras que un resultado positivo podría confirmarla. En ciertos casos, también se puede realizar una prueba del líquido cefalorraquídeo para detectar el virus.
3. Una ecografía de la cabeza para verificar el desarrollo cerebral del bebé. El proveedor de atención médica puede realizar una ecografía de la cabeza para obtener imágenes del cerebro del bebé. En algunos casos, se puede derivar al bebé a un especialista para realizar imágenes más avanzadas, como resonancias magnéticas.
4. Un examen oftalmológico (ocular). El oftalmólogo examina los ojos del bebé para detectar posibles daños causados por el virus del zika. Este examen puede incluir la dilatación temporal de las pupilas del bebé para obtener una mejor vista de la retina.
5. Una prueba de audición. Se puede realizar una prueba de respuesta auditiva del tronco cerebral para verificar la capacidad auditiva del bebé. Esta prueba, indolora, evalúa cómo responde el cerebro del bebé a los sonidos.

En caso de que haya resultados anormales en las pruebas, el médico puede derivar al bebé a un especialista para realizar más evaluaciones y pruebas.

Es esencial registrar la edad gestacional al nacer al evaluar el tamaño del cráneo en recién nacidos, ya que la microcefalia se define como una circunferencia craneal menor a dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional y el sexo. Se recomienda un cuidadoso seguimiento de los recién nacidos con microcefalia, que incluye pruebas de desarrollo y exámenes físicos y neurológicos regulares. No existe un tratamiento específico para la microcefalia, y el manejo se centra en abordar las complicaciones individuales que puedan surgir.

El manejo clínico del síndrome de Guillain-Barré causado por el virus del zika es crucial debido a su potencial para ser una enfermedad potencialmente mortal. Se debe proporcionar atención médica de apoyo y realizar una evaluación rápida y simultánea de la necesidad de inmunoterapia. Se ha demostrado que tanto el intercambio plasmático terapéutico como la inmunoglobulina intravenosa son efectivos en el tratamiento. No se recomienda el uso de corticosteroides en el tratamiento de esta enfermedad. Es importante destacar que tanto la inmunoglobulina intravenosa como el intercambio plasmático terapéutico son igualmente eficaces, y la elección del tratamiento debe basarse en la disponibilidad, el costo y la viabilidad de la administración. La plasmaféresis se utiliza para eliminar los anticuerpos del torrente sanguíneo, mientras que la inmunoglobulina humana acelera la recuperación (Hughes *et al.*, 2004; WHO, 2016; Leonhard *et al.*, 2019).

Dado que el síndrome de Guillain-Barré puede progresar durante una a tres semanas después del inicio de los síntomas, todos los pacientes con este diagnóstico clínico deben ser admitidos en el hospital y monitoreados de cerca. Se debe prestar especial atención a las complicaciones potencialmente mortales, como la insuficiencia respiratoria, la disfunción autonómica grave y las complicaciones neurológicas. Los pacientes deben ser monitorizados en un entorno hospitalario hasta que estén clínicamente estables durante al menos cinco días (Leonhard *et al.*, 2019).

Es esencial proporcionar cuidados de apoyo a todos los pacientes durante su estancia hospitalaria, lo que incluye profilaxis de trombosis venosa profunda, monitoreo y tratamiento del dolor, apoyo nutricional, prevención de

úlceras y apoyo psicosocial. Aquellos pacientes con progresión rápida de la debilidad motora, signos de insuficiencia respiratoria, síntomas bulbares o disfunción autonómica deben ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos donde se pueda proporcionar monitorización cardíaca continua y soporte ventilatorio (Leonhard *et al.*, 2019).

En resumen, el manejo clínico del síndrome de Guillain-Barré causado por zikv requiere un enfoque multidisciplinario que incluya tratamiento con inmunoterapia, monitoreo hospitalario cercano y cuidados de apoyo integral para prevenir complicaciones graves y mejorar los resultados clínicos. El tratamiento oportuno y adecuado es crucial para mejorar el pronóstico y reducir la gravedad de las complicaciones.

Manejo clínico de los casos de chikungunya: Enfoque terapéutico y consideraciones prácticas

La fiebre chikungunya ha emergido como un importante problema de salud pública en muchas regiones del mundo. A pesar de los esfuerzos por controlar la propagación del virus, el manejo clínico de los casos de chikungunya sigue siendo un desafío debido a la falta de un tratamiento antiviral específico. A continuación, exploraremos las estrategias actuales para el manejo de esta enfermedad en sus distintas fases, centrándonos en el tratamiento de la enfermedad aguda, subaguda y crónica, así como en consideraciones especiales para ciertos grupos de pacientes.

El manejo de la fiebre chikungunya durante la fase aguda se enfoca en aliviar los síntomas y garantizar el bienestar del paciente. Primero, es crucial descartar otras enfermedades graves como la malaria o el dengue antes de iniciar el tratamiento. Una vez confirmada la fiebre chikungunya, se prioriza el reposo, junto con medidas para reducir la fiebre y aliviar el dolor (OPS/CDC, 2011).

El paracetamol es el fármaco de elección para controlar la fiebre en adultos y población pediátrica con dosis ajustadas, según el peso y la edad del paciente. En casos de intolerancia al paracetamol, se puede considerar el uso de ibuprofeno, siempre con precaución y bajo supervisión médica, especialmente en pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o enfermedades renales.

Los fármacos AINES también pueden ser útiles para aliviar el dolor articular asociado con la chikungunya. Sin embargo, se debe tener precaución al

prescribir AINE en pacientes con riesgo de sangrado o con antecedentes de enfermedades gastrointestinales. En casos de dolor articular grave no aliviado con AINE, se pueden considerar analgésicos narcóticos o corticoesteroides a corto plazo, siempre después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio por parte del médico (OPS/CDC, 2011).

Es importante recordar que el uso de aspirina está contraindicado en niños menores de doce años debido al riesgo de desarrollar el Síndrome de Reye. Además, en casos de prescripción prolongada de AINES, se recomienda el uso concomitante de protectores gástricos para prevenir efectos secundarios gastrointestinales. El tratamiento del prurito puede incluir el uso de cremas tópicas a base de óxido de zinc y antialérgicos por vía oral en casos severos. Por último, se enfatiza la importancia de la hidratación adecuada para reponer los líquidos perdidos debido a la sudoración y otros síntomas asociados. En conjunto, estas medidas terapéuticas buscan mejorar la calidad de vida del paciente y facilitar su recuperación durante la fase aguda de la enfermedad (Webb *et al.*, 2022).

El tratamiento de la enfermedad subaguda y crónica de la fiebre chikungunya se enfoca en aliviar el dolor articular persistente y mejorar la calidad de vida del paciente. Se recomienda una terapia analgésica que incluya antiinflamatorios, como el ibuprofeno. En casos de artritis periférica incapacitante, se pueden considerar corticoesteroides a corto plazo, como la prednisona. Si no hay mejoría, se deriva al paciente a un reumatólogo para evaluación especializada (Ferreira-Barijho, *et al.*, 2015).

Es fundamental considerar la derivación de pacientes con mayor riesgo, como personas mayores, mujeres embarazadas y niños pequeños, a niveles de atención más complejos para una mejor atención y seguimiento. En conjunto, estas medidas terapéuticas buscan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con fiebre chikungunya en fase subaguda y crónica (OPS/CDC, 2011; Webb *et al.*, 2022).

La fase aguda de la fiebre chikungunya demanda un tratamiento cuidadoso y específico para aliviar los síntomas y garantizar una recuperación adecuada. Aquí se presentan algunas pautas importantes para abordar esta etapa descritas por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (PAHO/OMS, 2016):

1. Reposo y cuidados generales: Durante la fase aguda, es fundamental que los adultos guarden reposo en cama para permitir que el cuerpo combata la infección de manera efectiva. Se recomienda una dieta normal y una ingesta abundante de líquidos para prevenir la deshidratación y mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Además, se sugiere el uso de antipiréticos como el paracetamol, administrado en dosis apropiadas, según la edad y el peso del paciente para controlar la fiebre y reducir el malestar.
2. Atención ambulatoria y prevención: El médico de primer contacto desempeña un papel crucial en la fase aguda al proporcionar manejo ambulatorio para los casos típicos sin signos de alarma. Además, es importante informar a la población sobre los signos de alarma de la enfermedad y brindar orientación sobre medidas de prevención y cuidados en el hogar y en la comunidad para evitar la propagación del virus.
3. Tratamiento de síntomas específicos: Para tratar la erupción cutánea y el prurito característicos de la fase aguda, se recomienda el uso de lociones a base de óxido de zinc y otros humectantes junto con antihistamínicos. Es importante evitar el uso rutinario de corticosteroides tópicos o sistémicos, así como del ácido acetilsalicílico, especialmente en niños menores de 12 años debido al riesgo de sangrado y síndrome de Reye.

El dolor durante la fase aguda de la fiebre chikungunya puede ser debilitante y desafiante de manejar. En este contexto, es fundamental contar con protocolos de tratamiento farmacológico sólidos y bien fundamentados. El tratamiento farmacológico del dolor durante esta etapa requiere un enfoque integral y personalizado. Se deben seguir las recomendaciones proporcionadas y tener en cuenta las consideraciones especiales para cada paciente (Brito *et al.*, 2016).

1. Precauciones iniciales: Antes de iniciar cualquier tratamiento, es crucial que el médico considere una serie de precauciones para prevenir reacciones no deseadas. Esto incluye investigar el historial de alergias y comorbilidades del paciente, así como garantizar un se-

- guimiento adecuado para monitorear cualquier riesgo de toxicidad asociado con los medicamentos.
2. Escala visual analógica: La escala visual analógica proporciona una herramienta objetiva para evaluar la intensidad del dolor, pero su interpretación puede verse influenciada por el estrés asociado con la enfermedad. Por lo tanto, se recomienda complementar esta escala con un examen clínico realizado por un médico para obtener una evaluación más precisa del dolor del paciente.
 3. Tratamiento del dolor de intensidad leve a moderada: Para el dolor de intensidad leve a moderada, se pueden utilizar analgésicos como la dipirona y el paracetamol. Se proporcionan pautas claras sobre las dosis adecuadas para adultos y niños, junto con precauciones especiales para ciertos grupos, como pacientes embarazadas o lactantes.
 4. Abordaje del dolor neuropático: Cuando el dolor moderado persiste o se sospecha la presencia de dolor neuropático, realizar el diagnóstico de dolor neuropático. Dependiendo de los resultados, se pueden utilizar medicamentos como la amitriptilina, gabapentina o pregabalina para aliviar el dolor neuropático severo.
 5. Manejo del dolor de intensidad severa: Para el dolor de intensidad severa, se recomienda combinar analgésicos como la dipirona o el paracetamol en combinación con opioides. Se ofrecen pautas específicas sobre la dosificación y el uso de antieméticos y laxantes para mitigar los efectos secundarios asociados con los opioides.

Durante el embarazo, la fiebre chikungunya representa un desafío adicional debido a la ausencia de un tratamiento específico para esta enfermedad. En este contexto, es crucial adoptar medidas para manejar los síntomas y reducir los riesgos tanto para la madre como para el feto.

Para las mujeres embarazadas que contraen el virus, el tratamiento se centra en el alivio de los síntomas, especialmente la fiebre, que puede ser perjudicial tanto para la madre como para el desarrollo fetal. Se recomienda el uso de antipiréticos y analgésicos para controlar la fiebre y el dolor asociado. El objetivo principal de este tratamiento es prevenir el riesgo de aborto espontáneo y el deterioro fetal, así como limitar cualquier posible impacto negativo

en el desarrollo neurológico de los neonatos prematuros. Además del manejo farmacológico de los síntomas, es fundamental proporcionar un cuidado obstétrico y prenatal adecuado para monitorear de cerca la salud de la madre y del feto. Se pueden realizar controles regulares para evaluar cualquier posible complicación y tomar medidas preventivas según sea necesario (Foeller *et al.*, 2021).

En casos graves de fiebre por chikungunya en mujeres embarazadas, puede ser necesario el ingreso hospitalario para un manejo más intensivo y una atención especializada. Los profesionales de la salud deben trabajar en estrecha colaboración para garantizar un enfoque integral y personalizado que tenga en cuenta las necesidades específicas de la madre y el feto (Foeller *et al.*, 2021).

En los casos de recién nacidos expuestos ЧИКВ, es fundamental brindarles una atención especializada y una vigilancia cercana para detectar cualquier signo de la enfermedad. Se recomienda realizar una observación minuciosa del recién nacido en una sala de observación o en una unidad de cuidados intermedios de neonatología durante un período inicial de 3 a 5 días. Durante este tiempo, se deben monitorear cuidadosamente los signos vitales del bebé y estar alerta a cualquier síntoma que pueda indicar la presencia de la enfermedad, como fiebre, erupción cutánea, irritabilidad o dificultades para alimentarse. Además, se debe realizar un seguimiento regular del estado de salud del recién nacido después de su alta del hospital. Se recomienda que un profesional de la salud realice visitas domiciliarias para evaluar el bienestar del bebé y brindar orientación a los padres sobre cómo reconocer cualquier signo de complicaciones relacionadas con el virus. Es importante que los padres estén bien informados sobre los síntomas de la enfermedad y sepan cómo actuar si su hijo los presenta (Singh *et al.*, 2023).

Durante el período de observación en casa, se deben proporcionar medidas de cuidado general para garantizar el bienestar del recién nacido. Esto incluye mantener al bebé cómodo y bien alimentado, asegurarse de que esté abrigado adecuadamente y protegerlo de las picaduras de mosquitos utilizando mosquiteros y repelentes seguros para bebés. Los padres también deben ser educados sobre la importancia de mantener un entorno limpio y libre de criaderos de mosquitos para prevenir futuras infecciones por ЧИКВ. En caso de que el recién nacido presente algún síntoma sospechoso de chikungunya,

como fiebre persistente o erupción cutánea, se debe buscar atención médica de inmediato. Los profesionales de la salud podrán realizar pruebas diagnósticas y proporcionar el tratamiento necesario según sea el caso de cada paciente. Con una atención adecuada y una vigilancia cuidadosa, se puede garantizar una recuperación segura y exitosa para los recién nacidos expuestos a CHIKV (OPS/CDC, 2011; Baquero, 2015; Singh *et al.*, 2023).

Referencias bibliográficas

- Baquero-Latorre, Hernando. (2015). La fiebre de chikungunya en el período neonatal. *Revista Salud Uninorte*, 31(3), 642-650. <https://doi.org/10.14482/sun.31.3.7494>
- Basurko, C., Matheus, S., Hildéral, H., Everhard, S., Restrepo, M., Cuadro-Alvarez, E., Lambert, V., Boukhari, R., Duvernois, J. P., Favre, A., Nacher, M., & Carles, G. (2018). Estimating the risk of vertical transmission of dengue: A prospective study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(6), 1826-1832. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0794>.
- Brar, R., Sikka, P., Suri, V., Singh, M. P., Suri, V., Mohindra, R., & Biswal, M. (2021). Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 304(1), 91-100. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05930-7>.
- Brito, C. A., Sohsten, A. K., Leitão, C. C., Brito, R. C., Valadares, L. D., Fonte, C. A., Mesquita, Z. B., Cunha, R. V., Luz, K., Leão, H. M., Brito, C. M., & Frutuoso, L. C. (2016). Pharmacologic management of pain in patients with chikungunya: A guideline. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(6), 668-679. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0279-2016>.
- Chia, P. Y., Htun, H. L., Leo, Y. S., & Lye, D. C. (2021). Safety of temporary interruption of antiplatelet therapy in dengue fever with thrombocytopenia. *The Journal of Infection*, 82(2), 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.038>.
- Dadu, T., Sehgal, K., Joshi, M., & Khodajji, S. (2014). Evaluation of the immature platelet fraction as an indicator of platelet recovery in dengue patients. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(5), 499-504. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12177>.
- Ehelepola, N. D. B., Athurupana, A. A. S. D., Bowatte, P. G. C. S., & Dissanayake, W. P. (2020). Continuation of dual antiplatelet therapy in a patient with a coronary artery stent with dengue hemorrhagic fever: A clinical conundrum. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(1), 17-19. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0512>.

- Escobar, M. F., Mora, B. L., Cedano, J. A., Loaiza, S., & Rosso, F. (2020). Comprehensive treatment in severe dengue during preterm and term labor: could tocolysis be useful? *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(14), 2445-2450. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1554044>.
- Ferreira-Barijhó, S.N., Gómez-Barreiro, V.M., Rodríguez-González, H. (2015). Guía para el manejo clínico de la enfermedad producida por el virus del chikungunya. *Pediatría (Asunción)*, 42(1), 54-69. <https://doi.org/10.18004/ped.2015.abril.54-69>.
- Foeller, M. E., Nosrat, C., Krystosik, A., Noel, T., Gérardin, P., Cudjoe, N., Mapp-Alexander, V., Mitchell, G., Macpherson, C., Waechter, R., & LaBeaud, A. D. (2021). Chikungunya infection in pregnancy - reassuring maternal and perinatal outcomes: a retrospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 128(6), 1077-1086. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16562>
- Hughes, R. A., Swan, A. V., & van Doorn, P. A. (2004). Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(9), CD002063. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002063.pub6>
- Iramain, R., Jara, A., Cardozo, L., Bogado, N., & Morinigo, R. (2013). Tratamiento del shock por Dengue en la Unidad de Emergencias Pediátricas. *Pediatría (Asunción)*, 40(1), 11-18.
- Kaur, P., & Kaur, G. (2014). Transfusion support in patients with dengue fever. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 4(Suppl 1), S8-S12. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.140708>
- Lee, T. H., Wong, J. G., Leo, Y. S., Thein, T. L., Ng, E. L., Lee, L. K., & Lye, D. C. (2016). Potential harm of prophylactic platelet transfusion in adult dengue patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(3), e0004576. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004576>.
- Leonhard, S. E., Conde, R. M., de Assis Aquino Gondim, F., & Jacobs, B. C. (2019). Diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome during the zika virus epidemic in Brazil: A national survey study. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*, 24(4), 340-347. <https://doi.org/10.1111/jns.12358>
- Lum, L. C., Abdel-Latif, M.el-A., Goh, A. Y., Chan, P. W., & Lam, S. K. (2003). Preventive transfusion in dengue shock syndrome-is it necessary? *The Journal of Pediatrics*, 143(5), 682-684. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00503-1](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00503-1)
- Masri, M.F.B., Rathore, A.P.S. & St. John, A.L. Therapeutics for dengue. *Curr Treat Options Infect Dis* 11, 199-214 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40506-019-00193-6>.

- McGready, R., Hamilton, K. A., Simpson, J. A., Cho, T., Luxemburger, C., Edwards, R., Looareesuwan, S., White, N. J., Nosten, F., & Lindsay, S. W. (2001). Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(4), 285-289. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.65.285>.
- OPS/CDC. (2011). Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. OPS, Estados Unidos. 32-39.
- OPS/OMS. Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. (2021). Disponible en: <https://bit.ly/3H1OFbv>.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2020). Algoritmos para el Manejo Clínico de los Casos de Dengue. *Programa Regional de Enfermedades Arbovirales*, 1-16. <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-09/2020-cde-algoritmos-manejo-clinico-dengue.pdf>.
- PAHO/OMS. 2016. Zika virus infection: Step by step guide on risk communications and community engagement. PAHO/OMS. 1-22. <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-Zika-guide-risk-comm-engag.pdf>.
- Palanichamy Kala, M., St John, A. L., & Rathore, A. P. S. (2023). Dengue: Update on clinically relevant therapeutic strategies and vaccines. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 15(2), 27-52. <https://doi.org/10.1007/s40506-023-00263-w>.
- Rathore, S. S., Oberoi, S., Hilliard, J., Raja, R., Ahmed, N. K., Vishwakarma, Y., Iqbal, K., Kumari, C., Velasquez-Botero, F., Nieto-Salazar, M. A., Cortes, G. A. M., Akomaning, E., & Musa, I. E. M. (2022). Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 27(7), 619-629. <https://doi.org/10.1111/tmi.13783>
- Russell, K., Oliver, S. E., Lewis, L., Barfield, W., Cragan, J., Meaney-Delman, D., Staples, E., Fischer, M., Peacock, G., Oduyebo, T., Petersen, E., Zaki, S., Moore, C. A., Rasmussen, S. A. (2016) Update: Interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital zika virus infection — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:870–878. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e2>
- Secretaría de Salud (2008). Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
- Silesky-Jiménez, J.I., Hidalgo, J. (2021). Dengue in pregnant women. In: Montufar, C., Hidalgo, J., Gei, A.F. (eds). *Obstetric Catastrophes*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70034-8_32.

- Singh, S., Amrit, A., Mane S., Kasniya, G., Mozibur Rahman, Mekonnen Tekleab, A., & Maheshwari, A. (2023). Congenital chikungunya virus infections. *Newborn*, 2(1):45-59. 10.5005/jp-journals-11002-0054.
- Webb, E., Michelen, M., Rigby, I., Dagens, A., Dahmash, D., Cheng, V., Joseph, R., Lipworth, S., Harriss, E., Cai, E., Nartowski, R., Januraga, P. P., Gedela, K., Sukmaningrum, E., Cevik, M., Groves, H., Hart, P., Fletcher, T., Blumberg, L., Horby, P. W., Sigfrid, L. (2022). An evaluation of global chikungunya clinical management guidelines: *A Systematic Review. EclinicalMedicine*, 54, 101672. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101672>
- WHO (2016). Pregnancy management in the context of zika virus infection. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-ZIKV-MOC-16.2-Rev.1>.

Capítulo 3

Farmacología contra los arbovirus



Avances en terapias farmacológicas contra el virus del dengue

La ausencia de tratamientos antivirales específicos ha hecho que el manejo del dengue sea un desafío, especialmente frente a sus manifestaciones graves. Sin embargo, los avances recientes referentes a la biología molecular del virus han impulsado el desarrollo de nuevas terapias destinadas a combatir esta amenaza para la salud mundial.

Idealmente, un fármaco para el dengue debería tener un buen perfil de seguridad y poder ser administrado por vía oral, ya que la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves. Sin embargo, uno de los principales obstáculos para el desarrollo de terapias eficaces radica en la corta duración de la enfermedad, lo que significa que los pacientes deben ser diagnosticados tempranamente para poder recibir tratamiento. Esto se aplica tanto a las terapias que buscan reducir la gravedad de la enfermedad como a las que apuntan a la replicación viral y la transmisibilidad, ya que los pacientes sintomáticos eliminan rápidamente el virus. Además, los signos de advertencia suelen aparecer más tarde en el curso de la enfermedad, cuando la viremia ya ha disminuido, lo que dificulta predecir tempranamente qué paciente sufrirá de dengue grave. Estos requisitos han dificultado la búsqueda de tratamientos para el dengue, a pesar de los esfuerzos continuos de la comunidad científica.

Diversos fármacos han sido probados en humanos, pero ninguno ha tenido éxito hasta el momento. Sin embargo, aún se están investigando varios medicamentos, tanto aquellos que se enfocan en factores virales como en factores hospedero (Palanichamy Kala *et al.*, 2023). Dado que los virus son parásitos intracelulares obligados y dependen de la maquinaria celular del hospedero para replicarse, el desarrollo de fármacos que se dirijan a las

proteínas hospedero directamente involucradas en la replicación viral es una estrategia prometedora para la terapia.

Un progreso prometedor en la búsqueda de terapias efectivas contra el dengue implica dirigirse directamente al virus; en ese sentido, se busca reducir la replicación viral, ya que los niveles de viremia se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Los esfuerzos de investigación se han centrado en identificar objetivos antivirales como las proteínas NS3, NS4B y NS5 del virus del dengue (Li y Kang, 2022; Oliveira *et al.*, 2014). Así, los inhibidores de moléculas pequeñas, como los análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasas, han mostrado efectos potenciales en estudios preclínicos al interferir con enzimas virales cruciales o interacciones de proteínas virales. Además, el arribo de la tecnología de interferencia de ARN (ARNi) ha permitido el desarrollo de terapias basadas en ARN que silencian específicamente la expresión génica viral, deteniendo así la replicación viral (Palanichamy Kala *et al.*, 2023).

Uno de los blancos más estudiados ha sido la proteasa NS3, que desempeña un papel importante en el ciclo de replicación viral. Esta proteasa requiere la presencia de la proteína NS2B como cofactor para su correcto funcionamiento. Varios inhibidores de la proteasa NS3 han sido identificados, incluyendo el compuesto BP13944, que mostró ser efectivo contra la replicación viral del dengue en todos los serotipos sin toxicidad aparente. Otros compuestos, como los derivados del antraceno ARDP0006 y ARDP0009, también han demostrado su capacidad para inhibir la replicación viral del dengue (Tomlinson y Watowich, 2011; Yang *et al.*, 2014; Obi *et al.*, 2021).

La proteína NS4B, aunque no tiene actividad enzimática conocida, desempeña un papel importante en la replicación viral al suprimir la respuesta inmune del hospedero. Compuestos como el NITD-618 y el SDM25N han mostrado actividad contra la proteína NS4B (Xie *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2015; Li y Kang, 2022). Uno de los fármacos más prometedores en desarrollo es el JNJ-A07, un inhibidor de NS4B desarrollado por Janssen Pharmaceuticals. Este compuesto ha demostrado actividad antiviral contra todos los serotipos de dengue en modelos animales, mostrando una rápida disminución de la viremia y una mejora en la supervivencia de los animales infectados (Li y Kang, 2022; Sinha *et al.*, 2024).

El papel fundamental de la proteína NS5 en el ciclo de replicación de los flavivirus la convierte en un blanco terapéutico crucial para el desarrollo de antivirales contra el dengue. Además de su función en la síntesis de ARN viral,

la ns5 interactúa con otras proteínas virales como ns3 y proteínas hospedadoras para llevar a cabo sus funciones replicativas. Una de las interacciones más importantes es con el bucle de tallo A (SLA) en el extremo 5' del ARN viral del dengue, donde promueve la síntesis de ARN viral. También desempeña funciones biológicas al unirse y promover la degradación de hSTAT2, suprimiendo así la respuesta de interferón tipo I (Sahili y Lescar, 2017).

Se han evaluado numerosos agentes antivirales contra la actividad de la ns5 mediante la inhibición de su actividad de metiltransferasa (MTasa) o ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) en diferentes etapas de la replicación viral. Por ejemplo, el sinefungin, un análogo de SAM (S-adenosil-L-metionina), se ha reportado como un inhibidor de amplio espectro del dengue que se une al sitio de SAM en el dominio de una metiltransferasa de la ns5, sin embargo, su falta de permeabilidad celular ha limitado su progreso (Lim *et al.*, 2011).

Recientemente, se han desarrollado un grupo de análogos de nucleósidos flexibles conocidos como "flexímeros", que han mostrado actividad antiviral contra varios virus, incluidos los flavivirus como el dengue. Algunos flexímeros derivados del nucleósido acíclico aprobado por la FDA aciclovir inhiben la actividad de la metiltransferasa de ns5 del dengue. Esto los convierte en prometedores análogos de nucleósidos que pueden dirigirse a la ns5 del dengue, con una baja probabilidad de resistencia viral (Thames *et al.*, 2020).

Las polimerasas dependientes del ARN (RdRps) de flavivirus, incluido el dengue, son propuestos como los blancos más importantes para el desarrollo de fármacos debido a su función indispensable en la replicación viral, por lo que moléculas inhibitoras como tenofovir y sofosbuvir parecen ser una buena estrategia en el tratamiento del dengue (Obi, 2021).

AT-752, un análogo de nucleótido de guanosina es otro fármaco promotor en desarrollo. Este compuesto se encuentra actualmente en ensayos clínicos para evaluar su seguridad y actividad antiviral en pacientes con dengue confirmado (Feracci *et al.*, 2023). Incluso AT-752 genera el metabolito AT-9010, el cual tiene dos mecanismos de acción contra la ns5 de DENV. Afecta la actividad de la metiltransferasa del ARN y la RdRp. Además, se ha evidenciado que AT-9010 es capaz de neutralizar las RdRps de ns5 de los cuatro serotipos del virus del dengue, lo que sugiere un potencial antiviral expansivo contra diversos flavivirus (Feracci *et al.*, 2023).

Por otro lado, el DENV posee proteínas estructurales clave, una de ellas es la proteína de envoltura (E) y la cápside viral. La proteína E es adecuada para la unión a la superficie celular, la fusión y la entrada viral en las células hospedero. Se han identificado numerosos compuestos heterocíclicos con actividad contra la proteína E del DENV mediante métodos *in silico*. El compuesto NITD-448, por ejemplo, se encontró que inhibe la fusión de la membrana mediada por la proteína E del DENV. Otros compuestos, como D02, D04 y D05, demostraron inhibir la maduración o la entrada viral en las células hospedero debido a su unión a la proteína E (Zhou *et al.*, 2008; Pitcher *et al.*, 2015).

Otra de las estructuras que se considera un blanco farmacológico es la cápside del DENV, con aproximadamente 11 kDa, interactúa con el ARN genómico para formar el nucleocápside, esencial para la dimerización en el ensamblaje viral. Además, la cápside contiene una secuencia hidrofóbica interna necesaria para la asociación con la membrana entre el virus y el receptor de la célula hospedero (Byk y Gamarnik, 2016). Compuestos como el ST-148 se identificaron como inhibidores de la cápside viral del DENV, bloqueando el efecto citopático causado por el virus y demostrando ser efectivos contra los cuatro serotipos del DENV (Byrd *et al.*, 2013). Estos hallazgos sugieren que tanto la proteína de envoltura como la cápside viral son objetivos prometedores para el desarrollo de agentes antivirales contra el dengue.

Además de los fármacos dirigidos directamente al virus, se han identificado nuevas dianas terapéuticas que afectan los procesos de glicosilación de las proteínas virales, como la α -glucosidasa (Alen y Schols, 2012). Celgosivir, un antagonista de la α -glucosidasa, ha mostrado actividad antiviral en ensayos preclínicos (Rathore, *et al.*, 2011). Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos hasta ahora no han sido concluyentes, y se necesitan más estudios para determinar su eficacia clínica (Low *et al.*, 2014).

Otra estrategia prometedora implica aprovechar la respuesta inmune del hospedero para combatir la infección por dengue. Los agentes inmunomoduladores que refuerzan las defensas inmunes innatas o modulan las vías inflamatorias tienen el potencial de limitar la diseminación viral y mejorar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, los interferones, las citoquinas con potentes propiedades antivirales, se han investigado como terapia adyuvante para mejorar las defensas antivirales del hospedero. Además, los anticuerpos

monoclonales dirigidos a proteínas o epítomos virales específicos han surgido como un enfoque viable para neutralizar partículas virales circulantes y prevenir la propagación viral dentro del hospedero (Pires de Mello *et al.*, 2018).

Dentro de las opciones prometedoras se encuentran las terapias basadas en ácidos nucleicos, que tienen el potencial de inhibir la expresión génica y actuar como antivirales contra el dengue. Una de estas terapias, el ARN de interferencia (ARNi), ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de diversas enfermedades, desde tumores hasta trastornos metabólicos. La idea detrás de la ARNi es utilizar moléculas de ARN para desactivar genes específicos, en este caso, aquellos relacionados con el virus del dengue (Kakumani *et al.*, 2013).

Un ejemplo de este grupo de fármacos son los oligómeros de morfolino fosforodiamidato, que se unen a secuencias complementarias de mRNA, bloqueando así la traducción de proteínas del virus del dengue. Aunque estas terapias aún no se han probado en modelos animales, representan un enfoque esperanzador en la lucha contra el dengue y podrían abrir nuevas vías para el desarrollo de tratamientos efectivos (Nan y Zhang, 2018).

Con lo descrito anteriormente, se puede observar que los esfuerzos se centran en los enfoques de eliminar al virus inhibiendo algún proceso de su replicación; sin embargo, cada vez hay más interés por identificar factores del hospedero que favorecen la replicación viral, identificándose posibles objetivos para la intervención terapéutica. Las terapias dirigidas al hospedero, como los inhibidores de receptores celulares o factores hospedero esenciales aprovechados por el virus, ofrecen un enfoque novedoso para interrumpir el ciclo de vida viral mientras se minimiza el riesgo de resistencia viral.

El reposicionamiento de fármacos también ha emergido como una estrategia prometedora en la búsqueda de tratamientos efectivos contra diversas enfermedades, incluido el dengue. Esta estrategia ofrece ventajas significativas, como la posibilidad de evitar los largos y costosos procesos de desarrollo de fármacos al trabajar con medicamentos que ya han sido aprobados para su uso clínico en otras condiciones médicas. Uno de los candidatos prometedores derivados de esta estrategia es la ivermectina, un antihelmíntico utilizado comúnmente y bien tolerado. Estudios *in vitro* previos han sugerido que la ivermectina puede inhibir la infección por el virus del dengue al interferir con la proteasa del virus y la translocación de proteínas virales al núcleo del hospedero. (Xu *et al.*, 2018).

La metformina, un fármaco antidiabético ampliamente utilizado conocido por su activación indirecta de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), ha despertado interés como candidato terapéutico potencial contra el DENV. La evidencia experimental ha sugerido tanto actividad anti-DENV *in vitro* como notables propiedades antiinflamatorias asociadas con la metformina (Cheang *et al.*, 2021; Farfan-Morales *et al.*, 2021).

Estudios *in vitro* que investigaron la actividad de la metformina contra los cuatro serotipos de DENV en diferentes líneas celulares de mamíferos revelaron resultados diversos. Si bien la metformina parece tener una modesta actividad anti-DENV, esta actividad se asoció con niveles aumentados de AMPK fosforilada, indicando un posible papel de la activación de AMPK en la mediación de los efectos antivirales de la metformina. Investigaciones adicionales utilizando un activador directo de AMPK, demostraron resultados prometedores con una reducción de los títulos virales observada en los cuatro serotipos de DENV, lo que sugiere el papel potencial de la AMPK como un objetivo del hospedero para la intervención antiviral (Cheang *et al.*, 2021).

Sin embargo, la administración oral de metformina parece no reducir los títulos de viremia en ratones asintomáticos y no presentó mejoras en la gravedad o la progresión de la enfermedad en un modelo de dengue grave sugiriendo que la metformina sola puede no ser un fármaco anti-DENV efectivo para todos los serotipos y enfatiza la complejidad de las interacciones entre el hospedero y el virus (Cheang *et al.*, 2021).

A pesar de los avances en la investigación sobre el dengue, ninguno de los inhibidores desarrollados hasta ahora ha logrado superar los primeros ensayos clínicos. La naturaleza dinámica del virus del dengue, caracterizada por la diversidad genética y la variación antigénica representa un obstáculo para el desarrollo de intervenciones ampliamente efectivas. Además, la compleja interacción entre factores virales y hospedero en la patogénesis del dengue requiere un enfoque multifacético para el desarrollo terapéutico. La colaboración entre la academia, la industria y las agencias de salud pública es esencial para acelerar la traducción de candidatos prometedores desde el laboratorio hasta la cabecera del paciente y abordar las necesidades médicas no satisfechas planteadas por el dengue.

Blancos moleculares para el tratamiento del virus zika

La lucha contra zikv ha sido un desafío importante en la salud pública, especialmente debido a su capacidad para causar complicaciones neurológicas graves, como la microcefalia en bebés nacidos de madres infectadas durante el embarazo. A pesar de los esfuerzos en la investigación y el desarrollo de tratamientos y vacunas, hasta la fecha no existen terapias clínicamente aprobadas específicamente para el zikv. Sin embargo, en los últimos años, se han identificado varios compuestos con potencial actividad antiviral contra el zikv, lo que ofrece esperanza en la búsqueda de soluciones efectivas.

Las proteínas de zikv son fundamentales para su ciclo de vida, desde la entrada y fusión con la célula hospedero hasta la replicación y la evasión inmune. Entre estas proteínas, se destacan varias como blancos potenciales para el desarrollo de fármacos antivirales (Tabla 3.2).

La glicoproteína E, por ejemplo, desempeña un papel crucial en la adsorción viral y la internalización en la célula hospedero, siendo un objetivo prometedor para intervenir en la etapa temprana de la infección. Asimismo, la proteína prM (precursor de membrana) es esencial para la maduración del virión y su liberación dentro de la célula infectada, lo que la convierte en un objetivo terapéutico importante para bloquear la propagación del virus (Telehany *et al.*, 2020).

Además, las proteínas no estructurales del zikv ofrecen varias oportunidades para el desarrollo de fármacos antivirales. Por ejemplo, la ns1, ns2B-ns3, ns4A y ns4B están involucradas en procesos clave de replicación y maduración viral, lo que las convierte en blancos prometedores para interrumpir el ciclo de vida del virus (Mottin *et al.*, 2018). La proteína ns5, con su actividad de metiltransferasa y polimerasa dependiente de ARN, también representa un objetivo significativo para la terapia antiviral, ya que es fundamental para la síntesis del ARN viral y la evasión de la respuesta inmune del hospedero (Stephen *et al.*, 2016).

A pesar de estos avances, el desarrollo de fármacos antivirales dirigidos a las proteínas virales del zikv presenta desafíos importantes, como la especificidad, la resistencia viral y la farmacocinética. Además, se requiere una comprensión más profunda de las interacciones entre las proteínas virales y los procesos celulares para identificar puntos de intervención terapéutica óptimos.

Enfoque prometedor: Apuntando a proteínas del hospedero contra zika

ZIKV, al igual que otros miembros de la familia Flaviviridae, depende en gran medida de la maquinaria celular del hospedero para su replicación, lo que convierte sus proteínas en objetivos atractivos para la terapia antiviral. A diferencia de dirigirse a las proteínas virales, la inhibición de los procesos celulares del hospedero ofrece una estrategia de amplio espectro, menos susceptible a la resistencia a los medicamentos.

Tabla 3.2. Estructuras celulares como blancos farmacológicos contra ZIKV

	Blanco farmacológico	Función	Efecto
Proteína viral	NS1	Participa en la replicación del flavivirus y la maduración del virión.	Afecta la replicación y maduración del virus.
	NS2B-NS3 proteasa	Clave para la escisión de la poliproteína viral, la replicación del ARN y la interacción con el hospedero.	Afecta la replicación del virus.
	NS3 helicasa	Promueve la separación de las hebras de ARN durante la replicación viral.	Afecta la replicación del virus.
	NS5	Polimerasa de ARN.	Afecta la replicación del virus.
	prM	Asiste en el plegamiento de la proteína E y previene la fusión prematura durante la salida del virión.	Afecta la salida del virus de la célula hospedero.
	E	Asociada con la adsorción, internalización y fusión del virus con la célula hospedero.	Afecta la entrada del virus en la célula hospedero.
	C	Asociada con el ensamblaje y empaquetado del genoma viral de ARN.	Afecta la replicación del virus.

Continuación de Tabla

	Blanco farmacológico	Función	Efecto
estructura del hospedero	Desoxinucleótido monofosfato deshidrogenasa	Biosíntesis de nucleósidos.	El zikv depende de nucleósidos de las células del hospedero para la replicación de ARN, interviene en replicación viral.
	HMG-CoA Reductasa	Homeostasis lipídica.	Las infecciones por flavivirus alteran la homeostasis lipídica, interviene en replicación viral.
	Proteasoma 20S	Metabolismo proteico.	Afecta la replicación del virus.
	Nucleofilina	Metabolismo proteico.	Afecta la replicación del virus.
	α -Glucosidasa	Metabolismo proteico	Afecta la replicación del virus.
	Cinasas	Regulan procesos celulares.	Las quinasas de proteínas regulan procesos celulares cruciales para la replicación viral, afectan la replicación del virus.
	Membrana celular	Estructural.	Afecta la entrada del virus en la célula hospedero.

Fuente: Elaboración propia.

El zikv depende de nucleósidos de las células del hospedero para la replicación de ARN. La inhibición de enzimas involucradas en la biosíntesis de nucleósidos, como la inosina monofosfato deshidrogenasa, han mostrado ser prometedores. Inhibidores conocidos como ribavirina y ácido micofenólico han manifestado actividad contra el zikv (Barrows *et al.*, 2016; Kamiyama *et al.*, 2017; Tong *et al.*, 2019).

Los inhibidores de la biosíntesis de nucleósidos de las células hospedero son un objetivo interesante, ya que los virus dependen del suministro de nucleósidos de las células hospedero para mantener una replicación adecuada de ARN. Además, hay evidencia de que la inhibición de la biosíntesis de

nucleósidos desencadena la activación de genes estimulados por interferón antiviral en células humanas. Por lo tanto, las enzimas hospedero involucradas en la biosíntesis de novo de nucleósidos, como la inosina monofosfato deshidrogenasa y la dihidroorotato deshidrogenasa, son objetivos interesantes para la terapia antiviral (Mottin *et al.*, 2018). Por otro lado, se ha descrito que las estatinas muestran efectos sinérgicos contra la infección de zikv en células Vero (Españo y Kim, 2022). Estos hallazgos sugieren que inhibidores de la enzima HMGCoA reductasa pueden afectar la replicación viral abriendo nuevas posibilidades terapéuticas en la lucha contra esta enfermedad.

Otra estrategia interesante involucra el uso de inhibidores como las quinasas, las cuales regulan procesos celulares cruciales para la replicación viral. Las proteínas quinasas agregan un grupo fosfato a una proteína en un proceso llamado fosforilación, que puede activar o desactivar una proteína y, por lo tanto, afectar su nivel de actividad y función. Las quinasas regulan muchos procesos celulares que son cruciales para la replicación. Por lo tanto, se espera que la replicación viral sea obstaculizada por la modulación de la actividad de la quinsa. De hecho, se ha implicado a las quinasas de las células hospedero en la replicación de varias familias de virus de ARN. Algunos inhibidores de las quinasas han demostrado eficacia contra el zikv al dirigirse a las quinasas CDK del hospedero. Es importante destacar que los inhibidores de las quinasas pueden tener efectos secundarios, ya que las quinasas juegan un papel en muchos procesos celulares normales. Por lo tanto, es crucial seleccionar cuidadosamente las quinasas objetivo para minimizar los efectos secundarios mientras se maximiza la eficacia antiviral (Camacho-Concha *et al.*, 2023).

Además de las quinasas, los virus también dependen de otros componentes celulares para su replicación. Uno de los principales sitios de los virus para hacer esto es el retículo endoplásmico, el cual es como una fábrica dentro de la célula donde se producen y procesan las proteínas. Cuando un virus invade, pone esta fábrica a trabajar a toda marcha. En ese sentido, para que los virus se repliquen eficientemente, necesitan que las proteínas se produzcan, se doblen y se degraden correctamente. Si algo de esto falla, la producción del virus puede disminuir.

Finalmente, la entrada del zikv en las células depende de la endocitosis mediada por clatrina y experimenta procesos de fusión dependientes del pH,

en los cuales la membrana endosomal se fusiona con el envoltorio viral. En esa perspectiva, se ha descrito que moléculas que modifican la membrana del hospedero y que aumentan el pH de los lisosomas pueden bloquear el proceso de entrada viral (Sabino *et al.*, 2019; Camacho-Concha *et al.*, 2023).

Moléculas antivirales en la lucha contra el zika

Ante la amenaza de la salud pública generada por zikv, la búsqueda de tratamientos efectivos se ha vuelto una prioridad. En este contexto, las moléculas antivirales han surgido como herramientas prometedoras en la lucha contra el zikv, ofreciendo una variedad de enfoques terapéuticos que van desde la inhibición de la replicación viral hasta la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped (Tabla 3.3). A continuación, se analizan algunas moléculas que ofrecen esperanza en la búsqueda de terapias efectivas y seguras para combatir esta enfermedad. Entre los fármacos que se han evaluado como anti-zikv se encuentran la Licorina, la Mirecitina, la Bromocriptina, el ZP10, el NSC135618, el MK-591, las tetraciclinas, la Novobiocina, el Temoporfin y el Suramin (Tabla 3.3.) (Li y Kang., 2022; Camacho-Concha *et al.*, 2023).

Un fármaco con actividad anti zikv es Licorina, un alcaloide que ha demostrado una efectividad prometedora contra zikv, tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*. Estos ensayos indican que Licorina reduce eficazmente el ARN viral del zikv, la expresión de proteínas virales y los recuentos de progenie viral. Actúa después de la infección al inhibir la replicación del virus y suprimir la actividad RdRP. Esta enzima cataliza la replicación del ARN a partir de una plantilla de ARN. Su mecanismo demuestra su potencial como un inhibidor efectivo y promotor contra las infecciones por zikv (Chen *et al.*, 2020).

Adicionalmente, en un estudio preclínico se observó que protegió a los ratones infectados con zikv, reduciendo la carga viral en la sangre y evitando la muerte. Estos hallazgos la convierten en un candidato prometedor para combatir infecciones por zikv en el futuro; sin embargo, es necesario continuar con las investigaciones para comprender completamente su mecanismo y optimizar su potencial terapéutico (Chen *et al.*, 2020).

Tabla 3.3 Fármacos con potencial actividad antiviral contra ZIKV

Mecanismo de acción	Fármaco	Evidencia experimental
Inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN	Licorina	<i>In vitro e in vivo</i>
Inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5	DMB213	<i>In vitro</i>
Inhibición de la proteasa NS2B-NS3	Mirecitina	<i>In vitro</i>
	Bromocriptina	<i>In vitro</i>
	Digalato de Teaflavina (ZP10)	<i>In vitro</i>
	Novobiocina	<i>In vitro e in vivo</i>
	Temoporquina	<i>In vitro e in vivo</i>
Inhibidor de la 5-lipoxigenasa	MK-591	<i>In vitro</i>
Múltiples blancos dentro del virus y células hospederas	Tetraciclinas	<i>In vitro e in vivo</i>

Fuente: Elaboración propia.

De igual manera, DMB213, un inhibidor no nucleósido derivado de la pirodoxina, ha demostrado ser altamente efectivo contra la polimerasa NS5 de ZIKV. Se ha descrito que DMB213 inhibe el dominio RdRp de NS5 con una concentración inhibitoria de 50 % (CI_{50}) de 5.2 μ M. Este compuesto fue diseñado originalmente con el propósito de eliminar los iones metálicos divalentes de los sitios activos de los virus, compitiendo directamente con el sustrato de RdRp de NS5. De acuerdo con un análisis de acoplamiento, reveló que DMB213 se posiciona en proximidad cercana a los residuos del sitio activo D536, D666 y D667, los cuales están involucrados en la coordinación de los iones Mg^{2+} , lo que confirma el mecanismo de quelación. Además, se destacó que la mutación S604T, que confiere inmunidad a Sofosbuvir, no afecta la eficacia de DMB213 (Xu *et al.*,

2017). Estos hallazgos sugieren que DMB213 podría representar una valiosa opción alternativa en el tratamiento del virus del zika.

Otro fármaco con actividad contra zIKV es Mirecitina, que ha demostrado una eficacia significativa contra el virus zika. Mirecitina ofrece ventajas como la inhibición efectiva de la replicación del zIKV y la reducción de las cargas virales en diversos tejidos, incluyendo el cerebro y la sangre. Interactúa con residuos clave en la proteasa zIKV, NS2B-NS3, mostrando una actividad antiviral prometedora. Esta enzima es esencial para la escisión de la poliproteína precursora del zika en proteínas estructurales y no estructurales individuales (Lim *et al.*, 2017).

Investigaciones recientes han revelado que otra sustancia denominada como Bromocriptina exhibe una actividad antiviral significativa contra el zIKV. En estudios *in vitro*, ha demostrado una capacidad notable para reducir la muerte celular causada por el zIKV. Se ha identificado que la Bromocriptina actúa como un inhibidor de la proteasa NS2B-NS3, sugiriendo que su mecanismo de acción antiviral puede estar dirigido a interrumpir la maquinaria replicativa del virus (Chan *et al.*, 2017). A pesar de estos hallazgos alentadores, existen desafíos y preguntas pendientes. Aunque está aprobada por la FDA para otras indicaciones médicas, se requiere una mayor investigación para comprender completamente su mecanismo de acción, su eficacia clínica en el tratamiento del zIKV y establecer pautas claras para su uso en entornos clínicos; una ventaja es que es aprobado para su uso en el embarazo (Calina *et al.*, 2019).

El digalato de teaflavina es otro compuesto que ha emergido como un agente antiviral prometedor contra zIKV, es conocido también como ZP10. Este compuesto se destaca como un novedoso inhibidor molecular contra la proteasa NS2B-NS3, con un CI_{50} de 2.3 mM y una EC_{50} de 7.65 mM, mostrando una potente actividad antiviral contra zIKV, además, se considera que tiene baja citotoxicidad. En particular, los estudios indican que ZP10 interfiere con la función de la proteasa viral, lo que resulta en una reducción en la expresión de las proteínas virales NS2B y NS3, y una disminución en el número de copias del ARN viral. Aunque ZP10 mostró una alta concentración de inhibición de la autoescisión de la proteasa NS2B de zIKV, los análisis de acoplamiento molecular revelaron que ZP10 se une directamente a NS2B-NS3, ocupando los sitios de unión de sustratos críticos para la actividad enzimática, Los sitios de unión críticos

descubiertos en el acoplamiento fueron D83, D75, D129, Y130 y S135 (Cui *et al.*, 2020).

En la búsqueda de tratamientos contra zikv, se ha descrito que las tetraciclinas, ofrecen una prometedora capacidad de inhibición. Este grupo de antibióticos ha demostrado no ser tóxico y poseer la capacidad única de atravesar la barrera placentaria, lo que los convierte en una opción valiosa para proteger a las poblaciones vulnerables, incluidas las mujeres embarazadas. Particularmente, la metaciclina, perteneciente a la familia de las tetraciclinas, demostró su eficacia al reducir la infección por zikv en el cerebro de ratones y al mejorar los déficits motores asociados con el virus. Su efectividad en la reducción de la carga viral y la mejora de los síntomas neurológicos la posiciona como una candidata prometedora para la terapia contra el zika. Asimismo, se destacó que tanto la metaciclina como la minociclina mostraron ser efectivas contra el virus en células madre neurales, sin presentar toxicidad a las concentraciones evaluadas. Esto sugiere su potencial como opciones terapéuticas; hasta el momento se desconoce el mecanismo de acción preciso, sin embargo, estos antibióticos podrían funcionar a través de múltiples blancos, no solo apuntando a la proteasa viral, lo que indica que podrían interferir con varias etapas del ciclo de replicación del virus o afectar la maquinaria celular del hospedero utilizada por el virus (Abrams *et al.*, 2020).

En el caso de doxiciclina, ha mostrado efectos inhibidores sobre la replicación de zikv al dirigirse a la proteasa NS2B-NS3. La interacción entre la doxiciclina y la proteasa NS2B-NS3 se ha descrito en análisis molecular *in silico* revelando que la doxiciclina se une al sitio activo de la proteasa viral, estableciendo interacciones con varios residuos de aminoácidos, incluyendo histidina 1051, serina 1135 y ácido aspártico 83. Además, se encontró que la doxiciclina formaba cuatro enlaces de hidrógeno con los residuos de la proteasa tirosina 1130, serina 1135, glicina 1151 y ácido aspártico 83, lo que contribuye a su fuerte interacción con la proteína viral, esto se ha validado con ensayos *in vitro*, en donde se indica que la doxiciclina inhibe eficientemente la actividad enzimática de la proteasa viral con un CI_{50} que va de de 5.3 μ M a 9.9 μ M (Chong Teoh *et al.*, 2021).

Las tetraciclinas ofrecen ventajas en el tratamiento de zikv debido a su actividad antiviral de amplio espectro y capacidad para inhibir la replicación

viral en diversos tipos celulares, como se indica en Baz y Boivin (2019). No obstante, su uso puede estar limitado por posibles efectos secundarios, como decoloración dental e inhibición del crecimiento óseo, especialmente en niños y mujeres embarazadas en comparación con otros antivirales como la cloroquina y la salifenilhalamida, las tetraciclinas pueden tener una gama más amplia de objetivos dentro del virus y las células hospedero, lo que podría mejorar su eficacia contra las infecciones por ZIKV (Sanchez Clemente *et al.*, 2020). No obstante, la consideración cuidadosa de los riesgos y los beneficios es esencial cuando se utilizan tetraciclinas para el tratamiento del zika.

Otra molécula candidata es el fármaco Novobiocina, cuyo uso clínico se describe como bien tolerado y puede considerarse su uso en mujeres embarazadas si los beneficios potenciales superan los efectos secundarios, aunque fue retirado del mercado en los Estados Unidos debido a su falta de eficacia como antibiótico. Sin embargo, hallazgos recientes colocan a la novobiocina como una molécula antiviral relevante para el tratamiento contra ZIKV. Este fármaco ha demostrado ser efectiva en la inhibición de la infección por el virus zika en ensayos *in vitro* y en experimentos *in vivo* en ratones inmunosuprimidos (Abrams, *et al.*, 2020).

El tratamiento con Novobiocina ha demostrado mejorar significativamente el resultado clínico en ratones con infección diseminada por ZIKV. En ensayos de reducción de carga viral, se observó una reducción dependiente de la dosis en el título viral en células tratadas con Novobiocina. Además, tiene la capacidad de actuar como un inhibidor competitivo de la proteasa NS2B-NS3 del ZIKV, disminuyendo su eficiencia catalítica, interactuando a través de tres enlaces de hidrógeno con la proteína a través de residuos de metionina 51, serina 81 y lisina 54, así como con áreas amplias de estabilización hidrofóbica con los residuos histidina 51 y valina 155. Adicionalmente, se ha encontrado que la Novobiocina interfiere con eventos posteriores a la entrada del ciclo de replicación del ZIKV, lo que indica su papel como un inhibidor de la proteasa NS2B-NS3 (Yuan *et al.*, 2017; Abrams *et al.*, 2020).

Por su parte, los ensayos *in vivo* demostraron una supervivencia de 100 % en los ratones tratados. Los análisis histológicos mostraron una reducción en la expresión del antígeno NS1 del ZIKV y una disminución de los infiltrados inflamatorios en los tejidos de los ratones tratados con Novobiocina. Sin embargo,

a pesar de su actividad antiviral, hay ciertas propiedades de la Novobiocina que la hacen poco favorable para el tratamiento del virus zika. Se ha observado que el tratamiento con Novobiocina puede resultar en malestar gastrointestinal, diversos tipos de erupciones cutáneas y leucopenia, una complicación rara, pero potencialmente grave. Además, las concentraciones séricas de Novobiocina son variables después de la administración oral, su penetración en el líquido cefalorraquídeo es pobre y el tratamiento de bebés con Novobiocina puede causar inhibición del metabolismo de la bilirrubina, lo que resulta en ictericia. En ese mismo sentido, aunque es un fármaco aprobado por la FDA, su permeabilidad en el sistema nervioso central puede ser limitada, lo que justifica la necesidad de ensayos clínicos adicionales para el tratamiento del zIKV (Yuan *et al.*, 2017).

En la búsqueda de fármacos antivirales contra el zika, Temoporfin ha emergido como un compuesto altamente prometedor en la lucha contra zIKV, es un medicamento aprobado por la Unión Europea para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, pero que estudios recientes muestran que tiene la capacidad adicional de inhibir la replicación de flavivirus, incluido el zIKV, al interferir con las interacciones entre las proteínas virales NS2B y NS3 (Li *et al.*, 2017).

La temoporfin ha demostrado tener una potente capacidad de inhibición tanto *in vitro* como *in vivo*. En un estudio reciente, se evaluó la actividad de Temoporfin, junto con otros compuestos, en la inhibición de la actividad proteasa de la enzima NS2B-NS3 del zIKV, con una CI_{50} que oscilaba entre 1.1 y 15.9 μM (Lin *et al.*, 2023). Además de su potencia en la fase temprana de la infección viral, temoporfin demostró ser eficaz incluso en etapas tardías de la replicación viral. Su capacidad para controlar infecciones existentes se evidenció al agregar temoporfin 24 horas después de la infección, lo que resultó en una inhibición significativa del virus, similar a cuando se agregó al inicio de la infección (Lin *et al.*, 2023).

La evaluación en modelos murinos de la efectividad de Temoporfin contra el zIKV arroja resultados alentadores. En modelos de viremia y en ratones, la temoporfin demostró reducir drásticamente la carga viral y proteger a la mayoría de los animales infectados de desarrollar síntomas neurológicos letales asociados con el zIKV. Además, su actividad de amplio espectro contra diversos virus de

ARN, incluido el zIKV, destaca su potencial como un agente antiviral versátil. Sin embargo, aunque su eficacia *in vitro* y en modelos animales es notable, se requieren estudios adicionales para comprender mejor su farmacocinética y toxicidad en humanos antes de su aplicación clínica, pero emerge como un candidato potencialmente valioso en la lucha contra el zIKV, con su capacidad para inhibir eficazmente la replicación viral (Wang *et al.*, 2019).

Otra molécula interesante es MK-591, que ha surgido como una prometedora opción antiviral contra zIKV. MK-591 es un medicamento antiinflamatorio que se encuentra actualmente en investigación. Su mecanismo de acción como inhibidor de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa sugiere posibles propiedades antivirales debido a su impacto en la respuesta inflamatoria. En un ensayo en el que se analizaron una serie de fármacos con el objetivo principal de buscar nuevos medicamentos que funcionen como tratamiento para el zIKV, se demostró una notable actividad contra la replicación viral en células madre neurales. Aunque su actividad precisa contra el virus no se ha detallado, se ha propuesto que la inhibición de la 5-lipoxigenasa podría modular la respuesta inmune, afectando indirectamente la replicación viral o la patogénesis. Se requiere una investigación más detallada para determinar los efectos antivirales directos de MK-591 contra el zIKV, ya que se desconoce si presentan efectos secundarios o efectos desconocidos a largo plazo, que necesitan evaluación adicional antes de su posible uso clínico (Abrams *et al.*, 2020).

Finalmente, el Suramin, un compuesto polianiónico simétrico, emerge como una nueva oportunidad de describir un fármaco en la lucha contra el zIKV. Su capacidad para inhibir la infección por zIKV se ha demostrado en diversas etapas de la replicación viral. Aunque el Suramin no desactiva directamente las partículas virales, interfiere con la adsorción del virus a las células hospederas, así como con su entrada y eventos posteriores a la infección. Además, el Suramin ha demostrado que inhibe la entrada viral en las células hospederas, lo que sugiere una acción antiviral temprana. Su capacidad para unirse a la helicasa NS3 del zIKV y a la envoltura viral le permite bloquear múltiples puntos críticos de replicación y lo convierte en un agente atractivo para la terapia antiviral. A pesar de sus ventajas, el Suramin presenta desafíos relacionados con su baja permeabilidad en las membranas celulares, lo que limita su uso terapéutico. Sin embargo, formulaciones liposomales de Suramin podrían mejorar

su biodisponibilidad y eficacia contra el zikv (Albulescu *et al.*, 2017; Tan *et al.*, 2017).

Aunque se ha informado sobre la toxicidad asociada, especialmente en el tratamiento de parasitosis, estudios en pacientes sin infecciones parasitarias sugieren que el Suramin es generalmente seguro. Estos hallazgos respaldan su potencial como tratamiento antiviral contra el zikv y ofrecen una nueva perspectiva en la búsqueda de terapias efectivas contra esta enfermedad emergente (Grossman *et al.*, 2001).

Estas moléculas presentan posibles vías para el desarrollo de terapias antivirales contra el zikv, aunque se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para su aprobación para uso clínico. Es esencial la colaboración entre científicos, médicos y la industria farmacéutica para avanzar en el desarrollo de tratamientos seguros y efectivos contra el zikv, mitigando así su impacto en la salud pública a nivel mundial.

Blancos moleculares para la creación de antivirales contra chikungunya

A pesar de su impacto significativo en la salud pública mundial, actualmente no existen terapias antivirales específicas ni vacunas aprobadas para prevenir o tratar la infección por CHIKV. En este contexto, la identificación de blancos moleculares para el desarrollo de antivirales contra el virus se ha convertido en un área de investigación intensiva. Estos blancos moleculares pueden ser proteínas virales esenciales para la replicación y la propagación del virus, o pueden ser proteínas del hospedero que el virus explota para su ciclo de vida.

A continuación, se revisarán las proteínas estructurales y no estructurales del virus, así como las vías celulares del hospedero que son esenciales para la infección viral. También se explorarán las estrategias actuales para el diseño de inhibidores y las perspectivas futuras para el desarrollo de terapias antivirales contra el CHIKV.

La proteína no estructural 1 (nsP1) es fundamental para la replicación del virus, ya que desempeña un papel crucial en la metilación y adición de una estructura de capuchón a los ARN virales recién sintetizados. La capacidad de la nsP1 para metilar y añadir una estructura de capuchón la convierte en un objetivo prometedor para el desarrollo de compuestos antivirales. Los

investigadores han identificado posibles inhibidores de la nsP1, como el ácido lobárico y una nueva familia de compuestos llamados [1,2,3]triazolo[4,5d]pirimidin-7(6H)-onas. Estos compuestos han mostrado una fuerte capacidad para inhibir la replicación del virus en estudios de laboratorio (Ahmed *et al.*, 2021; Feibelman *et al.*, 2021).

La proteína no estructural 2 (nsP2) de CHIKV es una pieza clave en su proceso de replicación. Esta proteína desempeña múltiples funciones enzimáticas, incluida la capacidad de dividir la poliproteína viral en unidades más pequeñas y funcionales. Además, nsP2 puede interferir con la capacidad de las células hospedero para transcribir y traducir su ARN, lo que debilita la respuesta inmune del cuerpo. Recientemente, se ha descubierto que nsP2 actúa como un supresor de la interferencia de ARN, una función que ayuda al virus a evadir la respuesta inmune del hospedero. Este hallazgo proporciona nuevas pistas sobre cómo el CHIKV evade las defensas del cuerpo y sugiere que nsP2 podría ser un objetivo para el desarrollo de terapias antivirales (Law *et al.*, 2019).

Se han utilizado estrategias de cribado virtual para identificar posibles inhibidores de nsP2; en ese sentido, se han identificado varios compuestos prometedores (Nguyen *et al.*, 2015). Asimismo, se ha probado una serie de compuestos para determinar su eficacia en la inhibición de CHIKV en estudios *in vitro*, en donde se ha visto la habilidad de estas sustancias para detener la replicación del virus en células Vero, lo que sugiere que podrían ser candidatos para el desarrollo de terapias antivirales (Souza *et al.*, 2023). Sin embargo, a pesar de estos avances, todavía hay mucho trabajo por hacer. Se necesita más investigación para comprender completamente el papel de nsP2 en la replicación del CHIKV y para desarrollar terapias efectivas que se dirijan a esta proteína. Además, se requieren ensayos clínicos para determinar la eficacia y la seguridad de los posibles inhibidores en pacientes humanos. La proteína no estructural 4 (nsP4) del CHIKV es la única proteína con función de polimerasa y es responsable de la síntesis de ARN de los complejos de replicación, tiene aproximadamente 70 kDa y contiene el dominio central de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) en su extremo C-terminal. Esta proteína desempeña un papel esencial en la replicación del genoma del CHIKV, lo que la convierte en un blanco para nuevas terapias. La presencia de un motivo GDD conservado en nsP4 a través de diferentes cepas de CHIKV y otros alfavirus

destaca su importancia y singularidad como blanco para el diseño de fármacos. Además, la comparación estructural de las ARN polimerasas dependientes de ARN del CHIKV con las de otros arbovirus revela sitios conservados que podrían ser explotados para el desarrollo de medicamentos antivirales de amplio espectro (Freire *et al.*, 2022). Se han identificado moléculas pequeñas que interactúan favorablemente con nSP4 como inhibidores de la polimerasa CHIKV (Wada *et al.*, 2017). Dada la amenaza para la salud global que representa el CHIKV y la falta de vacunas o terapias, dirigir los esfuerzos hacia nSP4 para el desarrollo de fármacos es un enfoque estratégico para combatir las infecciones por CHIKV.

Otras estrategias en el descubrimiento de fármacos anti-CHIKV se centran en las proteínas estructurales E1 y E2, que desempeñan un papel crucial en la invasión celular. La proteína E2, es responsable de la unión al receptor en la superficie de la célula hospedero, lo que facilita la entrada del virus. Por otro lado, la proteína E1 media la fusión de la membrana viral con la membrana celular, permitiendo la liberación del material genético viral en el citoplasma. Esta fusión es esencial para la infección exitosa de la célula hospedero y la replicación viral subsiguiente (Deeba *et al.*, 2017).

Por otro lado, los antivirales que se centran en los factores del hospedero representan una estrategia promisoriosa para combatir el CHIKV. Estos fármacos interfieren con procesos celulares esenciales para la replicación viral o que inhiben la infección. Un objetivo destacado es la viperina, una proteína inducida por interferón que ha demostrado inhibir la replicación viral en múltiples vías, afectando a una amplia gama de virus, incluidos algunos relacionados con el CHIKV. La inducción de interferón tipo I también activa el gen RSAD2, que codifica la viperina, lo que controla la infección por CHIKV. En estudios con ratones, la ausencia de viperina se relacionó con una replicación viral más intensa y síntomas articulares más severos. Además, la expresión de viperina parece ser crucial para reducir la gravedad de la enfermedad en diversas células. Sin embargo, es vital comprender cómo la interferencia con los factores del hospedero puede afectar la fisiología normal y desarrollar terapias que no interrumpen procesos celulares esenciales (Teng *et al.*, 2012; Carissimo *et al.*, 2019).

La proteína de choque térmico 90 (Hsp90) también ha surgido como un objetivo importante para las terapias antivirales, particularmente contra CHIKV,

debido a su papel crítico en diversas fases del ciclo de replicación viral, incluyendo entrada viral, replicación y maduración de proteínas virales. Hsp90 es una chaperona molecular que es esencial para el correcto plegamiento y funcionamiento de una amplia gama de proteínas, incluidas las requeridas por los virus para una replicación eficiente (Das *et al.*, 2014). El involucramiento de Hsp90 en el ciclo de CHIKV se destaca por su requerimiento en una etapa temprana de replicación viral, donde se ha demostrado que el inhibidor de Hsp90, geldanamicina, abole eficazmente la formación de nuevas partículas de virus. Esto sugiere que la interacción de Hsp90 con la proteína viral no estructural 2 (nSP2) es crucial para la replicación de CHIKV, ya que el tratamiento con geldanamicina reduce específicamente los niveles de proteína nSP2 sin alterar el ARN viral (Rathore *et al.*, 2014). Además, el papel de Hsp90 se extiende más allá de la replicación viral para incluir la modulación de las vías de señalización de la célula hospedero, como la vía PI3K/AKT/mTOR, que se activa tras la infección por CHIKV y facilita la traducción de ARNm virales y celulares (Das *et al.*, 2014). Esta interacción entre Hsp90 y componentes virales subraya el potencial de los inhibidores de Hsp90 como agentes terapéuticos no solo para el CHIKV, sino también para otros virus que explotan Hsp90 para su replicación y proliferación.

Fármacos con potencial actividad contra chikungunya

Actualmente, no se cuenta con un fármaco aprobado para su uso como anti-viral contra CHIKV. La estrategia tradicional de dirigir fármacos específicamente contra proteínas virales ha tenido éxito en ciertos casos, pero presenta limitaciones, como la aparición de resistencia y el largo proceso de desarrollo y aprobación. Por ello, se están explorando enfoques alternativos que apuntan a factores celulares necesarios para la replicación viral, lo que reduce la probabilidad de resistencia, pero también aumenta el riesgo de efectos secundarios. Es crucial desarrollar modelos y técnicas para comprender mejor el funcionamiento de estos fármacos y sus posibles impactos en el organismo. Este enfoque prometedor podría abrir nuevas vías en la lucha contra los virus, ofreciendo tratamientos más efectivos y duraderos en el futuro.

La evaluación del potencial terapéutico de la cloroquina y la quinina en el contexto del virus del chikungunya ha sido tema de discusión y análisis en la comunidad científica. Inicialmente reconocida por su efectividad contra la

malaria, la cloroquina demostró actividad *in vitro* contra los alfavirus, incluido el chikungunya. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que en modelos animales podría potenciar la replicación viral *in vivo*, lo que podría agravar la enfermedad (Roques, *et al.*, 2018).

El Arbidol ha emergido como un fármaco antiviral de amplio espectro reconocido por su eficacia contra diversos virus en los que se incluye a CHIKV. Su mecanismo de acción se centra principalmente en la inhibición de la entrada del virus y fusión de membranas virales con membranas endosómicas intracelulares, procesos cruciales en las etapas iniciales de la infección. En estudios celulares, se ha investigado la actividad antiviral del Arbidol contra el CHIKV, mostrando una potente actividad inhibitoria contra el virus en células de fibroblastos humanos primarios y células Vero. Sin embargo, es importante destacar que este compuesto puede generar resistencia viral, ya que se ha visto una mutación en la proteína de envoltura E2 del CHIKV, asociada a Arbidol. Este hallazgo sugiere que, aunque el fármaco puede ser eficaz *in vitro*, su uso clínico podría estar limitado por el riesgo de selección de virus resistentes durante el tratamiento, lo que podría comprometer su efectividad en situaciones reales (Delogu *et al.*, 2011).

Un estudio liderado por Varghese *et al.* (2016), se enfocó en la búsqueda de posibles compuestos antivirales contra CHIKV. Tras identificar cinco moléculas con capacidad para inhibir de manera significativa la replicación del CHIKV, se destacaron la abamectina, la ivermectina y la berberina por su alta actividad inhibitoria. Aunque aún no se comprende completamente su mecanismo de acción contra el CHIKV, se presume que tanto la abamectina como la ivermectina inhiben la síntesis de ARN y regulan la baja expresión de las proteínas virales nsP1 y nsP3. Además, se ha observado que la berberina tiene la capacidad de reducir la enfermedad inflamatoria inducida por el CHIKV en modelos animales (Varghese *et al.*, 2016b). A pesar de estos resultados prometedores, aún se necesita explorar el potencial de estos compuestos como agentes antivirales en ensayos clínicos.

A pesar de los esfuerzos en la investigación antiviral, aún no existe un protocolo estandarizado para determinar la eficacia y la toxicidad de los posibles tratamientos. En este contexto, destacan varias moléculas probadas contra el CHIKV, desde compuestos ya en el mercado hasta productos naturales

complejos. Sin embargo, la actividad anti-CHIKV de estos compuestos varía según el tipo de ensayo utilizado. Se han identificado algunas estructuras prometedoras, como los inhibidores de proteasas, pero se requiere más investigación para confirmar su eficacia y selectividad.

Es esencial continuar la investigación para encontrar un tratamiento específico contra el CHIKV, dado el impacto que una enfermedad emergente puede tener en la salud. Sin una vacuna aprobada ni un tratamiento antiviral específico contra el CHIKV, la investigación en terapia antiviral es de suma importancia y debe continuar.

Referencias bibliográficas

- Abrams, R. P. M., Yasgar, A., Teramoto, T., Lee, M. H., Dorjsuren, D., Eastman, R. T., Malik, N., Zakharov, A. V., Li, W., Bachani, M., Brimacombe, K., Steiner, J. P., Hall, M. D., Balasubramanian, A., Jadhav, A., Padmanabhan, R., Simeonov, A., & Nath, A. (2020). Therapeutic candidates for the zika virus identified by a high-throughput screen for zika protease inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(49), 31365-31375. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005463117>.
- Ahmed, S. K., Haese, N. N., Cowan, J. T., Pathak, V., Moukha-Chafiq, O., Smith, V. J., Rodzinak, K. J., Ahmad, F., Zhang, S., Bonin, K. M., Streblow, A. D., Streblow, C. E., Kreklywich, C. N., Morrison, C., Sarkar, S., Moorman, N., Sander, W., Allen, R., DeFilippis, V., Tekwani, B. L., ... Pathak, A. K. (2021). Targeting chikungunya virus replication by benzoannulene inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(8), 4762-4786. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02183>
- Albulescu, I. C., Kovacicova, K., Tas, A., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2017). Suramin inhibits zika virus replication by interfering with virus attachment and release of infectious particles. *Antiviral Research*, 143, 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.04.016>.
- Alen, M. M., & Schols, D. (2012). Dengue virus entry as target for antiviral therapy. *Journal of Tropical Medicine*, 2012, 628475. <https://doi.org/10.1155/2012/628475>.
- Barrows, N. J., Campos, R. K., Powell, S. T., Prasanth, K. R., Schott-Lerner, G., Soto-Acosta, R., Galarza-Muñoz, G., McGrath, E. L., Urrabaz-Garza, R., Gao, J., Wu, P., Menon, R., Saade, G., Fernandez-Salas, I., Rossi, S. L., Vasilakis, N., Routh, A., Bradrick, S. S., & Garcia-Blanco, M. A. (2016). A screen of FDA-approved drugs for inhibitors of zika virus Infection. *Cell host & Microbe*, 20(2), 259-270. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.004>.

- Baz, M., & Boivin, G. (2019). Antiviral agents in development for zika virus infections. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 12(3), 101. <https://doi.org/10.3390/ph12030101>.
- Byk, L. A., & Gamarnik, A. V. (2016). Properties and functions of the dengue virus capsid protein. *Annual Review of Virology*, 3(1), 263-281. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042334>.
- Byrd, C. M., Dai, D., Grosenbach, D. W., Berhanu, A., Jones, K. F., Cardwell, K. B., Schneider, C., Wineinger, K. A., Page, J. M., Harver, C., Stavale, E., Tyavanagimatt, S., Stone, M. A., Bartenschlager, R., Scaturro, P., Hruby, D. E., & Jordan, R. (2013). A novel inhibitor of dengue virus replication that targets the capsid protein. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(1), 15-25. <https://doi.org/10.1128/AAC.01429-12>.
- Calina, D., Docea, A. O., Golokhvast, K. S., Sifakis, S., Tsatsakis, A., & Makrigiannakis, A. (2019). Management of endocrinopathies in pregnancy: A review of current evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(5), 781. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050781>.
- Camacho-Concha, N., Santana-Román, M. E., Sánchez, N. C., Velasco, I., Pando-Robles, V., Pedraza-Alva, G., & Pérez-Martínez, L. (2023). Insights into zika virus pathogenesis and potential therapeutic strategies. *Biomedicines*, 11(12), 3316. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123316>.
- Carissimo, G., Teo, T. H., Chan, Y. H., Lee, C. Y., Lee, B., Torres-Ruesta, A., Tan, J. J., Chua, T. K., Fong, S. W., Lum, F. M., & Ng, L. F. (2019). *Viperin* controls chikungunya virus-specific pathogenic T cell IFN γ Th1 stimulation in mice. *Life Science Alliance*, 2(1), e201900298. <https://doi.org/10.26508/lsa.201900298>.
- Chan, J. F., Chik, K. K., Yuan, S., Yip, C. C., Zhu, Z., Tee, K. M., Tsang, J. O., Chan, C. C., Poon, V. K., Lu, G., Zhang, A. J., Lai, K. K., Chan, K. H., Kao, R. Y., & Yuen, K. Y. (2017). Novel antiviral activity and mechanism of bromocriptine as a zika virus ns2B-ns3 protease inhibitor. *Antiviral Research*, 141, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.02.002>.
- Cheang, Y. Z. N., Ting, H. R. D., Koh, H. Q. V., & Alonso, S. (2021). *In vitro* and *in vivo* efficacy of Metformin against dengue. *Antiviral Research*, 195, 105186. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105186>.
- Chen, H., Lao, Z., Xu, J., Li, Z., Long, H., Li, D., Lin, L., Liu, X., Yu, L., Liu, W., Li, G., & Wu, J. (2020). Antiviral activity of lycorine against zika virus *in vivo* and *in vitro*. *Virology*, 546, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.04.009>.
- Chong Teoh, T., J Al-Harbi, S., Abdulrahman, A. Y., & Rothan, H. A. (2021). Doxycycline Interferes with zika virus serine protease and inhibits virus replication in human skin

- fibroblasts. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(14), 4321. <https://doi.org/10.3390/molecules26144321>
- Cui, X., Zhou, R., Huang, C., Zhang, R., Wang, J., Zhang, Y., Ding, J., Li, X., Zhou, J., & Cen, S. (2020). Identification of theaflavin-3,3'-digallate as a novel zika virus protease Inhibitor. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 514313. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.514313>.
- Das, I., Basantray, I., Mamidi, P., Nayak, T. K., B M, P., Chattopadhyay, S., & Chattopadhyay, S. (2014). Heat shock protein 90 positively regulates Chikungunya virus replication by stabilizing viral non-structural protein nsP2 during infection. *PLoS One*, 9(6), e100531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100531>.
- Deeba, F., Malik, M. Z., Naqvi, I. H., Haider, M. S. H., Shafat, Z., Sinha, P., Ishrat, R., Ahmed, A., & Parveen, S. (2017). Potential entry inhibitors of the envelope protein (E2) of chikungunya virus: in silico structural modeling, docking and molecular dynamic studies. *Virusdisease*, 28(1), 39-49. <https://doi.org/10.1007/s13337-016-0356-2>
- Delogu, I., Pastorino, B., Baronti, C., Nougairède, A., Bonnet, E., & de Lamballerie, X. (2011). In vitro antiviral activity of arbidol against chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. *Antiviral Research*, 90(3), 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.03.182>.
- El Sahili, A., & Lescar, J. (2017). Dengue virus non-structural Protein 5. *Viruses*, 9(4), 91. <https://doi.org/10.3390/v9040091>.
- Español, E., & Kim, J. K. (2022). Effects of statin combinations on zika virus infection in Vero cells. *Pharmaceutics*, 15(1), 50. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010050>
- Farfán-Morales, C. N., Cordero-Rivera, C. D., Osuna-Ramos, J. F., Monroy-Muñoz, I. E., De Jesús-González, L. A., Muñoz-Medina, J. E., Hurtado-Monzón, A. M., Reyes-Ruiz, J. M., & Del Ángel, R. M. (2021). The antiviral effect of metformin on zika and dengue virus infection. *Scientific Reports*, 11(1), 8743. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87707-9>.
- Feibelman, K. M., Fuller, B. P., Li, L., LaBarbera, D. V., & Geiss, B. J. (2018). Identification of small molecule inhibitors of the chikungunya virus nsP1 RNA capping enzyme. *Antiviral Research*, 154, 124--31. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.013>.
- Feracci, M., Eydoux, C., Fattorini, V., Lo Bello, L., Gauffre, P., Selisko, B., Sutto-Ortiz, P., Shannon, A., Xia, H., Shi, P. Y., Noel, M., Debart, F., Vasseur, J. J., Good, S., Lin, K., Moussa, A., Sommadossi, J. P., Chazot, A., Alvarez, K., Guillemot, J. C., Canard, B. (2023). AT-752 targets multiple sites and activities on the dengue virus replication enzyme ns5. *Antiviral Research*, 212, 105574. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105574>.
- Freire, M. C. L. C., Basso, L. G. M., Mendes, L. F. S., Mesquita, N. C. M. R., Mottin, M., Fernandes, R. S., Policastro, L. R., Godoy, A. S., Santos, I. A., Ruiz, U. E. A., Caruso, I. P., Sousa, B.

- K. P., Jardim, A. C. G., Almeida, F. C. L., Gil, L. H. V. G., Andrade, C. H., & Oliva, G. (2022). Characterization of the RNA-dependent RNA polymerase from chikungunya virus and discovery of a novel ligand as a potential drug candidate. *Scientific Reports*, 12(1), 10601. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14790-x>
- Grossman, S. A., Phuphanich, S., Lesser, G., Rozental, J., Grochow, L. B., Fisher, J., Piantadosi, S., & New Approaches to Brain Tumor Therapy CNS Consortium (2001). Toxicity, efficacy, and pharmacology of suramin in adults with recurrent high-grade gliomas. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(13), 3260–3266. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.13.3260>.
- Kakumani, P. K., Ponia, S. S., S, R. K., Sood, V., Chinnappan, M., Banerjee, A. C., Medigeshi, G. R., Malhotra, P., Mukherjee, S. K., & Bhatnagar, R. K. (2013). Role of RNA interference (RNAi) in dengue virus replication and identification of ns4B as an RNAi suppressor. *Journal of Virology*, 87(16), 8870-8883. <https://doi.org/10.1128/JVI.02774-12>.
- Kamiyama, N., Soma, R., Hidano, S., Watanabe, K., Umekita, H., Fukuda, C., Noguchi, K., Gendo, Y., Ozaki, T., Sonoda, A., Sachi, N., Runtuwene, L. R., Miura, Y., Matsubara, E., Tajima, S., Takasaki, T., Eshita, Y., & Kobayashi, T. (2017). Ribavirin inhibits Zika virus (ZIKV) replication *in vitro* and suppresses viremia in ZIKV-infected STAT1-deficient mice. *Antiviral Research*, 146, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.08.007>.
- Law, Y. S., Utt, A., Tan, Y. B., Zheng, J., Wang, S., Chen, M. W., Griffin, P. R., Merits, A., & Luo, D. (2019). Structural insights into RNA recognition by the chikungunya virus nsP2 helicase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(19), 9558-9567. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900656116>
- Li, Q., & Kang, C. (2022). Dengue virus ns4B protein as a target for developing antivirals. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 959727. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.959727>
- Li, Z., Brecher, M., Deng, Y. Q., Zhang, J., Sakamuru, S., Liu, B., Huang, R., Koetzner, C. A., Allen, C. A., Jones, S. A., Chen, H., Zhang, N. N., Tian, M., Gao, F., Lin, Q., Banavali, N., Zhou, J., Boles, N., Xia, M., Kramer, L. D., Li, H. (2017). Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for zika virus by targeting ns2B-ns3 interaction. *Cell Research*, 27(8), 1046–1064. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.88>.
- Lim, H. J., Nguyen, T. T., Kim, N. M., Park, J. S., Jang, T. S., & Kim, D. (2017). Inhibitory effect of flavonoids against ns2B-ns3 protease of zika virus and their structure activity relationship. *Biotechnology Letters*, 39(3), 415-421. <https://doi.org/10.1007/s10529-016-2261-6>
- Lim, S. P., Sonntag, L. S., Noble, C., Nilar, S. H., Ng, R. H., Zou, G., Monaghan, P., Chung, K. Y., Dong, H., Liu, B., Bodenreider, C., Lee, G., Ding, M., Chan, W. L., Wang, G., Jian, Y. L.,

- Chao, A. T., Lescar, J., Yin, Z., Vedananda, T. R., Shi, P. Y. (2011). Small molecule inhibitors that selectively block dengue virus methyltransferase. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(8), 6233-6240. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.179184>
- Lin, W. W., Huang, Y. J., Wang, Y. T., Lin, Y. S., Mazibuko, N., Chen, C. S., Cheng, T. L., Chang, C. S., Leu, Y. L., Chen, C. Y., & Chuang, C. H. (2023). Development of NS2B-NS3 protease inhibitor that impairs zika virus replication. *Virus Research*, 329, 199092. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199092>.
- Low, J. G., Sung, C., Wijaya, L., Wei, Y., Rathore, A. P. S., Watanabe, S., Tan, B. H., Toh, L., Chua, L. T., Hou, Y., Chow, A., Howe, S., Chan, W. K., Tan, K. H., Chung, J. S., Cherng, B. P., Lye, D. C., Tambayah, P. A., Ng, L. C., Connolly, J., Vasudevan, S. G. (2014). Efficacy and safety of celgosivir in patients with dengue fever (CELADEN): a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(8), 706-715. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70730-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70730-3).
- Mottin, M., Borba, J. V. V. B., Braga, R. C., Torres, P. H. M., Martini, M. C., Proenca-Modena, J. L., Judice, C. C., Costa, F. T. M., Ekins, S., Perryman, A. L., & Horta Andrade, C. (2018). The A-Z of zika drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23(11), 1833-1847. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.06.014>.
- Nan, Y., & Zhang, Y. J. (2018). Antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers as novel antiviral compounds. *Frontiers in Microbiology*, 9, 750. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00750>.
- Nguyen, P. T., Yu, H., & Keller, P. A. (2015). Identification of chikungunya virus nsP2 protease inhibitors using structure-base approaches. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 57, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2015.01.001>.
- Obi, J. O., Gutiérrez-Barbosa, H., Chua, J. V., & Deredge, D. J. (2021). Current trends and limitations in dengue antiviral research. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 6(4), 180. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040180>.
- Oliveira, A. S. de, Silva, M. L. da., Oliveira, A. F. C. S., Silva, C. C. da, Teixeira, R. R., & De Paula, S. O.. (2014). NS3 and NS5 proteins: important targets for anti-dengue drug design. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 25(10), 1759-1769. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140057>.
- Palanichamy Kala, M., St John, A. L., & Rathore, A. P. S. (2023). Dengue: Update on clinically relevant therapeutic strategies and vaccines. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 15(2), 27-52. <https://doi.org/10.1007/s40506-023-00263-w>
- Pires de Mello, C. P., Drusano, G. L., Rodriguez, J. L., Kaushik, A., & Brown, A. N. (2018). Antiviral effects of clinically-relevant interferon- α and ribavirin regimens against dengue

- virus in the hollow fiber infection model (HFIM). *Viruses*, 10(6), 317. <https://doi.org/10.3390/v10060317>.
- Pitcher, T. J., Sarathy, V. V., Matsui, K., Gromowski, G. D., Huang, C. Y., & Barrett, A. D. T. (2015). Functional analysis of dengue virus (DENV) type 2 envelope protein domain 3 type-specific and DENV complex-reactive critical epitope residues. *The Journal of General Virology*, 96(Pt 2), 288–293. <https://doi.org/10.1099/vir.0.070813-0>.
- Rathore, A. P., Paradkar, P. N., Watanabe, S., Tan, K. H., Sung, C., Connolly, J. E., Low, J., Ooi, E. E., & Vasudevan, S. G. (2011). Celgosivir treatment misfolds dengue virus NS1 protein, induces cellular pro-survival genes and protects against lethal challenge mouse model. *Antiviral Research*, 92(3), 453–460. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.002>.
- Rathore, A. P., Haystead, T., Das, P. K., Merits, A., Ng, M. L., & Vasudevan, S. G. (2014). Chikungunya virus nsP3 & nsP4 interacts with HSP-90 to promote virus replication: HSP-90 inhibitors reduce CHIKV infection and inflammation in vivo. *Antiviral research*, 103, 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.12.010>
- Roques, P., Thiberville, S. D., Dupuis-Maguiraga, L., Lum, F. M., Labadie, K., Martinon, F., Gras, G., Lebon, P., Ng, L. F. P., de Lamballerie, X., & Le Grand, R. (2018). Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*, 10(5), 268. <https://doi.org/10.3390/v10050268>.
- Sabino, C., Basic, M., Bender, D., Elgner, F., Himmelsbach, K., & Hildt, E. (2019). Bafilomycin A1 and U18666A Efficiently impair zikv infection. *Viruses*, 11(6), 524. <https://doi.org/10.3390/v11060524>.
- Sanchez Clemente, N., Brickley, E. B., Furquim de Almeida, M., Witkin, S. S., Duarte Passos, S., & Jundiai Zika Cohort Group, T. (2020). Can zika virus infection in high risk pregnant women be differentiated on the basis of symptoms? *Viruses*, 12(11), 1263. <https://doi.org/10.3390/v12111263>
- Sinha, S., Singh, K., Ravi Kumar, Y. S., Roy, R., Phadnis, S., Meena, V., Bhattacharyya, S., & Verma, B. (2024). Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. *Journal of Biomedical Science*, 31(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01030-9>.
- Souza, B. G., Choudhary, S., Vilela, G. G., Passos, G. F. S., Costa, C. A. C. B., Freitas, J. D., Coelho, G. L., Brandão, J. A., Anderson, L., Bassi, Ê. J., Araújo-Júnior, J. X., Tomar, S., & Silva-Júnior, E. F. D. (2023). Design, synthesis, antiviral evaluation, and In silico studies of acrylamides targeting nsP2 from Chikungunya virus. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 258, 115572. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115572>.

- Stephen, P., Baz, M., Boivin, G., & Lin, S. X. (2016). Structural Insight into NS5 of zika virus leading to the discovery of MTase inhibitors. *Journal of the American Chemical Society*, 138(50), 16212–16215. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b10399>
- Tan, C. W., Sam, I. C., Chong, W. L., Lee, V. S., & Chan, Y. F. (2017). Polysulfonate suramin inhibits zika virus infection. *Antiviral Research*, 143, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.04.017>.
- Telehany, S. M., Humby, M. S., McGee, T. D., Jr, Riley, S. P., Jacobs, A., & Rizzo, R. C. (2020). Identification of zika virus inhibitors using homology modeling and similarity-based screening to target glycoprotein E. *Biochemistry*, 59(39), 3709-3724. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00458>
- Teng, T. S., Foo, S. S., Simamarta, D., Lum, F. M., Teo, T. H., Lulla, A., Yeo, N. K., Koh, E. G., Chow, A., Leo, Y. S., Merits, A., Chin, K. C., & Ng, L. F. (2012). Viperin restricts chikungunya virus replication and pathology. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(12), 4447-4460. <https://doi.org/10.1172/JCI63120>
- Thames, J. E., Waters, C. D., 3rd, Valle, C., Bassetto, M., Aouadi, W., Martin, B., Selisko, B., Falat, A., Coutard, B., Brancale, A., Canard, B., Decroly, E., & Seley-Radtke, K. L. (2020). Synthesis and biological evaluation of novel flexible nucleoside analogues that inhibit flavivirus replication in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(22), 115713. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115713>.
- Tomlinson, S. M., & Watowich, S. J. (2011). Anthracene-based inhibitors of dengue virus NS2B-NS3 protease. *Antiviral Research*, 89(2), 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.12.006>.
- Tong, X., Smith, J., Bukreyeva, N., Koma, T., Manning, J. T., Kalkeri, R., Kwong, A. D., & Paessler, S. (2018). Merimepodib, an IMPDH inhibitor, suppresses replication of zika virus and other emerging viral pathogens. *Antiviral Research*, 149, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.004>.
- Varghese, F. S., Kaukinen, P., Gläsker, S., Bepalov, M., Hanski, L., Wennerberg, K., Kümmerer, B. M., & Ahola, T. (2016). Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*, 126, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.012>.
- Varghese, F. S., Thaa, B., Amrun, S. N., Simarmata, D., Rausalu, K., Nyman, T. A., Merits, A., McInerney, G. M., Ng, L. F. P., & Ahola, T. (2016b). The antiviral alkaloid berberine reduces chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. *Journal of Virology*, 90(21), 9743-9757. <https://doi.org/10.1128/JVI.01382-16>.

- Wada, Y., Orba, Y., Sasaki, M., Kobayashi, S., Carr, M. J., Nobori, H., Sato, A., Hall, W. W., & Sawa, H. (2017). Discovery of a novel antiviral agent targeting the nonstructural protein 4 (nsP4) of chikungunya virus. *Virology*, 505, 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.02.014>
- Wang, L., Liang, R., Gao, Y., Li, Y., Deng, X., Xiang, R., Zhang, Y., Ying, T., Jiang, S., & Yu, F. (2019). Development of Small-Molecule Inhibitors Against Zika Virus Infection. *Frontiers in microbiology*, 10, 2725. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02725>.
- Wang, Q. Y., Dong, H., Zou, B., Karuna, R., Wan, K. F., Zou, J., Susila, A., Yip, A., Shan, C., Yeo, K. L., Xu, H., Ding, M., Chan, W. L., Gu, F., Seah, P. G., Liu, W., Lakshminarayana, S. B., Kang, C., Lescar, J., Blasco, F., ... Shi, P. Y. (2015). Discovery of Dengue Virus ns4B Inhibitors. *Journal of virology*, 89(16), 8233–8244. <https://doi.org/10.1128/JVI.00855-15>.
- Xie, X., Wang, Q. Y., Xu, H. Y., Qing, M., Kramer, L., Yuan, Z., & Shi, P. Y. (2011). Inhibition of dengue virus by targeting viral ns4B protein. *Journal of Virology*, 85(21), 11183–11195. <https://doi.org/10.1128/JVI.05468-11>
- Xu, H. T., Hassounah, S. A., Colby-Germinario, S. P., Oliveira, M., Fogarty, C., Quan, Y., Han, Y., Golubkov, O., Ibanescu, I., Brenner, B., Stranix, B. R., & Wainberg, M. A. (2017). Purification of zika virus RNA-dependent RNA polymerase and its use to identify small-molecule zika inhibitors. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(3), 727–734. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw514>.
- Xu, T. L., Han, Y., Liu, W., Pang, X. Y., Zheng, B., Zhang, Y., & Zhou, X. N. (2018). Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*. *PLoS neglected Tropical Diseases*, 12(11), e0006934. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006934>.
- Yang, C. C., Hu, H. S., Wu, R. H., Wu, S. H., Lee, S. J., Jiaang, W. T., Chern, J. H., Huang, Z. S., Wu, H. N., Chang, C. M., & Yueh, A. (2014). A novel dengue virus inhibitor, BP13944, discovered by high-throughput screening with dengue virus replicon cells selects for resistance in the viral ns2B/ns3 protease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), 110–119. <https://doi.org/10.1128/AAC.01281-13>.
- Yuan, S., Chan, J. F., den-Haan, H., Chik, K. K., Zhang, A. J., Chan, C. C., Poon, V. K., Yip, C. C., Mak, W. W., Zhu, Z., Zou, Z., Tee, K. M., Cai, J. P., Chan, K. H., de la Peña, J., Pérez-Sánchez, H., Cerón-Carrasco, J. P., & Yuen, K. Y. (2017). Structure-based discovery of clinically approved drugs as Zika virus ns2B–ns3 protease inhibitors that potently inhibit Zika virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral research*, 145, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.07.007>.

Zhou, Z., Khaliq, M., Suk, J. E., Patkar, C., Li, L., Kuhn, R. J., & Post, C. B. (2008). Antiviral compounds discovered by virtual screening of small-molecule libraries against dengue virus E protein. *ACS Chemical Biology*, 3(12), 765-775. <https://doi.org/10.1021/cb800176t>.

Capítulo 4

Prevención y control de las arbovirosis



La prevención y el control de las arbovirosis representan un desafío crucial en la salud pública global. Los casos de dengue, zika y chinkungunya en México han ejercido una carga significativa, especialmente en regiones tropicales y subtropicales, donde los vectores prosperan. En este capítulo, exploraremos la importancia de la prevención y el control de las arbovirosis, destacando las estrategias clave para reducir la transmisión de estas enfermedades, los desafíos asociados y las innovaciones en investigación y desarrollo que están transformando la forma en que abordamos esta amenaza para la salud pública.

La prevención y el control de las arbovirosis son aspectos cruciales para proteger la salud pública y reducir el impacto de estas enfermedades transmitidas por artrópodos. En primer lugar, la prevención se destaca como la estrategia más efectiva y económica para abordar estas enfermedades, ya que no existe un tratamiento específico disponible. Medidas básicas como la eliminación de criaderos de mosquitos, el uso de repelentes y el fomento de prácticas de saneamiento ambiental son fundamentales para reducir la carga de enfermedades en las comunidades y aliviar la presión sobre los sistemas de salud.

El control de las arbovirosis es esencial para contener brotes y prevenir la propagación de estas enfermedades. Esto implica una variedad de enfoques, desde la vigilancia y el monitoreo de la población de mosquitos hasta la implementación de programas de control vectorial. Sin embargo, el control de los vectores de las arbovirosis es un desafío continuo que requiere un enfoque

integrado y multidisciplinario para ser abordado de manera efectiva (Santos *et al.*, 2022)

La educación pública y la concienciación son otro aspecto crucial en la prevención y el control de las arbovirosis. Informar a la comunidad sobre los riesgos asociados con las picaduras de mosquitos y las medidas preventivas que pueden tomar es esencial para cambiar comportamientos y fomentar la participación activa en los esfuerzos de prevención. Las campañas de sensibilización, la distribución de materiales educativos y la participación de líderes comunitarios son herramientas clave en este proceso (Paixão *et al.*, 2019).

Además, la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas para la prevención y el control de las arbovirosis son fundamentales. Esto puede incluir la búsqueda de vacunas efectivas, la mejora de los métodos de diagnóstico y la identificación de nuevos insecticidas y tratamientos antivirales. La inversión en investigación y desarrollo en este campo es esencial para garantizar una respuesta efectiva a futuros brotes y mantenerse un paso adelante en la evolución de estas enfermedades. Por lo tanto, la prevención y el control de las arbovirosis son aspectos vitales para proteger la salud de la población y reducir la propagación de estos virus. Se requiere la colaboración de diferentes sectores, incluyendo el sector de la salud, el gobierno, los investigadores, los especialistas en control de vectores y la comunidad en general. Solo a través de esfuerzos conjuntos y una amplia difusión de información y medidas preventivas, se podrá combatir eficazmente las arbovirosis y reducir su impacto en la sociedad.

Eliminación de criaderos de mosquitos como estrategias para el control arbovirosis

Los métodos tradicionales de control de vectores se ven desafiados por la resistencia a los insecticidas y las complejidades logísticas para reducir las poblaciones de *Ae. aegypti* y *Ae. Albopictus*. Se han identificado factores como el conocimiento, la accesibilidad a los medios de información y el apoyo de la familia y los proveedores de atención médica como significativos en la eliminación exitosa de los criaderos de mosquitos (Soria *et al.*, 2024). La investigación indica que ciertos tipos de contenedores, como los contenedores de plástico y los canales de drenaje, son los sitios de reproducción preferidos por los

mosquitos *Aedes*, destacando la importancia de enfocar los esfuerzos de control en estos hábitats. Existen diversas acciones que se pueden implementar con el objetivo de controlar y prevenir la reproducción de los mosquitos. Por ejemplo, vaciar cualquier recipiente donde se acumule agua, asegurarse de tapar herméticamente los tanques de agua, realizar una limpieza exhaustiva de canaletas y desagües, y eliminar de manera adecuada neumáticos viejos u otros objetos que pudieran acumular agua de lluvia. Es importante tener en cuenta que estas acciones no deben ser realizadas ocasionalmente, sino de forma regular y sistemática para evitar la proliferación de mosquitos y reducir significativamente la transmisión de estas enfermedades. La constancia en la aplicación de estas medidas resultará en un ambiente más seguro y saludable para todos.

Las estrategias tradicionales enfocadas únicamente en insecticidas y comportamientos individuales han demostrado ser insuficientes, destacando la necesidad de intervenciones educativas que incorporen factores sociales, económicos y políticos. Un estudio realizado en Grecia ha indicado que la educación de los residentes sobre los hábitats de reproducción de mosquitos y la importancia de la reducción de fuentes puede ser efectiva, aunque la presencia de personal científico para inspeccionar propiedades mejora significativamente la participación de la comunidad y los esfuerzos de reducción de la fuente (Stefopoulou *et al.*, 2018). En México, se han implementado estrategias como la campaña "Patio limpio", en la que se emplea el concepto de participación comunitaria para concienciar sobre las consecuencias del dengue. El programa consiste en capacitar a la población local para identificar, eliminar, monitorear y evaluar sistemáticamente los sitios de reproducción de vectores en los hogares bajo su supervisión (González Fernández *et al.*, 2010). Sin embargo, mantener estos esfuerzos resulta un desafío y subraya la importancia fomentar la participación continua de la comunidad en el mantenimiento de entornos libres de estas enfermedades.

La educación y la participación comunitaria han sido identificadas como cruciales para la reducción efectiva de las fuentes de reproducción de mosquitos, especialmente en las zonas urbanas. Se sugiere que mejorar la participación de la comunidad en el control de sitios de reproducción de mosquitos requiere una cobertura mediática continua, la promoción de actividades

gubernamentales y la participación de figuras clave de la comunidad. Además, se ha demostrado que la capacitación y la educación de los trabajadores o cuadros comunitarios de salud mejoran significativamente los conocimientos y las prácticas relacionadas con la erradicación de los criaderos de mosquitos (Soria *et al.*, 2024). Las intervenciones ambientales, incluyendo cubiertas de contenedores, manejo de residuos y eliminación de sitios de reproducción, han demostrado cierta efectividad en la reducción de las densidades larvianas. En conjunto, estos hallazgos subrayan el enfoque multifacético necesario para combatir el dengue, el zika y la chikungunya a través de la eliminación de los criaderos de mosquitos, que involucra educación comunitaria, tecnologías innovadoras y estrategias de manejo ambiental.

Prevención de las picaduras del vector

Los mosquiteros son una herramienta fundamental en la prevención de enfermedades transmitidas por mosquitos. Su eficacia radica en su capacidad para crear una barrera física entre las personas y los mosquitos vectores de estas enfermedades. Los mosquiteros, al cubrir ventanas, puertas y camas, ofrecen una protección efectiva durante estas horas de mayor actividad.

Además de su efectividad en la prevención de enfermedades, los mosquiteros también son una opción de control de vectores respetuosa con el medio ambiente y de bajo costo. A diferencia de los insecticidas químicos, que pueden tener efectos negativos en la salud humana y en el medio ambiente, los mosquiteros no representan ningún riesgo para la salud y no tienen efectos secundarios adversos. Adicionalmente, requieren poco mantenimiento y pueden durar varios años si se cuidan adecuadamente, incluso forman parte de las medidas de protección propuestas por la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector (SSA, 2014).

Es importante tener en cuenta que la efectividad de los mosquiteros puede variar según el contexto y las condiciones locales. Factores como la calidad de los materiales, la instalación adecuada y el uso consistente pueden influir en la capacidad de los mosquiteros para prevenir las picaduras de mosquitos y reducir la transmisión de enfermedades. El uso de mosquiteros no solo es aplicable para evitar el contacto humano-vector, sino que puede ser utilizado

para evitar que el insecto acceda a los sitios propicios para su reproducción, por ejemplo, se ha demostrado que cubrir contenedores de agua con redes reduce efectivamente los índices de reproducción de mosquitos (Febriana *et al.*, 2022)., con ello existe una potencial reducción en el riesgo de transmisión de las arbovirosis.

En la lucha contra las enfermedades transmitidas por vectores, el uso de repelentes se ha propuesto como una estrategia complementaria en la prevención de la propagación de estos virus. Uno de los principales beneficios del uso de repelentes es su capacidad para proteger a las personas contra las picaduras de mosquitos, los principales vectores arbovirus. Al aplicar repelentes de manera regular y adecuada en la piel expuesta, las personas pueden reducir en gran medida el riesgo de contraer enfermedades causadas por las picaduras del mosquito transmisor y que pueden tener consecuencias graves para la salud (Priya *et al.*, 2023).

Es importante destacar que los repelentes son una herramienta segura y efectiva cuando se utilizan correctamente. La mayoría de los repelentes disponibles en el mercado contienen ingredientes activos como DEET (N, N-dietil-metato-luamida), picaridina, IR3535 (ethyl butylacetylaminopropionate) y aceites naturales, que han demostrado ser eficaces para repeler mosquitos y otros insectos. Estos ingredientes han sido evaluados y aprobados por las autoridades sanitarias para su uso en humanos, y se consideran seguros cuando se aplican siguiendo las instrucciones del fabricante (Feuser *et al.*, 2020; Luker *et al.*, 2023).

Esta medida puede desempeñar un papel importante en la prevención de la transmisión de arbovirosis en comunidades enteras al reducir la cantidad de personas expuestas a las picaduras de mosquitos contribuyendo a disminuir la circulación del virus en la población y prevenir brotes de enfermedades. Es importante destacar que el uso de repelentes debe formar parte de una estrategia integral de prevención que incluya otras medidas, como la eliminación de criaderos de mosquitos, el uso de mosquiteros y la promoción de prácticas de saneamiento ambiental. Además, es fundamental promover la educación y la concienciación sobre la importancia del uso adecuado de repelentes y otras medidas preventivas entre la población afectada.

DEET desempeña un papel multifacético como repelente contra los mosquitos *Aedes*, demostrando efectividad a través de diversos modos de acción. Su función principal es disuadir la atracción de mosquitos hacia los humanos al actuar sobre los sistemas olfativo y gustativo de los insectos, convirtiéndolo en el repelente de insectos más utilizado y eficaz hasta la fecha. Los estudios han demostrado que la eficacia del DEET puede variar, con concentraciones más altas que proporcionan tiempos de protección más largos; por ejemplo, una formulación de 80 % de DEET puede ofrecer hasta 8 horas de protección. Sin embargo, su efectividad no es uniforme en todas las poblaciones de mosquitos, ya que las poblaciones de campo bajo alta presión de insecticidas han mostrado una mayor sensibilidad al DEET, lo que sugiere una posible interacción entre la exposición a insecticidas y la sensibilidad al DEET (Feuser *et al.*, 2020).

La investigación sobre el mecanismo del DEET revela que interrumpe el funcionamiento normal de los sistemas olfativo y gustativo del mosquito, afectando proteínas relacionadas con las sinapsis y la producción de ATP, que son cruciales para la percepción sensorial del mosquito. Además, se ha encontrado que el DEET actúa como repelente de contacto, mediado por los segmentos tarsianos de las patas del mosquito, lo que indica una vía sensorial adicional independiente del gusto. A pesar de su uso generalizado y efectividad, se ha observado resistencia al DEET en algunas poblaciones de mosquitos, con disminución de la capacidad de respuesta conductual y sensibilidad antenal al DEET. Esta resistencia subraya la importancia de la investigación y el desarrollo continuos de nuevos repelentes o formulaciones repelentes para asegurar la eficacia continua en los esfuerzos de control de mosquitos. Adicionalmente, los repelentes de base natural están siendo explorados como posibles alternativas al DEET, dadas las preocupaciones sobre la toxicidad e irritación del DEET en los humanos (Rodríguez *et al.*, 2015; Feuser *et al.*, 2020).

Existen otros componentes activos en los repelentes, como el IR3535 (butilacetilaminopropionato de etilo), que también ofrecen buena protección contra los mosquitos y otros insectos. El IR3535 ha sido reconocido por su papel como un repelente del aire eficaz contra una variedad de insectos vectores de enfermedades. Su efectividad se atribuye a su capacidad para incorporarse a diferentes materiales y formulaciones, proporcionando una protección duradera. Por ejemplo, las fibras compuestas de ácido poliláctico e IR3535 han

mostrado potencial como parte de un sistema de suministro de repelente, lo que sugiere una evaporación lenta del repelente a temperatura corporal, lo que podría ser beneficioso para crear barreras protectoras en los espacios aéreos. Del mismo modo, se han utilizado en mezclas que liberan IR3535 al medio ambiente a una velocidad extremadamente baja, lo que indica su potencial de protección a largo plazo. Lo que ha permitido generar formulaciones de liberación controlada de IR3535 con una eficacia alta y de larga duración contra mosquitos. También se ha explorado un enfoque novedoso que implica la unión de IR3535 a las fibras del tejido de mosquitero, lo que subraya su potencial para crear protección. Adicionalmente, el IR3535 ha sido probado en diversas formas, incluyendo aerosoles, apoyando aún más su papel en aplicaciones repelentes al aire (Naucke, *et al.*, 2007; Feuser *et al.*, 2020).

La versatilidad del IR3535, combinada con su baja toxicidad y alta tolerancia cutánea, lo convierte en un agente prometedor para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos y formulaciones con fines repelentes al aire, ofreciendo protección contra una amplia variedad de enfermedades virales transmitidas por vectores. Con respecto a su seguridad, IR3535, ha sido ampliamente estudiado, mostrando efectos citotóxicos mínimos, lo que indica su potencial para tiempos de protección prolongados a concentraciones activas más bajas sin plantear riesgos significativos para la seguridad del consumidor. Su aplicación en diversas formulaciones, incluyendo nanopartículas poliméricas y fibras electrohiladas, ha sido explorada para mejorar su entrega y eficacia a la vez que se garantiza la seguridad (Feuser *et al.*, 2020; Abrantes *et al.*, 2022).

Adicionalmente, se ha descrito que presenta propiedades antimicrobianas extendiendo su potencial utilidad más allá de simplemente repeler insectos, ofreciendo un papel protector más amplio (Iyigundogdu *et al.*, 2019). El desarrollo de estrategias innovadoras de control de vectores basadas en insecticidas que utilizan las propiedades inexploradas del IR3535 subraya aún más su seguridad y eficacia, particularmente cuando se utiliza en sinergia con otros compuestos para mejorar la eficacia y minimizar las concentraciones. En ese sentido, se han explorado formulaciones en combinaciones con productos herbales con el objetivo de reducir las preocupaciones de bioacumulación y toxicidad asociadas a los repelentes sintéticos. La capacidad para actuar sinérgicamente con otros insecticidas, potencia su efectividad, proporcionando

una estrategia robusta para el manejo integrado de vectores y el control de poblaciones de insectos que plantean riesgos para la salud humana.

Adicionalmente, hay que tener presente la posibilidad de experimentar una reacción alérgica o cualquier efecto adverso después de aplicar un repelente, en tales situaciones es importante suspender su uso de inmediato y buscar atención médica.

La picaridina [1-(1-metilpropoxycarbonilo)-2-(2-hidroxietil)piperidina], también conocida como icaridina, ha sido identificada como un repelente de artrópodos de amplio espectro, eficaz contra los mosquitos *Aedes*, ofreciendo una alternativa prometedora al DEET debido a su eficacia comparable, pero con menor potencial de irritación de la piel. Se ha revisado la eficacia de la picaridina en repeler *Ae. aegypti*, revelando que las formulaciones que contienen 20 % de picaridina proporcionan un tiempo de protección sustancial contra las picaduras de mosquitos (Van Roey *et al.*, 2014; Feuser *et al.*, 2020). Esto es particularmente relevante en áreas donde los mosquitos pican al aire libre, independientemente del horario. Los enfoques innovadores para mejorar la efectividad y el cumplimiento por parte del usuario de los repelentes basados en picaridina incluyen técnicas de microencapsulación, que han demostrado prolongar el tiempo de protección de la picaridina contra los mosquitos al controlar la tasa de liberación del ingrediente activo. Esta tecnología no sólo mejora la duración de la protección, sino que también reduce potencialmente la frecuencia de aplicación necesaria, lo que aumenta el cumplimiento de normas por parte del usuario (Ryan, *et al.*, 2020). El mecanismo de acción de la picaridina implica su interacción con proteínas receptoras odorantes, y se ha demostrado que modifica la activación de las corrientes de Na⁺ reguladas por voltaje en las células tumorales hipofisarias, lo que sugiere un modo de acción complejo que se extiende más allá de simplemente repeler mosquitos a través de mecanismos olfativos (Shiau *et al.*, 2022).

Además, el perfil de seguridad de la picaridina, caracterizado por una baja penetración cutánea, rápida excreción y alta compatibilidad con la piel, respalda su uso en productos destinados tanto en adultos como en niños, asegurando una eficacia de amplio espectro contra una variedad de artrópodos hematófagos, representando así una opción altamente efectiva, segura y fácil de usar para repeler los mosquitos *Aedes*, con avances en la tecnología de

formulación que mejoran aún más su eficacia protectora y el cumplimiento del usuario (Van Roey *et al.*, 2014; Feuser *et al.*, 2020).

Monitoreo de vectores

El monitoreo de poblaciones de mosquitos es una herramienta fundamental en la lucha contra las enfermedades transmitidas por estos vectores. Este proceso implica la recopilación sistemática de datos sobre la densidad y la distribución de mosquitos en áreas afectadas, lo que proporciona información crucial para la planificación y ejecución de estrategias de control efectivas (Roiz *et al.*, 2018; Garjito *et al.*, 2021).

Uno de los métodos más comunes de monitoreo de poblaciones de mosquitos es el uso de trampas específicas diseñadas para atraer y capturar mosquitos adultos. Estas trampas pueden utilizar diferentes atrayentes, como CO₂, luz ultravioleta o atrayentes químicos específicos para mosquitos, para aumentar su eficacia (Lima *et al.*, 2014). Una vez capturados, los mosquitos se pueden identificar y contar para determinar la abundancia de especies específicas y evaluar los cambios en las poblaciones a lo largo del tiempo.

El monitoreo de poblaciones de mosquitos proporciona información valiosa sobre la dinámica de las poblaciones de mosquitos, incluida su abundancia estacional, distribución geográfica y variabilidad genética. Esto permite a los expertos en salud pública identificar los factores que contribuyen al aumento de las poblaciones de mosquitos y tomar medidas preventivas antes de que ocurran brotes de enfermedades (Garjito *et al.*, 2021). Además de las trampas para mosquitos adultos, también se pueden utilizar métodos de muestreo larvario para monitorear la presencia y la densidad de larvas de mosquitos en criaderos de agua estancada. Este enfoque permite identificar y eliminar los criaderos de mosquitos antes de que las larvas se conviertan en adultos y aumenten la transmisión de enfermedades (Wang *et al.*, 2020).

El monitoreo de poblaciones de mosquitos también puede incluir el análisis de parámetros biológicos y ambientales que afectan la viabilidad y la reproducción de los mosquitos, como la temperatura, la humedad y la disponibilidad de hábitats de cría. Esta información puede ayudar a predecir los brotes de enfermedades y orientar las intervenciones de control de vectores de manera más efectiva (Reinhold *et al.*, 2018).

Esta actividad desempeña un papel crucial en el control del dengue, zika y chikungunya al permitir la detección temprana y las intervenciones específicas para reducir las poblaciones de mosquitos e interrumpir el ciclo de transmisión del virus del dengue. Además, se han desarrollado ensayos rápidos, sensibles y específicos para detectar virus del dengue en poblaciones de mosquitos, ofreciendo un enfoque práctico para la vigilancia de virus en entornos de bajos recursos, mejorando así las estrategias de mitigación de enfermedades.

Uso de larvicidas e insecticidas

Los larvicidas juegan un papel crucial en el control del *Ae. aegypti*, el vector primario de los virus. Entre los compuestos evaluados, el piriproxifeno y λ -cihalotrina han mostrado alta toxicidad contra larvas de *Ae. aegypti*, con piriproxifeno previniendo la emergencia adulta, lo que indica un potente mecanismo de acción al interrumpir el ciclo de vida del mosquito (Williams *et al.*, 2019; Hustedt *et al.*, 2020). El piriproxifeno, específicamente, ha sido destacado debido a su desempeño satisfactorio y bajo riesgo para los seres humanos, enfatizando la importancia de integrar controles mecánicos, biológicos y químicos para el manejo efectivo de epidemias. No obstante, se ha reportado resistencia a larvicidas de uso común, como compuestos organofosforados y piretroides, lo que subraya la necesidad de estrategias alternativas (Wang *et al.*, 2013, Marina *et al.*, 2020). Los productos naturales han surgido como candidatos prometedores debido a sus actividades larvicidas e insecticidas (Silvério *et al.*, 2020). A pesar de este potencial, el desafío de la resistencia sigue siendo una preocupación importante.

La fumigación es un método reconocido para controlar la propagación de enfermedades transmitidas por mosquitos. La efectividad de la fumigación en la reducción de la población de estos mosquitos puede impactar significativamente las tasas de transmisión. (Oki *et al.*, 2011). Los aspectos técnicos de la fumigación, incluidas las sustancias químicas y sus métodos de aplicación, son cruciales para garantizar la seguridad y la eficacia. Las innovaciones en la tecnología de fumigación, ofrecen posibilidades de reducir los costos y el impacto ambiental (Mary Queen *et al.*, 2014). Del mismo modo, el desarrollo de sistemas de control para dispositivos de fumigación indica avances en el logro de métodos de fumigación más eficientes y fáciles de usar. La participación de la

comunidad y la educación desempeñan un papel vital en el éxito de las campañas de fumigación.

La eficacia de la fumigación como método de control de vectores ha sido objeto de debate y estudio en la comunidad científica. Si bien la aplicación de insecticidas puede reducir temporalmente la población de mosquitos adultos y, por lo tanto, la transmisión de enfermedades, su efectividad a largo plazo puede ser limitada debido a diversos factores, como la resistencia de los mosquitos a los insecticidas y la reinfestación de áreas tratadas (Correa-Morales, 2019). Una de las principales ventajas de la fumigación es su capacidad para reducir rápidamente la población de mosquitos adultos en áreas afectadas por brotes de enfermedades transmitidas por vectores. La fumigación puede ser una herramienta útil en situaciones de emergencia, como brotes repentinos o epidemias, donde se requiere una respuesta rápida y efectiva (Barmak, *et al.*, 2014). Sin embargo, la fumigación también presenta varias desventajas y limitaciones adicionales debidas a la resistencia de los mosquitos a los insecticidas, como la contaminación del aire y el agua, la toxicidad para la vida silvestre y la exposición humana a productos químicos peligrosos. También puede ser costoso implementar programas de fumigación a gran escala y requerir recursos significativos en términos de personal, equipo y logística, aunque siempre será importante analizar los costos beneficios (Mendoza-Cano *et al.*, 2017).

Los insecticidas utilizados en la fumigación son diseñados para matar mosquitos adultos y, en algunos casos, también tienen efectos en las larvas. Estos productos químicos pueden ser de diferentes tipos, incluidos piretroides, organofosforados y neonicotinoides, y se aplican en forma de aerosol aéreo o terrestre, dependiendo de la ubicación y la extensión del área a tratar. La eficacia de los insecticidas en el control de vectores depende de varios factores, como el tipo de insecticida, la resistencia de los mosquitos, la cobertura del tratamiento y la aplicación adecuada (Asgarian *et al.*, 2023). Los insecticidas pueden ser utilizados en diversas formas, incluidos aerosoles, nebulizadores y larvicidas.

Entre los tipos de insecticidas utilizados se encuentran los organofosforados como el malatión y los piretroides, que incluyen permetrina, deltametrina y alfa-cipermetrina. Adicionalmente, los reguladores del crecimiento de insectos como el piriproxifeno, y sinergistas como el butóxido de piperonilo,

también se emplean para mejorar la eficacia de los piretroides al inhibir las enzimas desintoxicantes en mosquitos. Los estudios han demostrado niveles variables de susceptibilidad entre las poblaciones de *Aedes* a estos insecticidas (López-Solis *et al.*, 2020; Ordoñez-González *et al.*, 2020; Cáceres *et al.*, 2023).

Los organofosforados, incluyendo temefos y clorpirifos, funcionan inhibiendo la acetilcolinesterasa, una enzima esencial para la función nerviosa en los mosquitos, lo que lleva a la muerte del mosquito. Temefos, un organofosforado ampliamente aceptado para controlar *Ae. aegypti*, ha mostrado diversos grados de eficacia, con su efectividad disminuyendo a lo largo de generaciones debido al desarrollo de resistencias. Esta resistencia se atribuye al aumento de la actividad de las enzimas desintoxicantes metabólicas, como las esterasas, las glutionas-s-transferasas, y el citocromo P450, que desintoxica los insecticidas, reduciendo así su eficacia. La resistencia a los organofosforados ha sido un desafío importante. El uso intenso y prolongado de los insecticidas ha seleccionado poblaciones resistentes de *Ae. aegypti*, lo que complica los esfuerzos de control vectorial (López-Solis *et al.*, 2020, Davila-Barboza *et al.*, 2024).

Los piretroides interrumpen la función de los canales de sodio dependientes de voltaje, que son cruciales para la transmisión neuronal. Esta disrupción conduce a la parálisis y muerte del mosquito. No obstante, ha surgido resistencia a los piretroides, en gran parte debido a mutaciones en el gen del canal de sodio. Estas mutaciones confieren niveles variables de resistencia a diferentes piretroides, y son prevalentes en diversas frecuencias entre poblaciones, afectando la susceptibilidad. Adicionalmente, se ha encontrado que los piretroides activan neuronas receptoras olfativas específicas en *Ae. aegypti*, contribuyendo a su repelencia espacial, un mecanismo que aleja a los mosquitos antes del contacto. Esta repelencia se ve potenciada por la coactivación de receptores olfativos y canales de sodio, lo que sugiere un mecanismo de doble objetivo tanto para matar como repeler mosquitos. Los mecanismos de resistencia más allá de las mutaciones *kdr* incluyen la desintoxicación metabólica por enzimas como las monooxigenasas del citocromo P450 (CYP), que pueden metabolizar los piretroides, reduciendo su eficacia (Kasai *et al.*, 2014; Scott *et al.*, 2021). Las actividades elevadas de enzimas como oxidasas de función mixta y esterasas se han correlacionado con la resistencia a los piretroides, lo que indica el papel del metabolismo mejorado en la resistencia. Estudios recientes

también han destacado el potencial de los ácidos piretroides, productos de degradación de los piretroides, en exhibir actividad repelente espacial y sinergizar los efectos de los piretroides parentales, sugiriendo modos de acción alternativos no relacionados con los canales de sodio dependientes de voltaje (Bowman *et al.*, 2018). Este enfoque multifacético para el control de mosquitos subraya la complejidad de las interacciones entre los piretroides y los mosquitos *Aedes*, lo que requiere una investigación continua para comprender y superar los mecanismos de resistencia.

Los insecticidas están disponibles en una variedad de formulaciones como aerosoles, espirales y líquidos. Se emplean ampliamente en programas de control de vectores a gran escala. Sin embargo, presentan desventajas importantes, como la posibilidad de generar resistencia en los mosquitos y su potencial toxicidad para insectos no objetivo y otros organismos (López-Solís *et al.*, 2020; Ordoñez-González *et al.*, 2020; Cáceres *et al.*, 2023). Además, la exposición prolongada o la inhalación de estos productos puede tener efectos adversos en la salud humana.

Control biológico de vectores

El control biológico de enfermedades transmitidas por mosquitos es una estrategia que aprovecha organismos vivos para reducir las poblaciones de mosquitos vectores y, por ende, la transmisión de estos virus a los humanos. Esta aproximación se ha vuelto cada vez más relevante debido a la preocupación por los efectos adversos de los insecticidas convencionales en la salud humana y el medio ambiente, así como por la creciente resistencia de los mosquitos a estos productos químicos (Huang, *et al.*, 2017).

Una de las principales formas de control biológico es el uso de bacterias del género *Bacillus*, específicamente *Bacillus thuringiensis* y *Bacillus sphaericus*, que producen toxinas letales para las larvas de mosquitos. Estas bacterias se aplican en forma de gránulos o tabletas en cuerpos de agua estancada donde las larvas de mosquitos se desarrollan, como estanques, charcos y recipientes de agua. Una vez ingeridas por las larvas, las toxinas de *Bacillus* interfieren con su sistema digestivo y las llevan a la muerte, sin afectar a otros organismos no objetivo ni al medio ambiente (el-Bendary *et al.*, 2006).

Otro enfoque de control biológico es el uso de peces larvívoros, como los peces guppy (*Poecilia reticulata*) y los gambusia (*Gambusia affinis*), que se alimentan de las larvas de mosquitos en cuerpos de agua. Estos peces se introducen en estanques, lagunas u otros cuerpos de agua estancada donde se sospecha que hay criaderos de mosquitos. Al alimentarse de las larvas, los peces ayudan a mantener bajo control las poblaciones de mosquitos y, por lo tanto, reducen el riesgo de transmisión de enfermedades como el dengue, el zika y la chikungunya (Han *et al.*, 2015).

Además de estos métodos, se están explorando otras estrategias de control biológico, como la liberación de mosquitos modificados genéticamente. Por ejemplo, se han desarrollado mosquitos machos transgénicos que portan un gen letal que se transmite a su descendencia, lo que lleva a la muerte de las larvas antes de que alcancen la edad adulta. Al liberar estos mosquitos en áreas afectadas, se reduce la población de mosquitos vectores y, por lo tanto, se reduce la transmisión de enfermedades (Wise de Valdez *et al.*, 2011).

El control biológico de enfermedades transmitidas por mosquitos ofrece varias ventajas sobre los métodos de control químico convencionales. En primer lugar, es una opción respetuosa con el medio ambiente que no introduce productos químicos nocivos en el entorno. Además, muchos de estos métodos son específicos para los mosquitos y no afectan a otros organismos no objetivo, lo que ayuda a preservar la biodiversidad local. Además, el control biológico puede ser más sostenible a largo plazo, ya que los mosquitos son menos propensos a desarrollar resistencia a los organismos biológicos que a los insecticidas químicos. Sin embargo, el control biológico también presenta desafíos. Por ejemplo, la efectividad de ciertos métodos puede verse afectada por factores ambientales, como la temperatura y la humedad. Además, algunos métodos pueden requerir una implementación más compleja y costosa en comparación con los insecticidas químicos. Por lo tanto, es importante realizar una cuidadosa evaluación de riesgos para garantizar que la introducción de organismos biológicos no tenga efectos no deseados en el ecosistema local.

Control de virus en el vector

Una estrategia innovadora consiste en introducir agentes que puedan bloquear el virus dentro de los mosquitos al dirigirse a sus genes, lo que ayuda

a reducir la capacidad del virus para propagarse desde los mosquitos a los humanos. Estos agentes funcionan mediante un proceso llamado RNAI, que puede impedir que ciertos genes de mosquitos funcionen. Al modificar los mosquitos o larvas de mosquitos para que transporten estos agentes de RNAI, pueden liberarse a las poblaciones de mosquitos silvestres, reduciendo así la transmisión general de virus a las personas. El RNAI actúa en un proceso donde esta molécula puede apagar o “silenciar” genes específicos en un organismo, evitando que esos genes produzcan proteínas que el organismo necesita para funcionar o desarrollarse adecuadamente. En el contexto del control de virus transmitidos por mosquitos, el RNAI se utiliza para apuntar y silenciar genes en mosquitos que son cruciales para que el virus se replique o para que el mosquito hospede el virus, reduciendo así la transmisión (Fei *et al.*, 2020; Yadav *et al.*, 2023).

Desarrollo de vacunas

El desarrollo de vacunas contra el DENV, ZIKV y CHIKV ha sido un punto focal de investigaciones recientes debido a los desafíos de salud global que plantean estos arbovirus. El panorama del desarrollo de vacunas para estas enfermedades revela una mezcla de estrategias dirigidas a superar obstáculos específicos como el fenómeno de potenciación dependiente de anticuerpos. Para el dengue, la única vacuna disponible comercialmente, Dengvaxia®, ha demostrado eficacia en individuos seropositivos, pero ha planteado preocupaciones de seguridad en niños seronegativos, lo que lleva a su suspensión en algunos países (Thomas y Yoon, 2019). Otras vacunas candidatas, incluidas las vacunas vivas atenuadas como TDV y TV003/TV005, se encuentran en etapas avanzadas de ensayos clínicos, lo que demuestra ser prometedor para obtener respuestas inmunitarias equilibradas contra los cuatro serotipos de Dengue (Whitehead, 2016).

El desarrollo de la vacuna contra el ZIKV se ha beneficiado de las lecciones aprendidas en la investigación de la vacuna contra el DENV, con esfuerzos centrados en evitar la potenciación mediada por anticuerpos y garantizar la seguridad en diferentes grupos de población. Los enfoques innovadores, como el uso de inmunógenos diseñados para interrumpir el epítipo del bucle de

fusión mientras se preservan los epítomos neutralizantes, han demostrado potencial para prevenir la infección por ZIKV (Wang *et al.*, 2022).

Los esfuerzos recientes se han centrado en diversas plataformas de vacunas, incluidas las vacunas vivas atenuadas, que han demostrado ser prometedoras para provocar fuertes respuestas inmunitarias y proteger contra la infección por ZIKV en modelos animales (Adam *et al.*, 2023). Una nueva cepa de ZIKV vivo atenuado, Z7, ha demostrado una replicación eficiente y respuestas inmunitarias humorales y celulares en estudios preclínicos, lo que sugiere una estrategia potencial para el desarrollo de vacunas (Nazneen *et al.*, 2023). También se ha explorado el diseño de vacunas *in silico*, utilizando herramientas inmunoinformáticas para construir vacunas multiepítomo dirigidas tanto a epítomos de células T como de células B, lo que podría proporcionar una vacuna segura y efectiva contra el ZIKV (Antonelli *et al.*, 2022). Varias plataformas de vacunas, como ADN, ARNm, vectores virales y partículas similares a virus, se encuentran actualmente en ensayos clínicos, y algunas muestran resultados prometedores en términos de seguridad e inmunogenicidad. Sin embargo, persisten desafíos, incluida la necesidad de dosis más altas o administraciones de refuerzo para optimizar la persistencia de los anticuerpos (Wressnigg *et al.*, 2022, Yeasmin *et al.*, 2023).

La investigación de la vacuna contra el chikungunya también ha logrado avances significativos, con varios candidatos sometidos a ensayos clínicos preclínicos y tempranos. El desarrollo de estas vacunas es crucial, dada la artralgia severa que ocasiona. La vacuna PXVX0317 que contiene adyuvante de partículas tipo CHIKV, ha demostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase 2, induciendo altos niveles de anticuerpos neutralizantes y células B específicas de antígenos circulantes hasta 6 meses después de la inmunización (Raju *et al.*, 2023; Roongaraya y Boonyasuppayakorn, 2023). A pesar de estos avances, siguen existiendo desafíos, incluida la epidemiología impredecible de estos virus, la necesidad de vacunas que puedan generar respuestas inmunitarias equilibradas contra todos los serotipos o cepas de virus, y las vías reguladoras para la aprobación de vacunas.

Medidas de protección personal

Finalmente, es crucial adoptar medidas personales de resguardo para la prevención y la mitigación de las arbovirosis. Dentro de dichas estrategias, vestir apropiadamente es clave. Se aconseja vestir camisas de manga larga y pantalones que cubran las extremidades ampliamente, para limitar el contacto de la piel con los mosquitos portadores. De igual importancia es la elección de vestimentas en tonos pálidos, ya que se ha observado que los tonos oscuros captan más la atención de estos insectos. Tal selección en el vestuario es benéfica para disminuir la posibilidad de picaduras y, en consecuencia, el contagio de virus transmitidos por estos vectores.

La educación y la concientización de todos los integrantes de la comunidad son componentes esenciales en la prevención y el control de las arbovirosis. Es fundamental informarse sobre los riesgos asociados a estas enfermedades transmitidas por vectores y las medidas de prevención que deben tomar. Esto se puede lograr a través de campañas informativas y capacitación a la comunidad. La educación debe abarcar aspectos como la identificación de los síntomas de las enfermedades transmitidas por mosquitos, la importancia de eliminar los criaderos de mosquitos en los hogares y el uso de medidas de protección personal. Además, es importante promover la responsabilidad individual y colectiva en la implementación de las acciones de prevención y control.

Las campañas informativas son estrategias de comunicación que tienen como objetivo principal difundir información clara y precisa sobre las enfermedades transmitidas por vectores y las medidas de prevención que deben adoptarse. Las campañas deben emplear diferentes medios, como televisión, radio, carteles y redes sociales, para llegar a un público amplio. Además, es importante adaptar el lenguaje y los mensajes a la audiencia objetivo, para asegurar una comprensión adecuada. Estas campañas también pueden incluir testimonios de personas que hayan sufrido las consecuencias de las arbovirosis, lo cual puede contribuir a crear conciencia y motivar a la población a tomar medidas preventivas.

Es fundamental informar a la población sobre los riesgos asociados a estas enfermedades transmitidas por vectores y las medidas de prevención que deben tomar. La educación debe abarcar aspectos como la identificación de los síntomas de las enfermedades transmitidas por mosquitos, la importancia

de eliminar los criaderos de mosquitos en los hogares y el uso de medidas de protección personal. Además, es crucial promover la responsabilidad individual y colectiva en la implementación de las acciones de prevención y control.

La capacitación a la comunidad es una estrategia efectiva en la prevención y control de las arbovirosis. Esta capacitación debe proporcionar a la población conocimientos y habilidades necesarias para prevenir la propagación de las enfermedades transmitidas por mosquitos. Se pueden realizar talleres y charlas educativas en comunidades, escuelas y centros de salud, donde se enseñe a identificar los criaderos de mosquitos, las medidas de protección personal, como el uso de repelentes y ropa adecuada, y la importancia de monitorear y reportar la presencia de mosquitos. Además, es fundamental fomentar la participación activa de la comunidad en la implementación de las medidas de prevención y control, a través de la creación de comités vecinales y la colaboración con las autoridades sanitarias.

Referencias bibliográficas

- Abrantes, D. C., Rogerio, C. B., Campos, E. V. R., Germano-Costa, T., Vigato, A. A., Machado, I. P., Sepúlveda, A. F., Lima, R., de Araujo, D. R., & Fraceto, L. F. (2022). Repellent active ingredients encapsulated in polymeric nanoparticles: potential alternative formulations to control arboviruses. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), 520. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01729-7>.
- Adam, A., Lee, C., & Wang, T. (2023). Rational development of live-attenuated zika virus vaccines. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(2), 194. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020194>.
- Antonelli, A. C. B., Almeida, V. P., de Castro, F. O. F., Silva, J. M., Pfrimer, I. A. H., Cunha-Neto, E., Maranhão, A. Q., Brígido, M. M., Resende, R. O., Bocca, A. L., & Fonseca, S. G. (2022). In silico construction of a multiepitope zika virus vaccine using immunoinformatics tools. *Scientific Reports*, 12(1), 53. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03990-6>.
- Asgarian, T. S., Vatandoost, H., Hanafi-Bojd, A. A., & Nikpoor, F. (2023). Worldwide status of insecticide resistance of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*, vectors of arboviruses of chikungunya, dengue, zika and yellow fever. *Journal of Arthropod-borne Diseases*, 17(1), 1-27. <https://doi.org/10.18502/jad.v17i1.13198>.
- Barmak, D. H., Dorso, C. O., Otero, M., & Solari, H. G. (2014). Modelling interventions during a dengue outbreak. *Epidemiology and Infection*, 142(3), 545-561. <https://doi.org/10.1017/S0950268813001301>

- Bowman, N. M., Akialis, K., Cave, G., Barrera, R., Apperson, C. S., & Meshnick, S. R. (2018). Pyrethroid insecticides maintain repellent effect on knock-down resistant populations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS One*, *13*(5), e0196410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196410>.
- Cáceres, L., Ayarza, C., & Bernal, D. (2023). Evaluación de la eficacia biológica y de la sensibilidad de *Aedes aegypti* a los insecticidas piretroides deltametrina y ciflutrina durante el brote del virus zika en Kuna Yala, Panamá. *Biomedica: Revista del Instituto Nacional de Salud*, *43*(2), 222-243. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6746>.
- Correa-Morales, F., Dzul-Manzanilla, F., Bibiano-Marín, W., Vadillo-Sánchez, J., Medina-Barrero, A., Martín-Park, A., Villegas-Chim, J., Elizondo-Quiroga, A.E., Lenhart, A., Vazquez-Prokopec, G.M., Eralas-Villamil, J., Che-Mendoza, A., & Manrique-Saide, P. (2019). Eficacia entomológica de las aplicaciones aéreas de insecticidas de volumen ultrabajo contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en México. *Revista de Entomología Médica*. *56*(5), 1331-1337. <https://doi.org/10.1093/jme/tjz066>.
- Davila-Barboza, J.A., Gutierrez-Rodriguez, S.M., Juache-Villagrana, A.E., Lopez-Monroy, B., & Flores, A.E. (2024). Widespread resistance to temephos in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Mexico. *Insects*, *15*, 120. <https://doi.org/10.3390/insects15020120>
- el-Bendary M. A. (2006). *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus sphaericus* biopesticides production. *Journal of Basic Microbiology*, *46*(2), 158-170. <https://doi.org/10.1002/jobm.200510585>
- Febriana, I. H., Ansariadi, A., Ishak, H., Maria, I. L., Aminuddin, R., & Pamantouw, A. (2022). The effectiveness of net to reduce the entomological indices in dengue-endemic areas in Balikpapan, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *10*(E), 813-821. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9391>.
- Fei, X., Zhang, Y., Ding, L., Li, Y., & Deng, X. (2020). Controlling the development of the dengue vector *Aedes aegypti* using HR3 RNAi transgenic *Chlamydomonas*. *PLoS One*, *15*(10), e0240223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240223>.
- Feuser, Z.P. Colonetti, T., Grande, A.J. Rodrigues Uggioni, M.L., Roever, L. da Rosa, M.I. (2020). Efficacy of the DEET, IR3535, and picaridin topical use against *Aedes aegypti*: Systematic Review. *Infectious Diseases in Clinical Practice* *28*(6): 327-341. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000875.
- Garjito, T. A., Susanti, L., Mujiyono, M., Prihatin, M. T., Susilo, D., Nugroho, S. S., Mujiyanto, M., Wigati, R. A., Satoto, T. B. T., Manguin, S., Gavotte, L., & Frutos, R. (2021). Assessment of mosquito collection methods for dengue surveillance. *Frontiers in Medicine*, *8*, 685926. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.685926>.

- González Fernández, M. I., Orozco Núñez, E., & Cifuentes, E. (2010). Policy analysis of the dengue control program in Mexico. *Revista de Saude Publica*, 44(6), 1079-1086. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102010005000040>.
- Han, W. W., Lazaro, A., McCall, P. J., George, L., Runge-Ranzinger, S., Toledo, J., Velayudhan, R., & Horstick, O. (2015). Efficacy and community effectiveness of larvivorous fish for dengue vector control. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 20(9), 1239-1256. <https://doi.org/10.1111/tmi.12538>.
- Huang, Y. S., Higgs, S., & Vanlandingham, D. L. (2017). Biological control strategies for mosquito vectors of arboviruses. *Insects*, 8(1), 21. <https://doi.org/10.3390/insects8010021>.
- Hustedt, J. C., Boyce, R., Bradley, J., Hii, J., & Alexander, N. (2020). Use of pyriproxyfen in control of *Aedes mosquitoes*: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 14(6), e0008205. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008205>.
- Iyigundogdu, Z., Kalayci, S., Asutay, A. B., & Sahin, F. (2019). Determination of antimicrobial and antiviral properties of IR3535. *Molecular Biology Reports*, 46(2), 1819-1824. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04632-x>.
- Kasai, S., Komagata, O., Itokawa, K., Shono, T., Ng, L. C., Kobayashi, M., & Tomita, T. (2014). Mechanisms of pyrethroid resistance in the dengue mosquito vector, *Aedes aegypti*: Target site insensitivity, penetration, and metabolism. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(6), e2948. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002948>.
- Lima, J. B., Rosa-Freitas, M. G., Rodvalho, C. M., Santos, F., & Lourenço-de-Oliveira, R. (2014). Is there an efficient trap or collection method for sampling *Anopheles darlingi* and other malaria vectors that can describe the essential parameters affecting transmission dynamics as effectively as human landing catches? - A Review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(5), 685-705. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140134>.
- López-Solís, A.D., Castillo-Vera, A., Cisneros, J., Solís-Santoyo, F., Penilla-Navarro, R.P, IV, William C.B, Torres-Estrada, J.L., & Rodríguez, A.D. (2020). Resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) de Tapachula, Chiapas, México. *Salud Pública de México*, 62(4), 439-446. Epub 16 de mayo de 2022. <https://doi.org/10.21149/10131>.
- Luker, H. A., Salas, K. R., Esmaeili, D., Holguin, F. O., Bendzus-Mendoza, H., & Hansen, I. A. (2023). Repellent efficacy of 20 essential oils on *Aedes aegypti* mosquitoes and *Ixodes scapularis* ticks in contact-repellency assays. *Scientific Reports*, 13(1), 1705. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28820-9>.

- Marina, C.F., Bond, J. G., Muñoz, J., Valle, J., Quiroz-Martínez, H., Torres-Monzón, J.A., & Williams, T. (2020). Comparison of novaluron, pyriproxyfen, spinosad and temephos as larvicides against *Aedes aegypti* in Chiapas, Mexico. *Salud Pública de México*, 62(4), 424-431. Epub 16 de mayo de 2022. <https://doi.org/10.21149/10168>.
- Mary Queen, M., Martin, P., & Elumalai, K. (2014). Effect of selected plant fumigants against dengue fever vector *Aedes aegypti* (Linn). *Intt. J. Curr. Res. Aca. Rev.* 2(8):294-303.
- Mendoza-Cano, O., Hernandez-Suarez, C. M., Trujillo, X., Ochoa Diaz-Lopez, H., Lugo-Radiello, A., Espinoza-Gomez, F., de la Cruz-Ruiz, M., Sánchez-Piña, R. A., & Murillo-Zamora, E. (2017). Cost-effectiveness of the strategies to reduce the incidence of dengue in Colima, México. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(8), 890. <https://doi.org/10.3390/ijerph14080890>.
- Naucke, T. J., Kröpke, R., Benner, G., Schulz, J., Wittern, K. P., Rose, A., Kröckel, U., & Grünewald, H. W. (2007). Field evaluation of the efficacy of proprietary repellent formulations with IR3535 and picaridin against *Aedes aegypti*. *Parasitology Research*, 101(1), 169-177. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0450-2>.
- Nazneen, F., Thompson, E.A., Blackwell, C., Bai J.S., Huang, F., & Bai, F. (2023). An effective live-attenuated zika vaccine candidate with a modified 5' untranslated region. *npj Vaccines* 8, 50. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00650-w>.
- Oki, M., Sunahara, T., Hashizume, M., & Yamamoto, T. (2011). Optimal timing of insecticide fogging to minimize dengue cases: modeling dengue transmission among various seasonalities and transmission intensities. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(10), e1367. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001367>.
- Ordoñez-González, J.G., Cisneros-Vázquez, L.A., Danis-Lozano, R., Valdez-Delgado, K.M., Fernández-Salas, I., Penilla-Navarro, R.P., Saavedra-Rodríguez, K., IV, W.C.B. & Rodríguez, A.D. (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 de México*, 62(4), 432-438. <https://doi.org/10.21149/11142>.
- Paixão, M. M., Ballouz, T., & Lindahl, J. F. (2019). Effect of education on improving knowledge and behavior for arboviral diseases: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(2), 441-447. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0170>.
- Priya, S. S., Vasantha-Srinivasan, P., Altemimi, A. B., Keerthana, R., Radhakrishnan, N., Senthil-Nathan, S., Kalaivani, K., Chandrasekar, N., Karthi, S., Ganesan, R., Alkanan, Z. T., Pal, T., Verma, O. P., & Proćków, J. (2023). Bioactive molecules derived from plants in

- managing dengue vector *Aedes aegypti* (Linn.). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(5), 2386. <https://doi.org/10.3390/molecules28052386>.
- Raju, S., Adams, L. J., Earnest, J. T., Warfield, K., Vang, L., Crowe, J. E., Jr, Fremont, D. H., & Diamond, M. S. (2023). A chikungunya virus-like particle vaccine induces broadly neutralizing and protective antibodies against alphaviruses in humans. *Science Translational Medicine*, 15(696), eade8273. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade8273>.
- Reinhold, J. M., Lazzari, C. R., & Lahondère, C. (2018). Effects of the environmental temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes: A review. *Insects*, 9(4), 158. <https://doi.org/10.3390/insects9040158>.
- Rodriguez, S. D., Drake, L. L., Price, D. P., Hammond, J. I., & Hansen, I. A. (2015). The efficacy of some commercially available insect repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Journal of Insect Science (Online)*, 15(1), 140. <https://doi.org/10.1093/jisesa/iev125>.
- Roiz, D., Wilson, A. L., Scott, T. W., Fonseca, D. M., Jourdain, F., Müller, P., Velayudhan, R., & Corbel, V. (2018). Integrated Aedes management for the control of *Aedes-borne* diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(12), e0006845. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006845>.
- Roongaraya, P., & Boonyasuppayakorn, S. (2023). Chikungunya vaccines: An update in 2023. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 41(1), 1-11. <https://doi.org/10.12932/AP-271222-1520>.
- Ryan, J.J.; Casalini, R.; Orlicki, J.A.; Lundin, J.G. (2020). Controlled release of the insect repellent picaridin from electrospun nylon-6,6 nanofibers. *Polym. Adv. Technol.* 31, 3039-3047. <https://doi.org/10.1002/pat.5028>.
- Santos, S., Smania-Marques, R., Albino, V. A., Fernandes, I. D., Manguiera, F. F. A., Altafim, R. A. P., Olinda, R., Smith, M., & Traxler, J. (2022). Prevention and control of mosquito-borne arboviral diseases: lessons learned from a school-based intervention in Brazil (Zikamob). *BMC Public Health*, 22(1), 255. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12554-w>.
- Scott, M. L., Hribar, L. J., Leal, A. L., & McAllister, J. C. (2021). Characterization of pyrethroid resistance mechanisms in *Aedes aegypti* from the Florida Keys. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(3), 1111-1122. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0602>
- Secretaría de Salud (2008), Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
- Shiau, A. L., Liao, C. S., Tu, C. W., Wu, S. N., Cho, H. Y., & Yu, M. C. (2022). Characterization in effective stimulation on the magnitude, gating, frequency dependence, and hysteresis

- of I_{Na} exerted by Picaridin (or Icaridin), a known insect repellent. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9696. <https://doi.org/10.3390/ijms23179696>.
- Silvério, M. R. S., Espindola, L. S., Lopes, N. P., & Vieira, P. C. (2020). Plant natural products for the control of *Aedes aegypti*: The main vector of important arboviruses. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(15), 3484. <https://doi.org/10.3390/molecules25153484>.
- Soria, C., Almirón, W. R., Stewart-Ibarra, A. M., & Crocco, L. B. (2024). Systematic review of impacts of educational interventions to control breeding sites of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(5), 979-988. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0427>
- Stefopoulou, A., Balatsos, G., Petraki, A., LaDeau, S. L., Papachristos, D., & Michaelakis, A. (2018). Reducing *Aedes albopictus* breeding sites through education: A study in urban area. *PLoS One*, 13(11), e0202451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202451>
- Thomas, S. J., & Yoon, I. K. (2019). A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(10), 2295-2314. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>
- Van Roey, K., Sokny, M., Denis, L., Van den Broeck, N., Heng, S., Siv, S., Sluydts, V., Sochantha, T., Coosemans, M., & Durnez, L. (2014). Field evaluation of picaridin repellents reveals differences in repellent sensitivity between southeast asian vectors of malaria and arboviruses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(12), e3326. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003326>
- Wang, C. Y., Teng, H. J., Lee, S. J., Lin, C., Wu, J. W., & Wu, H. S. (2013). Efficacy of various larvicides against *Aedes aegypti* immatures in the laboratory. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 66(4), 341-344. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.341>
- Wang, Y., Cheng, P., Jiao, B., Song, X., Wang, H., Wang, H., Wang, H., Huang, X., Liu, H., & Gong, M. (2020). Investigation of mosquito larval habitats and insecticide resistance in an area with a high incidence of mosquito-borne diseases in Jining, Shandong Province. *PLoS One*, 15(3), e0229764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229764>.
- Wang, Y., Ling, L., Zhang, Z., & Marin-Lopez, A. (2022). Current advances in zika vaccine development. *Vaccines*, 10(11), 1816. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111816>.
- Whitehead S. S. (2016). Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD™ vaccine?. *Expert Review of Vaccines*, 15(4), 509-517. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1115727>.

- Williams, T., Farfán, J.L., Mercado, G., Valle, J., Abella, A., & Marina, C.F. (2019). Efficacy of spinosad granules and lambda-cyhalothrin contrasts with reduced performance of temephos for control of *Aedes* spp. in Vehicle Tires in Veracruz, Mexico. *Insects*, 10, 242. <https://doi.org/10.3390/insects10080242>.
- Wise de Valdez, M. R., Nimmo, D., Betz, J., Gong, H. F., James, A. A., Alphey, L., & Black, W. C., 4th (2011). Genetic elimination of dengue vector mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(12), 4772-4775. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019295108>.
- Wressnigg, N. V., Hochreiter, R., Schneider, M., Obersriebnig, M. J., Bézay, N. I., Lingnau, K., Ramljak, I. Č., Dubischar, K. L., & Eder-Lingelbach, S. (2022). A randomized, placebo-controlled, blinded phase 1 study investigating a novel inactivated, Vero cell-culture derived zika virus vaccine. *Journal of Travel Medicine*, taac127. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac127>.
- Yadav, M., Dahiya, N., & Sehwat, N. (2023). Mosquito gene targeted RNAi studies for vector control. *Functional & Integrative Genomics*, 23(2), 180. <https://doi.org/10.1007/s10142-023-01072-6>.
- Yeasmin, M., Molla, M. M. A., Masud, H. M. A. A., & Saif-Ur-Rahman, K. M. (2023). Safety and immunogenicity of zika virus vaccine: A systematic review of clinical trials. *Reviews in Medical Virology*, 33(1), e2385. <https://doi.org/10.1002/rmv.2385>

Capítulo 5

Componentes vegetales como herramienta potencial para la prevención y control de la picadura de mosquitos



Introducción

Los repelentes de plantas han surgido como una estrategia de manejo ecológico de plagas, ofreciendo una alternativa sustentable y natural a los pesticidas sintéticos. Estas soluciones botánicas no solo combaten eficazmente las plagas, sino que también ayudan a minimizar el daño ambiental, alineándose con la creciente necesidad de prácticas más ecológicas en la agricultura. Reconocidos por su compatibilidad con insectos beneficiosos y vida silvestre, los repelentes de plantas promueven un ecosistema equilibrado al tiempo que abordan las necesidades de control de plagas. La investigación sobre repelentes de origen vegetal, como alternativas a los repelentes sintéticos para el control de mosquitos, ha mostrado resultados prometedores, con aceites esenciales extraídos de diversas especies vegetales, demostrando potencial como repelentes de mosquitos seguros y efectivos. Diferentes estudios han destacado la actividad repelente y larvicida de los aceites esenciales vegetales contra especies de mosquitos como *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. La exploración de aceites esenciales derivados de plantas como bioinsecticidas para el control de mosquitos, enfocándose en mejorar las propiedades repelentes, selectividad y baja toxicidad, es un área actual de investigación.

Los repelentes de insectos a base de plantas se han utilizado desde la antigüedad, y existe una tendencia creciente hacia su producción y comercialización. Adicionalmente, se han utilizado extractos de plantas como método alternativo para el control de mosquitos, con acciones específicas de objetivo de amplio espectro y baja toxicidad. Las plantas medicinales también han mostrado

actividad repelente contra diversas especies de mosquitos, aunque se necesitan métodos estandarizados para los ensayos clínicos (Santos *et al.*, 2022).

Los desarrollos actuales de investigación en el campo de la arbovirosis y el control de vectores utilizando plantas incluyen la investigación del impacto de las plantas exóticas invasoras en las poblaciones de mosquitos y la transmisión de arbovirus (Agha *et al.*, 2020). Los aceites esenciales vegetales están siendo explorados como bioinsecticidas para el control de mosquitos, enfocándose en desarrollar aceites con mejores propiedades repelentes, larga actividad, selectividad diana y baja toxicidad (Kaura *et al.*, 2021). Se están realizando esfuerzos para fortalecer los programas de control de vectores mediante el uso de datos para la toma de decisiones y la evaluación de los programas actuales de control de vectores. Estos aceites esenciales han demostrado altas tasas de repelencia contra mosquitos a dosis probadas, lo que los convierte en candidatos viables para desarrollar repelentes de mosquitos eficientes y rentables que son inofensivos para los humanos y el medio ambiente.

El control de los vectores de arbovirus es un desafío constante para los sistemas de salud pública en todo el mundo. Si bien existen métodos tradicionales de control, como el uso de insecticidas y la eliminación de criaderos de mosquitos, en los últimos años se ha prestado atención creciente al uso de plantas como una estrategia complementaria para controlar la propagación de estas enfermedades. Además, algunas plantas tienen propiedades larvicidas, lo que significa que pueden matar las larvas de los mosquitos antes de que se transformen en adultos y se conviertan en vectores capaces de transmitir enfermedades.

El estudio del uso de las plantas para el control de los vectores de arbovirus es prometedor, y puede ofrecer soluciones sostenibles y respetuosas con el medio ambiente para combatir la propagación de estas enfermedades. Las propiedades repelentes de ciertas plantas han sido reconocidas y utilizadas durante siglos en diversas culturas alrededor del mundo. Existen plantas que emiten compuestos químicos volátiles o aceites esenciales que contienen compuestos como monoterpenos y sesquiterpenos, que tienen propiedades repelentes de insectos que actúan como repelentes o insecticidas naturales de insectos, incluyendo mosquitos y garrapatas (Mishra *et al.*, 2023). Estos compuestos pueden ser extraídos de las plantas y utilizados como

ingredientes en productos insecticidas y repelentes de insectos, ya sea en forma de aceites esenciales, extractos o infusiones.

En este capítulo, examinaremos las especies de plantas más prometedoras en términos de sus propiedades repelentes e insecticidas, además, exploraremos el uso de las plantas como una estrategia de control de insectos, principalmente en mosquitos vectores. En la Escuela de Ciencias Químicas en Ocozocoautla (ECQO) de la Universidad Autónoma de Chiapas, actualmente (2024) se cuenta con un herbolario especializado en las plantas medicinales de la región etnobotánica zoque, así que cuando una planta mencionada se encuentre en el herbolario también se hará mención del caso.



Figura 5.1. *Ocimum basilicum*

Fuente: monaconatureencyclopedia.com

ALBAHACA (*OCIMUM BASILICUM*)

Ocimum basilicum es una planta aromática y medicinal ampliamente consumida (Kalamartzis *et. al.*, 2023), pertenece a la familia *Labiatae*, también es conocida como albahaca dulce. Se han estudiado diferentes cultivares de *O. basilicum* por su composición química y actividades biológicas, estas actividades, varían dependiendo de la proporción de compuestos activos (Baković *et. al.*, 2023). Se cultiva en muchos países, incluido México, además se encuentra en el herbolario de la ECQO. Es conocida por su extracción de aceites esenciales, propiedades antioxidantes, antibacterianas y antiinflamatorias. Se ha demostrado que el extracto de *O. basilicum* puede mejorar el aprendizaje y el deterioro de la memoria inducido por el envejecimiento, proteger los tejidos cerebrales del daño oxidativo y reducir la neuroinflamación, (Beheshti *et. al.*, 2023). Adicionalmente, ha sido estudiada por sus propiedades repelentes contra mosquitos, demostrando que el aceite esencial de *O. basilicum* tiene alta toxicidad y repelencia contra *Ae. Aegypti* (Osei-Owusu *et. al.*, 2023; Ludia *et. al.*, 2022). Los principales compuestos que se encuentran en el aceite de albahaca dulce incluyen linalool, timol y cineol o eucalip-

tol. Otro estudio encontró que el extracto de n-hexano de hojas y tallos de albahaca, fue eficaz para repeler mosquitos *Culex quinquefasciatus* (Ramayanti *et al.*, 2022). Adicionalmente, el extracto de hexano de hojas de albahaca dulce exhibió propiedades larvicidas contra los mosquitos *Ae. albopictus*, con ciertas fracciones mostrando altas tasas de mortalidad.

Estos hallazgos sugieren que la *O. basilicum*, específicamente su aceite esencial y extractos, puede ser utilizado como un repelente natural y eficaz contra diferentes especies de mosquitos. En general, se considera que su efecto repelente es menos duradero y menos potente que los repelentes comerciales, como el N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET).



Figura 5.2. *Cinnamomum camphora*

Fuente: mexico.inaturalist.org

ALCANFOR (*CINNAMOMUM CAMPHORA*)

Cinnamomum camphora, pertenece a la familia *Lauraceae*, conocido comúnmente como árbol de alcanfor, es una especie perenne originaria del sur de China, Taiwán, Japón, Corea, Vietnam, India y otras regiones. Prospera en climas tropicales y subtropicales, con una amplia distribución en Asia (Meng *et al.*, 2021) y también es un árbol común en México. Es un árbol medicinal tradicional con una amplia gama de aplicaciones terapéuticas. El árbol es fuente de varias moléculas bioactivas que exhiben potentes actividades farmacológicas, entre estas moléculas se encuentran; el linalool, borneol y nerolidol que son compuestos polifenólicos conocidos por su actividad antioxidante (Fazmiya *et al.*, 2022). Otras moléculas presentes como alcanfor, cineol, y limoneno tienen efectos antibacterianos, ansiolíti-

cos, analgésicos e inmunomoduladores en investigación preclínica. Además, se ha demostrado que las moléculas bioactivas del árbol como el alfa-pineno y el cineol poseen propiedades antihiperlipidémicas, lo que podría ser beneficioso en el manejo de los niveles de lípidos en el cuerpo. Las diversas propiedades farmacológicas de *C. Camphora* destacan su potencial como fuente de moléculas bioactivas naturales para aplicaciones en diversas enfermedades.

C. camphora también ha sido estudiado por su potencial uso como repelente de mosquitos. El aceite esencial extraído de la corteza de *C. cassia*, especie de *Cinnamomum*, mostró una prometedora actividad repelente contra los mosquitos que transmiten al virus dengue (Xu *et al.*, 2023). Otro estudio se centró en las ramas de *C. camphora* chvar. Borneol, encontrando que los compuestos aislados de estas ramas exhibían actividad larvícida de mosquitos contra *Cx. pipiens* y *Cx. quinquefasciatus* (Xu *et al.*, 2023). Por otro lado, los nanoliposomas que contienen aceite esencial de *C. zeylanicum* son un repelente eficaz contra *Anopheles stephensi* (Osanloo *et al.*, 2022), por lo que sería posible que otras especies como *C. camphora* pudieran tener esta propiedad.

La molécula activa en el alcanfor que actúa como repelente de mosquitos es D (+) Alcanfor, que tiene un olor fuerte y penetrante que resulta desagradable para los insectos. Esta molécula al evaporarse, el alcanfor libera vapores que crean una barrera repelente alrededor de la persona o el área tratada, lo que ayuda a mantener a los mosquitos alejados. El proceso de extracción implica obtener el alcanfor de la corteza del tallo del árbol que se somete a un método de extracción lipofílica para aislar el compuesto (Kapoor *et al.*, 2023).



Figura 5.3. *Melaleuca leucadendra*
Fuente: socfindoconservation.co.id

CAJEPUT (*MELALEUCA LEUCADENDRA*) O *MELALEUCA LEUCA-DENDRON*

Melaleuca leucadendra, es una especie arbórea que se encuentra en humedales y ecosistemas costeros, con una presencia significativa en Australia, el sudeste asiático, el sur de Estados Unidos y el Caribe. Esta especie forma parte de un grupo de árboles de sabana tropical australiana (CABI, 2022q). El género *Melaleuca*, demuestra resiliencia y adaptabilidad a los cambios climáticos, lo que indica potencial de adaptación migracional. Adicionalmente, *M. quinquenervia*, una especie relacionada, ha mostrado tendencias invasoras en diversos países (Tran *et al.*, 2013).

Se ha encontrado que los aceites esenciales de las hojas de cajuput tienen actividades biológicas, incluyendo propiedades antifúngicas e insecticidas (Porusia y Septiyana, 2022).

Contiene compuestos volátiles que actúan como repelentes naturales para los mosquitos. Adicionalmente, el extracto de etanol de las hojas de *M. leucadendra* ha mostrado actividad larvicida contra los mosquitos *Ae. aegypti* (CABI, 2022q; Porusia y Septiyana, 2022). Entre los principales compuestos responsables de esta propiedad larvicida, se encuentran el terpineno, el cineol y el p-cimeno. Además, los componentes activos de su actividad insecticida son principalmente los terpenoides presentes en su aceite esencial. Estos terpenoides actúan dañando el sistema nervioso de los mosquitos y afectando su capacidad para alimentarse y reproducirse (Patramurti *et al.*, 2020).



Figura 5.4. *Cinnamomum verum*
Fuente: mexico.inaturalist.org

CANELA (*CINNAMOMUM VERUM*)

Canela verum, anteriormente conocido como *C. zeylanicum*, es un pequeño árbol originario de Sri Lanka, el sur de la India, Seychelles, Jamaica, Brasil y otras regiones, como México. Puede crecer hasta 18 metros de altura con un diámetro de 60 cm y prospera en suelos tropicales. La planta pertenece a la familia Lauraceae y es conocida por varios nombres como canela, dalchini y karuva (Akbar, 2019a). Esta especie también se encuentra en el herbolario de la ECQO.

El aceite esencial de *C. verum* contiene varias sustancias, incluyendo cinamaldehído, ácido cinámico, eugenol y linalool (Bai *et al.*, 2021). Los componentes principales del aceite

esencial de canela son trans-cinamaldehído, eugenol y β -Cariofileno (Bai *et al.*, 2021), siendo la corteza donde se encuentran principalmente sus componentes (Martiniaková *et al.*, 2022). En este sentido, el aceite esencial de otras especies como *C. cassia* y *C. loureirii* tiene el mayor contenido de trans-cinamaldehído, mientras que las hojas de *C. verum* contienen eugenol como sustancia principal (Stevens y Allred, 2022). El aceite esencial de *C. verum* ha sido evaluado por su capacidad insecticida contra algunas especies como *Callosobruchus maculatus*, una plaga de leguminosas almacenadas *Cryptolestes ferrugineus*, *Rhyzopertha dominica* y *Sitophilus granarius* (Mahmoud *et al.*, 2023). Además, se encontró que el extracto de *C. verum* era más efectivo contra *S. granarius*, mientras que el polvo fue más efectivo contra *C. ferrugineus* (Beniaich *et al.*, 2023). Respecto a insectos causantes de arbovirosis, el aceite de hoja de *Cinnamomum burmanni* ha sido probado como repelente de mosquitos *Ae. aegypti*, proporcionando una protección hasta por cuatro horas (Bayuadi *et al.*, 2023).



Figura 5.5. *Cymbopogon nardus*

Fuente: Wikipedia

CITRONELA (*CYMOPOGON NARDUS*)

Citronela nardus, comúnmente conocido como hierba citronela, hierba limón, zacate limón, té de limón, limoncillo es una hierba aromática perenne nativa de Asia, África y partes de América del Norte y del Sur. Se caracteriza por su aroma a limón atribuido a la presencia de citral, un monoterpéico cíclico (CABI, 2022i).

El uso de *C. nardus*, como repelente contra mosquitos está respaldado por diversos estudios que destacan su efectividad y potencial como alternativa natural a los repelentes sintéticos. La investigación ha demostrado que las formulaciones de *C.*

nardus pueden repeler significativamente a los mosquitos *Ae. aegypti*, con una tasa de repelencia de hasta 92 % para una formulación que contiene 10 % de aceite de hierba de limoncillo y 6 % de aceite de pachulí. Otro estudio encontró que cuando se usaba en una formulación en aerosol, el aceite esencial de *C. nardus*, exhibió una tasa de repelencia de 69.07 % a una concentración de 20 %. Además, la bioactividad de *C. nardus* se ha confirmado a través de estudios computacionales, reforzando su eficacia como repelente de mosquitos (Gushit *et al.*, 2023). Los aceites esenciales obtenidos de *C. nardus* han sido probados por sus efectos insecticidas sobre poblaciones de *Ae. aegypti*, demostrando altas tasas de mortalidad (Taufiq y Khatimah 2023; Srivastava *et al.*, 2023). Adicionalmente, el aceite de citronela derivado de *C. nardus* disminuye la resistencia de los mosquitos *Ae. aegypti* a la alphacipermetrina, un insecticida sintético, lo que sugiere que puede aumentar la susceptibilidad de los mosquitos a tratamientos químicos (Girsang *et al.*, 2022). Además, una formulación e-líquida que contiene aceite de citronela a una concentración de 10 %, demostró una tasa de repelencia de 100 % contra *Ae. aegypti*, lo que indica su potencial para su uso en dispositivos de vaporización. Los compuestos

responsables de su efecto repelente son principalmente el citronelal y el geraniol, que se encuentran en las hojas y los tallos de la planta. Estos compuestos tienen la capacidad de enmascarar los olores que atraen a los mosquitos y otros insectos, lo que ayuda a mantenerlos alejados. El aceite esencial de citronela es uno de los productos más comunes derivados de esta planta. Se obtiene a través del proceso de destilación al vapor de las hojas y los tallos de la citronela. El aceite esencial se utiliza en la fabricación de productos repelentes; sin embargo, la duración de la protección proporcionada por la citronela puede ser limitada en comparación con los repelentes químicos tradicionales (Suleria *et al.*, 2022).



Figura 5.6. *Cocos nucifera*
Fuente: ecosdelbosque.com

Coco (*COCOS NUCIFERA*)

El aceite de *C. nucifera*, es rico en una variedad de compuestos bioactivos y nutrientes que contribuyen a sus beneficios para la salud. El aceite contiene predominantemente ácidos grasos de cadena media, siendo el ácido láurico (C12) el que constituye 45-50 % de su composición. Esto es significativo porque estos ácidos grasos son conocidos por sus propiedades antimicrobianas y antivirales (Montoya-Ballesteros, 2021). Otros ácidos grasos presentes incluyen los ácidos mirístico y palmítico, que son consistentes en diferentes cultivares y regiones, destacando la consistencia

nutricional del aceite (Ahmad *et al.*, 2017). Además de los ácidos grasos, el aceite de coco también es una fuente de antioxidantes y compuestos fenólicos, que se ha demostrado que promueven la proliferación y la migración celular, potenciando la actividad de cierre de heridas en las células de fibroblastos dérmicos humanos (Hudiyanti *et al.*, 2018b). La presencia de α -tocoferol, una forma de vitamina E, contribuye aún más a las propiedades antioxidantes

del aceite, con variaciones en el contenido observadas en diferentes cultivares (Arafa *et al.*, 2021). Los fosfolípidos, específicamente fosfatidilcolina, son otro componente del aceite de coco, contribuyendo a su perfil nutricional. Estos fosfolípidos contienen residuos de cadena de ácidos grasos como ácido dodecanoico (C 12:0), ácido hexadecanoico (C 16:0) y ácido octadecanoico (C 18:0) (Hudiyanti, *et al.*, 2018a); (Lisboa-Neto *et al.*, 2017). También se ha resaltado el potencial del aceite como agente protector contra sustancias tóxicas, como la parafenilendiamina, al mitigar la toxicidad hepática, renal y cardíaca (Shunmugiah *et al.*, 2023). Además, el aceite de coco virgen ha demostrado efectos antiinflamatorios y analgésicos. Se han analizado los aceites de la testa de diversos genotipos de coco, revelando un menor contenido de ácidos grasos saturados en comparación con los aceites de nuez de coco y una presencia significativa de ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles, sugiriendo posibles aplicaciones nutraceuticas (Burnett *et al.*, 2011). Adicionalmente, el aceite de coco y sus derivados se consideran seguros para uso cosmético, funcionando como agentes acondicionadores de la piel, entre otras funciones. Por último, el aceite exhibe actividad antioxidante, la cual varía según el cultivar y la etapa de maduración del coco. En resumen, el aceite de *C. nucifera* contiene una rica mezcla de ácidos grasos de cadena media, antioxidantes, compuestos fenólicos, fosfolípidos y otras moléculas bioactivas, que contribuyen a sus diversos beneficios y aplicaciones para la salud (Lisboa-Neto *et al.*, 2017;).

También se ha demostrado la eficiencia del aceite de coco como repelente de insectos como mosquitos, moscas picadoras, garrapatas y chinches. En la búsqueda por encontrar una alternativa más segura y efectiva al DEET, los investigadores han descubierto que los ácidos grasos derivados del aceite de coco exhiben notables propiedades repelentes contra una variedad de artrópodos. Se ha demostrado que estos ácidos grasos de longitud de cadena media, específicamente los de C 8:0 a C 12:0, proporcionan una repelencia superior en comparación con el DEET, con el beneficio añadido de una actividad residual más prolongada. Los bioensayos de laboratorio revelaron que estos ácidos grasos del coco podrían repeler chinches y moscas picadoras hasta por dos semanas, así como garrapatas por una semana después de la aplicación. Además, se probó en bovinos una formulación acuosa con base en almidón que contenía estos ácidos grasos de coco y demostró hasta 96 horas de

protección contra moscas picadoras en condiciones calurosas de verano, marcando el periodo de protección más largo registrado para un producto repelente natural.

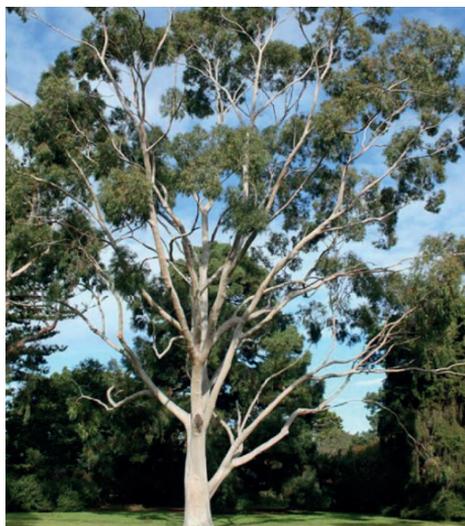


Figura 5.7. *Corymbia citriodora*

Fuente: australiansed.com

EUCALIPTO (*EUCALYPTUS CITRIODORA*) O *CORYMBIA CITRIODORA*

Fue descrito por (Hook.) K.D.Hill & L.A.S.Johnson, también se acepta su sinonimia *Eucalyptus citadora* *Corymbia* (tropicos.org), es comúnmente conocido como eucalipto de limón o eucalipto de citronela, es una especie de árbol perteneciente a la familia de las mirtáceas, originario de Australia, pero por sus usos medicinales, aromáticos y comerciales, en la actualidad se cultiva en varias partes del mundo. El eucalipto de limón es un árbol de tamaño mediano que puede crecer de 30 a 45 metros. Es conocido por su aceite esencial, que se

extrae de las hojas frescas o secas a través de destilación al vapor. El aceite esencial de eucalipto de limón tiene un aroma cítrico y fresco, se utiliza en la industria de perfumes, cosméticos y productos de limpieza, además, de ser un repelente natural de insectos, que debido a su aroma actúa como un disuasivo para los insectos. Adicionalmente, el eucalipto de limón se ha utilizado tradicionalmente en la medicina popular para tratar diversas dolencias, por sus propiedades antifúngicas, antiinflamatorias y antisépticas. También se ha utilizado para aliviar dolores musculares y articulares, tratar infecciones respiratorias y promover la relajación.

El aceite de *E. citriodora* contiene diversas sustancias como citronelal, citronelol, 1,8-cineol, isopulegol, α -pineno y acetato de citronelilo (Wahyuningsih *et al.*, 2022a). Adicionalmente, se encontró que el aceite esencial de *E. citriodora* cultivado en el noreste de Brasil tenía citronelal (65.45 %), citronelol (14.87

%), isopulegol (11.80 %) y acetato de citronelilo (2.51 %) como sus principales constituyentes (Maris *et al.*, 2022). Además, el análisis fitoquímico de las hojas de *E. citriodora* reveló la presencia de alcaloides, flavonoides, fenoles, azúcares reductores, y esteroides en el extracto de metanol (Wahyuningsih *et al.*, 2022b), estos compuestos contribuyen a las diversas actividades biológicas que exhibe el aceite de *E. citriodora*, convirtiéndolo en un valioso producto natural con aplicaciones potenciales como el uso repelente o insecticida frente a especies causante de enfermedades.

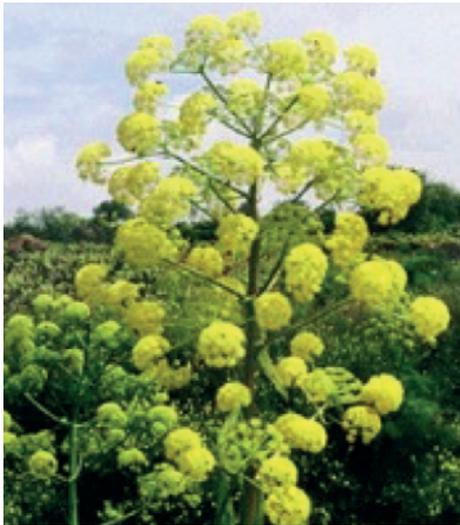


Figura 5.8. *Ferula galbaniflua*
Fuente: ceafleurebon.com

GÁLBANO (*FERULA GALBANIFLUA*)

Ferula galbaniflua, es una importante planta iraní que se utiliza tradicionalmente con fines medicinales (Sonigra y Meena, 2021). Se caracteriza por su distribución geográfica en el noreste de Irán (Bahetjan *et al.*, 2023), forma parte del género *Ferula* dentro de la familia Apiaceae, distinguida por sus resinas oleo-gomeras y diversos fitoquímicos como cumarinas y sesquiterpenos (Farhadi *et al.*, 2021; Betti *et al.*, 2004). Tradicionalmente se utiliza para tratar diversas dolencias como flatulencia y problemas de memoria (Fatemikia *et al.*, 2017). Sin embargo, *F. galbaniflua*, también pertenece a

la familia Apiaceae, reconocida por sus propiedades insecticidas (Sonigra y Meena, 2021). El género *Ferula*, al que pertenece es conocido por sus compuestos bioactivos con efectos antimicrobianos; sin embargo, también se le han atribuido efectos insecticidas, lo que lo convierte en una fuente potencial de biopesticidas. Los aceites esenciales derivados de las especies de *Ferula*, como *F. gummosa*, han mostrado propiedades acaricidas contra plagas como la araña de dos manchas, *Tetranychus urticae* (Aruna *et al.*, 2014). Estos hallazgos resaltan el potencial de *F. galbaniflua* y especies afines como insecticidas

naturales, contribuyendo a la exploración de soluciones botánicas para el control de plagas.

Es probable que el aceite esencial de *F. galbaniflua* contenga fitoquímicos como cumarina, sesquiterpenos, cumarinas monoterpénicos y compuestos que contienen azufre que se encuentran comúnmente en las especies de *Ferula* (Najafabadi *et al.*, 2017). Adicionalmente, el aceite esencial también puede tener componentes específicos como β -pineno, α -pineno y δ -3-careno, que han sido identificados en otras especies de *Ferula* y que han demostrado tener propiedades insecticidas (Fatemikia *et al.*, 2017).



Figura 5.9. *Ferula galbaniflua*

Fuente: ceafleurebon.com

GERANIO (*PELARGONIUM* spp.)

Pelargonium spp., comúnmente conocido como geranio, es una planta aromática con tallos que puede crecer hasta 1.3 m de altura; es nativo de África y se encuentra principalmente en Sudáfrica (CABI, 2022s), debido a su belleza ornamental y a sus propiedades aromáticas y medicinales, se ha introducido y cultivado en muchas partes del mundo, por lo que esta planta es muy común en México, además se encuentra presente en el herbolario de la ECQO. El aceite esencial de geranio, obtenido de las hojas y flores, es conocido por su aroma fuerte y distintivo. por lo que se

ha utilizado en perfumería y en la producción de productos para el cuidado de la piel y el cabello, debido a su fragancia agradable y por sus propiedades calmantes y equilibrantes.

En la medicina tradicional, los geranios se han utilizado para tratar una variedad de condiciones debido a sus propiedades astringentes, antiinflamatorias y antibacterianas, además han sido utilizados para tratar trastornos digestivos y menstruales, así como para aliviar problemas de la piel, como

quemaduras, cortes y picaduras de insectos. Tradicionalmente, los geranios, se han utilizado como repelentes naturales de mosquitos; sin embargo, su efectividad puede variar dependiendo de factores como la concentración del aceite esencial, la forma de aplicación, así como de la especie de mosquito.

Los marcadores químicos en el aceite esencial de *P. graveolens* incluyen citronelol, formato de citronelilo, γ -eudesmol e iso-mentona (Jaradat *et al.*, 2022). Los principales compuestos del aceite esencial de *P. peltatum* consisten en canfeno, α -terpineol, α -thujona, piperitona, linalool, mirceno, germacreno D, β -cariofileno, β -cadineno y β -bourboneno (Rungqu *et al.*, 2023). El aceite esencial de *P. graveolens* de diferentes regiones de Marruecos contiene principalmente p-citronellol, geraniol, formato de citronelilo, epi- γ -eudesmol, tiglato de geranilo y linalool. Los compuestos fenólicos, flavonoides y taninos condensados se encuentran en extractos de *P. graveolens*, con actividades demostradas como antioxidantes, antitirocinasas y anti-ureasas (El Aanachi, *et al.*, 2020). Por otro lado, los aceites esenciales de las especies de *Pelargonium*, incluyendo *P. graveolens*, son ricos en compuestos como geraniol y citronelol, variaciones en la composición debido a factores como el cultivo y su almacenamiento.



Figura 5.10. *Nepeta cataria*

Fuente: etsy.com

HIERBA GATERA (*NEPETA CATARIA*)

Es comúnmente conocida como gatera, es una planta herbácea perenne, originaria de Eurasia y ampliamente naturalizada en regiones templadas del mundo; pertenece a la familia de la menta (*Lamiaceae*), y es conocida por sus hojas aromáticas que son atractivas para los gatos, pero pueden tener un olor acre que algunas personas encuentran desagradable. *N. cataria* ha sido ampliamente estudiada y se ha encontrado que contiene aceites esenciales, flavonoides, ácido fenólico, esteroides, terpenoides e hidrocarburos terpenoides

oxigenados. Tiene una larga historia de uso tradicional como remedio para diversas dolencias, incluyendo fiebre, resfriado, tos, problemas estomacales, y dolores de cabeza. La planta también ha sido utilizada como antiespasmódico, carminativo, estimulante, sedante, emmenagogo, y antiséptico. Se ha encontrado que posee diversas propiedades farmacológicas, como actividades antifúngicas, antibacterianas, antioxidantes, antiinflamatorias y espasmolíticas, (Smallwood, 2007; Sharma *et al.*, 2019). Adicionalmente, se ha demostrado que el aceite esencial *N. cataria*, repele a mosquitos, observando mediante bioensayo *in vitro* que el aceite esencial reduce en más de 96 % la alimentación de moscas (Zhang *et al.*, 2022), otro estudio evaluó la repelencia del aceite esencial y sus isómeros purificados de nepetalactona contra los mosquitos *Ae. aegypti*. Los resultados mostraron que todas las muestras de aceites esenciales y sus respectivos isómeros purificados, lograron una repelencia superior a 95 %, (Reichert *et al.*, 2019). Adicionalmente, una revisión del género de plantas medicinales *Nepeta* L. destacó su actividad repelente contra los principales mosquitos vectores de patógenos (Süntar *et al.*, 2018).



Figura 5.11. *Citrus limona*
Fuente: cimat.ues.edu.vv

LIMÓN (*CITRUS LIMON*)

Citrus limon, comúnmente conocido como limón, es un pequeño árbol portador de espinas perteneciente a la familia Rutaceae, cultivado en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo (CABI, 2022h). Se cree que el origen exacto del limón está en las estribaciones del Himalaya, Assam (India), y el norte de Birmania hasta China, con posterior introducción global y naturalización en diversas áreas. El limón se cultiva en países como China, India, España, Brasil, Estados Unidos y México. El herbolario de la ecqo cuenta con varias plantas de limón.

Sus características botánicas incluyen un alto contenido fenólico y de monoterpenoides bioactivos en su aceite esencial, lo que contribuye a sus valiosas propiedades farmacéuticas, cosméticas y culinarias (Paw *et al.*, 2020).

Se ha demostrado que el aceite esencial de limón es rico en compuestos como el D-limoneno, que exhibe potentes efectos larvicidas contra *Cx. pipiens* (Nelma y Wahyuni, 2022). Adicionalmente, el extracto de cáscara de limón ha demostrado eficacia en repeler mosquitos de *Ae. aegypti*, con un tiempo de protección de 70 minutos y un bajo porcentaje de picadura (Hue *et al.*, 2022). Además, el aceite esencial extraído de *C. limon* ha sido identificado como un insecticida natural prometedor debido a su selectividad, biodegradabilidad y mínimo impacto en el medio ambiente (Mangrio *et al.*, 2022). Sin embargo, la composición del aceite esencial del limón varía dependiendo de la parte de la planta utilizada, su ubicación geográfica, y el método de extracción; por ejemplo, la composición química volátil del aceite esencial de hoja de limón de Cerdeña, Italia, incluye predominantemente limoneno, geranial y neral; por otro lado, el aceite de la cáscara de limón es rico en limoneno, seguido de β -pineno y γ -terpineno, con actividad antifúngica, mostrando variaciones estacionales (Hadj *et al.*, 2023). Asimismo, se ha encontrado que el aceite esencial de la cáscara de limón contiene altas cantidades de D-limoneno, β -pineno, γ -terpineno, terpinen-4-ol, neral y geranial como compuestos principales (Hadj *et al.*, 2023, Riaz *et al.*, 2023). Por lo tanto, se han identificado 80 compuestos secundarios, con presencia significativa de hidrocarburos monoterpenos y sesquiterpenos, monoterpenos y sesquiterpenos oxigenados (El Aboubi *et al.*, 2022).



Figura 5.12. *Anthemis nobilis*

Fuente: identify.plantnet.org

MANZANILLA (*ANTHEMIS NOBILIS*)

Anthemis nobilis, comúnmente conocida como manzanilla romana, es una hierba perenne de la familia Asteraceae. Es originaria del suroeste de Europa, incluyendo Francia, España y Portugal, y se ha extendido por toda Europa y el suroeste de Asia (CABI, 2022b; CABI, 2022d). Además, esta planta se encuentra ampliamente distribuida en México, y se encuentra presente en el herbolario de ECQO.

Las cabezas florales de *A. nobilis* se utilizan en la medicina tradicional debido a sus propiedades farmacológicas atribuidas a diversos metabolitos secundarios; estos incluyen ésteres

para efectos sedantes, flavonoides para propiedades antiinflamatorias, lactonas sesquiterpénicas y azulenos, apiina y luteósido para la actividad anti-espasmódica, así como lactonas sesquiterpénicas y constituyentes de aceites esenciales para efectos antibacterianos (CABI, 2022g). Adicionalmente a sus propiedades medicinales, se incluye su potencial uso como repelente de mosquitos. La composición química de *A. nobilis*, así como de otras especies de *Anthemis*, ha sido ampliamente estudiada, revelando una variedad de compuestos activos que contribuyen a sus propiedades repelentes.

Por ejemplo, los aceites esenciales extraídos de *A. melampodina* y *A. scrobicularis*, han mostrado repelencia contra el mosquito *Ae. aegypti*, y la garrapata estrella solitaria, *Amblyomma americanum*, aunque su efecto evaluado en bioensayos repelentes en humanos fue menos efectivo que el DEET (CABI, 2022b).

Los constituyentes primarios del aceite esencial de *A. nobilis*, incluyen una diversa gama de compuestos que contribuyen a sus propiedades farmacológicas, por ejemplo los principales componentes del aceite esencial de las partes aéreas de *A. nobilis* se han identificado moléculas como carboxilato de

3-metil-2-buten-1-il ciclopropano (29.3 %), vinil-2,2-dimetilbutanoato (24.2 %), metacrilato de glicidilo (9.9 %), 2-metilbutil-2-metilbutirato (9.1 %), isobutirato de isobutilo (7.8 %), y 3,3,4-trimetilhexano (6.2 %) (Karimli *et al.*, 2021). Esta composición subraya la complejidad y la variabilidad de los aceites esenciales, que pueden verse influenciados por factores geográficos, ambientales y de procesamiento. Además, *A. nobilis* contiene múltiples fenoles, alcaloides, glucósidos, taninos, flavonoides y saponinas, siendo los fenoles el compuesto predominante. Es probable que estos constituyentes químicos contribuyan a su actividad repelente. La presencia de diversos compuestos bioactivos, particularmente fenoles, respalda la hipótesis de que *A. nobilis* podría utilizarse eficazmente en el desarrollo de formulaciones de repelentes naturales contra insectos. Sería necesario realizar más investigaciones y bioensayos para comprender completamente su eficacia y métodos óptimos de aplicación contra mosquitos (Iman *et al.*, 2019).



Figura 5.13. *Myrtus communis*
Fuente: mexico.inaturalist.org

MIRTO (*MYRTUS COMMUNIS*)

Myrtus communis, comúnmente conocido como mirto verdadero, es un pequeño árbol de hoja perenne originario de Europa, África y Asia, con un enfoque en la región mediterránea (Akbar, 2020a; Vaz *et al.*, 2020). La distribución geográfica de *M. communis* abarca desde la Macaronesia hasta la región irano-turaniana, con una capacidad única para persistir en diversos refugios y migrar, como lo demuestran los estudios filogeográficos (Anwar *et al.*, 2016). Por lo que esta planta también se encuentra ampliamente distribuida en México.

M. communis se caracteriza por su follaje aromático y corteza fisurada profunda; contiene aceites volátiles, compuestos fenólicos, flavonoides, y taninos (Migliore *et al.*, 2012). La planta

ha sido históricamente significativa, con diversos usos que van desde fines medicinales hasta agentes aromatizantes en bebidas alcohólicas (CABI, 2022r). *M. communis*, se ha utilizado tradicionalmente como insecticida y repelente de mosquitos (Mir, 2023). Los extractos y aceites esenciales de la planta exhiben efectos larvicidas, insecticidas y repelentes, lo que los hace valiosos en el control de plagas (Rashed, 2021). El aceite esencial de *M. communis* contiene compuestos como α -pineno, 1,8-cineol, limoneno y linalool, que contribuyen a sus propiedades insecticidas (CABI, 2022r). Estas características hacen de *M. communis* una opción natural y efectiva para combatir insectos y mosquitos, alineándose con su uso histórico en la medicina tradicional para diversos propósitos (Dabbaghi *et al.*, 2023). Adicionalmente, se ha descrito que el aceite esencial de las hojas de *M. communis* contiene diferentes sustancias (Al-Maharik *et al.*, 2023; Asma *et al.*, 2022), observando como componentes principales al 1,8-cineol, linalool, acetato de linalool, α -pineno y mirtenol en el aceite de la comunidad de Jenin, mientras que cis-4-thujanol, 1,8-cineol, mirtenol y mirtenol (Shahbazian *et al.*, 2022), además también se ha identificado la presencia de α -pineno, acetato de linalilo, óxido de cariofileno, germacreno D, α -humuleno, 1,8-cineol, limoneno y p-cimeno (Mir, 2023). Estos compuestos contribuyen a las actividades insecticidas y repelentes, haciendo de *M. communis* un candidato prometedor para el desarrollo de una formulación natural.



Figura 5.14. *Amyris balsamifera*

Fuente: gbif.org

PALO DE ROSA DE JAMAICA (*AMYRIS BALSAMIFERA*)

Amyris balsamifera, comúnmente conocida como sándalo de las Indias Occidentales, es una especie vegetal con una actividad herbicida significativa; es una especie que se encuentra en diversas regiones, como lo es el Pacífico de las costas mexicanas (Hernández-Barón *et al.*, 2018). El herbolario de la ECoQ cuenta con esta planta.

El palo de rosa de Jamaica ha sido estudiado por su potencial como insecticida y repelente de mosquitos. Se ha observado que esta planta emite un aroma característico que parece actuar como un repelente natural

para estos insectos. El aceite esencial de *A. balsamifera* ha mostrado respuestas significativas de repelencia y toxicidad contra artrópodos, incluyendo mosquitos (Govindarajan *et al.*, 2014). En bioensayos de laboratorio se encontró que tanto el aceite esencial como uno de sus componentes principales, el elemol, fueron repelentes eficaces contra mosquitos, denotando altos niveles de repelencia de contacto. Adicionalmente, se ha investigado el potencial larvicida de *Impatiens balsamina*, planta estrechamente relacionada con *A. balsamifera*.

Por otro lado, los componentes activos presentes en la planta pueden tener efectos tóxicos o letales para los mosquitos. Se ha sugerido que los aceites esenciales de *A. balsamifera* contienen compuestos que pueden interrumpir el ciclo de vida de los mosquitos, inhibiendo su desarrollo o causando la muerte de las larvas. Los aceites esenciales extraídos de *A. balsamifera* contienen una variedad de compuestos químicos que contribuyen a sus propiedades repelentes e insecticidas, algunos de los compuestos identificados en estos aceites esenciales incluyen al β -Cariofileno y germacreno, moléculas que han mostrado efectos repelentes de mosquitos; además, los aceites

esenciales de *A. balsamifera* contienen otros terpenos, como α -humuleno y α -pineno, que probablemente contribuyan a sus propiedades repelentes e insecticidas.



Figura 5.15. *Glycine max*
Fuente: inifapcirne.gob.mx

SOJA (*GLYCINE MAX*)

Glycine max, comúnmente conocida como soja, se originó en el centro de China y la región de Manchuria (CABI y Eppo, 2022), su ancestro salvaje, *G. soja*, está ampliamente distribuido en el este de Asia, incluyendo Rusia, Japón, Corea y China (Wang, Y. *et al.*, 2016). La distribución de *G. soja* se extiende a través de África, Asia, Europa, Oceanía y América del Sur, incluyendo México (Leamy *et al.*, 2016).

G. max, es una fuente importante de aceite esencial con una composición compleja que ha sido estudiada por sus potenciales actividades antioxidantes y antimicrobianas. Ade-

más, la composición de ácidos grasos del aceite de soja, incluidos los ácidos; linoleico (ácido graso dominante en el aceite de soja), α -linolénico y oleico, juegan un papel crucial en sus propiedades nutricionales y funcionales. La presencia de compuestos bioactivos como los esteroides (siendo el β -sitosterol el esteroide dominante), y los tocoferoles (particularmente γ -tocoferol), aumenta aún más los beneficios, para la salud (McClure *et al.*, 2017).

El aceite esencial extraído de semillas de soja contiene cuarenta componentes identificados, que conforman 96.68 % del aceite total: (13.44 %), (E, E) -2,4-decadienal (9.15 %), p-alilanisol (5.65 %), p-cimeno (4.87 %), y limoneno (4.75 %) los principales. Esta composición contribuye a la actividad significativa del aceite contra diversos microorganismos, incluyendo *Pseudomonas syringae* subsp. *Syringae*, *Rathayibacter toxicus*, y *Pyricularia oryzae*. Por otro lado, la

actividad antioxidante sugiere su potencial como biocida para estrategias de control de enfermedades económicas y amigables con el medio ambiente.

Con respecto a su potencial en el control de insectos y mosquitos a través de diversos estudios. El análisis del extracto metanólico de las semillas de *G. max* reveló la presencia de flavonoides, fenoles, taninos, y aminoácidos, que son compuestos conocidos por sus propiedades repelentes. En línea con lo anterior, los ésteres monoterpénoides sintetizados con aminoácidos neurotransmisores, incluyendo glicina, mostraron actividad repelente contra *Ae. aegypti*. Se ha destacado el uso potencial de derivados de glicina como repelentes de mosquitos, comparando su eficacia con el repelente estándar DEET (Bataillard *et al.*, 2020), lo que sugiere que los componentes relacionados con *G. max* podrían desarrollarse en formulaciones de repelentes que sean eficaces. Además, el uso de subproductos *G. max* como alimento para productos acuáticos indica un método indirecto de control de plagas, al promover el crecimiento de peces que pueden consumir larvas de mosquitos, reduciendo así las poblaciones de mosquitos (Nesterkina *et al.*, 2018). Adicionalmente, la investigación sobre insecticidas botánicos para el control de insectos, como la mosca del frijol, ha demostrado la efectividad de los enfoques biológicos, insinuando el potencial de que los productos basados en *G. max* contribuyan a estrategias integradas de manejo de plagas. Si bien la evidencia directa de *G. max* como insecticida o repelente de mosquitos es limitada, la exploración de sus componentes relacionados presenta una vía prometedora para desarrollar estrategias alternativas de control de plagas.



Figura 5.16. *Thymus serpyllum*

Fuente: identify.plantnet.org

TOMILLO (*THYMUS SERPYLLUM*)

Thymus serpyllum, comúnmente conocido como tomillo silvestre, es un arbusto perenne originario del norte y centro de Europa (CABI, 2022w). También está muy extendido en la biocenosis esteparia del sur y este de Ucrania, donde se cultiva bien (Мазулін, 2023), además, esta planta está presente a lo largo del territorio mexicano. El herbolario de la ecqo cuenta con esta planta.

La planta es rica en compuestos polifenólicos biológicamente activos, incluyendo flavonoides y ácidos hidroxicinámicos, conocidos por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias antioxidantes y anticancerogénicas (Jarić *et al.*, 2015; Goyal *et al.*, 2020). La composición de los aceites esenciales de *T. serpyllum* varía en función de factores como la región geográfica, la etapa de desarrollo y la especie de la planta, la temporada de cosecha, el hábitat y las condiciones climáticas (Nuro *et al.*, 2020), lo que tiene un impacto en el rendimiento y composición del aceite esencial de la planta, observando que el timol, compuesto principal, se puede encontrar en diferentes proporciones. En general, el aceite esencial de *T. serpyllum* se caracteriza por un alto contenido de timol, que oscila entre 41.8 % y 53.45 %, dependiendo de las condiciones de cultivo y métodos de extracción (Salaria *et al.*, 2023), además de otros componentes principales que incluyen carvacrol (17.4 %), o-cimeno (10.9 % a 15.4 %) y γ -terpineno (19.2 %), destacando el complejo perfil químico del oleo (Galovičová *et al.*, 2021; Toaima, 2023). También se ha identificado la presencia de β -terpineno (15.3 %) y geraniol (10.7 %) como constituyentes significativos (Babotă *et al.*, 2023). Se han demostrado diferencias en el porcentaje de compuestos clave como p-cimeno, γ -terpinen, timol y carvacrol entre muestras de *Thymus* de diferentes áreas (Aksić *et al.*, 2023). Además de estos constituyentes primarios, se ha

encontrado que el aceite esencial de *T. serpyllum* contiene una variedad de compuestos polifenólicos, incluyendo flavonoides como apigenin-7-glucósido, luteolina y quercetina (Tazabayeva *et al.*, 2018). En general, el aceite esencial de *T. serpyllum* presenta una rica composición química con una variabilidad significativa, ofreciendo una amplia gama de aplicaciones para la salud.

Además, *T. serpyllum*, también ha sido estudiado por sus propiedades insecticidas y repelentes de mosquitos. La investigación ha demostrado que los aceites esenciales extraídos de *T. serpyllum* exhiben actividades larvicidas, adulticidas y disuasorias de la oviposición contra mosquitos como *Anopheles arabiensis* (Salaria *et al.*, 2023), realizando la presencia del timol, que ha demostrado propiedades insecticidas (CABI,w; Damtie *et al.*, 2021).



Figura 5.17. *Artemisia absinthium*

Fuente: identify.plantnet.org

AJENJO (*ARTEMISIA ABSINTHIUM*)

A. absinthium, comúnmente conocida como ajenjo, es una planta herbácea perenne que se encuentra en Europa y Asia, (CABI, 2022e). Pertenece al género *Artemisia*, que se distribuye principalmente en el hemisferio norte (Ansari *et al.*, 2019).

El aceite esencial de *A. absinthium* contiene diversas sustancias como alcanfor (12.42 %-25.47 %), β -tujona (18.23 %), canpheno (7.21 %) y β -cariofileno (6.72 %) (Benchohra *et al.*, 2023), también se ha identificado que es rico en p-cimeno (13.19 %), α terpineol (12.27 %), eugenol (12.20 %) y terpinen-4-ol (10.10 %) (Ewunu *et al.*,

2022), además, de Mirceno y Z-isocitral como constituyentes principales (Bano *et al.*, 2022), así como derivados de tocoferol (47.55 %) en *A. scoparia* y derivados del ácido oleico (41.45 %) en *A. absinthium* (Seixas *et al.*, 2023).

Estos compuestos pueden repeler y afectar negativamente a una gran variedad de insectos, ya que emite un aroma fuerte y amargo debido a los

compuestos en su aceite esencial, como la tujona (β -tujona). Este aroma actúa como un repelente natural para muchos insectos, incluyendo mosquitos, polillas y moscas. El olor desagradable para los insectos puede ayudar a mantenerlos alejados de áreas tratadas con ajeno, pero también tiene acción tóxica con propiedades insecticidas, por ejemplo, la tujona, ha demostrado ser tóxica para varias especies de insectos. Los compuestos encontrados en el ajeno pueden interferir con los sistemas nerviosos de los insectos. Se cree que actúan como disruptores neurotóxicos, afectando la transmisión de señales nerviosas y causando parálisis y muerte en los insectos expuestos, la eficacia de la acción insecticida del ajeno puede variar dependiendo de la especie de insecto y de la concentración de los compuestos utilizados, por lo que *A. absinthium* ha demostrado un potencial significativo como insecticida contra mosquitos (Ninditya *et al.*, 2020; Ansari *et al.*, 2019).

Compuestos como (E)- β -farneseno, (Z)- β -en-y-dicicloéter, y (Z)- β -ocimeno, tienen actividad larvica contra diversas especies de mosquitos, incluyendo *Ae. aegypti*, *An. stephensi*, y *Cx. quinquefasciatus* (Akbar, 2020b). Adicionalmente, el extracto de *A. absinthium* exhibe efectos disuasorios de la oviposición y actividad ovicida contra *Ae. aegypti*, *An. sinensis* y *Cx. quinquefasciatus* (Govindarajan *et al.*, 2014), también se ha destacado la naturaleza ecológica de *A. absinthium* como larvica de mosquitos, con toxicidad moderada hacia organismos no diana (Cheah *et al.*, 2013).



Figura 5.18. *Allium sativum*

Fuente: [identify.plantnet.org](https://www.identify.plantnet.org)

Ajo (*ALLIUM SATIVUM*)

Allium sativum pertenece a la familia Amaryllidaceae, es una especie muy codiciada como ingrediente botánico, que se utiliza en la cocina y en la medicina tradicional para una amplia gama de enfermedades. Desde la antigüedad, el cultivo del ajo ha prevalecido en regiones como Grecia, Roma, India y varios países del Este. Si bien se originó en Asia, actualmente también se cultiva ampliamente en Egipto, China, Europa y México (Subroto *et al.*, 2021). *A. sativum* es rico en compuestos fitoquímicos que contienen azufre como la alicina, el disulfuro de dialilo (DADS), las vinilditiinas, los ajoenos (E-ajoeno,

Z-ajoeno), el trisulfuro de dialilo (DATS), así como micronutrientes esenciales como el selenio (Se), entre otros, haciendo que la presencia de compuestos organosulfurados (Zeng *et al.*, 2017; El-Saber Batiha *et al.*, 2020), lo conviertan en un potente remedio natural. Además, se ha reportado la composición química del aceite esencial, donde los principales componentes identificados fueron el trisulfuro de dimetilo, el disulfuro de dialilo, el sulfuro de dialilo, el tetrasulfuro de dialilo y el 3-vinil-[4H]-1,2-ditiína (Plata-Rueda *et al.*, 2017).

El ajo ha sido reconocido por sus propiedades insecticidas y repelentes durante mucho tiempo, emite un olor fuerte y distintivo debido a los compuestos sulfurados presentes en él, como la alicina. Este olor actúa como un repelente natural para muchos insectos, incluyendo moscas, pulgones, escarabajos, ácaros, mosquitos y garrapatas. El olor desagradable para los insectos puede ayudar a mantenerlos alejados de las áreas tratadas con ajo. Se ha demostrado que estos compuestos pueden interferir con el sistema nervioso de los insectos y causar daño celular afectando su desarrollo, reproducción y supervivencia. Se ha indicado que el ajo posee características tóxicas efectivas contra especies comunes de mosquitos, incluyendo *An.* y *Culex* spp., incluso a

concentraciones más bajas, lo que sugiere su potencial significativo en pesticidas de origen vegetal para el manejo de plagas y programas de control de vector (Dicken *et al.*, 2022). Otro estudio ha demostrado que los extractos de ajo, particularmente cuando se preparan usando metanol, exhiben altos efectos tóxicos contra vectores como *Cx. quinquefasciatus*, con notables efectos larvicidas observados en diversos tipos de solventes (Assemie, 2023). También, se ha explorado la síntesis de nanopartículas de plata (AGNP) a partir del extracto de ajo, mostrando toxicidad dependiente de la dosis y del tiempo de exposición con nanopartículas de plata frente a las larvas de *Ae. aegypti*, observando el uso de concentraciones bajas para lograr un control efectivo (Nasir *et al.*, 2022). Además, estudios experimentales han confirmado la efectividad de las soluciones de ajo contra larvas de *Ae. aegypti*, produciendo tasas de mortalidad significativas (Rahmah *et al.*, 2019). Por otra parte, los extractos etanólicos foliares de ajo han demostrado propiedades larvicidas contra larvas del mosquito *Anopheles* (Ani *et al.*, 2022). Por otro lado, los aceites esenciales puros botánicos comerciales de ajo también han sido eficaces en el control de larvas de *Ae. aegypti* (Sedthapong *et al.*, 2020).



Figura 5.19. *Juniperus virginiana*

Fuente: Wikipedia.org

CEDRO (*JUNIPERUS VIRGINIANA*)

Juniperus virginiana, comúnmente conocido como cedro rojo oriental, es una especie que forma parte del grupo de gimnospermas con follaje siempre verde (CABI, 2022o). Las especies de enebro, entre ellas *J. virginiana*, tienen una amplia distribución en el hemisferio norte, con importante importancia ecológica y socioeconómico (Mao *et al.*, 2010), además se encuentra en otras regiones, como Marruecos, donde prospera en climas fríos, semiáridos y subhúmedos (Moujane *et al.*, 2023). La biogeografía de *Juniperus* sugiere orígenes en Eu-

rasia, con migraciones posteriores a América en diferentes periodos de tiempo (CABI, 2022m).

El aceite esencial extraído de *J. virginiana*, mediante hidrodestilación, ha sido analizado para su composición química, revelando constituyentes principales como sabineno, dl-limoneno, β -mirceno, acetato de bornilo, y terpinen-4-ol (CABI, 2022n; CABI, 2022o). Además, el análisis del aceite esencial derivado de las partes aéreas de *J. virginiana*, han revelado una mezcla compleja de compuestos (catorce constituyentes principales), que representan el 99.98 % del aceite, siendo los componentes primordiales el terpinen-4-ol (25.21 %), alcanfor (19.89 %), E-3-hexen-1-ol (13.30 %), γ -terpineno (7.86 %) y l-mentona (2.27 %) (Pegard, 2022). Esta composición subraya la utilidad multifacética del aceite, desde su uso en fragancias hasta su bioactividad contra plagas. En general, el aceite esencial de *J. virginiana* se caracteriza por una composición química diversa que incluye monoterpenos y sesquiterpenos, contribuyendo a sus diversas aplicaciones en la industria de fragancias, alivio del estrés y manejo de plagas (Swor *et al.*, 2022). Esta versatilidad subraya la importancia de comprender la composición del aceite para optimizar su uso en diferentes dominios.

En este sentido, el aceite ha demostrado en entornos de laboratorio, importantes actividades larvicidas, pupicidas y adulticidas contra el mosquito *An. Stephensi*. La eficacia del aceite esencial se destacó aún más en los ensayos de excito-repelencia, donde los mosquiteros impregnados con el aceite proporcionaron una protección considerable contra los mosquitos adultos. Por otra parte, un estudio que evaluó las propiedades antimosquitos del aceite esencial *J. virginiana* contra larvas y adultos de *An. gambiae* de África Oriental, tanto en condiciones de laboratorio como de semicampo, encontró que el aceite exhibió mayor actividad larvicida en el laboratorio que en ensayos semicampo (Tahghighi *et al.*, 2019).



Figura 5.20. *Juniperus communis*

Fuente: mexico.inaturalist.org

ENEBRO (*JUNIPERUS COMMUNIS*)

Juniperus communis, conocido como enebro común, es un arbusto o árbol pequeño perteneciente a la familia Cupressaceae, originario de Grecia y ampliamente distribuido en todo el hemisferio norte (Akbar, 2020c; Unterholzner *et al.*, 2020), también se puede encontrar en diversas regiones como Europa, África, el norte de Asia, Eurasia templada, India, Irán y América del Norte (Shaheen *et al.*, 2017). La planta sintetiza diversos compuestos orgánicos volátiles, siendo los aceites esenciales extraídos de sus bayas particularmente valiosos por sus propiedades medicinales (Judžentienė, 2019).

J. communis exhibe propiedades repelentes de insectos (CABI, 2022m; Elwes *et al.*, 2014; Kapadnis *et al.*, 2022). Se ha encontrado que los aceites esenciales de la planta son los que poseen esta actividad (Salamon *et al.*, 2023), destacando la presencia de monoterpenos como α -pineno, β -mirceeno y sabineno en las bayas de enebro, componentes que contribuyen a sus características repelentes de insectos (Bojkovska *et al.*, 2022). Sin embargo, la composición química del aceite esencial de enebro varía en función de factores como la ubicación geográfica, las partes utilizadas y la preparación de la planta, así como las técnicas de destilación. En línea con lo anterior, el aceite esencial de las ramas de enebro común de Estonia, es rico en α -pineno, que va de 37.5 % a 69.3 %, junto con otros componentes como pineno, sabineno, β -mirceno y β -fellandreno (Raal *et al.*, 2022). En Macedonia, el aceite esencial de bayas de enebro es oficial en la farmacopea europea, con un contenido mínimo requerido de 1 %, y es conocido por su actividad antioxidante (Bojkovska *et al.*, 2022). Los aceites esenciales de *J. communis* en España mostraron variaciones en el contenido de limoneno y exhibieron propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y citotóxicas, con potencial para futuros cultivos

industriales (Esteban *et al.*, 2023). Adicionalmente, los aceites esenciales de *J. horizontalis* y *J. scopulorum* en Idaho contenían componentes como α -pineno, sabineno, mirceno, terpineno-4-ol, α -elemol y 8α -acetoxielemol (Swor *et al.*, 2022). Estos hallazgos subrayan el posible potencial de *J. communis* como un repelente contra mosquitos vectores de arbovirus; sin embargo, la bibliografía revisada hasta este momento (2024) no reporta investigaciones al respecto. Además, es de importancia considerar, que el lugar geográfico entre otras características mencionadas anteriormente, pueden modificar la composición química del aceite esencial.



Figura 5.21. *Cymbopogon citratus*

Fuente: gardenia.net

LLIMONCILLO (*CYMBOPOGON CITRATUS*)

Cymbopogon citratus, comúnmente conocida como hierba de limón, es una planta tropical originaria del su-deste asiático (abundante en Filipinas e Indonesia). Esta planta aromática pertenece a la familia Gramineae y es una hierba perenne distribuida por Asia, África, América del Sur y del Norte (Chakravartty *et al.*, 2023). Se caracteriza por hojas simples de color verde azulado con márgenes blancos lineales y posee un aroma a limón, atribuido a la presencia de citral, un monoterpéico cíclico. La planta contiene un grupo significativo de flavonoides, aceites esenciales y com-

puestos fenólicos, lo que contribuye a sus actividades farmacológicas como propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y antioxidantes (Oladeji *et al.*, 2019). El aceite esencial de *C. citratus*, tiene una composición química diversa, identificando como componentes principales a α -citral, β -citral, mirceno y geraniol (Olayemi *et al.*, 2018; Pham *et al.*, 2020). El aceite exhibe potentes propiedades antioxidantes comparables a los antioxidantes sintéticos (Marinkovic *et al.*, 2021). Además de demostrar una alta actividad antibacteriana contra

diversas cepas, incluyendo las resistentes a múltiples fármacos, además de actividad antifúngica contra especies de *Candida* (Barros *et al.*, 2020). El análisis químico del aceite ha revelado como componentes principales a compuestos como el citral, β -mirceno, citronelal, óxido de limoneno, geraniol y linalol (Du *et al.*, 2024). Adicionalmente, se ha demostrado que aceites esenciales de *C. citratus* contiene con constituyentes como β -pineno, isoneral, nerolidol y escualeno, que contribuyen a sus propiedades repelentes de insectos (Gushit *et al.*, 2023). Los componentes fitoquímicos de la planta, incluido el citral, la hacen efectiva contra los insectos, como lo demuestra su impacto en la tasa de supervivencia de *Drosophila melanogaster* (Majewska *et al.*, 2019). Asimismo, estudios computacionales sugieren su bioactividad en repeler mosquitos (Olayemi *et al.*, 2018).



Figura 5.22. *Boswellia sacra*

Fuente: mexico.inaturalist.org

INCIENSO (**BOSWELLIA CARTERI**)

Boswellia carteri, también conocida como incienso, es una especie dentro de la familia Burseraceae, que forma parte del género *Boswellia*, que incluye diversas especies como *B. sacra/carterii*, *B. serrata* y *B. frerea-na*, se encuentran principalmente en Yemen, África y otras partes de los continentes africano, árabe e indio (CABI, 2022g). *B. carteri* es originaria de regiones como el sur de Arabia y África (Ogbazghi *et al.*, 2006). Es una planta conocida por su significativo valor medicinal y comercial (Frank *et al.*, 2009; Al-Harrasi *et al.*, 2019).

El aceite esencial de *B. carteri*, derivado de la resina de goma oleo de la planta *B. carteri*, ha sido ampliamente estudiado por su composición química y aplicaciones potenciales. La composición del aceite esencial es predominantemente de monoterpenos (91.194 %) y sesquiterpenos (7.139 %) (Srivastava, 2023; Perveen *et al.*, 2023; Borotová *et*

al., 2023). En concreto, el análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas identificó 22 compuestos, que representan 98.33 % del contenido total de los aceites esenciales (Servi *et al.*, 2023). Entre estos, se encontró dentro de los componentes principales al α -pineno (37.0 %), α -limoneno (19.8 %) y p-cimeno (6.3 %) (Ojha *et al.*, 2022). Adicionalmente, un estudio comparativo de los aceites esenciales de diferentes especies de *Boswellia*, incluyendo *B. carteri*, *B. frereana*, y *B. dalzielii*, mostró variaciones en sus perfiles químicos. *B. frereana*, por ejemplo, se caracterizó por un nivel moderado a alto de α -thujeno (14,5 %-43.9 %) y un nivel variable de α -pineno (3.0 %-63.0 %) (Johnson *et al.*, 2021), mientras que los aceites esenciales de *B. dalzielii* estaban dominados por α -pineno (21.0 %-56.0 %), seguido de carvona (2.1 %-5.4 %) y α -copaeno (1.8 %-5.0 %) (DeCarlo *et al.*, 2019). Además de monoterpenos y sesquiterpenos, la investigación química también condujo al aislamiento e identificación de siete diterpenoides, dos de los cuales eran nuevos compuestos (Omar *et al.*, 2021). Esta composición química diversa sustenta las aplicaciones multifacéticas del aceite esencial en la medicina tradicional, la aromaterapia y como un posible agente antimicrobiano. En este sentido, la investigación ha demostrado que el aceite esencial de *B. carteri* exhibe actividades antimicrobianas, antioxidantes, además de antiinsectos, lo que la convierte en un candidato potencial para el control de insectos (Borotová *et al.*, 2023). Por ello, ha sido estudiada por sus propiedades insecticidas de mosquitos. En este sentido, la resina de *B. sacra*, especie relacionada, ha demostrado una fuerte actividad ovicida contra el mosquito *Cx. quinquefasciatus* (Rajan y Dhivya, 2018), lo que sugiere el potencial para su uso en el control de insectos y aplicaciones relacionadas.



Figura 5.23. *Litsea cubeba*

Fuente: socfindoconservation.co.id

LITSEA (*LITSEA CUBEBA*)

Litsea cubeba comúnmente conocida como May Chang, es nativa del Himalaya oriental y se distribuye en varias regiones de la India, que van desde bosques tropicales hasta semiperennifolios (CABI, 2022p). Es una planta, conocida por su valiosa y rica fruta productora de aceites esenciales (Pongen *et al.*, 2022). La planta también se encuentra en China, Japón, Taiwán y el norte de Tailandia, donde su aceite esencial, es rico en citral, y es utilizado para diversos fines en la medicina tradicional, por sus actividades antimicrobianas y antiproliferativas (CABI, 2022p) incluyendo su uso

como repelente de mosquitos.

El aceite esencial de *L. cubeba*, derivado del fruto de la planta, es rico en geranial (32 %), neral (24 %), citronelal (14 %) y limoneno (10 %) (Hung *et al.*, 2023). De igual manera, se ha destacado que los principales compuestos orgánicos volátiles del aceite esencial incluyeron geranial (39 %), neral (29 %) y limoneno (14 %). Un análisis posterior del aceite esencial de *L. cubeba* reveló al citral como su principal componente, lo cual es consistente en varios estudios (Li *et al.*, 2022b; Li *et al.*, 2022c; Borotová *et al.*, 2022). El citral está compuesto por trans-citral (33.6 %) y cis-citral (30.3 %), junto con d-limoneno (8.2 %) (Sivamaruthi *et al.*, 2022). Sin embargo, los perfiles químicos de los aceites esenciales de diferentes familias de *L. cubeba* han mostrado variaciones significativas en su composición, con un total de 103 componentes identificados en 31 familias, lo que subraya aún más la diversidad en la composición de aceites esenciales (Wang *et al.*, 2019). Además de sus componentes primarios, el aceite esencial también contiene α -citral (26 %), β -citral (22 %), enfatizando aún más la complejidad y la variabilidad de su conformación química. Esta rica

composición sustenta las aplicaciones multifacéticas del aceite esencial, que van desde actividades antimicrobianas, antifúngicas y antiinsectos.

Por ello, este aceite también exhibe una fuerte acción repelente contra los mosquitos *Ae. aegypti*, cuando se aplica en concentraciones tan bajas como al 2 %. Esta capacidad repelente se atribuye a la composición química del aceite, que incluye sineol, citronelol, citronelal, limoneno, α -pineno y β -pineno (Sivamaruthi *et al.*, 2022). Además de sus principales compuestos orgánicos volátiles, como geranial y el neral que contribuyen a su actividad biológica, estas propiedades subrayan el potencial del aceite como un repelente natural.



Figura 5.24. *Jasminum grandiflorum*

Fuente:nparks.gov.sg

JAZMÍN (*JASMINUM GRANDIFLORUM*)

Jasminum grandiflorum, comúnmente conocida como la “Reina de las fragancias”, es una planta con flores de la familia Oleaceae originaria de las regiones tropicales y subtropicales de Eurasia (CABI, 2021). Se cultiva comercialmente en varios países como Francia, Italia, China, Japón, India, Marruecos y Egipto (Braun y Sim, 2020). Esta planta es muy valorada por sus flores aromáticas, con extractos utilizados en aplicaciones medicinales como el tratamiento de hepatitis, cirrosis, e incluso cáncer, así como en aromaterapia y alimentos fortificados como el té de jazmín (Tejasri *et al.*,

2020). En general, *J. grandiflorum* prospera en regiones templadas cálidas y tiene una importancia botánica y geográfica significativa en varias partes del mundo.

El aceite esencial de *J. grandiflorum*, exhibe una compleja composición química que contribuye a sus actividades biológicas multifacéticas. Los constituyentes primarios del aceite esencial de *J. grandiflorum* han sido identificados como acetato de bencilo (37 %), benzoato de bencilo (34.7 %) y linalool (9.6 %), que se cree que juegan un papel significativo en su perfil aromático y eficacia

biológica (Galovičová *et al.*, 2022). El análisis posterior mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas ha ampliado la comprensión de su composición, revelando la presencia de treinta compuestos, siendo fitol (25.77 %), 3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trien-3-ol (12.54 %), y 3,7,11,15-tetrametil-1-hexadecen-3-ol (12.42 %) los principales componentes volátiles (CABI, 2022).

Además, el aceite esencial derivado de *J. grandiflorum* ha mostrado una actividad biológica significativa, incluyendo su potencial insecticida contra plagas como *Oxycarenus lavatera* y *Brassicogethes aeneus* (Galovičová *et al.*, 2022), lo que sugiere su utilidad en el control de plagas. Por otra parte, también se ha destacado la eficacia larvicida de *J. grandiflorum* contra larvas de mosquitos, encontrando que a diferentes concentraciones del extracto de flor de *J. Grandiflorum*, es altamente efectivo, al observar un 100 % de mortalidad de larvas de tercer estadio de *Cx. quinquefasciatus* y *Ae. Aegypti* (Bharathi *et al.*, 2022). El amplio espectro de compuestos bioactivos presentes en *J. grandiflorum*, que incluyen flavonoides, terpenoides y fenólicos, contribuye a sus actividades insecticidas y larvicidas (Kushwah *et al.*, 2022). Estos compuestos interactúan con los sistemas biológicos de maneras que pueden interrumpir el ciclo de vida de las plagas y vectores.



Figura 5.25. *Mentha spp.*

Fuente: mexico.inaturalist.org

MENTA (*MENTHA* spp.)

La menta es un género de plantas herbáceas perennes pertenecientes a la familia de las Lamiáceas. Se encuentra distribuida en diversas regiones del mundo, se cree que es originaria de Europa y Asia, pero actualmente se cultiva en muchas partes del mundo, incluyendo África, Australia, América del Norte, América del Sur, y México. Además, se encuentra presente en la eczo. Es ampliamente conocida por su aroma refrescante y sabor distintivo. Existen varias especies de menta,

siendo las más comunes la menta piperita (*Mentha piperita*) y la menta verde (*Mentha spicata*).

Los aceites esenciales de *Mentha*, derivados de diversas especies dentro del género *Mentha*, son mezclas complejas compuestas predominantemente por monoterpenos y sesquiterpenos, que contribuyen a su amplia gama de actividades biológicas. La composición química de estos aceites esenciales varía significativamente entre especies, influenciada por factores genéticos y condiciones ambientales. Por ejemplo, el aceite esencial de *M. piperita* L. se caracteriza por altas concentraciones de mentol (30-42 %), mentona (17-22 %), y otros componentes como 1,8-cineol y acetato de mentilo (Sezen *et al.*, 2023). En contraste, el aceite esencial de *M. spicata* es notablemente rico en carvona (58.22 %) (Fidan *et al.*, 2022), mientras que *M. pulegium* L. de Marruecos contiene predominantemente R- (+) -pulegona, junto con carvona, dihidrocarvona y octanol-3 (Aimad *et al.*, 2021). El aceite esencial de *M. longifolia* L., por otro lado, es rico en monoterpenoides, particularmente cetonas monoterpéricas como óxido de piperitona y óxido de piperitenona, así como timol y (E) -cariofilena (Singh *et al.*, 2020). Se ha encontrado que el aceite esencial de *M. spicata* cultivado es rico en sesquiterpenos, incluyendo trans-muurola-4 (14), 5-dieno, óxido de piperitenona y β -cariofilena (Singh *et al.*, 2018). Estos aceites esenciales exhiben una variedad de actividades biológicas, incluyendo propiedades antimicrobianas, antioxidantes e insecticidas, que se atribuyen a sus complejas composiciones químicas (Mostafa *et al.*, 2020; Taylan *et al.*, 2021; El Menyiy *et al.*, 2022). Por ejemplo, el aceite esencial de *M. pulegium* demostró propiedades antibacterianas y antifúngicas de amplio espectro moderadas a fuertes, así como alta actividad insecticida (Tewari, 2017).

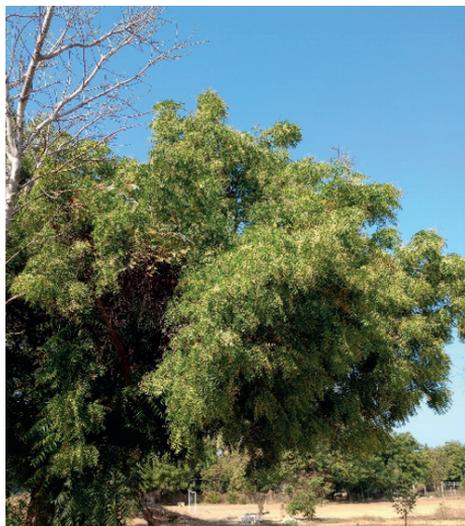


Figura 5.26. *Azadirachta indica*

Fuente: mexico.inaturalist.org

NEEM (*AZADIRACHTA INDICA*)

Azadirachta indica, comúnmente conocido como neem, pertenece a la familia de la caoba Meliaceae (Akbar, 2020d) y es un árbol de hoja perenne de rápido crecimiento originario de la India, Pakistán, Myanmar, Nepal, Bangladesh, Sri Lanka y las Maldivas (CABI, 2022f), prospera en regiones tropicales y semitropicales, por lo que esta planta fue introducida a México desde 1970 y actualmente se encuentra en todo el territorio nacional. El herbario de Eco cuenta con esta planta.

Este árbol ha ganado la atención mundial por sus numerosos usos, con un valor religioso, económico, medicinal y ornamental significativo (Rojas-Sandoval y Acevedo-Rodríguez, 2022). *A. indica* se puede cultivar bajo diversas condiciones climáticas y de suelo, produciendo madera, leña, forraje, medicamentos, pesticidas y petróleo (Babu *et al.*, 2016).

Diversos estudios han destacado el amplio espectro de acción de los compuestos derivados del neem, incluyendo sus actividades larvicidas y repelentes contra mosquitos vectores de enfermedades, ofreciendo una alternativa prometedora a los insecticidas sintéticos. La composición fitoquímica de *A. indica* incluye flavonoides, glucósidos, taninos, esteroides, y alcaloides, que contribuye a su actividad biocida, como lo demuestran sus valores de LC50 frente a las larvas de *Anopheles* y *Culex* (Ezin y Chabi 2022). La investigación ha demostrado su eficacia en diversas formas, incluyendo extractos etanólicos, aceite, e incluso en combinación con otras sustancias. Por ejemplo, los extractos etanólicos de *A. indica* han mostrado actividad larvicida significativa contra *Cx. quinquefasciatus*, observándose altas tasas de mortalidad a concentraciones de 80 mg/L y 100 mg/L (Olagundoye y Adesoye, 2023). Además, se ha encontrado que los extractos acuosos y metanólicos de las hojas de neem

poseen potentes efectos larvicidas, observándose una mortalidad significativa en larvas de mosquito a diversas concentraciones. Asimismo, los extractos de etanol de *A. indica* se han destacado particularmente por su potencia contra las larvas de *Anopheles*, mostrando una eficacia superior sobre los extractos acuosos (Aidoo *et al.*, 2021). Por último, se ha evaluado un extracto etanólico de hojas de *A. indica* frente a larvas de *Ae. aegypti*, mostrando alta mortalidad larvaria a una concentración de 50 mg L⁻¹ (Ferreira *et al.*, 2020). Por otro lado, la composición del aceite esencial de *A. indica* está constituido principalmente por compuestos de azufre, compuestos de nitrógeno, sesquiterpenos, ésteres de ácidos grasos (FAE) e hidrocarburos, siendo predominantes los compuestos no terpenos (Diedhiou *et al.*, 2023). En este sentido, se ha investigado que, cuando el aceite de *A. indica* se utilizó en un sistema de nebulización térmica con biodiesel, mató efectivamente tanto a mosquitos adultos como a larvas, en una relación de dilución 1:1 (Rosli *et al.*, 2022). De igual manera, se ha explorado el efecto repulsivo del aceite *A. indica* contra los mosquitos a través de la formulación de velas repelentes, afirmando aún más su utilidad en la lucha contra los vectores de malaria (Nkuete *et al.*, 2022). Además, el aceite de neem, formulado en crema, demostró propiedades repelentes contra los mosquitos, lo que indica su potencial como repelente natural de mosquitos.

Las propiedades insecticidas del neem se atribuyen a sus metabolitos secundarios, como los triterpenos (limonioides), que interfieren con el metabolismo y fisiología de los insectos (Jeelani *et al.*, 2023). Incluso contra plagas como *Sahlbergella singularis*, por lo tanto, el aceite de neem ha demostrado tanto efecto insecticida como repelente (CABI, f).

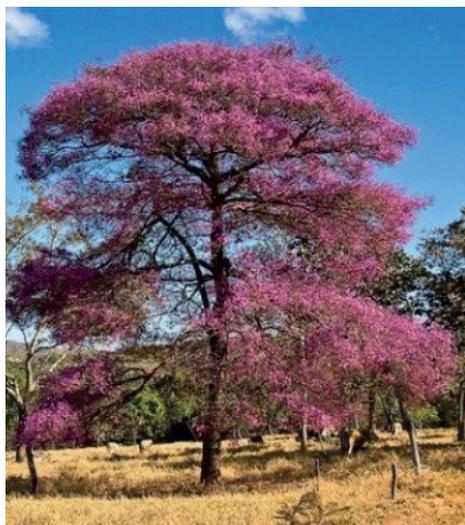


Figura 5.27. *Aniba rosaeodora*

Fuente: alchetron.com

PALISANDRO (*ANIBA ROSAEODORA*)

Aniba rosaeodora, comúnmente conocida como palo de rosa o palisandro, es una especie originaria de la región amazónica, incluyendo Brasil, Guyana, Surinam, Perú, Colombia y Venezuela (CABI, 2022c). Esta especie es valorada por su aceite esencial, que es un ingrediente clave en la industria de la perfumería (Santana, 2000). El aceite esencial extraído del palisandro contiene altos niveles de linalool, que van de 32 % a 97 %, lo que lo convierte en un codiciado compuesto aromático (Amazonas *et al.*, 2020; Xavier *et al.*, 2021; Teles *et al.*, 2020), que además exhibe actividad contra diversas

cepas de bacterias, posee propiedades antioxidantes (CABI, 2022c) y actividad antitripanosomal (Singh *et al.*, 2022). Adicionalmente, otros compuestos como α -felandreno y β -felandreno también se encuentran en proporciones variables en el aceite esencial (Santos *et al.*, 2022), por lo que su composición química, hace de este aceite una valiosa oportunidad para explorar diversas aplicaciones y fomenta una mayor investigación de sus propiedades beneficiosas. En este sentido, *A. rosaeodora*, también ha mostrado potencial como insecticida y repelente de mosquitos, ya que su aceite esencial extraído ha demostrado actividad larvicida contra los mosquitos *Ae. Aegypti* (Teles *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2022). También se encontró que la actividad larvicida es efectiva con un valor LC50 bajo, lo que indica su potencial para controlar las poblaciones de mosquitos (Arispe *et al.*, 2022).



Figura 5.28. *Piper nigrum*

Fuente: mexico.inaturalist.org

PIMIENTA NEGRA (*PIPER NIGRUM*)

Piper nigrum, comúnmente conocido como pimienta negra, es una enredadera leñosa originaria del suroeste de la India (Kumar *et al.*, 2020). Es una trepadora perenne con hojas de color verde oscuro, brillantes que tienen forma de almendrada y están alternativamente arregladas (Akbar, 2020e). La pimienta negra se cultiva en varias regiones de Asia (CABI, 2022t); además, se encuentra ampliamente distribuida en México.

La planta puede crecer hasta 10 m de altura o más y se caracteriza por su carácter monoico y bisexual (Chen *et al.*, 2020). El aceite esencial de *Piper*

nigrum, es rico en diversos compuestos, identificando constituyentes clave como el (E) -cariofileno, limoneno, sabineno, α -terpineol, borneol y terpinen-4-ol (CABI, 2022t; Prabhu *et al.*, 2022). Adicionalmente, el β -cariofileno es un componente importante, constituyendo alrededor de 35 % del aceite (Weluwanarak *et al.*, 2023). La composición del aceite de la pimienta negra también incluye α -pineno, β -pineno, 3-careno y sesquiterpenos como eugenol y metil eugenol (França *et al.*, 2021). Además, el contenido de aceite volátil en las bayas secas de pimienta negra varía de 0.4 % a 7 %, con una variedad de constituyentes químicos como sabineno, 3-careno, D-limoneno, α -felandreno y β -bisaboleno (Biswas *et al.*, 2022). Estos compuestos contribuyen a las diversas actividades biológicas de la pimienta negra.

La especie pertenece al género *Piper*, que es conocido por sus propiedades farmacológicas, como actividades antibacterianas, antiinflamatorias y hepatoprotectoras, además, *P. nigrum*, exhibe propiedades insecticidas y repelentes de mosquitos. Estudios han destacado su eficacia en el control de los mosquitos *Ae. aegypti*, (Morais *et al.*, 2023; Qurota'ayun *et al.*, 2022). Los aceites esenciales de las semillas de *P. nigrum*, cuando se combinan con aceites de

otras plantas, demuestran fuertes efectos repelentes contra insectos como *Tribolium confusum* (Mebarka y Hocine, 2022). Adicionalmente, *P. nigrum* contiene piperina, un alcaloide con diversas propiedades farmacológicas, incluyendo actividades antimicrobianas e insecticidas.



Figura 5.29. *Rosmarinus officinalis*

Fuente: www.screenitgreen.com

ROMERO (*ROSMARINUS OFFICINALIS*)

Rosmarinus officinalis, comúnmente conocido como romero, es una planta perenne aromática perteneciente a la familia de las Lamiáceas, con una amplia distribución en México, y también se encuentra presente en el herbolario de la ecqo. El aceite esencial de *R. officinalis* se extrae de las hojas y las flores de la planta, es rico en una variedad de compuestos bioactivos, por lo que es altamente valorado en las industrias farmacéutica, nutracéutica y cosmética. Su composición química ha sido ampliamente estudiada, revelando una mezcla compleja de componentes que contribuyen a sus

diversas propiedades terapéuticas, siendo los principales constituyentes el 1,8-cineol, alcanfor y borneol, presentes en cantidades significativas. En concreto, un estudio identificó eucaliptol (28.7 %), alcanfor (16.7 %) y borneol (13.5 %) como tres de los componentes principales (Bencharif-Betina *et al.*, 2023a). Otra investigación confirmó la abundancia de 1,8-cineol (32.83 %), junto con β -cariofileno (12.94 %), borneol (11.65 %) y alcanfor (10.33 %) (Jeevalatha *et al.*, 2022). Adicionalmente, se ha reportado frecuentemente α -pineno, con concentraciones que van de 4.10 % a 26.6 %, destacando también su importancia en la composición del aceite (Alibeili *et al.*, 2023; Ouknin *et al.*, 2021). Este aceite también contiene una amplia gama de otros compuestos en cantidades variables, como verbenona, canfeno, α -terpineol y acetato de bornilo (Al-Maharik *et al.*, 2022), así como la presencia de monoterpenos y monoterpenoi-

des oxigenados, incluyendo Germacreno-D, iso-eugenol y geraniol (Macedo *et al.*, 2022), componentes que contribuyen a las actividades antioxidantes, antimicrobianas y antiinflamatorias del aceite, entre otros beneficios para la salud. Además, el cribado fitoquímico ha revelado la presencia de fenoles, flavonoides, taninos, alcaloides, carbohidratos, proteínas, glucósidos, saponinas, cumarinas, terpenoides, quinonas, y esteroides en el aceite esencial, lo que refuerza su potencial uso y aplicación médica (Ben *et al.*, 2019; Caetano *et al.*, 2022; Apostolides *et al.*, 2013).

Rosmarinus officinalis también se ha propuesto como alternativa natural para el control de mosquitos, se han mostrado resultados prometedores contra diversas especies de mosquitos, incluyendo aquellas que son vectores de enfermedades. Esto se alinea con revisiones más amplias que han identificado a *R. officinalis* como un candidato versátil para desarrollar insecticidas botánicos contra insectos médicamente importantes (Jahanian *et al.*, 2022). Se ha demostrado que el efecto insecticida de los aceites esenciales de *R. officinalis* es más eficaz que el insecticida químico Deltamethrin, utilizado contra *Cx. pipiens*, demostrando altas tasas de mortalidad observadas a diversas concentraciones (Ramzi *et al.*, 2022). También se ha demostrado su eficacia larvicida contra las larvas de *Cx. quinquefasciatus*, lo que indica su potencial uso en el control de las poblaciones de mosquitos en la etapa larvaria (Susilowati 2018). Adicionalmente, su actividad larvicida ha sido probada contra larvas de *Culiseta longiareolata*, apoyando aún más su uso en el control de mosquitos (Gitaari *et al.*, 2019). Además, los estudios han identificado los principales componentes del aceite esencial de *R. officinalis*, como el eucaliptol y el alcanfor, que contribuyen a su actividad larvicida contra diversas cepas de *Cx. quinquefasciatus* (Caetano *et al.*, 2022). La investigación sobre la nanoencapsulación del aceite esencial de *R. officinalis* ha demostrado una actividad insecticida mejorada y prolongada, lo que sugiere métodos de aplicación innovadores para el control de mosquitos (Nabti *et al.*, 2019). También se ha confirmado la repelencia del aceite de *R. officinalis* contra las moscas domésticas, lo que sugiere propiedades más amplias como repelentes de insectos. De manera particular, un estudio reportó la actividad repelente del gel con aceite esencial de *R. officinalis* utilizado contra mosquitos *Ae. aegypti*, lo que permitió observar una significativa tasa de protección (Pratiwi y Purwati, 2021). En conclusión, la

investigación colectiva subraya la eficacia de *R. officinalis* en el control de mosquitos, ofreciendo una alternativa natural y ecológica a los insecticidas sintéticos, con aplicaciones potenciales tanto en etapas adultas como larvianas de las poblaciones de mosquitos.



Figura 5.30. *Salvia sclarea*

Fuente: mexico.inaturalist.org

SALVIA CLARA (*SALVIA SCLAREA*)

Salvia sclarea, comúnmente conocida como salvia clara, pertenece al género *Salvia* dentro de la familia Lamiaceae. Este género está ampliamente distribuido globalmente, incluso en América Central y del Sur, Asia Central, el Mediterráneo y Asia Oriental (CABI, 2022u; Laface *et al.*, 2023). Las plantas de salvia exhiben una amplia gama de características, lo que las hace adecuadas para diversos climas. Los compuestos orgánicos volátiles emitidos por diferentes especies de *Salvia* muestran patrones geográficos, con distintos perfiles basados en el origen de la planta (Sinha y Samad, 2021).

El aceite esencial de *S. sclarea* se compone principalmente de acetato de linalool (49.1 %) y linalool (20.6 %), siendo constituyentes significativos adicionales (E) -cariofileno (5.1 %), p-cimeno (4.9 %), α -terpineol (4.9 %) y acetato de geranilo (4.4 %) (Kačániová *et al.*, 2023). Lo que favorece una actividad antioxidante moderada del aceite (Jažo *et al.*, 2023). En términos de actividad antimicrobiana, el aceite también exhibe resultados moderados (Demirpolat, 2023). Adicionalmente, el aceite ha demostrado eficacia en la inhibición de la formación de biopelículas, particularmente contra *Pseudomonas fluorescens*, además, ha mostrado actividad insecticida contra *Oxycarenus lavatera* (Alves-Silva *et al.*, 2023). Por ello, los aceites esenciales extraídos de las plantas de *Salvia*, incluyendo *S. sclarea*, son de interés debido a sus actividades farmacológicas de amplio espectro y aplicaciones potenciales en conservación de alimentos y

medicina tradicional (Sharifi-Rad *et al.*, 2018). Actualmente, se ha ido ampliando su aplicación para incluir sus actividades antimicrobianas, antibiofilm e insecticidas (Najar *et al.*, 2020). En este sentido, *S. esclarea*, ha sido identificada como una potencial alternativa natural a los insecticidas y repelentes sintéticos, particularmente contra los mosquitos vectores. En concreto, se ha destacado su eficacia como repelente contra *Ae. albopictus*. El aceite esencial extraído de *S. sclarea* demostró una actividad repelente significativa (CABI, 2022u). Esta bioactividad es debida a la composición química del aceite, caracterizada por altas concentraciones de acetato de linalool y linalool, junto con otros compuestos como el (E) -cariofileno. Se cree que estos constituyentes juegan un papel crucial en las propiedades antioxidantes, antimicrobianas e insecticidas del aceite (Kačániová *et al.*, 2023). Además, el potencial de *S. sclarea* para repeler mosquitos se ve respaldado aún más por su agradable aroma, que se considera adecuado tanto para la protección del medio ambiente como para aplicaciones de cuidado personal (Harizia *et al.*, 2021). Este aspecto es importante ya que sugiere la aceptación y el uso del aceite por parte de los seres humanos. Si bien la *S. sclarea* se muestra prometedora en repeler a mosquitos *Ae. albopictus*, también vale la pena señalar que su potencial insecticida se extiende a otras plagas, como la lombriz americana, *Helicoverpa armigera*, aunque los estudios específicos sobre este aspecto son limitados (Ali *et al.*, 2015).



Figura 5.31. *Santalum album*

Fuente: forestrypedia.com

SÁNDALO (*SANTALUM ALBUM*)

Santalum album, comúnmente conocido como sándalo o sándalo indio, es un árbol hemiparasitario de raíz perenne y facultativa, que se adhiere a las raíces hospedadoras a través del haustorio para retirar agua y nutrientes (CABI, 2022v). Es originaria de una amplia gama geográfica que incluye India, Sri Lanka, China, Indonesia, Malasia, Filipinas y Australia, y también crece en las montañas de las islas hawaianas (Li *et al.*, 2023). La especie

se distribuye en varios países del este de Asia, Australia y el sur de Asia (Fatima *et al.*, 2019), incluso en las estribaciones del Himalaya en Nepal (Akbar, 2020f). *Santalum album* es reconocido por su duramen aromático, el cual es muy valorado en diversas industrias, incluyendo perfumería, cosmética y medicina (Bahadur, 2018).

El árbol es rico en terpenoides, saponina, fenólicos y taninos, y su aceite esencial se prepara por destilación al vapor a partir de palanquillas cortadas del duramen (Subasinghe, 2014). El aceite esencial del *S. album*, es rico en sesquiterpenoides; compuestos que son biosintetizados a través de las vías del ácido mevalonato y del fosfato de metileritritol, que también intervienen en la producción de pigmentos fotosintéticos (Zhang *et al.*, 2022), además de compuestos fenólicos y terpenoideos (Akbar, 2020f), adicionalmente se ha identificado la presencia de α - y β -santalol como los componentes activos principales y responsables de su fragancia y propiedades medicinales. Por lo tanto, los principales constituyentes del aceite de *S. album* son consistentes en el duramen, mientras que los compuestos menores pueden variar debido a los métodos de procesamiento y destilación (CABI, 2022v). En este sentido, el aceite esencial derivado del duramen del sándalo, exhibe una variedad de propiedades medicinales, incluyendo actividades antimicrobianas, antipiréticas, antisépticas y antiinflamatorias (CABI, 2022v). Además, investigaciones recientes también han resaltado su potencial como insecticida y repelente de mosquitos. En concreto, el aceite de sándalo ha demostrado actividad insecticida, con valores de dosis letales reportados contra moscas *Drosophila*, lo que indica el potencial del aceite como insecticida natural. Además, se ha sugerido que los rasgos característicos del aceite de sándalo, como es su olor agradable, tienen potenciales usos como pesticida para controlar una variedad de plagas (Kumar *et al.*, 2020). Esto se alinea con el uso tradicional del *S. album* en diversas culturas por sus propiedades repelentes contra insectos, respaldadas aún más por su inclusión en productos destinados a prevenir enfermedades de la piel y otras afecciones que podrían ser exacerbadas por picaduras de insectos (Akbar, 2020f).



Figura 5.32. *Helichrysum italicum*

Fuente: wikipedia.org

SIEMPRE VIVA (*HELICHRYSUM ITALICUM*)

Especie ampliamente encontrada en la cuenca mediterránea, se le conoce como curry o siempre viva de monte, ha sido objeto de debates taxonómicos debido a su variabilidad morfológica (CABI, 2022k). *Helichrysum italicum* ha sido ampliamente estudiado, con análisis multivariados detallados de sus características morfológicas y datos moleculares, dando lugar a revisiones taxonómicas dentro del complejo *H. italicum*. La especie se distribuye a través de regiones como Córcega, Cerdeña, Mallorca y el islote Dragonera, además esta planta es localizada en la península de Baja California, en el norte de México.

Helichrysum italicum, una planta de la familia Asteraceae, ha sido estudiada por sus propiedades insecticidas (CABI, 2022k). Se ha demostrado que el aceite esencial de *H. italicum* exhibe actividad larvicida contra larvas de mosquitos de *An. gambiae* y *An. arabiensis* (Kramberger *et al.*, 2021). La formulación oleosa derivada de *H. italicum* demostró alta bioactividad y efectos tóxicos subletales en larvas de mosquito, convirtiéndolo en un prometedor larvicida botánico para el control de vectores de enfermedades (Ochola *et al.*, 2022). Adicionalmente, las propiedades insecticidas de la planta tienen efectos repelentes contra los insectos, como se menciona en las prácticas de medicina tradicional (Peršić *et al.*, 2019). La variabilidad química en los extractos y aceites esenciales de *H. italicum* puede contribuir a su eficacia insecticida, junto con otras propiedades biológicas como las actividades antimicrobianas y antiinflamatorias. Además, la composición del aceite esencial no solo contribuye a sus propiedades antimicrobianas y antioxidantes, sino que también juega un papel crucial en sus aplicaciones terapéuticas, incluyendo actividades antiinflamatorias, cicatrizantes y de formación de barrera cutánea (Saraiva *et al.*, 2023).

El aceite esencial de *H. italicum* es una mezcla compleja de diversas sustancias aromáticas, que consiste principalmente en monoterpenos y sesquiterpenos, que contribuyen a su amplia gama de actividades biológicas (Glumac *et al.*, 2023). Sin embargo, la composición química del aceite varía significativamente dependiendo del método de extracción utilizado, además de los procesos de secado, la edad de las plantas y su origen geográfico (Yildirim y Servi, 2022). Los principales constituyentes identificados incluyen acetato de nerilo, α -pineno y γ -curcumeno, siendo el acetato de nerilo particularmente prominente en el aceite esencial de *H. italicum* (Nebrigić *et al.*, 2023) de Córcega. Otros componentes significativos que se encuentran en el aceite esencial y los hidrosoles de la siempre viva incluyen α -eudesmol, rosfoliol, acetato de geranilo y tilato de 2-feniletil (Lemaire *et al.*, 2023).



Figura 5.33. *Lippia citriodora*
Fuente: mexico.inaturalist.org

VERBENA (*LIPPIA CITRIODORA*)

Lippia citriodora, también conocida como verbena de limón, es una especie vegetal perteneciente a la familia Verbenaceae (Majewska *et al.*, 2022; Mariluci, 2023). Se distribuye en diversas regiones del mundo, incluyendo Australia, regiones tropicales de África, América del Norte, América del Sur y América Central (Vélez *et al.*, 2019), así como en México.

La planta se utiliza por su aceite esencial, extraído principalmente a través de hidrodestilación, con variaciones en el rendimiento y composición química influenciadas por factores como ubicación geográfica, período de recolección y métodos de almacenamiento (Toncer *et al.*, 2022; Majewska *et al.*, 2022). El aceite esencial de *L. citriodora*, extraído de las hojas y flores de la planta, contiene diversos compuestos que contribuyen a su aroma y propiedades medicinales. Los componentes principales incluyen citral (una

mezcla de neral y geranial), limoneno, óxido de cariofileno y otros. El mayor contenido de aceites esenciales se encuentra en las partes inferiores de la planta. Las diferentes partes de la planta exhiben niveles variables de compuestos como el óxido de cariofileno y el limoneno, con distintos cambios de las partes inferiores a las superiores. Los estudios que comparan aceites de *L. alba* de diferentes regiones muestran variaciones en las composiciones químicas, siendo prominentes compuestos como 1,8-cineol, mircenona, mirceno y sabineno (Chaverri *et al.*, 2022).

El aceite esencial de verbena de limón es rico en citral, limoneno y otros compuestos, exhibiendo actividades farmacológicas como propiedades antimicrobianas y antioxidantes. Adicionalmente, estudios fitoquímicos han destacado la presencia de diversos metabolitos secundarios bioactivos en diferentes partes de la planta, contribuyendo a su potencial farmacológica. En este sentido, *L. citriodora*, se ha utilizado como insecticida y repelente de mosquitos debido a sus moléculas bioactivas con potentes propiedades (Majewska *et al.*, 2022). El aceite esencial extraído de *L. citriodora* exhibe un potencial repelente significativo, como se ha demostrado contra mosquitos *Ae. aegypti* y *Cx. quinquefasciatus* (Mahanta *et al.*, 2019). Adicionalmente, los componentes del aceite, como citral y el limoneno, entre otros compuestos, contribuyen a sus propiedades insecticidas, destacando su potencial para combatir plagas y proteger contra enfermedades transmitidas por mosquitos.

Referencias bibliográficas

- Agha, S. B., Alvarez, M., Becker, M., Fèvre, E. M., Junglen, S., & Borgemeister, C. (2020). Invasive Alien Plants in Africa and the Potential Emergence of Mosquito-Borne Arboviral Diseases. A Review and Research Outlook. *Viruses*, 13(1), 32. <https://doi.org/10.3390/v13010032>.
- Ahmad Z., Sarmidi M.R., & Hasham R. (2017). Evaluation of wound closure activity of *Cocos nucifera* oil on scratched monolayer of human dermal fibroblasts. *Chemical Engineering Transactions*, 56, 1657-1662. <https://doi.org/10.3303/CET1756277>.
- Aidoo, O., Kuntworbe, N., Owusu, F. W. A., & Nii Okantey Kuevi, D. (2021). Chemical composition and *in vitro* evaluation of the mosquito (anopheles) repellent property of neem (*Azadirachta indica*) Seed Oil. *Journal of tropical medicine*, 2021, 5567063. <https://doi.org/10.1155/2021/5567063>

- Aimad, A., Sanae, R., Anas, F., Abdelfattah, E. M., Bourhia, M., Mohammad Salamatullah, A., Alzahrani, A., Alyahya, H. K., Albadr, N. A., Abdelkrim, A., El Barnossi, A., & Nouredine, E. (2021). *Chemical Characterization and Antioxidant, Antimicrobial, and Insecticidal Properties of Essential Oil from Mentha pulegium L. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/1108133>.
- Akbar, S. (2019). *Cinnamomum verum* J. Presl. (Lauraceae). doi:10.1007/978-3-030-16807-0_68.
- Akbar, S. (2020a). *Myrtus communis* L. (Myrtaceae). En S. Akbar, Handbook of 200 Medicinal Plants (pp. 1251-1262). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_131
- Akbar, S. (2020b). *Artemisia absinthium* L. (Asteraceae/Compositae): (Syns.: *A. absinthia* St.-Lag.; *A. baldaccii* Degen; *A. doonense* Royle; *A. inodora* Mill.; *A. pendula* Salisb.; *A. rehan* Chiov.; *A. rhaetica* Brügger; *Absinthium officinale* Brot.; *A. vulgare* (L.) Lam.). En S. Akbar, Handbook of 200 Medicinal Plants (pp. 335-344). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_34
- Akbar, S. (2020c). *Juniperus communis* L. (Cupressaceae). En S. Akbar, Handbook of 200 Medicinal Plants (pp. 1049-1057). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_113.
- Akbar, S. (2020d). *Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae): (Syns.: *Melia azadirachta* L.; *M. indica* (A. Juss) Brandis). En S. Akbar, Handbook of 200 Medicinal Plants (pp. 381-400). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_40.
- Akbar, S. (2020e). *Piper nigrum* L. (Piperaceae): (Syn.: *Piper aromaticum* Lam.). En S. Akbar, Handbook of 200 Medicinal Plants (pp. 1437-1442). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_148.
- Akbar, S. (2020f). *Santalum album* L. (Santalaceae). En S. Akbar, Handbook of 200 Medicinal Plants (pp. 1601-1608). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_165.
- Aksić, M., Dekić, B., & Janičević, S. (2023). Determination of polyphenol and flavonoid content and antioxidant activity of ethanolic, chloroform and ethyl acetate extract of the plant species *Thymus serpyllum* L. *Bulletin of Natural Sciences Research*, 13(1-2), 5-9. <https://doi.org/10.5937/bnsr13-44767>.
- Al-Harrasi, A., Khan, A. L., Asaf, S., & Al-Rawahi, A. (2019). Taxonomy, distribution and ecology of *boswellia*. En A. Al-Harrasi, A. L. Khan, S. Asaf, & A. Al-Rawahi, biology of genus *boswellia* (pp. 11-34). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16725-7_2.

- Ali, A., Tabanca, N., Demirci, B., Blythe, E. K., Ali, Z., Baser, K. H. C., & Khan, I. A. (2015). Chemical composition and biological activity of four salvia essential oils and individual compounds against two species of mosquitoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(2), 447-456. <https://doi.org/10.1021/jf504976f>.
- Alibeili, Kh., Sadygov, T., & Abbasov, J. (2023). Use of essential oil *Rosmarinus officinalis* L. in Industry. *Bulletin of Science and Practice*, 3, 59-62. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/88/05>.
- Al-Maharik, N., Jaradat, N., Al-Hajj, N., & Jaber, S. (2023). *Myrtus communis* L.: Essential oil chemical composition, total phenols and flavonoids contents, antimicrobial, antioxidant, anticancer, and α -amylase inhibitory activity. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40538-023-00417-4>.
- Al-Maharik, N., Jaradat, N., Hawash, M., Al-Lahham, S., Qadi, M., Shoman, I., Jaber, S., Rahem, R. A., Hussein, F., & Issa, L. (2022). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and anti-proliferative activities of essential oils of *Rosmarinus officinalis* from five different sites in Palestine. *Separations*, 9(11), 339. <https://doi.org/10.3390/separations9110339>.
- Alves-Silva, J. M., Cocco, E., Piras, A., Gonçalves, M. J., Silva, A., Falconieri, D., Porcedda, S., Cruz, M. T., Maxia, A., & Salgueiro, L. (2023). Unveiling the chemical composition and biological properties of *Salvia cacaliifolia* Benth. Essential oil. *Plants*, 12(2), 359. <https://doi.org/10.3390/plants12020359>.
- Amazonas, D. R., Oliveira, C., Barata, L. E. S., Tepe, E. J., Kato, M. J., Mourão, R. H. V., & Yamaguchi, L. F. (2020). Chemical and genotypic variations in *Aniba rosiodora* from the Brazilian Amazon forest. *Molecules*, 26(1), 69. <https://doi.org/10.3390/molecules26010069>.
- Ani, O. C., Ama, E., & Nnamonu, E. I. (2022). Comparative study on larvicidal potentials of *Cymbopogon citratus* stapf, *Ricinus communis* L. and *Allium sativum* L. on fourth instar larvae of *Anopheles* mosquitoes. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 83(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s41936-022-00314-6>.
- Ansari, S., Shamshi, Y., & Khan, Q. A. (2019). A review of *Artemisa Absinthium*, Linn. (Afsanteen) with special reference of unani medicine. *Journal of Pharmaceutical & Scientific Innovation*, 8(1), 11-18. <https://doi.org/10.7897/2277-4572.081119>.
- Anwar, S., Ahmed, N., Awwad, N. A., Ansari, S. Y., & Wagih, M. E. (2016). *Myrtle* (*Myrtus communis* L.) Oils. In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety* (pp. 581-592). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416641-7.00066-3>.

- Apostolides, N. A., El Beyrouthy, M., Dhifi, W., Najm, S., Cazier, F., Najem, W., Labaki, M., & AbouKaïs, A. (2013). Chemical composition of aerial parts of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil growing wild in Lebanon. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 16(2), 274-282. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2013.764189>.
- Arafa, E.-S. A., Buabeid, M. A., Hassan, W., Murtaza, G., Chohan, T. A., & Ahmed, H. (2021). Protective effects of *Cocos nucifera* oil in paraphenylene diamine toxicity. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 22(3), 423-432. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200430115323>.
- Arispe Torres, A. A., Imakawa, A. M., Blind, A. D., & Sampaio, P. D. T. B. (2022). Predação de sementes de *Aniba rosaedora* ducke por meio de análise de imagens. *Ciência Florestal*, 32(2), 1061-1077. <https://doi.org/10.5902/1980509848117>.
- Aruna, P., Murugan, K., Priya, A., & Ramesh, S. (2014). Larvicidal, pupicidal and repellent activities of *Gaultheria* oil (Plantae: Ericaceae) against the filarial vector, *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera: Culicidae). *J. Entomol Zool Stud*, 2(4), 290-294.
- Asma, N., Salihi, C., Amar, O., Meriem, B., & Wided, A. (2022). Chemical composition of *Myrtus Communis* essential oil and its antifungal activity on *Fusarium oxysporum* F. sp. *Albendins* and *Fusarium culmorum*. *Plant Archives*, 22(2), 310-313. <https://doi.org/10.51470/PLANTARCHIVES.2022.v22.no2.053>.
- Assemie, A., & Gameda, T. (2023). Larvicidal activities of *Allium sativum* L. and *Zingiber officinale* Rosc. Extracts against filariasis vectors in Hadiya zone, Ethiopia. *BioMed Research International*, 2023, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2023/6636837>.
- Babotă, M., Frumuzachi, O., Nicolescu, A., Dias, M. I., Pinela, J., Barros, L., Añibarro-Ortega, M., Stojković, D., Carević, T., Mocan, A., López, V., & Crișan, G. (2023). *Thymus* species from romanian spontaneous flora as promising source of phenolic secondary metabolites with health-related benefits. *Antioxidants*, 12(2), 390. <https://doi.org/10.3390/antiox12020390>.
- Babu, K. S., Naik, V. K. M., Latha, J., & Ramanjaneyulu, K. (2016). *Pharmacological Review on Natural Products (Azadirachta indica* Linn). *IJCS*, 4(5), 01-04.
- Bahadur, K. K. (2018). Current status, distribution pattern and associations of sandalwood (*Santalum album*) in Pyuthan District of Nepal. *The Clarion International Multidisciplinary Journal*, 7(2), 1. <https://doi.org/10.5958/2277-937X.2018.00019.9>.
- Bahetjan, Y., Muhaxi, M., Pang, K., Kizaipek, M., Tang, H., Sefidkon, F., & Yang, X. (2023). Chemistry, bioactivity, and prediction of the quality marker (Q-Marker) of ferula plants in China: A review. *Molecules*, 28(13), 5191. <https://doi.org/10.3390/molecules28135191>.

- Bai, M., Jin, X., Cen, Z., Yu, K., Yu, H., Xiao, R., Deng, J., Lai, Z., Wu, H., & Li, Y. (2021). GC-MS and FTIR spectroscopy for the identification and assessment of essential oil components of five cinnamon leaves. *Brazilian Journal of Botany*, 44(3), 525-535. <https://doi.org/10.1007/s40415-021-00751-7>.
- Baković, M., Perković, L., Matijević, G., Martić, A., Vujović, T., Ekić, S., Fumić, M., Jurić, S., Čož-Rakovac, R., Roje, M., Jokić, S., & Jerković, I. (2023). Bioprospecting of five *Ocimum* sp. cultivars from Croatia: New potential for dietary and dermatological application with embryotoxicity tests. *Pharmaceuticals*, 16(7), 981. <https://doi.org/10.3390/ph16070981>.
- Bano, P., Rather, M. A., Mukhtar, M., Sherwani, A., & Ganie, S. (2022). Fumigant toxicity of *Artemisia absinthium* essential oil to common stored product pests. *Indian Journal of Entomology*, 437-440. <https://doi.org/10.55446/IJE.2021.268>.
- Barros, A. F., Campos, V. P., De Paula, L. L., De Oliveira, D. F., & Silva, G. H. (2020). Synergism of citral from *Cymbopogon citratus* essential oil and undecan-2-one against *Meloidogyne incognita*. *Nematology*, 22(10), 1101-1110. <https://doi.org/10.1163/15685411-bja10014>.
- Bataillard, D., Christe, P., & Pigeault, R. (2020). Impact of field-realistic doses of glyphosate and nutritional stress on mosquito life history traits and susceptibility to malaria parasite infection. *Ecology and Evolution*, 10(11), 5079-5088. <https://doi.org/10.1002/ece3.6261>.
- Bayuadi, B., Purwati, P., & Panjaitan, R. S. (2023). Repellent activity test of essential oil gel of *Cinnamomum burmanii* Bi leaves against *Aedes eegypti* mosquitoes. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Research*, 2(2), 34-44. <https://doi.org/10.31869/ijpr.v2i2.4180>.
- Beheshti, F., Vakilian, A., Navari, M., Zare Moghaddam, M., Dinpanah, H., & Ahmadi-Soleimani, S. M. (2023). Effects of *Ocimum basilicum* L. extract on hippocampal oxidative stress, Inflammation, and BDNF expression in amnesic aged rats. *Experimental Aging Research*, 1-16. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2023.2210240>.
- Ben Kaab, S., Rebey, I. B., Hanafi, M., Berhal, C., Fauconnier, M. L., De Clerck, C., Ksouri, R., & Jijakli, H. (2019). *Rosmarinus officinalis* essential oil as an effective antifungal and herbicidal agent. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 17(2), e1006. <https://doi.org/10.5424/sjar/2019172-14043>.
- Bencharif-Betina, S., Benhamed, N., Benabdallah, A., Bendif, H., Benslama, A., Negro, C., Plavan, G., Abd-Elkader, O. H., & De Bellis, L. (2023a). A multi-approach study of phytochemicals and their effects on oxidative stress and enzymatic activity of essential oil

- and crude extracts of *Rosmarinus officinalis*. *Separations*, 10(7), 394. <https://doi.org/10.3390/separations10070394>.
- Benchohra, H., Dif, M., Tounsi, M., Medjaher, H., & Aissaoui, L. (2023). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of aerial part of *Artemisia absinthium* L. (Asteraceae) from Algeria. *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences*, 76(3), 407-414. <https://doi.org/10.7546/CRABS.2023.03.09>.
- Beniaich, G., Zouirech, O., Allali, A., Bouslamti, M., Maliki, I., El Moussaoui, A., Chebaibi, M., Nafidi, H.-A., Bin Jordan, Y. A., Bourhia, M., & Taleb, M. (2023). Chemical characterization, antioxidant, insecticidal and anti-cholinesterase activity of essential oils extracted from *Cinnamomum verum* L. *Separations*, 10(6), 348. <https://doi.org/10.3390/separations10060348>.
- Betti, G., Casabianca, H., Schmidt, M., Thomsen, M., & Omidbaigi, R. (2004). *Ferula gumosa*: Study on the phytochemical variability and the occurrence of adulterations. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, Volume 3(Supplement 2). <https://doi.org/10.22037/ijpr.2010.323>.
- Bharathi, P. R., & Sripathi, S. K. (2022). Towards the development of natural product based anti-inflammatory therapy: Computational investigations to identify selective inhibitors. *International Journal of Health Sciences*, 1541-1555. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS6.10265>.
- Biswas, P., Ghorai, M., Mishra, T., Gopalakrishnan, A. V., Roy, D., Mane, A. B., Mundhra, A., Das, N., Mohture, V. M., Patil, M. T., Rahman, Md. H., Jha, N. K., Batiha, G. E., Saha, S. C., Shekhawat, M. S., Radha, Kumar, M., Pandey, D. K., & Dey, A. (2022). *Piper longum* L.: A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and health-promoting activities. *Phytotherapy Research*, 36(12), 4425-4476. <https://doi.org/10.1002/ptr.7649>
- Bojkovska, V., Karapandzova, M., Stoilkovska Gjorgievska, V., Kulevanova, S., Stefkov, G., & Cvetkovikj Karanfilova, I. (2022). Chemical composition and antioxidant properties of *Juniperus communis* L. commercial essential oils from two regions in North Macedonia. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 68(04), 81-82. <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.04.035>.
- Borotová, P., Galovičová, L., Vukovic, N. L., Vukic, M., Kunová, S., Hanus, P., Kowalczewski, P. Ł., Bakay, L., & Kačániová, M. (2022). Role of *Litsea cubeba* Essential Oil in Agricultural Products Safety: Antioxidant and Antimicrobial Applications. *Plants*, 11(11), 1504. <https://doi.org/10.3390/plants11111504>

- Borotová, P., Čmiková, N., Galovičová, L., Vukovic, N. L., Vukic, M. D., Tvrđá, E., Kowalczewski, P. Ł., Kluz, M. I., Puchalski, C., Schwarzová, M., Bakay, L., & Kačániová, M. (2023). Antioxidant, antimicrobial, and anti-insect properties of *Boswellia carterii* essential oil for food preservation improvement. *Horticulturae*, 9(3), 333. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9030333>.
- Braun, N., & Sim, S. (2020). *Jasminum grandiflorum*: Influence of Flower Processing and Geographic Origin on Flower Absolute Composition. *Natural Product Communications*, 15. <https://doi.org/10.1177/1934578X20960>
- Burnett, C. L., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Klaassen, C. D., Marks, J. G., Shank, R. C., Slaga, T. J., Snyder, P. W., & Andersen, F. A. (2011). Final report on the safety assessment of *Cocos nucifera* (coconut) oil and related ingredients. *International Journal of Toxicology*, 30(3_suppl), 5S-16S. <https://doi.org/10.1177/1091581811400636>
- CABI & Eppo. (2022). *Melanagromyza sojae* (Zehntner). [Distribution map]. *Distribution Maps of Plant Pests*. <https://doi.org/10.1079/DMPP/20220269560>.
- CABI. (2022a). *Anthemis austriaca* (p. 112294) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.112294>.
- CABI. (2022b). *Anthemis (chamomile)* (p. 5670) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.5670>.
- CABI. (2022c). *Aniba rosaeodora* (rosewood) (p. 5439) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.5439>.
- CABI. (2022d). *Anthemis segetalis* (p. 112297) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.112297>.
- CABI (2022e). *Artemisia absinthium* (Wormwood). CABI Compendium, doi: 10.1079/cabicompendium.7082.
- CABI (2022f). *Azadirachta indica* (neem tree). Compendium, doi: 10.1079/cabicompendium.8112
- CABI. (2022g). *Boswellia* (p. 9577) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.9577>.
- CABI. (2022h). *Citrus limon* (lemon) (p. 13450) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.13450>.
- CABI. (2022i). *Cymbopogon*. Compendium, doi: 10.1079/cabicompendium.17375.
- CABI. (2022j). *Helichrysum* (p. 26728) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.26728>.
- CABI. (2022k). *Helichrysum orientale* (p. 114714) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.114714>.

- CABI. (2022l). *Jasminum grandiflorum* (p. 28384) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.28384>.
- CABI. (2022m). *Juniperus communis* (common juniper) (p. 29085) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.29085>.
- CABI. (2022n). *Juniperus (junipers)* (p. 29069) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.29069>.
- CABI. (2022o). *Juniperus virginiana* (eastern redcedar) (p. 29152) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.29152>.
- CABI. (2022p). *Litsea cubeba* (p. 31016) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.31016>.
- CABI. (2022q). *Melaleuca leucadendra* (long-leaved paperbark) (p. 34340) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.34340>.
- CABI. (2022r). *Myrtus communis* (myrtle) (p. 35607) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.35607>.
- CABI (2022s). *Pelargonium* (pelargoniums). Compendium, doi: 10.1079/cabicompendium.39448.
- CABI. (2022t). *Piper nigrum* (black pepper) (p. 41374) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.41374>.
- CABI. (2022u). *Salvia sclarea* (p. 116884) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.116884>.
- CABI. (2022v). *Santalum album* (Indian sandalwood) (p. 50389) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.50389>.
- CABI. (2022w). *Thymus serpyllum* (p. 117532) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.117532>.
- Caetano, A. R. S., Cardoso, M. D. G., Haddi, K., Campolina, G. A., De Souza, B. M., Da Silva Lunguinho, A., De Souza, L., Nelson, D. L., & De Oliveira, J. E. (2022). *Rosmarinus officinalis* essential oil incorporated into nanoparticles as an efficient insecticide against *Drosophila suzukii* (Diptera: Drosophilidae). *Austral Entomology*, 61(2), 265-272. <https://doi.org/10.1111/aen.12592>.
- Chakravartty, N., Randowski, L., & Pirro, S. (2023). The Complete Genome Sequence of *Cymbopogon citratus* (Poaceae, Poales), Lemon Grass. *Biodiversity genomes*, 2023, 28-29. <https://doi.org/10.56179/001c.74871>
- Chaverri, C., Ramón-Farías, F., & Ciccío, J. F. (2022). Chemistry of essential oils of the shrub *Lippia alba* (Verbenaceae) from Mexico

- and Costa Rica. *UNED Research Journal*, 14(2), e4005. <https://doi.org/10.22458/urj.v14i2.4005>.
- Cheah, S.-X., Tay, J.-W., Chan, L.-K., & Jaal, Z. (2013). Larvicidal, oviposition, and ovidal effects of *Artemisia annua* (Asterales: Asteraceae) against *Aedes aegypti*, *Anopheles sinensis*, and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, 112(9), 3275-3282. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3506-0>.
- Chen, C. Y. S., & Tawan, C. (2020). Botany, diversity, and distribution of black pepper (*Piper nigrum* L.) cultivars in Malaysia. *Borneo Journal of Resource Science and Technology*, 10(1), 10-23. <https://doi.org/10.33736/bjrst.1566.2020>.
- Dabbaghi, M. M., Fadaei, M. S., Soleimani Roudi, H., Baradaran Rahimi, V., & Askari, V. R. (2023). A review of the biological effects of *Myrtus communis*. *Physiological Reports*, 11(14), e15770. <https://doi.org/10.14814/phy2.15770>.
- Damtie, D., & Mekonnen, Y. (2021). Toxicity and oviposition deterrent activities of thyme essential oils against *Anopheles arabiensis*. *Psyche: A Journal of Entomology*, 2021, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2021/6684156>.
- De Carlo, A., Johnson, S., Ouédraogo, A., Dosoky, N. S., & Setzer, W. N. (2019). Chemical composition of the oleogum resin essential oils of *Boswellia dalzielii* from burkina faso. *Plants*, 8(7), 223. <https://doi.org/10.3390/plants8070223>.
- Demirpolat, A. (2023). Essential oil composition analysis, antimicrobial activities, and biosystematic studies on six species of *Salvia*. *Life*, 13(3), 634. <https://doi.org/10.3390/life13030634>.
- De Sousa Lima M.E., Bachur T.P.R., Aragão G.F. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. *Acta Trop.* 2019;197:105064.
- Dicken, V. M., John, M. C., Fe, D. A., Racel, C. M., Eloisa, U. J., Tricia, T., Reyvic, H. G., Mae, E. M., & Adriane, C. E. (2022). Larvicidal activity of *Allium sativum* against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* spp.: A systematic review. *International Journal of Mosquito Research*, 9(6), 131-139. <https://doi.org/10.22271/23487941.2022.v9.i6b.649>.
- Diedhiou, D., Faye, M., Candy, L., Vandenbossche, V., Raynaud, C., Sock, O., & Rigal, L. (2023). Chemical composition of the essential oil of neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) seeds harvested in Senegal. *Indian Journal of Science And Technology*, 16(2), 118-122. <https://doi.org/10.17485/IJST/v16i2.1650>.

- Du, X., Zhang, M., Wang, S., Li, J., Zhang, J., & Liu, D. (2024). Ethnopharmacology, chemical composition and functions of *Cymbopogon citratus*. *Chinese Herbal Medicines*, 16(3), 358-374. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2023.07.002>
- El Aanachi, S., Gali, L., Nacer, S. N., Bensouici, C., Dari, K., & Aassila, H. (2020). Phenolic contents and *in vitro* investigation of the antioxidant, enzyme inhibitory, photoprotective, and antimicrobial effects of the organic extracts of *Pelargonium graveolens* growing in Morocco. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 29, 101819. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101819>.
- El Aboubi, M., Hdech, D. B., Bikri, S., Benayad, A., El Magri, A., & Aboussaleh, Y. (2022). Chemical composition of essential oils of *Citrus limon* peel from three Moroccan regions and their antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic and dermatoprotective properties. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 12(1), 118-127.
- El Menyiy, N., Mrabti, H. N., El Omari, N., Bakili, A. E., Bakrim, S., Mekkaoui, M., Balahbib, A., Amiri-Ardekani, E., Ullah, R., Alqahtani, A. S., Shahat, A. A., & Bouyahya, A. (2022). Medicinal uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Mentha spicata*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1-32. <https://doi.org/10.1155/2022/7990508>.
- El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., G Wasef, L., Elewa, Y. H. A., A Al-Sagan, A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., M Abd-Elhakim, Y., & Prasad Devkota, H. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
- Elwes, H. J., & Henry, A. (2014). The trees of Great Britain and Ireland (1.a ed.). *Cambridge University Press*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107252837>.
- Esteban, L. S., Mediavilla, I., Xavier, V., Amaral, J. S., Pires, T. C. S. P., Calhelha, R. C., López, C., & Barros, L. (2023). Yield, composition and bioactivity of essential oils from common juniper (*Juniperus communis* L.) from different spanish origins. *Molecules*, 28(11), 4448. <https://doi.org/10.3390/molecules28114448>.
- Ewunu, S., Awoke, S., & Getachew, M. (2022). Chemical investigation and antibacterial activity of leaves extracts of *Artemisia absinthium*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1479986/v1>.
- Ezin, V., & Chabi, I. B. (2022). *Azadirachta indica*: Its biological, pharmacological, antidiabetic potential, and omics applications. En D. Pandita, A. Pandita, & C. Bhanu, *Antidiabetic plants for drug discovery* (1.a ed., pp. 1-22). *Apple Academic Press*. <https://doi.org/10.1201/9781003282938-1>.

- Farhadi, F., Iranshahi, M., Mohtashami, L., Shakeri Asil, S., & Iranshahi, M. (2021). Metabolic differences of two *Ferula* species as potential sources of galbanum: An NMR-based metabolomics study. *Phytochemical Analysis*, 32(5), 811-819. <https://doi.org/10.1002/pca.3027>.
- Fatemikia, S., Abbasipour, H., & Saeedizadeh, A. (2017). Phytochemical and acaricidal study of the galbanum, *Ferula gumosa* Boiss. (Apiaceae) essential oil against *Tetranychus urticae* Koch (Tetranychidae). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20(1), 185-195. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1257957>.
- Fatima, T., Srivastava, A., Hanur, V. S., Somashekar, P. V., & Rao, M. S. (2019). Genetic diversity estimates of *Santalum album*; L. through microsatellite markers: Implications on conservation. *American Journal of Plant Sciences*, 10(03), 462-485. <https://doi.org/10.4236/ajps.2019.103033>.
- Fazmiya, M. J. A., Sultana, A., Rahman, K., Heyat, M. B. B., Sumbul, Akhtar, F., Khan, S., & Apiah, S. C. Y. (2022). Current insights on bioactive molecules, antioxidant, anti-inflammatory, and other pharmacological activities of *Cinnamomum camphora* Linn. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1-23. <https://doi.org/10.1155/2022/9354555>.
- Ferreira, A. M., Mouchrek Filho, V. E., Mafra, N. S. C., Sales, E. H., Santos Júnior, P. S., & Everton, G. O. (2020). Constituintes químicos, toxicidade, potencial antioxidante e atividade larvicida frente a larvas de *Aedes aegypti* do óleo essencial de *Aniba rosaeodora* Ducke. *Research, Society and Development*, 9(8). <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5663>.
- Fidan, H., Stankov, S., Iliev, I., Gandova, V., Stoyanova, A., & Dincheva, I. (2022). Chemical composition of essential oils from different *Mentha* ssp. 2022 8th International Conference on Energy Efficiency and Agricultural Engineering (EE&AE), 1-4. <https://doi.org/10.1109/EEAE53789.2022.9831198>.
- França, L. P., Amaral, A. C. F., Ramos, A. D. S., Ferreira, J. L. P., Maria, A. C. B., Oliveira, K. M. T., Araujo, E. S., Branches, A. D. S., Silva, J. N., Silva, N. G., Barros, G. D. A., Chaves, F. C. M., Tadei, W. P., & Silva, J. R. D. A. (2021). *Piper capitarianum* essential oil: A promising insecticidal agent for the management of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(8), 9760-9776. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11148-6>.
- Frank, M. B., Yang, Q., Osban, J., Azzarello, J. T., Saban, M. R., Saban, R., Ashley, R. A., Welter, J. C., Fung, K.-M., & Lin, H.-K. (2009). Frankincense oil derived from *Boswellia carteri* induces tumor cell specific cytotoxicity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-6>.

- Galovičová, L., Borotová, P., Valková, V., Vukovic, N. L., Vukic, M., Terentjeva, M., Štefániková, J., Ďúranová, H., Kowalczewski, P. Ł., & Kačániová, M. (2021). *Thymus serpyllum* essential oil and its biological activity as a modern food preserver. *Plants*, 10(7), 1416. <https://doi.org/10.3390/plants10071416>.
- Galovičová, L., Čmiková, N., Vukovic, N., Vukic, M., Kowalczewski, P. Ł., Bakay, L., & Kačániová, M. (2022). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial, antibiofilm and anti-insect activities of *Jasminum grandiflorum* essential oil. *Horticulturae*, 8(10), 953. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8100953>.
- Girsang, C., Purwanti, R., Eka Witri, R., & Fitriyani, D. (2022). Computational study of *Cymbopogon nardus* compound as a mosquito repellent. *Extra Territorial*, 1(01), 7-13. <https://doi.org/10.54482/teritorial.v1i01.51>.
- Gitaari, N., Kareru, P., & Githua, M. (2019). Repellency effects of *Pelargonium citrosum* and *Rosmarinus officinalis* essential oils against housefly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae). *Chemical Science International Journal*, 25(4), 1-6. <https://doi.org/10.9734/CSJI/2018/46383>.
- Glumac, M., Jažo, Z., Paštar, V., Golemac, A., Čikeš Čulić, V., Bektić, S., Radan, M., & Carev, I. (2023). Chemical profiling and bioactivity assessment of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. Essential oil: Exploring pure compounds and synergistic combinations. *Molecules*, 28(14), 5299. <https://doi.org/10.3390/molecules28145299>.
- Govindarajan, M., & Rajeswary, M. (2014). Mosquito larvicidal properties of *Impatiens balsamina* (Balsaminaceae) against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Journal of Coastal Life Medicine*, 2(3), 222-224.
- Goyal, S., Pathak, R., Pandey, H. K., Kumari, A., Tewari, G., Bhandari, N. S., & Bala, M. (2020). Comparative study of the volatile constituents of *Thymus serpyllum* L. grown at different altitudes of western Himalayas. *SN Applied Sciences*, 2(7), 1208. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-2938-2>.
- Gushit John Stephen, Ogbé Idoko, Shimuan Jacob Toekwal, Idoko Jennifer Ene, & Chibuiké Enyia. (2023). Formulation and evaluation of bio-mosquito repellent air freshener gel from oil extract of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (lemon grass) plant. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 19(1), 496-507. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.19.1.0778>
- Hadj Larbi, N., Moghrani, H., Nasrallah, N., Benelmouffok, A., & Kellou, D. (2023). Influence of harvest season on the chemical composition and antifungal activity of *Citrus limon*

- essential oil. *Rendiconti linnei. Scienze Fisiche e Naturali*, 34(1), 295-303. <https://doi.org/10.1007/s12210-023-01132-w>.
- Harizia, A., Benguerai, A., Elouissi, A., Mahi, T., & Bonal, R. (2021). Chemical composition and biological activity of *Salvia officinalis* L. essential oil against *Aphis fabae* Scopoli (Hemiptera: Aphididae). *Journal of Plant Diseases and Protection*, 128(6), 1547-1556. <https://doi.org/10.1007/s41348-021-00525-z>.
- Hernández-Barón, L., J., R., Cerros-Tlatilpa, A., Espejo-Serna, M., González-Elizondo, A., R., López-Ferrari. (2018). A new species of *Amyris* (Rutaceae) from Durango, Mexico. *Systematic Botany*, doi: 10.1600/036364418X697517
- Hudiyanti, D., Fuad Al Khafiz, M., & Anam, K. (2018a). Coconut (*Cocos nucifera* L.) lipids: Extraction and characterization. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(2), 1136-1140. <https://doi.org/10.13005/ojc/340268>.
- Hudiyanti, D., Jayanti, M., Fuad Al-Khafiz, M., & Anam, K. (2018b). A Study of Coconut (*Cocos Nucifera* L.) Phosphatidylcholine Species. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(6), 2963-2968. <https://doi.org/10.13005/ojc/340636>.
- Hue, P. T. K., Van Loc, T., Tri Vien, L., Dung Sy, L., Viet Hieu, H., Nhung, L. T., Thanh Do, L., & Khoa, P. T. (2022). Optimization of *Citrus limon* peel extraction, determination of main chemical components and effectiveness in repellency against *Aedes* mosquito dengue fever vector. *Vietnam Journal of Biotechnology*, 20(2), 329-338. <https://doi.org/10.15625/1811-4989/16365>.
- Hung, T. T., Ngan, L. T. M., Viet, H., Hoang, N. V. M., & Hieu, T. T. (2023). Chemical composition and anti-*Helicobacter pylori* activity of essential oil from fresh fruits of *Litsea cubeba* (Lour.) Pers. *Journal of Essential Oil Research*, 35(3), 207-219. <https://doi.org/10.1080/10412905.2023.2167876>.
- Jahanian, H., Kahkeshani, N., Sanei-Dehkordi, A., Isman, M. B., Saeedi, M., & Khanavi, M. (2022). *Rosmarinus officinalis* as a natural insecticide: A review. *International Journal of Pest Management*, 1-46. <https://doi.org/10.1080/09670874.2022.2046889>.
- Jaradat, N., Hawash, M., Qadi, M., Abualhasan, M., Odetallah, A., Qasim, G., Awayssa, R., Akkawi, A., Abdullah, I., & Al-Maharik, N. (2022). Chemical markers and pharmacological characters of *Pelargonium graveolens* essential oil from Palestine. *Molecules*, 27(17), 5721. <https://doi.org/10.3390/molecules27175721>.
- Jarić, S., Mitrović, M., & Pavlović, P. (2015). Review of ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological study of *Thymus serpyllum* L. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/101978>.

- Jažo, Z., Glumac, M., Paštar, V., Bektić, S., Radan, M., & Carev, I. (2023). Chemical composition and biological activity of *Salvia officinalis* L. Essential Oil. *Plants*, 12(9), 1794. <https://doi.org/10.3390/plants12091794>.
- Jeelani, I., Bhosale, M., Qadir, T., Sharma, P. K., Nawaz, A., Sharif, A., Amin, A., Sheikh, A., Ahmad, S., Kukreja, V., Kulkarni, S., & Padhye, S. (2023). Pharmaceutical potential of constituents from *Azadirachta indica* and their specific role as anti-cancer agents. *Current Bioactive Compounds*, 19(3), e180822207631. <https://doi.org/10.2174/1573407218666220818110059>.
- Jeevalatha, A., Kalaimathi, R. V., Basha, A. N., Kandeepan, C., Ramya, S., Loganathan, T., & Jayakumararaj, R. (2022). Profile of bioactive compounds in *Rosmarinus officinalis*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(1), 114-122.
- Johnson, S., DeCarlo, A., Satyal, P., Dosoky, N., Sorensen, A., & Setzer, W. (2021). The Chemical Composition of Single-Tree *Boswellia frereana* Resin Samples. *Natural Product Communications*, 16. <https://doi.org/10.1177/1934578X211043727>
- Judžentienė, A. (2019). *Juniperus communis* L.: A review of volatile organic compounds of wild and cultivated common juniper in Lithuania. *Chemija*, 30(3). <https://doi.org/10.6001/chemija.v30i3.4053>.
- Kačániová, M., Vukovic, N. L., Čmiková, N., Galovičová, L., Schwarzová, M., Šimora, V., Kowalczewski, P. Ł., Kluz, M. I., Puchalski, C., Bakay, L., & Vukic, M. D. (2023). *Salvia sclarea* essential oil chemical composition and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5179. <https://doi.org/10.3390/ijms24065179>.
- Kalamartzis, I., Papakaloudis, P., & Dordas, C. (2023). Basil (*Ocimum basilicum*) landraces can be used in a water-limited environment. *Plants*, 12(13), 2425. <https://doi.org/10.3390/plants12132425>.
- Kapadnis, M. S., Pawar, S., Dhikale, R., & Jadhav, A. (2022). Studies on several medicinal benefits of plant *Juniperus communis*. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 9(4), 238-245. <https://doi.org/10.21276/apjhs.2022.9.4S.46>.
- Kapoor, A., & Preet, S. (2023). Evaluation of acaricidal activity of *Cinnamomum camphora* (F. Lauraceae) essential oil nanoemulsion against cattle tick *Rhipicephalus microplus*. *Advances in Zoology and Botany*, 11(2), 121-128. <https://doi.org/10.13189/azb.2023.110204>.
- Karimli, E. G. O., Kasumov, E. K. O., Serkerov, S. V. O., Kerimov, Y. B. O., Rzaev, F. G. O., Muradova, S. A. K., & Israfilova, S. A. K. (2021). Study of the composition of essential oil *Achillea nobilis* L. and its antibacterial influence on change of *Staphylococcus aureus* cell

- ultrastructure. *Chemistry of Plant Raw Material*, 1, 93-104. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021017446>.
- Kaura, T., Pervaiz, N., & Mewara, A. (2021). Larvicides: Plant oils and zika control. En *Zika Virus Impact, Diagnosis, Control, and Models* (pp. 337-348). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820267-8.00032-7>.
- Kramberger, K., Kenig, S., Jenko Pražnikar, Z., Kočevár Glavač, N., & Barlič-Maganja, D. (2021). A review and evaluation of the data supporting internal use of *Helichrysum italicum*. *Plants*, 10(8), 1738. <https://doi.org/10.3390/plants10081738>.
- Kumar, B., Tiwari, S., Bajpai, V., & Singh, B. (2020). Phytochemistry of plants of genus piper. *CRC Press*. <https://doi.org/10.1201/9781003014874>
- Kushwah, M., Mazumder, A., & Shakya, R. (2022). A critical review on natural bioactive of *Jasminum* genus as potential therapeutics in various disorders. *Intrnational Journal of Drug Delivery Technology*, 13(02), 738-748. <https://doi.org/10.25258/ijddt.13.2.42>.
- Laface, V. L. A., Musarella, C. M., Tavilla, G., Sorgonà, A., Cano-Ortiz, A., Quinto Canas, R., & Spampinato, G. (2023). Current and potential future distribution of endemic *Salvia ceratophylloides* Ard. (Lamiaceae). *Land*, 12(1), 247. <https://doi.org/10.3390/land12010247>.
- Leamy, L. J., Lee, C., Song, Q., Mujacic, I., Luo, Y., Chen, C. Y., Li, C., Kjemtrup, S., & Song, B. (2016). Environmental versus geographical effects on genomic variation in wild soybean (*Glycine soja*) across its native range in northeast Asia. *Ecology and Evolution*, 6(17), 6332-6344. <https://doi.org/10.1002/ece3.2351>.
- Lemaire, G., Olivero, M., Rouquet, V., Moga, A., Pagnon, A., Cenizo, V., & Portes, P. (2023). Neryl acetate, the major component of corsican *Helichrysum italicum* essential oil, mediates its biological activities on skin barrier. *Plos One*, 18(3), e0268384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268384>.
- Li, H., Kong, Y., Hu, W., Zhang, S., Wang, W., Yang, M., & Luo, Y. (2022b). *Litsea cubeba* essential oil: Component analysis, anti-*Candida albicans* activity and mechanism based on molecular docking. *Journal of Oleo Science*, 71(8), 1221-1228. <https://doi.org/10.5650/jos.ess22108>.
- Li, Y., Zhuang, X., Wu, X., Qiu, C., & Wang, Y. (2022c). Sustainable valorization of *Litsea cubeba* (Lour.) Pers. Residue as the new lauric oil source using alternative green extraction and refining methods. *Foods*, 11(14), 2047. <https://doi.org/10.3390/foods11142047>.
- Li, Z., Chen, B., Wang, S., Meng, S., Qin, F., Liang, J., & Lu, J. (2023). First report of *Pseudoidium santalacearum* causing foliar powdery mildew on *Santalum album* in Guangdong

- Province, China. *Plant Disease*, PDIS-04-23-0737-PDN. <https://doi.org/10.1094/PDIS-04-23-0737-PDN>.
- Lisboa-Neto, Á., Ribeiro, A., Feitosa, E., Wanderley, C., De Oliveira, A., Almeida, J., & Palheta-Junior, R. (2017). *Cocos nucifera* oil decreases edema and mechanical hypernociception induced by *Bothrops jararacussu* venom in mice. *Planta Medica International Open*, 4(01), e17-e23. <https://doi.org/10.1055/s-0043-105273>.
- Ludia, R. P., Shahabuddin, S., & Gatot, D. S. H. (2022). Characterization and evaluation of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) oil as larvicidal and repellent against the yellow fever mosquito. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1075(1), 012017. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1075/1/012017>.
- Macedo, L. M. D., Santos, É. M. D., Ataíde, J. A., Silva, G. T. D. S. E., Guarnieri, J. P. D. O., Lancellotti, M., Jozala, A. F., Rosa, P. C. P., & Mazzola, P. G. (2022). Development and evaluation of an antimicrobial formulation containing *Rosmarinus officinalis*. *Molecules*, 27(16), 5049. <https://doi.org/10.3390/molecules27165049>.
- Mahanta, S., Sarma, R., & Khanikor, B. (2019). The essential oil of *Lippia alba* Mill (Lamiales: Verbenaceae) as mosquitocidal and repellent agent against *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) and *Aedes aegypti* Linn (Diptera: Culicidae). *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 80(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s41936-019-0132-0>.
- Mahmoud, H. A., Azab, M. M., & Sleem, F. M. A. (2023). Bioactivity of *Cinnamomum verum* powder and extract against *Cryptolestes ferrugineus* S., *Rhyzopertha dominica* F. and *Sitophilus granarius* L. (Coleoptera). *International Journal of Tropical Insect Science*, 43(2), 629-636. <https://doi.org/10.1007/s42690-023-00974-z>.
- Majewska, E., Kozłowska, M., Gruczyńska-Sękowska, E., Kowalska, D., & Tarnowska, K. (2019). Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil: Extraction, composition, bioactivity and uses for food preservation – A review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 69(4), 327-341. <https://doi.org/10.31883/pjfns/113152>.
- Majewska, E., Kozłowska, M., Tarnowska, K., Gruczyńska-Sękowska, E., & Kowalska, D. (2022). Chemical composition and biological activity of lemon verbena (*Lippia citriodora*) essential oil – A review. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 25(4), 796-810. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2022.2130015>.
- Mangrio, W. M., & Sahito, H. A. (2022). Insecticidal and repellent comparative toxicant efficacy against *Papilo demoleus* (L.) infesting *Citrus limon*. *Pakistan Journal of Agriculture, Agricultural Engineering and Veterinary Sciences*, 38(2), 113-122. <https://doi.org/10.47432/2022.38.2.3>.

- Mao, K., Hao, G., Liu, J., Adams, R. P., & Milne, R. I. (2010). Diversification and biogeography of *Juniperus* (Cupressaceae): Variable diversification rates and multiple intercontinental dispersals. *New Phytologist*, 188(1), 254-272. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2010.03351.x>.
- Mariluci Lopes Gonzaga & Lenaldo Muniz De Oliveira. (2023). *Adução química no crescimento e produção de óleos essenciais de Lippia insignis* Moldenke (Verbenaceae). *Anais dos Seminários de Iniciação Científica*, 26. <https://doi.org/10.13102/semic.vi26.9439>.
- Marinković, J., Nikolić, B., Marković, T., Radunović, M., Ilić, J., Bošković, M., Ćirić, A., & Marković, D. (2021). *Cymbopogon citratus* essential oil: An active principle of nanoemulsion against *Enterococcus faecalis* root canal biofilm. *Future Microbiology*, 16(12), 907-918. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0081>.
- Maris, P., Utami, D. S., Marwoto, O., & Tarigan, N. (2022). Why *Eucalyptus citriodora* potential as biopesticide? *Journal Ilmiah Agrineca*, 22(2), 16-25. <https://doi.org/10.36728/afp.v22i2.2008>.
- Martiniaková, S., Ácsová, A., Hojerová, J., Krepsová, Z., & Kreps, F. (2022). Ceylon cinnamon and clove essential oils as promising free radical scavengers for skin care products. *Acta Chimica Slovaca*, 15(1), 1-11. <https://doi.org/10.2478/acs-2022-0001>.
- McClure, T., Cocuron, J.-C., Osmark, V., McHale, L. K., & Alonso, A. P. (2017). Impact of environment on the biomass composition of soybean (*Glycine max*) seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(32), 6753-6761. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01457>.
- Mebarka, L., & Hocine, L. (2022). The repellent potentiality of *Origanum glandulosum* (Desf.), *Piper nigrum* L. Essential oils and their combination against *Tribolium confusum* (Duvall.). *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*, 12-18. <https://doi.org/10.56557/pcbmb/2022/v23i31-327786>.
- Meng, J., Miao, L., Jinhui, G., Daqiu, Z., Jun, T. (2021). *Predicting Suitable Environments and Potential Occurrences for Cinnamomum camphora* (Linn.) Presl. *Forests*, doi: 10.3390/F12081126ñ
- Migliore, J., Baumel, A., Juin, M., & Médail, F. (2012). From Mediterranean shores to central Saharan mountains: Key phylogeographical insights from the genus *Myrtus*. *Journal of Biogeography*, 39(5), 942-956. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2699.2011.02646.x>.
- Mir, M. (2023). *Myrtus communis* leaves; source of bioactives, traditional use and their biological properties. <https://doi.org/10.20944/preprints202301.0532.v1>.

- Mishra, P., Shakya, S., Verma, M., Prabahaar, A. E., Pallathadka, H., & Verma, A. K. (2023). Mosquito repellents derived from plants. *International Journal of Mosquito Research*, 10(2), 37-44. <https://doi.org/10.22271/23487941.2023.v10.i2a.669>.
- Montoya Ballesteros, L. D. C. (2021). Caracterización fisicoquímica y compuestos bioactivos en el coco (*Cocos nucifera* L.) y su aceite: Efecto del cultivar y región de cultivo. *Biotecnica*, 23(2), 22-29. <https://doi.org/10.18633/biotecnica.v23i2.1336>.
- Morais, L. S., Sousa, J. P. B., Aguiar, C. M., Gomes, C. M., Demarque, D. P., Albernaz, L. C., & Espindola, L. S. (2023). Edible plant extracts against *Aedes aegypti* and validation of a *Piper nigrum* L. Ethanolic extract as a natural insecticide. *Molecules*, 28(3), 1264. <https://doi.org/10.3390/molecules28031264>.
- Mostafa, D. A., Bayoumi, F. S., Taher, H. M., Abdelmonem, B. H., & Eissa, T. F. (2020). Antimicrobial potential of *Mentha* spp. Essential oils as raw and loaded solid lipid nanoparticles against dental caries. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(9), 4415. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00781.7>.
- Moujane, A., Outourakhte, A., Gharnit, Y., Ouigmane, A., Boulli, A., & Ouhammou, A. (2023). Geographical distribution of the *Thuriferous juniper* (*Juniperus thurifera* L.) and the influencing factors in the Atlas Mountains of Azilal (Central High Atlas, Morocco). *Geology, Ecology, and Landscapes*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/24749508.2023.2203281>.
- Мазулін, О. В., Фуклева, Л. А., & Мазулін, Г. В. (2023). Study of the polyphenolic compounds accumulation in *Thymus serpyllum* L. herb during the flowering period. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 58-66. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.23.07>.
- Nabti, I., & Bounechada, M. (2019). Larvicidal activities of essential oils extracted from five Algerian medicinal plants against *Culiseta longiareolata* Macquart. Larvae (Diptera: Culicidae). *European Journal of Biology*, 78(2), 133-138.
- Najafabadi, A. S., Naghavi, M. R., Farahmand, H., Abbasi, A., & Yazdanfar, N. (2017). Chemical composition of the essential oil from oleo-gum-resin and different organs of *Ferula gummosa*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20(1), 282-288. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1263582>.
- Najar, B., Pistelli, L., Venturi, F., Ferroni, G., Giovanelli, S., Cervelli, C., Bedini, S., & Conti, B. (2020). *Salvia* Spp. Essential oils against the arboviruses vector *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): Bioactivity, composition, and sensorial profile-Stage 1. *Biology*, 9(8), 206. <https://doi.org/10.3390/biology9080206>.
- Nasir, S., Walters, K. F. A., Pereira, R. M., Waris, M., Ali Chatha, A., Hayat, M., & Batool, M. (2022). Larvicidal activity of acetone extract and green synthesized silver nanoparticles

- from *Allium sativum* L. (Amaryllidaceae) against the dengue vector *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 25(3), 101937. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2022.101937>.
- Nebričić, V., Cvetanović Kljakić, A., Zengin, G., Terzić, M., Mašković, P., & Radojković, M. (2023). Effects of extraction and drying techniques on the chemical composition and biological activities of *Helichrysum italicum*. *Process Biochemistry*, 130, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2023.04.002>.
- Nelma, N., & Wahyuni, S. (2022). Uji efektivitas daya tolak uap ekstrak kulit jeruk lemon (*Citrus limon*, Swingle) terhadap nyamuk *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Scientific Proceedings of Islamic and Complementary Medicine*, 1(1), 109-118. <https://doi.org/10.55116/SPICM.V1I1.14>.
- Nesterkina, M., Bernier, U. R., Tabanca, N., & Kravchenko, I. (2018). Repellent activity of monoterpenoid esters with neurotransmitter amino acids against yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Open Chemistry*, 16(1), 95-98. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0015>.
- Ninditya, V. I., Purwati, E., Utami, A. T., Marwaningtyaz, A. S., Fairuz, N. K., Widayanti, R., & Hamid, P. H. (2020). *Artemisia vulgaris* efficacies against various stages of *Aedes aegypti*. *Veterinary World*, 13(7), 1423.
- Nkuete, N. T., Njiepang, L., Nnanga, L. S., Younoussa, L., Kingha, J., Tala, E., Guetchueng, S. T., & Nga, N. (2022). Formulation of a plant based repulsive candle from oils of *Azadirachta indica*. JUSS (Meliaceae) seeds and of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (Poaceae) leaves. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 223-228. <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2022.v75i01.038>.
- Nuro, A., Salihila, J., Shengjergji, D., Peci, D., & Dervishi, A. (2020). Chemical composition of essential oil for *Thymus* population from Albania. *Zastita Materijala*, 61(1), 5-12. <https://doi.org/10.5937/zasmat2001005N>.
- Ochola, J. B., Mutero, C. M., Marubu, R. M., Haller, B. F., Hassanali, A., & Lwande, W. (2022). Mosquitoes larvicidal activity of *Ocimum kilimandscharicum* oil formulation under laboratory and field-simulated conditions. *Insects*, 13(2), 203. <https://doi.org/10.3390/insects13020203>.
- Ogbazghi, W., Rijkers, T., Wessel, M., & Bongers, F. (2006). Distribution of the frankincense tree *Boswellia papyrifera* in Eritrea: The role of environment and land use. *Journal of Biogeography*, 33(3), 524-535.
- Ojha, P. K., Poudel, D. K., Rokaya, A., Satyal, R., Setzer, W. N., & Satyal, P. (2022). Comparison of volatile constituents present in commercial and lab-distilled frankincense (*Boswellia*

- carteri*) essential oils for authentication. *Plants*, 11(16), 2134. <https://doi.org/10.3390/plants11162134>.
- Oladeji, O. S., Adelowo, F. E., Ayodele, D. T., & Odelade, K. A. (2019). Phytochemistry and pharmacological activities of *Cymbopogon citratus*: A review. *Scientific African*, 6, e00137. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00137>.
- Olagundoye, E. O., & Adesoye, A. O. (2023). Larvicidal efficacy of *Azadirachta indica*, *Ocimum gratissimum* and *Cymbopogon citratus* Ethanolic extracts against *Culex quinquefasciatus* larvae. *Pajols*, 7(1), 554-560.
- Olayemi, R. F., Jawonisi, I. O., & Samuel, J. A. (2018). Characterization and physico-chemical analysis of essential oil of *Cymbopogon citratus* leaves. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 11(1), 74-81. <https://doi.org/10.4314/bajopas.v11i1.14>.
- Omar, H., Abd El-Rahman, S., AlGhannam, S., Reyad, N. E.-H., & Sedeek, M. (2021). Antifungal evaluation and molecular docking studies of *Olea europaea* leaf extract, *Thymus vulgaris* and *Boswellia carteri* essential oil as prospective fungal inhibitor candidates. *Molecules*, 26(20), 6118. <https://doi.org/10.3390/molecules26206118>.
- Osanloo, M., Firoozian, S., Zarenezhad, E., Montaseri, Z., & Satvati, S. (2022). A nanoliposomal gel containing *Cinnamomum zeylanicum* essential oil with effective repellent against the main malaria vector *Anopheles stephensi*. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2022, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2022/1645485>.
- Osei-Owusu, J., Heve, W. K., Aidoo, O. F., Jnr Opoku, M., Apau, J., Dadzie, K. N., Vigbedor, B. Y., Awuah-Mensah, K. A., Appiah, M., Acheampong, A., Birkett, M., & Hooper, A. (2023). Repellency potential, chemical constituents of *Ocimum* plant essential oils, and their headspace volatiles against *Anopheles gambiae* s. S., Malaria Vector. *Journal of Chemistry*, 2023, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2023/3848998>.
- Ouknin, M., Aghraz, A., Chibane, M., Boumezzourh, A., Costa, J., & Majidi, L. (2021). Enzyme inhibitory, antioxidant activity and phytochemical analysis of essential oil from cultivated *Rosmarinus officinalis*. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(4), 3782-3790. <https://doi.org/10.1007/s11694-021-00952-4>.
- Patramurti, C., Amin, R., Nastiti, C. M. R. R., & Hariono, M. (2020). A review on the potency of *Melaleuca leucadendron* leaves solid waste in wood preservation and its *In Silico* prediction upon biological activities. *International Journal of Forestry Research*, 2020, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/8885259>.

- Paw, M., Begum, T., Gogoi, R., Pandey, S. K., & Lal, M. (2020). Chemical composition of *Citrus limon* L. Burmf peel essential oil from North East India. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2020.1757514>.
- Pegard, A. (2022). Multifactorial evaluation of relaxing properties of *Juniperus virginiana* L. essential oil and comparison with *Salvia sclarea* L. Essential Oil. *Phytothérapie*, 20(3), 97-104. <https://doi.org/10.3166/phyto-2021-0266>.
- Peršić, M., Leko, K., & Dudaš, S. (2019). Kriteriji kvalitete biljnog materijala i eteričnog ulja primorskogsmilja (*Helichrysum italicum* (Roth.) G. Don). *Zbornik Veleučilišta u Rijeci*, 7(1), 425-431. <https://doi.org/10.31784/zvr.7.1.22>.
- Perveen, K., & Alsayed, M. F. (2023). Antimicrobial activity of essential oil of *Boswellia carterii* Birdw. Oleo gum resin and its chemical composition. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 26(2), 386-395. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2023.2216733>.
- Pham, H. D., Pham, T. N., Nga, D. T. K., Nhung, N. T. T., Lam, T. D., & Toan, T. Q. (2020). Preparation and characterization of naturally scented candles using the lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil. *Materials Science Forum*, 977, 212-217. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.977.212>.
- Plata-Rueda, A.; Martínez, L.C.; Santos, M.H. Dos; Fernandes, F.L.; Wilcken, C.F.; Soares, M.A.; Serrão, J.E.; Zanoncio, J.C. (2017). Insecticidal activity of garlic essential oil and their constituents against the mealworm beetle, *Tenebrio molitor* Linnaeus (Coleoptera: Tenebrionidae). *Sci. Rep.*, 7, doi:10.1038/SREP46406.
- Pongen, M., Mozhui, L., & Kakati, L. N. (2022). Diversity and distribution of *Litsea cubeba* (Lauraceae), an important food plant of *Antheraea assamensis* (Helfer) in Nagaland, India. *Journal of Entomological Research*, 46(1), 176-183. <https://doi.org/10.5958/0974-4576.2022.00031.7>.
- Porusia, M., & Septyiana, D. (2022). Larvicidal activity of *Melaleuca leucadendra* leaves extract against *Aedes aegypti*. *Journal of Chemical Health Risks*, 12(1). <https://doi.org/10.22034/jchr.2021.682033>.
- Prabhu, K., Sudharsan, P., Ganesh Kumar, P., Chitra, B., & Janani, C. (2022). Impact of *Piper betle* L. bioactive compounds in larvicidal activity against *Culex quinquefasciatus*. *Journal of Natural Pesticide Research*, 2, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.napere.2022.100013>.
- Pratiwi, M. A. M. & Purwati. (2021). The repellent activity test of rosemary leaf (*Rosmarinus officinalis* L) essential oil gel preparations influence on *Aedes aegypti* mosquito. *Journal of Physics: Conference Series*, 1788(1), 012016. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1788/1/012016>.

- Qurota'ayun, S. D., Rosa, E., Pratami, G. D., & Kanedi, M. (2022). Potential of pepper leaf (*Piper nigrum* L.) Ethanol extract as ovicide for *Aedes aegypti*. *Journal Sains Natural*, 12(4), 170. <https://doi.org/10.31938/jsn.v12i4.386>.
- Raal, A., Komarov, R., Orav, A., Kapp, K., Grytsyk, A., & Koshovi, O. (2022). Chemical composition of essential oil of common juniper (*Juniperus communis* L.) branches from Estonia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6(40), 66-73. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.271048>.
- Rahmah, S., Ashari, A., Suryadi, E., & Chairani, M. (2019). Garlic (*Allium sativum*) as natural larvicides For *Aedes aegypti* larvae. Proceedings of the proceedings of the 3rd International Conference on Environmental Risks and Public Health, ICER-PH 2018, 26-27, October 2018, Makassar, Indonesia. *Proceedings of the 3rd International Conference on Environmental Risks and Public Health, ICER-PH 2018, 26-27, October 2018, Makassar, Indonesia*. <https://doi.org/10.4108/eai.26-10-2018.2288708>.
- Rajan, H. P., & Dhiyya, R. (2018). Phytochemical profiling and ovicidal efficacy of *Boswellia sacra* resin extracts against the filarial vector *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae).
- Ramayanti, I., Hartanti, M. D., & Rahman, R. A. (2022). Repellent potency of N-hexane extract leaf and stem *Ocimum basilicum* against *Culex quinquefasciatus*. *Jurnal Lahan Suboptimal: Journal of Suboptimal Lands*, 11(1), 42-50. <https://doi.org/10.36706/jlso.11.1.2022.514>.
- Ramzi, A., El Ouali Lalami, A., Ez Zoubi, Y., Assouguem, A., Almeer, R., Najda, A., Ullah, R., Ercisli, S., & Farah, A. (2022). Insecticidal effect of wild-grown *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and their main monoterpenes against *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Plants*, 11(9), 1193. <https://doi.org/10.3390/plants11091193>.
- Rashed, K. (2021). Phytochemical and bioactivities of *Myrtus communis*: A review. *Plantae Scientia*, 4(2), 133-136. <https://doi.org/10.32439/ps.v4i2.133-136>.
- Reichert, W., Ejercito, J., Guda, T., Dong, X., Wu, Q., Ray, A., & Simon, J. E. (2019). Repellency assessment of *Nepeta cataria* essential oils and isolated nepetalactones on *Aedes aegypti*. *Scientific Reports*, 9(1), 1524. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36814-1>.
- Riaz, M., Qadir, R., Tahir Akhtar, M., Misbah Ur Rehman, M., Anwar, F., Eman, R., Fayyaz Ur Rehman, M., & Safwan Akram, M. (2023). Chemical characterization, antioxidant, antimicrobial, cytotoxicity and *in Silico* studies of hexane extract and essential oils from *Citrus limon* leaves. *Chemistry & Biodiversity*, 20(1), e202200537. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200537>.

- Rojas-Sandoval, J., & Acevedo-Rodríguez, P. (2022). *Azadirachta indica* (neem tree) (p. 8112) [dataset]. <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.8112>.
- Rosli, S. R. N., Yong, K. T. L., Mohd Nasir, N. S., Alikasturi, A. S., & Anuar, M. R. (2022). Application of biodiesel in fogging system with *Azadirachta indica* oil as insecticide towards mosquito and larvae. *Materials Science Forum*, 1077, 153-163. <https://doi.org/10.4028/p-6b4rb2>.
- Rungqu, P., Oyedeji, O., Gondwe, M., & Oyedeji, A. (2023). Chemical composition, analgesic and anti-inflammatory activity of *Pelargonium peltatum* essential oils from Eastern Cape, South Africa. *Molecules*, 28(14), 5294. <https://doi.org/10.3390/molecules28145294>.
- Salamon, I., Otepka, P., Kryvtsova, M., Kolesnyk, O., & Hrytsyna, M. (2023). Selected biotopes of *Juniperus communis* L. in Slovakia and their chemotype Determination. *Horticulturae*, 9(6), 686. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9060686>.
- Salaria, D., Rolta, R., Fadare, O. A., Fadare, R. Y., Guleria, S., Lal, U. R., & Kumar, V. (2023). *In silico* and *in vitro* antioxidant potential of *Thymus serpyllum* L. essential oil. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 8, 100280. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100280>.
- Santana, Da Silva, J. A. da S. (2000). Distribuição espacial da regeneração natural de *Aniba rosaeodora* Ducke (pau-rosa).
- Santos, A. R. D., Santos, A. M., Almeida, F. H. O. D., Medeiros, V. F. A. D., Matos, S. S., Carvalho, T. F. D., Souza, C. A. S., Lima, T. C., & Silva, F. A. D. (2022). Medicinal plants with mosquitoes repellent activity: A systematic review. *Research, Society and Development*, 11(1), e2611124142. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24142>.
- Saraiva, S., Crespo, A., Vaz, F., Filipe, M., Santos, D., Jacinto, T., Paiva-Santos, A., Rodrigues, M., Ribeiro, M., Coutinho, P., & Araujo, A. (2023). Development and characterization of thermal water gel comprising *Helichrysum italicum* essential oil-loaded chitosan nanoparticles for skin care. *Cosmetics*, 10(1), 8. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10010008>.
- Shaheen, H., Awan, S. N., & Aziz, S. (2017). Distribution pattern, conservation status, and associated flora of the genus *Juniperus* in subalpine pastures of the Kashmir Himalayas. *Mountain Research and Development*, 37(4), 487. <https://doi.org/10.1659/MRD-JOURNAL-D-16-00119.1>.
- Sedthapong, L., Pongmada, D., Peerada, D., Wallapa, W., Nantana, S., Thavatchai, K., & Tanawat, C. (2020). Efficacy of commercial botanical pure essential oils of garlic (*Allium sativum*) and anise (*Pimpinella anisum*) against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. <https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80614>.

- Seixas, P. T. L., Demuner, A. J., De Castro, H. G., & Barbosa, L. C. A. (2023). Analysis of the essential oil of *Artemisia absinthium* in two harvest times. *Revista Foco*, 16(3), e1224. <https://doi.org/10.54751/revistafoco.v16n3-008>.
- Servi, H., Demir, U., Servi, E. Y., Gundogdu, B., & Barak, T. H. (2023). Antiproliferative and antibacterial activities of four commercial essential oil samples from *Boswellia carteri*, *B. serrata*, and two chemotypes of *Canarium luzonicum*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 26(1), 79-94. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2023.2165167>.
- Sezen, S., Ertuğrul, M. S., Bayram, C., Özkaraca, M., Koç, T. Y., Demirdor, A. Y., Güllüce, M., & Hacimüftüoğlu, A. (2023). The *in vitro* wound healing potential of essential oil extracted from *Mentha longifolia* L. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(3)(27(3)), 1220-1233. <https://doi.org/10.29228/jrp.411>.
- Shahbazian, D., Karami, A., Raouf Fard, F., Eshghi, S., & Maggi, F. (2022). Essential oil variability of superior myrtle (*Myrtus communis* L.) accessions grown under the same conditions. *Plants*, 11(22), 3156. <https://doi.org/10.3390/plants11223156>.
- Sharifi-Rad, M., Ozcelik, B., Altin, G., Daşkaya-Dikmen, C., Martorell, M., Ramírez-Alarcón, K., Alarcón-Zapata, P., Morais-Braga, M. F. B., Carneiro, J. N. P., Alves Borges Leal, A. L., Coutinho, H. D. M., Gyawali, R., Tahergorabi, R., Ibrahim, S. A., Sahrfi-Rad, R., Sharopov, F., Salehi, B., Del Mar Contreras, M., Segura-Carretero, A., Sharifi-Rad, J. (2018). *Salvia* spp. plants from farm to food applications and phytopharmacotherapy. *Trends in Food Science & Technology*, 80, 242-263. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.008>.
- Sharma, A., Nayik, G. A., & Cannoo, D. S. (2019). Pharmacology and toxicology of *Nepeta cataria* (catmint) species of genus *Nepeta*: A review. En M. Ozturk & K. R. Hakeem (Eds.), *Plant and human health*, Volume 3 (pp. 285-299). *Springer International Publishing*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04408-4_13.
- Shunmugiah Veluchamy, R., Mary, R., Beegum Puthiya P., S., Pandiselvam, R., Padmanabhan, S., Sathyan, N., Shil, S., Niral, V., Musuvadi Ramarathinam, M., Loksha, A. N., Shivashankara, K. S., & Hebbar, K. B. (2023). Physicochemical characterization and fatty acid profiles of testa oils from various coconut (*Cocos nucifera* L.) genotypes. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(1), 370-379. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12150>.
- Singh, B. K., Chaudhari, A. K., Das, S., Tiwari, S., Maurya, A., Singh, V. K., & Dubey, N. K. (2022). Chitosan encompassed *Aniba rosaeodora* essential oil as innovative green candidate for antifungal and antiaflatoxic activity in millets with emphasis on cellular and its mode of action. *Frontiers in Microbiology*, 13, 970670. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.970670>.

- Singh, N., Singh, H. P., Batish, D. R., Kohli, R. K., & Yadav, S. S. (2020). Chemical characterization, phytotoxic, and cytotoxic activities of essential oil of *Mentha longifolia*. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(12), 13512-13523. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07823-3>.
- Singh, P., & Pandey, A. K. (2018). Prospective of essential oils of the genus *Mentha* as Biopesticides: A Review. *Frontiers in Plant Science*, 9, 1295. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01295>.
- Sinha, S., & Samad, A. (2021). Major viral diseases of *Salvia* spp., Diagnosis, and their management strategies. En S. K. Raj, R. K. Gaur, & Z. Yin (Eds.), *Virus Diseases of Ornamental Plants*(pp.211-230).*SpringerSingapore*.https://doi.org/10.1007/978-981-16-3919-7_12.
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2022). The composition, pharmacological and economic importance of essential oil of *Litsea cubeba* (Lour.) Pers. *Food Science and Technology*, 42, e35720. <https://doi.org/10.1590/fst.35720>.
- Smallwood, C. (2007). Catnip (*Nepeta cataria*). *English Journal*, 97(1), 125. <https://doi.org/10.2307/30047228>.
- Sonigra, P., & Meena, M. (2021). Metabolic profile, bioactivities, and variations in the chemical constituents of essential oils of the *Ferula* Genus (Apiaceae). *Frontiers in Pharmacology*, 11, 608649. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.608649>.
- Srivastava, N., Morey, R., & Khandagle, A. (2023). Larvicidal, ovicidal, ovipositional deterrent and adulticidal activity of *Tagetes erecta* and *Cymbopogon nardus* against *Culex quinquefasciatus* and their GCMS analysis. *Ecology, Environment and Conservation*, 29(01), 466-474. <https://doi.org/10.53550/EEC.2023.v29i01.069>.
- Stevens, N., & Allred, K. (2022). Antidiabetic potential of volatile cinnamon oil: A review and exploration of mechanisms using *In Silico* molecular docking simulations. *Molecules*, 27(3), 853. <https://doi.org/10.3390/molecules27030853>.
- Subasinghe, S. (2014). Restoration of *Santalum album* L. resource in Sri Lanka: Distribution, seed storage, germination and establishment. *Journal of the Department of Wildlife Conservation*, 2(12), 155-164.
- Subroto, E., Cahyana, Y., Tensiska, Mahani, F., Filianty, F., Lembong, E., Wulandari, E., Kurniati, D., Saputra, R. A., & Faturachman, F. (2021). Bioactive compounds in garlic (*Allium sativum* L.) as a source of antioxidants and its potential to improve the immune system: A review. *Food Research*, 1-11.
- Suleria, H. A. R., Goyal, M. R., & Ain, H. B. U. (2022). Bioactive compounds from multifarious natural foods for human health: *Foods and Medicinal Plants*. CRC Press.

- Süntar, I., Nabavi, S. M., Barreca, D., Fischer, N., & Efferth, T. (2018). Pharmacological and chemical features of *Nepeta* L. genus: Its importance as a therapeutic agent. *Phytotherapy Research*, 32(2), 185-198. <https://doi.org/10.1002/ptr.5946>.
- Susilowati, D. (2018). Utilization of rosmarin leaf oil (*Rosmarinus officinalis* L) on *Culex quinquefasciatus* mosquito larva as a filariasis vector (elephant foot disease). *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*, 1(1), 27-33. <https://doi.org/10.37013/jf.v1i1.60>.
- Swor, K., Poudel, A., Satyal, P., & Setzer, W. N. (2022). Enantiomeric distribution of terpenoids in *Juniperus* essential oils: Composition of *Juniperus horizontalis* and *Juniperus scopulorum* leaf essential oils from Southwestern Idaho. *Natural Product Communications*, 17(4), 1934578X2210910. <https://doi.org/10.1177/1934578X221091006>.
- Tahghighi, A., Kermani, N. A., & Ghaffari, S. (2019). GC-MS analysis and anti-mosquito activities of *Juniperus virginiana* essential oil against *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). *Journal of Essential Oil Research*, 9(4), 168.
- Taufiq, T., & Khatimah, H. (2023). Pembuatan spray herba serai wangi (*Cymbopogon nardus* L) sebagai anti nyamuk *Culex* s.p. Parapemikir : *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 94. <https://doi.org/10.30591/pjif.v12i1.4628>.
- Taylan, O., Cebi, N., & Sagdic, O. (2021). Rapid screening of *Mentha spicata* essential oil and L-menthol in *Mentha piperita* essential oil by ATR-FTIR spectroscopy coupled with multivariate analyses. *Foods*, 10(2), 202. <https://doi.org/10.3390/foods10020202>.
- Tazabayeva, K., & Sylibaeva, B. (2018). Chemical composition of the essential oil and flavonoids of *Thymus seerpyllum* L., growing on territory of the East Kazakhstan. *Acta Polonicae Pharmaceutica - Drug Research*, 75(6), 1329-1337. <https://doi.org/10.32383/appdr/92132>.
- Tejasri, N. N., Vani, N., Kishore, N. T. K., & Murthy, B. R. (2020). A statistical trend analysis on area and production of jasmine in Andhra Pradesh, India. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 9(11), 3746-3751. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2020.911.449>.
- Teles, A. M., Silva-Silva, J. V., Fernandes, J. M. P., Calabrese, K. D. S., Abreu-Silva, A. L., Marinho, S. C., Mouchrek, A. N., Filho, V. E. M., & Almeida-Souza, F. (2020). *Aniba rosaedora* (Var. amazonica Ducke) essential oil: Chemical composition, antibacterial, antioxidant and anti-trypanosomal activity. *Antibiotics*, 10(1), 24. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010024>.
- Tewari, G. (2017). Essential oil composition of the aerial parts of *Mentha spicata* L. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 853-859. <https://doi.org/10.20959/wjpr20176-8518>.

- Toaima, W. I. M. (2023). Influence of culture media and fulvic acid on *Thymus serpyllum* L. plant under hydroponic conditions. *International Journal of Horticulture and Food Science*, 5(1), 71-76. <https://doi.org/10.33545/26631067.2023.v5.i1b.160>.
- Toncer, O., Karaman, S., Kamci, G., & Erdem, E. (2022). Yield and essential oil composition of *Lippia citriodora* H.B.K. Leaves and flowers in semi-arid conditions. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 25(1), 9-19. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2022.2042399>.
- Tran, D., B., P., Dargusch, P., M., Tho, V., Hoang. (2013). An assessment of potential responses of Melaleuca genus to global climate change. *Mitigation and Adaptation Strategies for Global Change*, doi: 10.1007/S11027-012-9394-2.
- Unterholzner, L., Carrer, M., Bär, A., Beikircher, B., Dämon, B., Losso, A., Prendin, A. L., & Mayr, S. (2020). *Juniperus communis* populations exhibit low variability in hydraulic safety and efficiency. *Tree Physiology*, 40(12), 1668-1679. <https://doi.org/10.1093/treephys/tpaa103>.
- Vaz, A. B. M., Fonseca, P. L. C., Silva, F. F., Quintanilha-Peixoto, G., Sampedro, I., Siles, J. A., Carmo, A., Kato, R. B., Azevedo, V., Badotti, F., Ocampo, J. A., Rosa, C. A., & Góes-Neto, A. (2020). Foliar mycoendophytome of an endemic plant of the Mediterranean biome (*Myrtus communis*) reveals the dominance of basidiomycete woody saprotrophs. *PeerJ*, 8, e10487. <https://doi.org/10.7717/peerj.10487>
- Vélez, E., D'Armas, H., Jaramillo-Jaramillo, C., Echavarría-Vélez, A. P., & Isitua, C. C. (2019). Fitoquímica de *Lippia citriodora* K cultivada en Ecuador y su actividad biológica.// Phytochemistry of *Lippia citriodora* K grown in Ecuador and its biological activity. *Ciencia UNE-MI*, 12(29), 9-19. <https://doi.org/10.29076/issn.2528-7737vol12iss29.2019pp9-19p>.
- Wahyuni, A. D., Zahra, S. F., Putri, B. Q., Pramudya, M., Rohmah, E. A., & Mulyatno, K. C. (2022). A preliminary study of *Ocimum basilicum* essential oil as a repellent against *Aedes aegypti* in Surabaya. *Journal of Public Health for Tropical and Coastal Region*, 5(2), 96-100. <https://doi.org/10.14710/jphtcr.v5i2.13734>.
- Wahyuningsih, K., Jatmiko, N. E. P., Utami, R., & Yuliani, S. (2022a). Optimasi formula effervescent berbasis nanoenkapsulat *Eucalyptus citriodora*. *Agrointek : Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 16(3), 316-328. <https://doi.org/10.21107/agrointek.v16i3.12879>.
- Wahyuningsih, K., Yuliani, S., & Iriani, E. S. (2022b). Nano-encapsulation of *Eucalyptus citriodora* Oil: Preparation and characterization. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1024(1), 012016. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1024/1/012016>.

- Wang, L., Hu, W., Deng, J., Liu, X., Zhou, J., & Li, X. (2019). Antibacterial activity of *Litsea cubeba* essential oil and its mechanism against *Botrytis cinerea*. *RSC Advances*, 9(50), 28987-28995. <https://doi.org/10.1039/C9RA05338G>.
- Weluwanarak, T., Changbunjong, T., Leesombun, A., Boonmasawai, S., & Sungpradit, S. (2023). Effects of *Piper nigrum* L. Fruit Essential Oil Toxicity against Stable Fly (Diptera: Muscidae). *Plants*, 12(5), 1043. <https://doi.org/10.3390/plants12051043>.
- Xavier, J. K. A. M., Maia, L., Figueiredo, P. L. B., Folador, A., Ramos, A. R., Andrade, E. H., Maia, J. G. S., Setzer, W. N., & Da Silva, J. K. R. (2021). Essential oil composition and DNA barcode and Identification of *Aniba species* (Lauraceae) growing in the Amazon Region. *Molecules*, 26(7), 1914. <https://doi.org/10.3390/molecules26071914>.
- Xu, Z., Chen, J., Shang, R., Yang, F., Xie, C., Liu, Y., Wen, X., Fu, J., Xiong, W., & Wu, L. (2023). The mosquito larvicidal activity of lignans from branches of *Cinnamomum camphora* chvar. Borneol. *Molecules*, 28(9), 3769. <https://doi.org/10.3390/molecules28093769>.
- Yildirim Servi, E., & Servi, H. (2022). Chemical composition and antibacterial activity of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don commercial essential oil from Serbia. *Natural Products and Biotechnology*, 1. <https://doi.org/10.58465/natprobiotech.2022.2>.
- Zeng, Y., Li, Y., Yang, J., Pu, X., Du, J., Yang, X., Yang, T., & Yang, S. (2017). Therapeutic role of functional components in alliums for preventive chronic disease in human being. Evidence-based complementary and alternative medicine: *eCAM*, 2017, 9402849. <https://doi.org/10.1155/2017/9402849>
- Zhang, Z., Yang, K., Han, X., Yu, X., & Cheng, Z. (2022). Novel mosquito repellent fiber mat containing nepeta essential oil prepared by coaxial electrospinning. *Polymers for Advanced Technologies*, 33(9), 2943-2951. <https://doi.org/10.1002/pat.5760>.

Reflexiones finales



UNACH

Identificar el panorama que cada año nos dejan los arbovirus dengue, zika y chikungunya en el país, principalmente en la región sureste, nos permite dimensionar esta problemática de salud pública. Además, el conocer y comprender la biología, así como el comportamiento de *Aedes aegypti*, ayuda a concebir que el control tradicional de este mosquito vector es difícil y costoso. De igual manera, es de vital importancia resaltar el rol del cambio climático al favorecer la proliferación, presencia y permanencia de los mosquitos.

Conjuntamente la inexistencia de vacunas para zika y chikungunya, aunado a la falta de efectividad de la vacuna contra el dengue, sin dejar por un lado la importante evolución de estos arbovirus, hacen aún más evidente el potencial daño a las personas infectadas, al presentar mayores complicaciones clínicas.

Toda esta situación nos deja entrever los desafíos y las posibles direcciones futuras a seguir investigando para optimizar el control de vectores, sobre todo para prevenir la transmisión y favorecer la disminución de casos, pensando más allá de las nebulizaciones con insecticidas químicos, que por supuesto ayudan a controlar la población de mosquitos adultos; sin embargo, al mismo tiempo perjudican no solo a la salud humana, sino también al medio ambiente, por esto, surge la necesidad tanto de innovar como de aumentar las herramientas para fomentar la prevención y el control de los mosquitos vectores, por ello es prometedor realizar mayor investigación en nuevas estrategias para el control vectorial, centrándonos particularmente en compuestos bioactivos de origen vegetal de especies de plantas con potencial acción repelente y/o insecticida, considerándolos como herramientas potenciales para el

control de las poblaciones de mosquitos y la prevención de su picadura, esto con el objetivo de dar soluciones efectivas, que no solo tengan un mejor impacto a la salud, sino también sean sostenibles, y que además permitan observar una mejor interacción entre el humano, el ambiente y los vectores.

En este sentido, en años actuales, los productos de origen vegetal se han analizado por su capacidad no solo para matar o repeler insectos, sino también para inhibir la replicación y transcripción viral, principalmente bloqueando la entrada viral a las células huésped o interfiriendo con los procesos de replicación. Por lo que varias especies de plantas han demostrado eficacia contra virus. Por lo tanto, las formulaciones a base de plantas sugieren un enfoque prometedor para combatir las infecciones por arbovirus, con el potencial de superar a los tratamientos a base de químicos sintéticos. Sin embargo, es necesario conocer exactamente que plantas de la región presentan efecto antiviral, repelente y/o insecticida, a qué dosis funcionan, por cuánto tiempo protegen, si existirán o no reacciones adversas con su uso, qué formulación será la más adecuada; de tal manera que se puedan ofrecer nuevas rutas con miras hacia un control más efectivo y sobre todo seguro, cubriendo la necesidad de proteger los hogares y a las familias de la región.

Los compuestos derivados de plantas poseen propiedades larvicidas, ovicidas y repelentes que afectan a los mosquitos en sus etapas tempranas y maduras. Debido a esto, los compuestos presentes en las plantas se han utilizado para repeler o causar toxicidad a los insectos hematófagos. Sin embargo, los efectos de las acciones ovicidas y larvicidas han sido mayormente investigados porque en esta fase de desarrollo, la inmovilidad de los insectos permite su erradicación eficaz antes de que lleguen a la edad adulta.

El control de vectores de arbovirus sigue siendo un desafío constante. Aunque existen métodos tradicionales como el uso de insecticidas químicos y la eliminación de criaderos, el uso de plantas puede ofrecer soluciones sostenibles para combatir la propagación de enfermedades transmitidas por mosquitos.

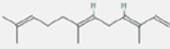
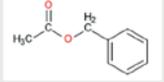
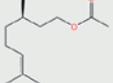
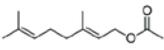
Los compuestos vegetales con actividad repelente provienen principalmente de aceites esenciales, alcaloides y compuestos aromáticos. Estos aceites esenciales contienen compuestos bioactivos como la citronela, el limoneno y el timol, que influyen en los mecanismos sensoriales de los mosquitos,

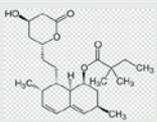
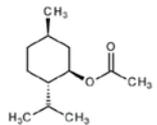
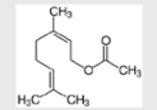
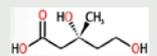
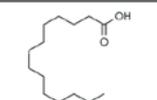
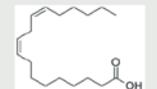
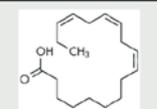
disminuyendo su capacidad para buscar huéspedes. Estos hallazgos respaldan aún más la idea de que estos compuestos bioactivos desempeñan un papel crucial al alterar la capacidad de los mosquitos para localizar y alimentarse de sus huéspedes.

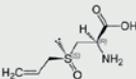
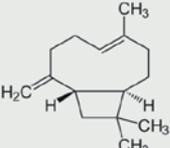
En la tabla anexa se pueden observar las moléculas identificadas en los aceites esenciales de las plantas descritas en este documento, que se proponen como herramientas potenciales para la prevención y control de la picadura de mosquitos. La Tabla muestra que las plantas contienen varios compuestos químicos que en algunos casos es posible que actúen conjuntamente en los procesos fisiológicos y conductuales para combatir la picadura del mosquito, a diferencia de los insecticidas convencionales que contienen compuestos bioactivos de un solo componente. Por lo tanto, los bioinsecticidas pueden utilizar múltiples mecanismos de acción para combatir el desarrollo de resistencias, resaltando la versatilidad de los insecticidas de origen vegetal para mejorar la eficacia y la sostenibilidad en las estrategias de control de plagas de insectos. Esto ofrece un enfoque más respetuoso con el medio ambiente para controlar las poblaciones de *Ae. aegypti*. La abundante biodiversidad de plantas en México y el mundo presenta una oportunidad significativa para el desarrollo de repelentes e insecticidas naturales para combatir las enfermedades transmitidas por vectores.

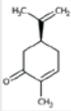
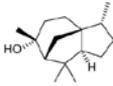
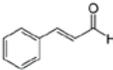
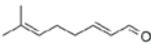
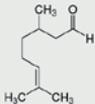
Además de identificar los componentes con actividad contra el mosquito transmisor, es importante buscar las estrategias adecuadas para su aplicación, en ese sentido, una estrategia novedosa consiste en desarrollar el concepto de autodiseminación en la eliminación del vector de las arbovirosis, e implica principalmente aprovechar los comportamientos naturales de los mosquitos adultos para propagar insecticidas, es decir, es una técnica donde los mosquitos se utilizan para transportar y difundir insecticidas a sitios de reproducción, particularmente larvicidas, a diversos criaderos, que a menudo son difíciles de apuntar a través de métodos convencionales de control de vectores. Esta estrategia permite utilizar a los mosquitos para transportar y distribuir insecticidas desde las áreas tratadas hasta los hábitats larvales no tratados, reduciendo efectivamente la población de mosquitos al prevenir la aparición de nuevos adultos.

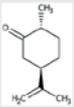
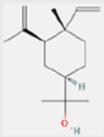
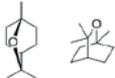
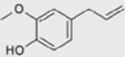
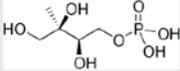
Moléculas presentes en los aceites esenciales de las plantas con repelentes o insecticidas vs. mosquitos

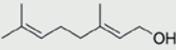
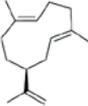
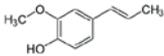
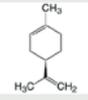
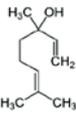
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
(E, E,- 2,4decadienal	(E, E,-)2,4decadienal		Soya (<i>Gycine max</i>)
(E, E)- α -farneseno	(2E,6E)-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno		Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)
(E)-cariofileno	(1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metilenbicyclo[7.2.0]undec-4-eno		Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>) Salvia clara (<i>Salvia clarea</i>)
1,8-cineol	1,3,3-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano.		Mirto (<i>Myrtus communis</i>) Menta (<i>Mentha spp.</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>) Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)
3-careno	(1R,4S)-4-propan-2-ilciclohex-1-eno		Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)
Acetato de bencilo	acetato de fenilmetilo		Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)
Acetato de bornilo	acetato de (1R,2R,4S)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo		Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Acetato de citronelilo	(3R)-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl acetate		Eucalipto limón (<i>Eucalyptus citriodora</i>)
Acetato de geranilo	acetato de (2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo		Salvia clara (<i>Salvia clarea</i>) Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)

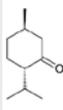
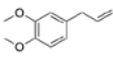
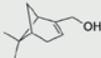
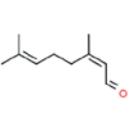
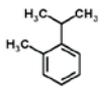
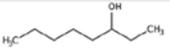
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Acetato de linalool	acetato de 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ilo		Mirto (<i>Myrtus communis</i>) Salvia clara (<i>Salvia clarea</i>)
Acetato de mentilo	acetato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Acetato de nerilo	acetato de (2Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo		Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)
Ácido heptadecanoico	Ácido heptadecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{C}-\text{OH}$	Neem (<i>Azadirachta indica</i>)
Ácido mevalonato	ácido (3R)-3,5-dihidroxi-3-metilpentanoico		Sándalo (<i>Santalum album</i>)
Ácido mirístico	ácido tetradecanoico		Neem (<i>Azadirachta indica</i>)
Ácido niloleico	(9Z)-octadec-9-enoico		Soya (<i>Glycine max</i>) Neem (<i>Azadirachta indica</i>)
Ácido palmítico	Ácido hexadecenoico		Neem (<i>Azadirachta indica</i>)
Ácido α -linolénico	Ácido (9Z,12Z,15Z)-octadecatrienoico		Neem (<i>Azadirachta indica</i>)

Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Alcanfor	1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Alicina	2-propenilsulfanil acetato		Ajo (<i>Allium sativum</i>)
Antranilato de metilo	N-metilntranilato		Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)
Borneol	1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol		Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Cadineno	1,6,10-dimetil-1,6,9-ciclododecatriene		Palo de Rosa de Jamaica (<i>Amyris balsamifera</i>)
Cadinol	1,6,10-dimetil-1,6,9-ciclododecanotriol		Palo de Rosa de Jamaica (<i>Amyris balsamifera</i>)
Canfeno	2-isopropil-5-metilciclohexa-1,3-dieno		Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.) Limón (<i>Citrus limon</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Cariofileno	4,11,11-trimethyl-8-methylene-bicyclo[7.2.0]undec-4-ene		Palo de Rosa de Jamaica (<i>Amyris balsamifera</i>) Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Carvacrol	2-metil-5-(1-metiletenil)fenol		Soya (<i>Glycine max</i>) Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>)

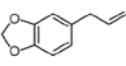
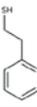
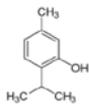
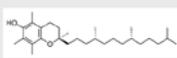
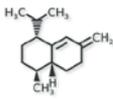
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Carvona	(R)-2-metil-5-(1-metil-etenil)ciclohex-2-en-1-ona		Incienso (<i>Boswellia carteri</i>) Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Cedrol	(1R,2R,5S)-2-(hidroximetil)-5-(2-propen-1-il)ciclohex-3-eno		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)
Cineol	1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane		Albahaca (<i>Ocimum basilicum</i>) Cajeput (<i>Melaleuca leucadendra</i>) Eucalipto (<i>Eucalyptus citriodora</i>) Ajenjo (<i>Artemisia absinthium</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>)
Cinnamaldehído	(2E)-3-Phenylprop-2-enal		Canela (<i>Cinnamomum verum</i>)
Cis-4-thujanol	(4R)-4-metilciclohex-3-en-1-ol		Mirto (<i>Myrtus communis</i>)
Citral	3,7-dimetil-octa-2,6-dienal		Limón (<i>Citrus limon</i>) Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)
Citronelal	3,7-dimetil-octo-6-en-1-al		Citronela (<i>Cymbopogon nardus</i>) Eucalipto (<i>Eucalyptus citriodora</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>)
Citronelol	3,7-Dimetil-octo-6-en-1-ol		Eucalipto limón (<i>Eucalyptus citriodora</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>)
D (+) Alcanfor	1,7,7-Trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona		Alcanfor (<i>Cinnamomum camphora</i>)

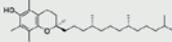
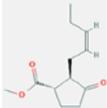
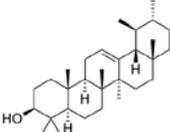
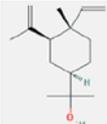
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
D-limoneno	D-limoneno		Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)
dihidrocarvona	2-metil-5-propan-2-ilciclohexan-1-ona		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
E-3-hexen-1-ol	(3E)-hex-3-en-1-ol		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)
Elemol	2-metil-2-(4-metil-3-ciclohexen-1-il)propan-1-ol		Palo de Rosa de Jamaica (<i>Amyris balsamifera</i>)
Eucaliptol	1,3,3-trimetiloxabicyclo[2.2.2]octano		Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Eugenol	4-Allyl-2-methoxyphenol		Canela (<i>Cinnamomum verum</i>) Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)
Fenchona	1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one		Limón (<i>Citrus limon</i>)
Fosfato de metileritriol	fosfato de (2R,3S)-2,3,4-trihidroxiбутano metilo		Sándalo (<i>Santalum album</i>)
Geranial	(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal		Limón (<i>Citrus limon</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>)

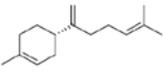
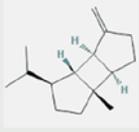
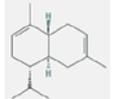
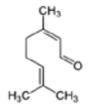
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Geraniol	(2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-ol		Citronela (<i>Cymbopogon nardus</i>) Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>) Limoncillo (<i>Cymbopogon citratus</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Germacreno D	(1E,5E,8S)-1,5-dimethyl-8-(prop-1-en-2-yl)cyclodeca-1,5-diene		Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.) Palo de Rosa de Jam (<i>Amyris balsamifera</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Indol	2,3-benzopirrol		Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)
Iso-eugenol	1-hidroxi-2-metoxi-4-(prop-1-en-1-il) benzeno		Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Isopulegol	5-methyl-2-prop-1-en-2-ylciclohexan-1-ol		Eucalipto limón (<i>Eucalyptus citriodora</i>)
L-mentona	(1R,4S)-1-metil-4-propan-2-ilciclohexan-1-ol		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)
Limoneno	1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-ene		Limón (<i>Citrus limon</i>) Mirto (<i>Myrtus communis</i>) Soya (<i>Glicine max</i>) Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>) Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>) Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)
Linanool	3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-ol		Albahaca (<i>Ocimum basilicum</i>) Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.) Mirto (<i>Myrtus communis</i>) Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>) Palisandro (<i>Aniba rosaeodora</i>) Salvia clara (<i>Salvia clarea</i>)

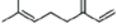
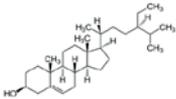
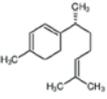
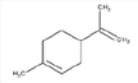
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Mentona	3-metilciclohexanona		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Metil-eugenol	metil 4-allyl-2-methoxybenzene		Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)
Mirceno	7-Methyl-3-methylene-1,6-octadiene		Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.) Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)
Mirtenal	(4S)-4-metilpent-3-en-2-al		Mirto (<i>Myrtus communis</i>)
Mirtenol	2-(4-metilpent-3-en-1-il)ciclohexan-1-ol		Mirto (<i>Myrtus communis</i>)
Nepetalactona	4,7-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-cyclopenta[c]pyran-1(4aH)-one		Hierba Gatera (<i>Nepeta cataria</i>)
Neral	(Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal		Limón (<i>Citrus limon</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>)
o-cimeno	1-metil-2-(propan-2-il)benceno		Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>)
octanol-3	octanol-3		Menta (<i>Mentha</i> spp.)

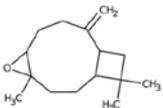
Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Óxido de piperitenona	5-metil-2-(1-metiletilideno)ciclohexan-1-ol		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Óxido de piperitona	5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexan-1-ol		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
p-alilanol	p-alilanol es 4-propil-2-metoxibenceno		Soya (<i>Glycine max</i>)
p-cimeno	1-metil-4-(propan-2-il)benceno		Mirto (<i>Myrtus communis</i>) Soya (<i>Glycine max</i>) Salvia clara (<i>Salvia clarea</i>)
Piperitona	6-Isopropyl-3-methyl-1-cyclohex-2-enona		Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.)
Pulegona	5-metil-2-(1-metiletil)ciclohex-2-en-1-ona		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Quercetina	3,3',4',5,7-pentahidroxi-2-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-cromen-4-ona		Neem (<i>Azadirachta indica</i>) Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)
Rosifoliol	(3β,5α,6β)-3,6-dihidroxi-5-metil-9,10-secoestigmast-7,9(11)-dien-9-ol		Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)
Rutina	2-(3,4-dihidroxi-fenil)-4H-1-benzopirán-4-ona-3-O-rutinósido		Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)

Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Sabineno	4,4,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-eno		Enebro (<i>Juniperus communis</i>) Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>) Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)
Safrol	5-(2-propenil)-2-propanil-1,3-benzodioxol		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)
Terpinel-4-ol	1-metiletil-4-(2-hidroxietyl)ciclohexa-1,3-dieno		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>) Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)
Terpineol	2-(4-Methyl-1-ciclohex-3-enyl) propan-2-ol		Cajeput (<i>Melaleuca leucadendra</i>)
Tilato de 2-feniletíl	2-fenil-etano-tiolato de metilo		Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)
Timol	5-Methyl-2-(propan-2-yl)benzenol		Albahaca (<i>Ocimum basilicum</i>) Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>) Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Tocoferol	2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)cromano		Ajenjo (<i>Artemisia absinthium</i>)
Trans-muurola-4 (14)	(4S,7R,10S)-4,11,11-trimetil-8-metilenbicyclo[7.2.0]undec-4-eno		Menta (<i>Mentha</i> spp.)
Tuyona	(1S,4R,5R)-4-Methyl-1-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-one		Ajenjo (<i>Artemisia absinthium</i>)

Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Verbenona	4,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-ona		Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Vitamina E	α -tocoferol		Coco (<i>Cocos nucifera</i>)
Z-jasmonato	(Z)-7-[[[(1R,2R)-3-oxo-2-[(2Z)-pent-2-en-1-il]ciclopentil]hept-5-enoato		Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)
Z-jasmonato de metilo	(Z)-3-oxo-2-(pent-2-en-1-il)ciclopentilheptanoato de metilo		Jasmín (<i>Jasminum grandiflorum</i>)
α -amirina	α : (3 β)-Urs-12-en-3-ol		Palo de Rosa de Jamaica (<i>Amyris balsamifera</i>)
α -cedreno	(1R,4S,5S,8R)-1,5,5,8-tetrametil-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-eno		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)
α -citral	(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal		Limoncillo (<i>Cymbopogon citratus</i>)
α -copaeno	(1R,2R,6S)-3,3,6-trimetil-9-metilenbicyclo[4.3.0]non-2-eno		Incienso (<i>Boswellia carteri</i>)
α -elemol	2-metil-2-(4-metil-3-ciclohexen-1-il)propan-1-ol		Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>)

Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
β -bisaboleno	(6R)-6-metil-2-(propan-2-iliden)ciclohexa-1,3-dieno		Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>)
β -bourboneno	3-metil-6-(1-metiletetil)ciclohepta-1,3,5-trieno		Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.)
β -cadineno	(1S,4aR,8aR)-4,7-dimetil-1-(propan-2-yl)-1,2,4a,5,6,8a-hexahidronaftaleno (α -cadinene)		Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.)
β -cariofileno	4,11,11-trimetil-8-methylene-biciclo[7.2.0]undec-4-ene		Canela (<i>Cinnamomum verum</i>) Geranio (<i>Pelargonium</i> spp.) Palo de Rosa de Jam (<i>Amyris balsamifera</i>) Menta (<i>Mentha</i> spp.) Pimienta negra (<i>Piper nigrum</i>) Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
β -citral	(2Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal		Limoncillo (<i>Cymbopogon citratus</i>)
β -felandreno	β -felandreno es 4-metil-1-(1-metiletetil)benceno		Enebro (<i>Juniperus communis</i>) Palisandro (<i>Aniba roseodora</i>)

Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
β -mirceno	β -mirceno es 7-metil-3-metilidenocta-1,6-dieno		Enebro (<i>Juniperus communis</i>)
β -pineno	6,6-Dimethyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]heptane		Gálbano (<i>Ferula galbanifula</i>) Limón (<i>Citrus limon</i>) Mirto (<i>Myrtus communis</i>) Incienso (<i>Boswellia carteri</i>) May chang (<i>Litsea cubeba</i>)
β -Sistoterol	(3 β)-Stigmast-5-en-3-ol		Neem (<i>Azadirachta indica</i>)
β -terpineno	1-metiletil-4-metilciclohexa-1,3-dieno		Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>)
γ -curcumeno	(1S,4E,8S)-1,8-dimetil-4-(1-metiletenil)ciclohexa-1,4-dieno		Siembre viva (<i>Helichrysum italicum</i>)
γ -terpineno	4-Methyl-1-(1-methylethyl)-1,4-cyclohexadiene		Limón (<i>Citrus limon</i>) Cedro (<i>Juniperus virginiana</i>) Tomillo (<i>Thymus serpyllum</i>)
δ -3-careno	3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]hept-3-ene		Gálbano (<i>Ferula galbanifula</i>)
δ -limoneno	1-metil-4-(1-metiletenil)ciclohex-1-ene		Limón (<i>Citrus limon</i>)

Nombre común	Nombre IUPAC	Molécula	Planta que contiene el aceite esencial
Óxido de cariofileno	2-óxido de (1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metilenbicyclo[7.2.0]undec-4-eno		Verbena (<i>Lippia citriodora</i>)

Glosario

- 30 SL: En inglés *stem-loop*, bucle de tallo 30.
- 3'-UTR: Región no traducida tres prima.
- 5'-UTR: Región no traducida cinco prima.
- Analgésico: Sustancia que alivia o elimina el dolor.
- Angiopatía: Enfermedad de los vasos sanguíneos.
- Antiinflamatorios: Fármacos que disminuyen la inflamación en el cuerpo.
- Antipirético: Medicamento que reduce la fiebre.
- Arbovirosis: Enfermedad viral transmitida por artrópodos, como mosquitos o garrapatas.
- Arbovirus: Conjunto de virus transmitidos todos por artrópodos, como mosquitos y garrapatas, que pueden transmitir el virus al picar al huésped, lo que permite el acceso del virus a la sangre causando viremia.
- ARN: Ácido Ribonucleico.
- ARNI: ARN de interferencia, molécula que regula la expresión génica al interferir con la expresión de genes específicos.
- ARNM: ARN mensajero, tipo de ARN que lleva la información genética del ADN al ribosoma para la síntesis de proteínas.
- Artrópodo: Invertebrado con exoesqueleto, cuerpo segmentado y patas articuladas, como insectos y arañas.
- Artrópodos: Grupo que incluye animales invertebrados dotados de un esqueleto externo y apéndices articulados; los insectos, arácnidos, crustáceos y miriápodos.

- Brote:** Clasificación usada en la epidemiología para referirse a la aparición repentina de una enfermedad debida a una infección en un lugar específico.
- C50:** Concentración de un inhibidor necesario para reducir la actividad biológica de una enzima, receptor u otro componente celular en un 50 %. Es una medida utilizada para evaluar la eficacia de un compuesto en inhibir una función biológica específica.
- Cepa:** Es una población de microorganismos de una sola especie descendientes de una única célula o que provienen de una determinada muestra en particular, la que usualmente es propagada clonalmente, debido al interés en la conservación de sus cualidades definitorias.
- CHIKV:** Virus del chikungunya.
- Comorbilidad:** Presencia de una o más enfermedades adicionales coexistentes con una enfermedad primaria.
- Cristaloides:** Soluciones intravenosas que contienen agua y electrolitos, utilizadas para la rehidratación y mantenimiento del equilibrio de fluidos y electrolitos en el cuerpo
- CYP:** Familia de enzimas citocromo P450 que metabolizan diversas sustancias en el cuerpo.
- DENV:** Virus del dengue.
- Epitopo:** Parte específica de un antígeno que es reconocida por el sistema inmunológico.
- Fusión viral:** Fusión de membranas para la entrada de un virus a la célula lipídica, es un proceso derivado de la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula huésped. Las “proteínas de fusión” facilitan este proceso.
- Glicoproteína E:** Proteína de la envoltura de algunos virus que juega un papel crucial en la entrada del virus a la célula huésped.
- Helicasa:** Enzima que desenrolla las hebras de ADN o ARN durante la replicación.
- Hematócrito:** Medida utilizada en medicina para describir la proporción del volumen total de la sangre que está compuesta por células sanguíneas, principalmente los glóbulos rojos. Se expresa como un

porcentaje y se calcula mediante la centrifugación de una muestra de sangre, separando los componentes celulares de la sangre del plasma. Un hematocrito normal varía según el sexo y la edad, generalmente siendo aproximadamente 40-54 % en hombres y 36-48 % en mujeres. Valores anormales del hematocrito pueden indicar diversas condiciones de salud, como anemia o policitemia.

Hematófago: Organismo que se alimenta de sangre.

HsP90: Proteína de choque térmico 90, una chaperona molecular que ayuda al plegamiento de otras proteínas.

In silico: Experimento realizado mediante simulaciones computacionales.

In vitro: Experimento realizado fuera de un organismo vivo, generalmente en un tubo de ensayo o placa de Petri.

In vivo: Experimento realizado dentro de un organismo vivo.

Infección congénita: Infección transmitida de la madre al bebé durante el embarazo.

Inmunógeno: Sustancia capaz de provocar una respuesta inmune.

INR (International Normalized Ratio): Medida estandarizada de la coagulación sanguínea.

Kb: Kilobases.

Kda: Kilodalton.

Microcefalia: Es un defecto congénito en donde el tamaño de la cabeza del bebé es más pequeño de lo esperado en comparación con el tamaño de la cabeza de bebés de la misma edad y sexo. Los bebés con microcefalia con frecuencia tienen un cerebro más pequeño que podría no haberse desarrollado adecuadamente.

Nm: Nanómetros.

Nucleósidos: Moléculas formadas por una base nitrogenada unida a un azúcar.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

ORF: Marco de lectura abierto.

Organofosforado: Compuesto químico que contiene fósforo, utilizado comúnmente como pesticida.

- Período de incubación extrínseca: Período de tiempo cuando el agente infeccioso se multiplica o transforma en el huésped vector.
- Piretroide: Tipo de insecticida químico derivado de las piretrinas, sustancias naturales encontradas en las flores de crisantemo.
- Plaquetopenia: Disminución del número de plaquetas en la sangre.
- Preeclampsia: Complicación del embarazo caracterizada por hipertensión y daño a otros órganos.
- Proteasa: Son enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas.
- Proteasas: Enzimas que descomponen proteínas en aminoácidos.
- Proteasoma: Complejo de proteínas que degrada proteínas no deseadas o dañadas dentro de la célula.
- Proteína C: Proteína Estructural de cápside viral.
- Proteína E: Proteína Estructural de Envoltura.
- Proteína ns1: Proteína No Estructural 1, en lugar de permanecer unida a las células, ns1 del dengue circula en la sangre en grandes cantidades como un hexámero durante la fase aguda y desencadena la permeabilidad endotelial.
- Proteína ns2A: Proteína No Estructural 2^a, participa en la replicación del ARN, el ensamblaje del virión y la respuesta antiviral del huésped.
- Proteína ns2B: Proteína No Estructural 2B, regula la replicación, el ensamblaje/secreción y el efecto citopático inducido por el virus.
- Proteína ns3: Proteína No Estructural 3 que actúa como la proteasa y helicasa viral.
- Proteína ns4A: Proteína No Estructural 4A, participa en la replicación viral, que junto con ns2A, ns2B, ns4B sirven como andamio para la formación del complejo de replicación.
- Proteína ns4B: Proteína No Estructural 4B, participa en la replicación viral, que junto con ns2A, ns2B, ns4A sirven como andamio para la formación del complejo de replicación.
- Proteína ns5: Proteína No Estructural 5 con actividad ARN polimerasa dependiente de ARN.
- Proteína prM: Proteína Estructural de membrana pre maduración viral.
- RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN, enzima que sintetiza ARN a partir de una plantilla de ARN.

- Serotipos: Un serotipo es clasificado según los antígenos presentes en su superficie celular.
- Síndrome HELLP: Complicación del embarazo que incluye hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas.
- SLA: En inglés *stem-loop*, bucle de tallo A.
- Tratamiento ambulatorio: Atención médica proporcionada sin necesidad de hospitalización.
- Trombosis: Formación de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo.
- Vector: Organismo que transmite patógenos de un huésped a otro.
- Vector: Es cualquier organismo que transporta y transmite a otro ser vivo un microorganismo causante de enfermedades.
- Virus: Microorganismo infeccioso que solo puede replicarse dentro de las células de un organismo huésped.
- ZIKV: Virus del zika.



Dengue, Zika y Chikungunya en México:
Estrategias innovadoras para la prevención y control de vectores

Se terminó de editar en octubre de 2024

Universidad Autónoma de Chiapas