

<https://doi.org/10.15517/rev.biol.trop..v72i1.54870>

Dinámica genotípica y dispersión, en biomas colombianos, de mutaciones *kdr* asociadas con resistencia a piretroides en el mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)

Oscar Alexander Aguirre-Obando^{1,2};  <https://orcid.org/0000-0003-2480-7004>

Bryan Steven Valencia-Marín^{1,3};  <https://orcid.org/0000-0002-7844-4563>

Irene Duarte-Gandica^{1*};  <https://orcid.org/0000-0003-2885-3374>

1. Escuela de Investigación en Biomatemática, Universidad del Quindío, Colombia. Carrera 15, Calle 12 Norte, Armenia, Quindío, Colombia; oscaraguirre@uniquindio.edu.co, bsvalenciam@uqvirtual.edu.co, iduarte@uniquindio.edu.co (*Correspondencia)
2. Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías, Universidad del Quindío, Colombia. Carrera 15, Calle 12 Norte, Armenia, Quindío, Colombia; oscaraguirre@uniquindio.edu.co
3. Departamento de Zoología, Setor de Ciências Biológicas, Laboratório de Morfologia e Fisiologia de Culicidae e Chironomidae, Universidade Federal de Paraná. Curitiba, PR, Brasil; bsvalenciam@uqvirtual.edu.co

Recibido 26-IV-2023. Corregido 07-XI-2023. Aceptado 04-IV-2024.

ABSTRACT

Genotypic dynamics and dispersion in Colombian biomes of *kdr* mutations associated with resistance to pyrethroids in the *Aedes aegypti* mosquito (Diptera: Culicidae)

Introduction: In Colombia, *Aedes aegypti* is present in 80 % of the country and little is known about the *kdr* mutations related to pyrethroids (PY) resistance, as well as the influence of different biomes (mainly temperature) and passive ground delivery transport on maintaining and disseminating populations with these mutations.

Objective: To model the behavior of genotypic frequencies associated with the *kdr* Val1016Ile + Phe1534Cys mutation in *A. aegypti* populations, considering vector population movement between Colombian biomes through passive ground delivery transport.

Method: We obtained data from the literature regarding population dynamics, mosquito life cycle parameters associated with temperatures for each Colombian biome, and ground cargo transportation, including truck transport. We also evaluated the impact of the evolutionary cost for the *kdr* Val1016Ile and Phe1534Cys mutations on oviposition and death rates.

Results: Population behavior is influenced by the evolutionary cost of resistant genotypes and passive cargo transport. Once resistant genotypes arrive in a biome through truck-mediated mosquito transport, they persist.

Conclusion: Passive migration through land cargo transport is essential for the dissemination of individual resistance carriers between different regions or biomes. Evolutionary cost plays a critical role in the dynamics of *kdr* mutations in *A. aegypti* populations.

Key words: biome; mathematical model; pyrethroid resistance, Val1016Ile and Phe1534Cys sites; ground delivery transportation.

RESUMEN

Introducción: En Colombia, *Aedes aegypti* se encuentra presente en el 80 % del país y poco se conoce sobre las mutaciones *kdr* que están relacionadas con la resistencia a piretroides (PY), así como la influencia de los



diferentes biomas (principalmente la temperatura) y el transporte pasivo de carga terrestre, en el mantenimiento y diseminación de poblaciones que presenten estas mutaciones.

Objetivo: Modelar el comportamiento de las frecuencias genotípicas asociadas a la mutación *kdr* Val1016Ile + Phe1534Cys, en poblaciones de *A. aegypti*, considerando el movimiento de las poblaciones del vector entre biomas colombianos a través del transporte pasivo por carga terrestre.

Método: Se obtuvieron datos de la literatura asociados con la dinámica poblacional y los parámetros del ciclo de vida del mosquito asociados con las temperaturas de cada bioma colombiano y el transporte de carga terrestre a través de camiones entre los biomas. Además, se evaluó el impacto del costo evolutivo para las mutaciones *kdr* Val1016Ile y Phe1534Cys representado en las tasas de ovoposición y muerte.

Resultados: El comportamiento de las poblaciones está influenciado tanto por el costo evolutivo de los genotipos resistentes como por el transporte pasivo de carga y, que una vez los genotipos resistentes lleguen a un bioma gracias al transporte de mosquitos mediado por camiones, estos se mantienen allí.

Conclusión: La migración pasiva a través del transporte de carga terrestre, como medio de flujo genético de individuos portadores de resistencia a PY entre diferentes regiones o biomas, se revela como un factor esencial para la diseminación, y el costo evolutivo como un factor determinante en la dinámica, de las mutaciones *kdr* en las poblaciones de *A. aegypti*.

Palabras clave: bioma; modelo matemático; resistencia a piretroides, sitios Val1016Ile y Phe1534Cys; transporte de carga terrestre.

INTRODUCCIÓN

En el continente americano, el mosquito africano *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) es el vector de enfermedades virales como el dengue, chikunguña y Zika, y se encuentra en regiones tropicales y subtropicales (Kraemer et al., 2015). Se introdujo en las Américas entre los siglos XV y XVII, posiblemente a través del comercio de esclavos en Colombia, donde se registró antes de 1950. Aunque se erradicó en la mayoría del territorio entre 1952 y 1960, reapareció en 1966 y se extendió por la región atlántica en 1969 (Valencia-Marien et al., 2022). En la actualidad, se encuentra presente hasta altitudes de 2 300 m, abarcando el 80 % del territorio (Ruiz-López et al., 2016). El mosquito *A. aegypti* se alimenta principalmente de humanos y se reproduce en áreas urbanas (Brown et al., 2011). El aumento de la temperatura y la urbanización no planificada pueden favorecer su propagación, ya que prefieren entornos cálidos y urbanos (WHO, 2023). Además, en Colombia circulan arbovirus transmitidos por este mosquito, lo que aumenta el riesgo de brotes epidemiológicos (Rincón & Acevedo, 2019).

Debido a la falta de vacunas efectivas para el control del dengue, chikunguña y Zika, se

aplican diversas estrategias de control vectorial para reducir la población de *A. aegypti* y, en consecuencia, disminuir la transmisión de estas enfermedades (WHO, 2017). A nivel global, estas estrategias se centran en la eliminación de posibles lugares de cría del mosquito, y en caso de no ser efectivas, se recurre al uso de insecticidas químicos a gran escala (IRAC, 2020). Para el control de las larvas de *A. aegypti*, se emplean diferentes grupos toxicológicos, incluyendo organofosforados (OP), espinosinas (SP), inhibidores de la síntesis de quitina (IGR) y carbamatos (CA). En cuanto al control de las formas adultas, se utilizan organofosforados (OP), organoclorados (OC) y piretroides (PY) a nivel mundial (WHO, 2017). Los PY son ampliamente preferidos debido a su impacto limitado en el medio ambiente, su baja toxicidad para otros animales, especialmente mamíferos, su baja volatilidad y su acción insecticida rápida (Laskowski 2002).

En Colombia, históricamente se han utilizado dos tipos de insecticidas OP y PY. Desde 1970 se ha utilizado el larvicida OP Temephos y a partir de 1980 el adulticida OP Malathion, ya en 1990 se inició el empleo de PY (Aguirre-Obando et al., 2015). Sin embargo, debido a la resistencia de *A. aegypti* a la mayoría de estos

insecticidas en el mundo (Moyes et al., 2017) y particularmente en el país (Ocampo et al., 2011), se están evaluando nuevas alternativas de control vectorial, entre estas, la liberación de mosquitos infectados con la bacteria endosimbiótica *Wolbachia pipientis*-linaje *WMel*, la cual tiene como objetivo el remplazo de las poblaciones naturales de *A. aegypti* por poblaciones refractarias a los arbovirus comúnmente transmitidos por esta especie (Velez et al., 2019).

Los insectos desarrollan resistencia a través de mecanismos metabólicos y alteraciones en su sitio de acción. En el caso de PY y OC, como el DDT (prohibido en Colombia desde 1986), actúan en el canal de sodio voltaje-dependiente (Na_v), una proteína en los axones neuronales compuesta por cuatro dominios (I-IV) y cada uno de estos con seis segmentos hidrofóbicos (S1-S6) (Soderlund & Knipple, 1999). Las mutaciones *kdr* (resistencia al derribo) en el Na_v , la mayoría ubicadas entre los segmentos IIS6 y IIIS6, causadas por una o varias sustituciones de aminoácidos, evitan la interacción con estos insecticidas (Chen et al., 2020), lo que constituye un mecanismo clave de resistencia (Rinkevich et al., 2013). A pesar de la prohibición del DDT, la resistencia cruzada con los PY es posible debido a la similitud en su sitio de acción, lo que podría haber resultado de la exposición previa al DDT, facilitando la resistencia a los PY en la actualidad (Fonseca & Quiñones, 2005).

Hasta la fecha, se han identificado 13 mutaciones en el Na_v de *A. aegypti* relacionadas con el fenotipo *kdr* que confieren resistencia a los PY: Val410Leu (IS6), Ser989Pro, Gly923Val (IIS4-S5), Leu982Trp (IIS5-S6), Val1016Ile/Gly, Ile1011Val/Met, Ala1007Gly (IIS6), Phe1534Cys/Leu, Thr1520Ile (IIIS6), Asp1763Tyr (IVS5-S6). Se ha observado que estas pueden actuar en combinación, formando duplas (Ser989Pro + Val1016Gly y Val1016Gly (Asia)/Ile (Asia y América) + Phe1534Cys) o tripletas (Ser989Pro + Val1016Gly + Phe1534Cys), aumentando así los niveles de resistencia (Chen et al., 2020).

En América Latina, en particular en México y Brasil, se ha informado la presencia de

la mutación dupla Val1016Ile + Phe1534Cys (Melo et al., 2020; Vera-Maloof et al., 2015). Inicialmente, estas mutaciones se detectaron y genotipificaron por separado en varios países de la región, incluyendo Brasil, Colombia, México, Venezuela, Perú y Puerto Rico (Alvarez et al., 2015; Atencia et al., 2016; Martins et al., 2009; Pinto et al., 2019; Ponce-García et al., 2016). Sin embargo, a partir de 2014 en Brasil y 2015 en México, se ha encontrado evidencia científica que respalda la idea de que ambas mutaciones actúan en conjunto (Linss et al., 2014; Vera-Maloof et al., 2015). En Colombia, se ha identificado la presencia de la mutación Val1016Ile en múltiples municipios, mientras que la mutación Phe1534Cys se ha registrado en el municipio de Sincelejo (Sucre) (Aguirre-Obando et al., 2015; Aponte et al., 2019; Granada et al., 2018; Maestre-Serrano et al., 2019; Pareja-Loaiza et al., 2020). Hasta la fecha, en Colombia no se ha tenido en cuenta la co-ocurrencia de la mutación dupla Val1016Ile + Phe1534Cys ni se ha verificado su existencia en el país.

A nivel global, la invasión de *A. aegypti* en regiones tropicales se atribuye principalmente a dos factores. En primer lugar, el transporte pasivo impulsado por actividades humanas como el transporte marítimo, aéreo y terrestre, ha facilitado la dispersión del vector tanto a nivel global como regional (Guagliardo et al., 2015; Itokawa et al., 2020). En Colombia, para el año 2020, el transporte de carga terrestre promedió 14.08 toneladas por viaje y movilizó más de 108 millones de toneladas al año, con Estados Unidos como el principal destino de exportaciones e importaciones (Ministerio de Transporte, 2021). Los productos más transportados a nivel interno incluyen productos agrícolas y líquidos como gasolina, diésel y aceites.

En segundo lugar, las condiciones climáticas en los hábitats donde se establecen las poblaciones de este vector, en particular la temperatura, desempeñan un papel crucial en su ciclo de vida. El desarrollo óptimo de *A. aegypti* se observa en temperaturas entre 22 y 32 °C, mientras que temperaturas más bajas (< 10 °C) afectan negativamente el éxito reproductivo de



la especie, incluyendo sus estadios inmaduros (huevo, larva, pupa) (Huber et al., 2018). En Colombia, un país tropical, se presenta una gran variabilidad climática (temperatura promedio de 19 a 34 °C), topográfica (hasta 4 535 m) y de biomas (mares y océanos, orobioma azonal del zonobioma húmedo tropical, orobioma del zonobioma húmedo tropical, pedobioma insular del caribe, pedobioma del zonobioma húmedo tropical, zonobioma altermohígrico tropical y zonobioma húmedo tropical), lo que influye en la distribución del vector.

A pesar de estas consideraciones, en Colombia no existen mapas de riesgo que tengan en cuenta variables como temperatura y precipitación para la distribución de los vectores (Sánchez & Posada, 2022). Además, se desconoce el impacto de las mutaciones *kdr* duplas Val1016Ile y Phe1534Cys en el desarrollo de la resistencia, así como su relación con los diferentes biomas y el transporte pasivo. Por lo tanto, el estudio de estos factores en conjunto con las mutaciones *kdr* podría ser abordado a través de un modelo matemático para comprender mejor las dinámicas poblacionales del vector.

Desde una perspectiva matemática, se han desarrollado modelos para abordar el control de *A. aegypti* utilizando diversas estrategias de control, como insecticidas, mosquitos transgénicos o infectados con *Wolbachia*, además de considerar el costo evolutivo y la persistencia de la resistencia a los piretroides (PY) mediada por la mutación *kdr* Val1016Ile (Bliman et al., 2018; Schechtman & Souza, 2015). Sin embargo, el impacto de las mutaciones *kdr*, específicamente la mutación dupla Val1016Ile + Phe1534Cys, en el ciclo de vida del vector y su control con PY es actualmente desconocido. Por lo tanto, este estudio propone la simulación de dicho impacto a través de un modelo matemático, considerando la entrada de individuos de *A. aegypti* que portan la mutación dupla Val1016Ile + Phe1534Cys en los diferentes biomas de Colombia, teniendo en cuenta su dispersión mediante el transporte pasivo de carga terrestre.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio, se determinaron y estimaron los parámetros relacionados con la dinámica genotípica de las mutaciones *kdr* en *A. aegypti* utilizando datos de la literatura. Al mismo tiempo, se dividió el territorio colombiano en seis regiones basadas en los biomas caracterizados por factores climáticos de temperatura y humedad propuestos por el Instituto Geográfico Agustín Codazzi IGAC et al. (2007), excluyendo el bioma de mares y océanos, y con la información geográfica disponible en el portal SIAC (s.f.) (Fig. 1). Cabe destacar que el bioma del pedobioma insular del Caribe no está conectado por vía terrestre con los demás biomas, pero se incluyó en el estudio para comprender el comportamiento local de las poblaciones. Para cada bioma y en el período de 1970 a 2000, se estimaron las temperaturas históricas mínimas y máximas utilizando datos disponibles en Woldrclim-2 (Fick & Hijmans, 2017). Esta variable se reconoce en la literatura como la más influyente en el desarrollo y ciclo de vida del mosquito (Huber et al., 2018). Con base en esta información, se adaptaron las tasas vitales obtenidas de Valencia-Marín et al. (2020) para los estadios inmaduros (incluyendo huevo, larva (I-IV) y pupa) y adultos de *A. aegypti* en cada bioma (Tabla 1). Luego, se superpusieron los mapas raster de temperatura con los mapas de cada bioma utilizando el software R-studio versión 3.5.1 (R Core Team, 2021) y las librerías raster, rgdal, sp, dplyr y st.

Se construyó un modelo estructurado en edad para la dinámica poblacional de *A. aegypti*, considerando dos estadios: inmaduros y adultos, las variables $I(t)$ y $A(t)$ representan el número de individuos en el tiempo t (medido en días), respectivamente. Adicionalmente, I y A pueden poseer alguno de los genotipos descritos a continuación. A partir de los alelos S (1016Val⁺ + 1534Phe⁺), R1 (1016Val⁺ + 1534Cys^{kdr}) y R2 (1016Ile^{kdr} + 1534Cys^{kdr}) se obtienen los genotipos SS (Val⁺/Val⁺ + Phe⁺/Phe⁺), SR1 (Val⁺/Val⁺ + Phe⁺/Cys^{kdr}), SR2

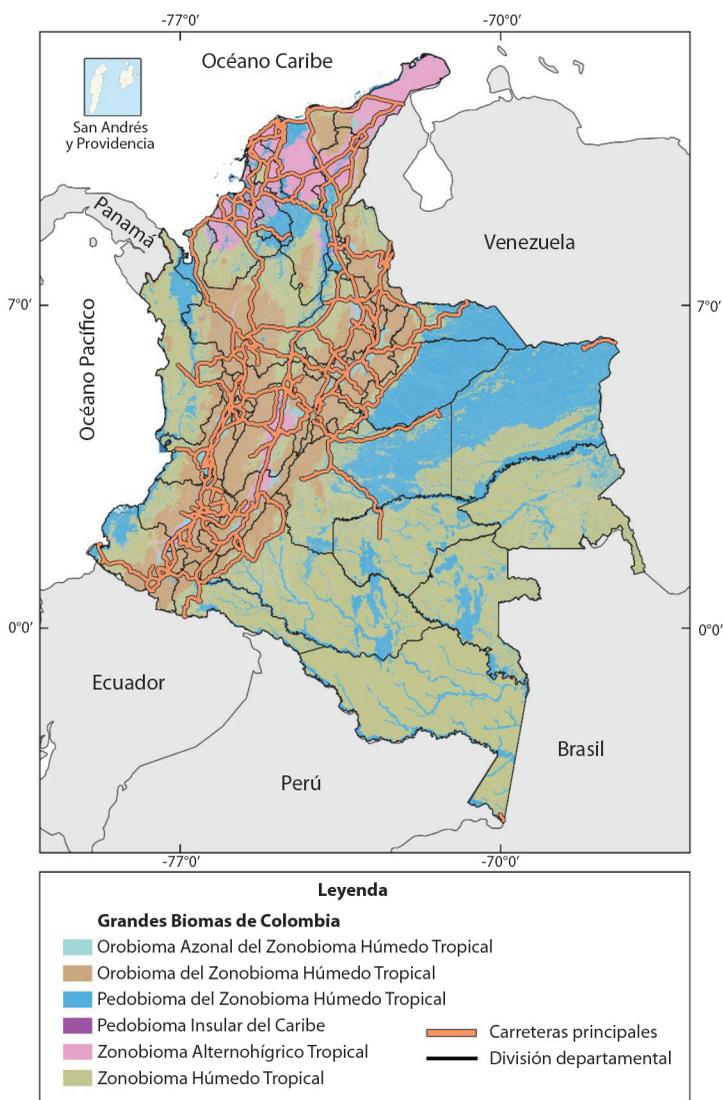


Fig. 1. Mapa geopolítico, de carreteras y biomas de Colombia. / **Fig. 1.** Geopolitical, Road, and Biome Map of Colombia.

(Val⁺/Ile^{kdr} + Phe⁺/Cys^{kdr}), R1R1 (Val⁺/Val⁺ + Cys^{kdr}/Cys^{kdr}), R1R2 (Val⁺/Ile^{kdr} + Cys^{kdr}/Cys^{kdr}) y R2R2 (Ile^{kdr}/Ile^{kdr} + Cys^{kdr}/Cys^{kdr}) (Lins et al.2014). Aquí no se incluyen el alelo R3 (1016 Val⁺/Ile^{kdr} + 1534Phe⁺/Cys^{kdr}) y los genotipos SR3 (Val⁺/Ile^{kdr} + Phe⁺/Phe⁺), R2R3 (Ile^{kdr}/Ile^{kdr} + Phe⁺/Cys^{kdr}) y R3R3(Ile^{kdr}/Ile^{kdr} + Phe⁺/Phe⁺) porque no hay evidencia de estos (Melo et al., 2020). Los tres genotipos susceptibles, SS, SR1, SR2, se denotan por x_1 , x_2 , x_3 , respectivamente. Los tres genotipos resistentes, R1R1,

R1R2, R2R2 se denotan por y_1 , y_2 , y_3 , respectivamente. El superíndice w en las variables de estado y en los parámetros representa los respectivos genotipos.

Los supuestos del modelo matemático son los siguientes: 1. El costo evolutivo de los genotipos y está representado en las tasas de muerte y en las tasas de ovoposición, de modo que la tasa de muerte de los genotipos y , en cada estadio, es un múltiplo de la tasa de muerte de los genotipos x , y la tasa de ovoposición de los genotipos

**Tabla 1**

Tasas vitales medias de *A. aegypti* calculadas en Valencia-Marín et al. (2020) para los rangos de temperatura de cada bioma colombiano. **Table 1.** Average vital rates of *A. aegypti* calculated in Valencia-Marín et al. (2020) for the temperature ranges of each Colombian biome.

Biomias	Temperatura (°) C		Prámetros			
	Mínima	Máxima	λ_{Ix}	λ_{Ax}	μ_{Ix}	μ_{Ax}
Pedobioma insular del caribe (E1)	22.5	31.9	0.22	7.82	0.08	0.03
Orobioma Azonal del Zonobioma Húmedo Tropical (E2)	14.1	26.0	0.14	8.72	0.23	0.04
Orobioma del Zonobioma Húmedo Tropical (E3)	11.9	22.5	0.13	5.40	0.33	0.05
Pedobioma del Zonobioma Húmedo Tropical (E4)	21.5	33.4	0.20	7.14	0.12	0.04
Zonobioma Alternohídrico Tropical (E5)	21.2	33.7	0.20	6.30	0.13	0.04
Zonobioma Húmedo Tropical (E6)	20.6	31.8	0.21	8.01	0.13	0.04

λ_{Ix} = Tasa de transición de inmaduros a adultos; λ_{Ax} = Tasa de ovoposición; μ_{Ix} = Tasa de muerte de inmaduros; μ_{Ax} = Tasa de muerte de adultos.

y es una fracción de la tasa de ovoposición de los genotipos x ; 2. Las tasas de muerte y las tasas de ovoposición de las tres poblaciones resistentes son diferentes entre sí; 3. Los cruces entre adultos con diferentes genotipos son aleatorios y, 4. Se asume que existe transporte pasivo tanto de individuos inmaduros como de adultos.

En este contexto, se consideran los siguientes parámetros: λ_I es la proporción de inmaduros de los genotipos x_1, x_2, x_3 (susceptibles) que pasan a adultos; λ_A es el número de huevos que oviposita una hembra de los genotipos x_1, x_2, x_3 (susceptibles), $\lambda_{Ay} = \xi \lambda_A$ es el número de huevos que oviposita una hembra de los genotipos y_1, y_2, y_3 (resistentes), donde $0 < \xi < 1$; μ_I, μ_A son las tasas de muerte de inmaduros y adultos de los genotipos x_1, x_2, x_3 (susceptibles); $\mu_{Iy} = \zeta \mu_I, \mu_{Ay} = \zeta \mu_A$ son las tasas de muerte de inmaduros y adultos, respectivamente, de los genotipos y_1, y_2, y_3 (resistentes), donde $\zeta > 1$; θ es la proporción hembra/macho; y β es la tasa de encuentros efectivos (de una hembra adulta con un macho adulto de cualquier genotipo).

Se calculó a través de un cuadro de Punnett, la probabilidad de resultados de diferentes

genotipos a partir de un cruce mendeliano dihíbrido. Con esto, se estimó la proporción de individuos que probablemente nacen con genotipo x o y en cada tiempo t ; se obtuvo, a partir de estas probabilidades, la proporción de individuos que probablemente nacen con genotipo x o y en cada tiempo t .

De otro lado, si λ_{vw} denota la tasa de ovoposición producto de un encuentro entre un individuo genotipo v , con un individuo genotipo w , donde $v, w = x, y$, entonces la tasa de ovoposición producto de cruces entre individuos con genotipo x , es la tasa de ovoposición λ_A ; la tasa de ovoposición producto de cruces entre individuos con genotipo y , es la tasa de ovoposición λ_{Ay} ; la tasa de ovoposición producto de cruces de individuos de genotipo x con individuos con genotipo y , se toma como la media aritmética de las respectivas tasas, es decir, $\lambda_{xy} = (\lambda_A + \lambda_{Ay})/2$.

Así, si $A(t) = A^{x_1}(t) + A^{x_2}(t) + A^{x_3}(t) + A^{y_1}(t) + A^{y_2}(t) + A^{y_3}(t)$ es el número total de adultos en el tiempo t , el número de huevos/día que probablemente nacen con genotipo x o y , en cada tiempo t , está dado por (se omite la variable t para simplificar):

$$F_{x_1} = (\frac{1}{2} \lambda_A A^{x_1} A^{x_2} + \frac{1}{4} \lambda_A A^{x_1} A^{x_3} + \frac{1}{8} \lambda_A A^{x_2} A^{x_3} + \lambda_A A^{x_1} A^{x_1} + \frac{9}{16} \lambda_A A^{x_2} A^{x_2} + \frac{1}{16} \lambda_A A^{x_3} A^{x_3})/A,$$

$$F_{x_2} = (\frac{1}{2} \lambda_A A^{x_1} A^{x_2} + \frac{1}{4} \lambda_A A^{x_1} A^{x_3} + \lambda_{xy} A^{x_1} A^{y_1} + \frac{1}{2} \lambda_{xy} A^{x_1} A^{y_2} + \frac{1}{4} \lambda_A A^{x_2} A^{x_3} + \frac{1}{2} \lambda_{xy} A^{x_2} A^{y_1} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x_2} A^{y_2} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x_3} A^{y_1} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x_3} A^{y_2} + \frac{3}{8} \lambda_A A^{x_2} A^{x_2} + \frac{1}{8} \lambda_A A^{x_3} A^{x_3})/A,$$

$$F_{x^3} = (\frac{1}{4} \lambda_A A^{x1} A^{x3} + \frac{1}{2} \lambda_{xy} A^{x1} A^{y2} + \lambda_{xy} A^{x1} A^{y3} + \frac{1}{4} \lambda_A A^{x2} A^{x3} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x2} A^{y2} + \frac{1}{2} \lambda_{xy} A^{x2} A^{y3} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y1} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y2} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y3} + \frac{1}{4} \lambda_A A^{x3} A^{x3})/A,$$

$$F_{y1} = (\frac{1}{8} \lambda_A A^{x2} A^{x3} + \frac{1}{2} \lambda_{xy} A^{x2} A^{y1} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x2} A^{y2} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y3} + \frac{1}{2} \lambda_{Ay} A^{y1} A^{y2} + \frac{1}{16} \lambda_A A^{x2} A^{x2} + \frac{1}{16} \lambda_A A^{x3} A^{x3} + \lambda_{Ay} A^{y1} A^{y1} + \frac{1}{4} \lambda_{Ay} A^{y2} A^{y2})/A,$$

$$F_{y2} = (\frac{1}{8} \lambda_A A^{x2} A^{x3} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x2} A^{y2} + \frac{1}{2} \lambda_{xy} A^{x2} A^{y3} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y1} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y2} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y3} + \frac{1}{2} \lambda_{Ay} A^{y1} A^{y2} + \lambda_{Ay} A^{y1} A^{y3} + \frac{1}{2} \lambda_{Ay} A^{y2} A^{y3} + \frac{1}{8} \lambda_A A^{x3} A^{x3} + \frac{1}{4} \lambda_{Ay} A^{y2} A^{y2})/A,$$

$$F_{y3} = (\frac{1}{8} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y2} + \frac{1}{4} \lambda_{xy} A^{x3} A^{y3} + \frac{1}{2} \lambda_{Ay} A^{y2} A^{y3} + \frac{1}{16} \lambda_A A^{x3} A^{x3} + \frac{1}{2} \lambda_{Ay} A^{y2} A^{y2} + \lambda_{Ay} A^{y3} A^{y3})/A.$$

El sistema que representa la dinámica para cada genotipo $w = x, y$ es:

$$I^w = \theta \beta F_w - (\lambda_I + \mu_1^w) I^w, \\ A^w = \lambda_I I^w - \mu_A^w A^w$$

A este modelo se le integró un término de migración representando el transporte del mosquito por carga terrestre entre los biomas colombianos, usando los datos obtenidos del Ministerio de Transporte (2021), denotado por $m_r Ar$, donde m_r es la tasa neta diaria de migración de mosquitos entre biomas. Se asume que por cada 1 000 camiones que viajen de un bioma a otro, el número de migrantes efectivos (*Mig*) es igual a tres mosquitos, tal como previamente se ha registrado en la literatura (Eritja et al., 2017). Solo se consideró la migración de mosquitos adultos de los diferentes genotipos. Los datos están consignados en la Tabla 2, obtenida a su vez de los datos oficiales del transporte de carga en Colombia del RNDC (Registro Nacional Despachos de Carga por Carretera), y

conforman la matriz *Mig* de orden 6 x 6, cuya componente ij representa el número de individuos que pasan del bioma i al bioma j , donde i, j denotan E1, E2, E3, E4, E5 o E6.

Las tasas de entrada y salida de individuos con genotipo X hacia y desde el bioma b desde y hacia otras regiones están dadas, respectivamente, por:

$$I_{mig}X(b) = \sum_{i=1}^6 Mig(i, b) * PropX^i, \\ E_{mig}X(b) = \sum_{i=1}^6 Mig(b, i) * PropX^i,$$

donde $PropX^b = \frac{X^b}{PTA^b}$ es la proporción de individuos con genotipo X^b en el bioma b , es decir, la relación del número de individuos con genotipo X^b y la población total de mosquitos (PTA^b).

La solución numérica del modelo se obtuvo utilizando el método de Runge-Kutta de orden 4 implementado en ambiente MATLAB®. A partir de esto, y utilizando los parámetros

Tabla 2

Movimiento de camiones / migración pasiva de mosquitos, entre biomas en Colombia por día. / **Table 2.** Truck movement / passive mosquito migration between biomes in Colombia per day.

Origen	E1	E2	E3	E4	E5	E6
E1	0	0	0	0	0	0
E2	0	241.4/0.7	1443.0/4.3	239.7/0.7	204.9/0.6	471/1.4
E3	0	684.7/2.0	3667.7/11.0	741.9/2.2	712.8/2.1	910.9/2.7
E4	0	204.1/0.6	1234.4/3.7	582.3/1.7	317.7/0.9	425.1/1.2
E5	0	178.3/0.5	881.1/3.6	278.5/0.8	1 311.1/3.9	346.9/1.0
E6	0	334.5/1.0	1205.0/3.6	487.3/1.4	347.0/1.0	298.6/0.9

E1: Pedobioma insular del caribe; E2: Orobioma Azonal del Zonobioma Húmedo Tropical; E3: Orobioma del Zonobioma Húmedo Tropical; E4: Pedobioma del Zonobioma Húmedo Tropical; E5: Zonobioma Alternohídrico Tropical; E6: Zonobioma Húmedo Tropical.



obtenidos de la literatura para el ciclo de vida de *A. aegypti* en cada bioma y las probabilidades de los cruces para las mutaciones *kdr*, se simuló el comportamiento de los genotipos en cada población con y sin transporte pasivo (migraciones), durante 300 días.

Se realizó un análisis de sensibilidad e incertidumbre global para evaluar el impacto de la variación de varios parámetros, incluyendo la capacidad de carga (K), migración pasiva (Mig), los factores de disminución de las tasas de ovoposición (ξ_1, ξ_2, ξ_3), y tasas de ovoposición en función de la temperatura de cada bioma y los diferentes genotipos (λ_A). Se utilizó el índice de correlación de coeficientes parciales (PRCC) para este propósito. En el análisis de incertidumbre, se exploró el espacio de parámetros utilizando el método de muestreo de hipercubo latino (LHS) en R Studio, asumiendo una distribución uniforme de los parámetros (Tabla 1) y evaluando su efecto sobre el número de mosquitos con genotipos resistentes (y_1, y_2, y_3) en función del tiempo t .

RESULTADOS

Los ensayos iniciales sugirieron que la diseminación efectiva de los genotipos resistentes requiere al menos 50 individuos iniciales de cada genotipo en cada bioma, y este valor se utilizó en las simulaciones. Las figuras se presentan en función de proporciones en lugar de números absolutos para una representación más clara del comportamiento.

La Fig. 2 muestra el comportamiento de las poblaciones de mosquitos adultos a través del tiempo en diferentes biomas durante un año, tanto sin transporte (Fig. 2A) como con transporte pasivo (Fig. 2B). En ambos casos, se observa una disminución en la proporción de adultos con genotipos resistentes en todos los biomas, siendo más pronunciada en los genotipos que confieren una mayor resistencia. Además, la proporción de adultos susceptibles, SS ($Ax1$), SR1 ($Ax2$) y SR2 ($Ax3$) es menor que la de los resistentes, R1R1 ($Ay1$), R1R2 ($Ay2$) y R2R2 ($Ay3$), lo que indica que las poblaciones susceptibles adquieren cierto nivel de

resistencia. Esta tendencia refleja el costo evolutivo diferencial de los genotipos resistentes, como se representa en las tasas de ovoposición y muerte. El genotipo más abundante es R1R1 ($Ay1$), mientras que el menos abundante R2R2 ($Ay3$).

La Fig. 2B revela que, en orden descendente de proporción de individuos, los biomas son los siguientes: Orobioma Azonal del Zonobioma Húmedo Tropical (E2), Zonobioma Alternohídrico Tropical (E5), Zonobioma Húmedo Tropical (E6), Pedobioma del Zonobioma Húmedo Tropical (E4) y Orobioma del Zonobioma Húmedo Tropical (E3). Este patrón está relacionado con el grado de conectividad, excepto en el caso del genotipo y_1 que presenta la mayor proporción de población en el bioma E2. El Pedobioma insular del Caribe (E1), que no está conectado con los biomas continentales, tiene la mayor proporción en comparación con la población total, y su dinámica poblacional se rige principalmente por tasas vitales, con una alta tasa de ovoposición y una baja tasa de muerte. Adicionalmente, se muestra cómo el transporte de carga terrestre permite que individuos resistentes (y_1, y_2, y_3) lleguen y se establezcan en lugares donde inicialmente no se encontraban. Para esto, se hipotetizó que en el Zonobioma Húmedo Tropical, el más conectado por carreteras, inicialmente no existían individuos con genotipos resistentes.

El análisis de sensibilidad sugiere que sólo los parámetros ξ_1, ξ_2 y ξ_3 , son significativos (Fig. 2C). Por lo anterior, con estos parámetros se simuló de manera independiente escenarios donde las tasas de ovoposición de las poblaciones con genotipo y_1 disminuyeron de forma consecutiva en múltiplos de 3.8 que es el valor observado en Brito et al. (2013), así: 0.0 % (control), 3.8 %, 7.6 %, 11.4 %, 15.2 %, 19.0 % y 22.0 %; y las tasas de ovoposición de los genotipos y_2, y_3 se dejaron constantes. Correspondientemente se procedió con las poblaciones con genotipos y_2, y_3 , (Fig. 3). Cuando se varía la tasa de ovoposición de y_1 , esta influye más en las poblaciones con genotipo y_3 que en aquellas con genotipo y_2 , mientras que la variación en las tasas de ovoposición de y_2, y_3 influyen en

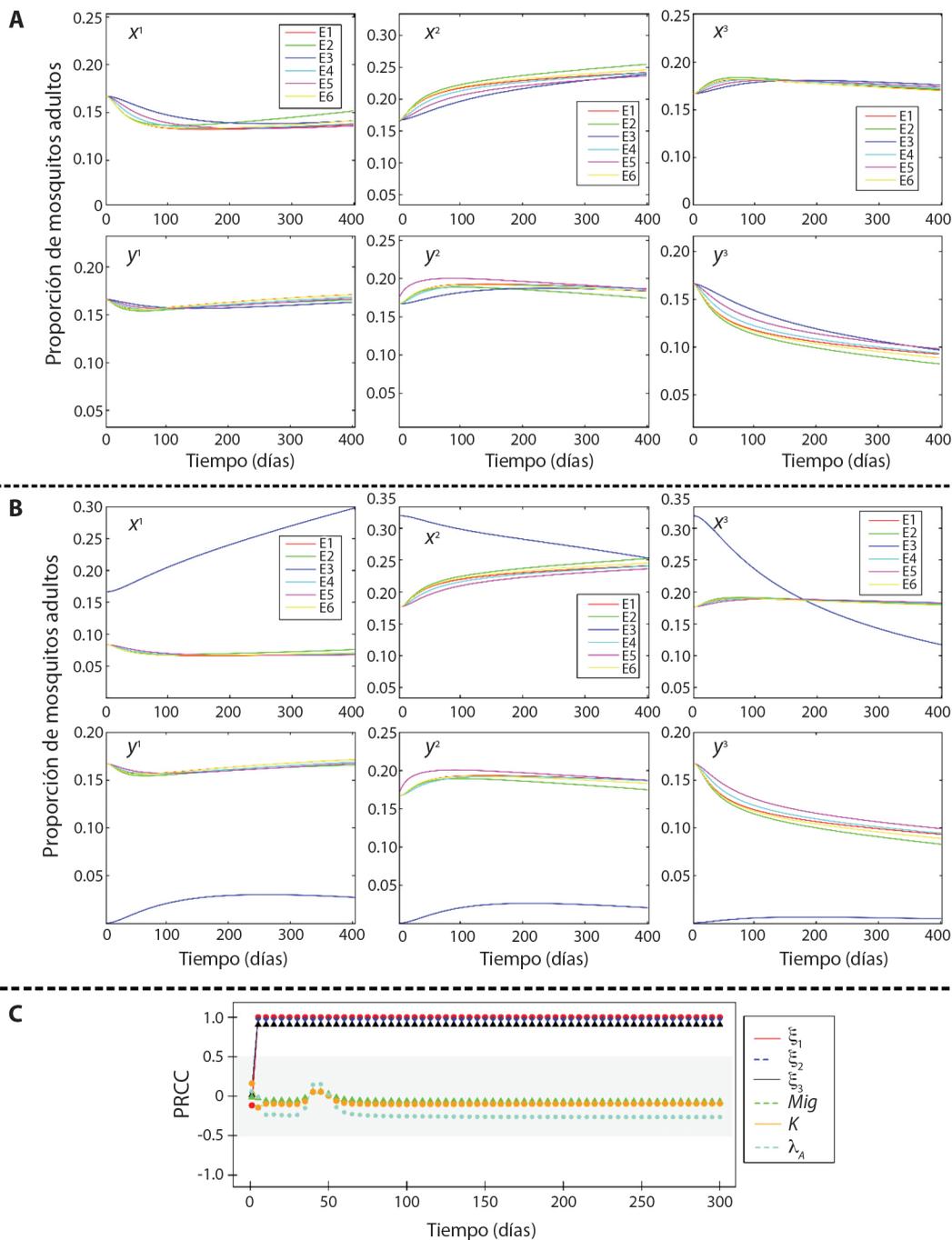


Fig. 2. Dinámica poblacional de adultos de *A. aegypti* con genotipos susceptibles (x) y resistentes (y) en cada bioma a lo largo del tiempo, tanto sin transporte pasivo (A.) como con transporte pasivo (B.). Se asume que, en el bioma más conectado por carreteras, el Zonobioma Húmedo Tropical, inicialmente no existen individuos con genotipos resistentes. Además, presenta los resultados del análisis de sensibilidad para los parámetros de capacidad de carga (K), migración pasiva o número de mosquitos por camión (Mig), factores de disminución de la tasa de ovoposición de $y_1(\xi_1)$, $y_2(\xi_2)$, $y_3(\xi_3)$, y la tasa de

Continúa en la siguiente página



Viene de la página anterior

ovoposición en función de la temperatura de cada bioma (λ_A) (C.). / **Fig. 2.** Population dynamics of adult *A. aegypti* with susceptible (x) and resistant (y) genotypes in each biome over time, both without passive transport (A.) and with passive transport (B.). It is assumed that in the biome most connected by roads, the Tropical Moist Zonobiome, initially there are no individuals with resistant genotypes. Additionally, present the results of sensitivity analysis for the parameters of carrying capacity (K), passive migration or number of mosquitoes per truck (Mig), factors decreasing the oviposition rate of $y_1(\xi_1)$, $y_2(\xi_2)$, $y_3(\xi_3)$, and the oviposition rate as a function of the temperature of each biome (λ_A) (C.)

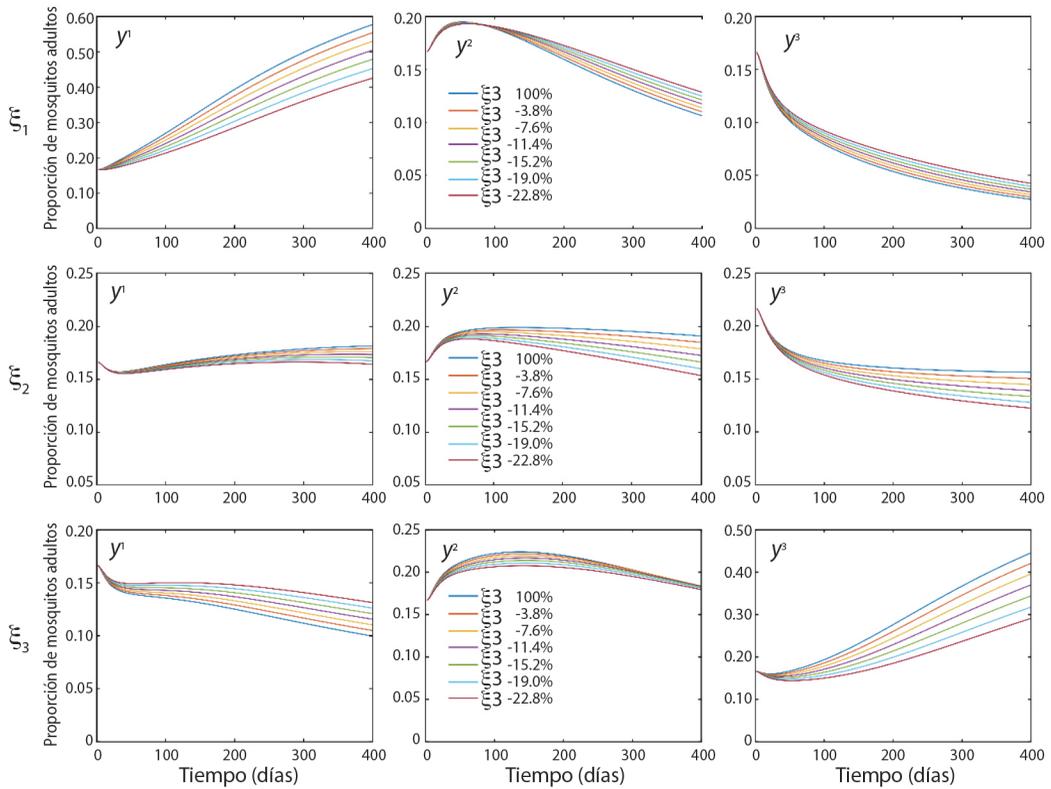


Fig. 3. Dinámica poblacional de adultos con las diferentes tasas de ovoposición correspondientes a las variaciones de ξ_1, ξ_2, ξ_3 para los tres genotipos resistentes (y). / **Fig. 3.** Population dynamics of adults with different oviposition rates corresponding to variations of ξ_1, ξ_2, ξ_3 for the three resistant genotypes (y).

las poblaciones con estos genotipos, pero no influyen en el comportamiento de aquellas que tengan genotipo y_1 . Esto debido a que el resultado de los cruces entre genotipos y_2, y_3 no conllevan a la obtención de genotipos y_1 , es decir, una vez se fijan los genotipos y_2, y_3 en las poblaciones, estos prevalecen. Por otro lado, que el parámetro Mig no sea significativo, está indicando que la diseminación de genotipos resistentes es independiente del número

de mosquitos por camión, es decir, un solo mosquito resistente que llegue a un bioma es suficiente para que este se propague.

DISCUSIÓN

Nuestras simulaciones sugieren que en Colombia, las poblaciones de *A. aegypti* son más propensas a tener genotipos resistentes a los PY que susceptibles a estos. Esto concuerda con la

tendencia global de resistencia a insecticidas en *A. aegypti*, abarcando diversos tipos de moléculas, incluyendo los PY (Smith et al., 2016). Se ha observado la presencia de 13 mutaciones entre los segmentos IIS6 y IIS6 del Na_v en *A. aegypti* que confieren resistencia a PY, y estas mutaciones pueden actuar en duplas o tripletas, aumentando los niveles de resistencia (Chen et al., 2020). En América, se ha documentado la presencia de la mutación doble Val1016Ile + Phe1534Cys en varios países, junto con los alelos S, R1 y R2 (Linss et al., 2014; Vera-Maloof et al., 2015). Un estudio nacional en Brasil, que abarcó 123 localidades en sus cinco regiones geográficas, reveló que los alelos R1 (37.8 %) y R2 (45.3 %) son los más comunes, mientras que el alelo S (13.3 %) es menos frecuente (Melo et al., 2020). Además, se observó que los genotipos R1R2 (29.0 %) y R2R2 (24.4 %) son los más predominantes, lo cual coincide con los resultados de nuestras simulaciones.

El número de mosquitos transportados pasivamente por camión no parece influir en el comportamiento de las poblaciones, ya que incluso un sólo mosquito transportado puede contribuir a la diseminación de la resistencia a piretroides. Nuestros resultados indican que, en Colombia, la conectividad entre diferentes biomas es un factor importante en la dispersión de mosquitos con genotipos resistentes. Según nuestros hallazgos, la presencia de al menos 50 mosquitos con genotipos resistentes en cada bioma sería suficiente para que la resistencia a los piretroides se establezca en cualquier región del país. En la naturaleza se ha observado que los adultos de *A. aegypti* pueden desplazarse generalmente hasta distancias de 100 m, con movimientos atípicos que pueden llegar hasta 800 m (Reiter et al., 1995). Sin embargo, su dispersión en regiones tropicales se asocia principalmente al transporte pasivo a gran escala, como el realizado por barcos y aviones (Guaigliardo et al., 2015; Itokawa et al., 2020). Una vez que llegan a tierra firme y se establecen en diferentes localidades (Kraemer et al., 2015), se ha observado que su movimiento dentro de esas áreas suele ocurrir a través de vehículos, como automóviles (Eritja et al., 2017). Esto

sugiere que también podrían ser transportados por camiones de carga, posiblemente a tasas más elevadas que las registradas en autos. Por lo tanto, se recomienda la realización de estudios de campo para estimar el tamaño de las poblaciones locales de mosquitos y la tasa de mosquitos (y sus genotipos) transportados por camiones de carga.

El costo evolutivo se manifestó en las tasas de ovoposición y muerte, aunque sólo las tasas de ovoposición resultaron significativas. La variación en la tasa de ovoposición afectó exclusivamente a los individuos con el genotipo R1R1. En contraste, las variaciones en las tasas de los genotipos R1R2 y R2R2 impactaron a ambas poblaciones. El fitness es propio y exclusivo de la selección natural y describe la capacidad de un individuo de reproducirse con cierto genotipo, el de mayor aptitud, que se hará más común en el transcurso del tiempo (Sober, 2001). El uso frecuente de insecticidas, por ejemplo, PY, por parte de los programas de control vectorial y sus ciudadanos conlleva a la selección de individuos con genotipos que les confieren resistencia a los insecticidas (Smith et al., 2016; Vontas et al., 2012). Sin embargo, es importante destacar que estos individuos resistentes pueden exhibir ciertos rasgos, como un desarrollo larval más lento, una mayor actividad locomotora en los adultos y una disminución en la capacidad de oviposición en las hembras (Brito et al., 2013). A pesar de esto, existe una falta de investigaciones que aborden en profundidad el impacto del fitness en las poblaciones resistentes, y la mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en condiciones de laboratorio. Esto es relevante ya que el fitness representa una fuerza evolutiva crucial que podría conducir a la reversión de la resistencia en ausencia de selección (Dusfour et al., 2019). Nuestras simulaciones aumentaron cinco veces en una escala de 3.8 (como observado en Brito et al., 2013) los parámetros ξ_1 , ξ_2 , y ξ_3 asociados al fitness. Sin embargo, se sugieren estudios a futuro en campo o laboratorio que incluyan poblaciones resistentes con diferentes genotipos y niveles de resistencia para corroborar nuestros resultados.



En Colombia, un país con una amplia variabilidad climática (con temperaturas que oscilan entre 19 y 34 °C), una topografía diversa (desde altitudes de 0 hasta 4 535 m) y ocho biomas distintos (IGAC et al., 2007, IDEAM et al., 2014), el mosquito *A. aegypti* se ha registrado a altitudes de hasta 2 300 m, lo que cubre aproximadamente el 80 % del territorio nacional (Ruiz-López et al., 2016). La temperatura es un factor crítico en el ciclo de vida de este mosquito, ya que su desarrollo óptimo ocurre en un rango entre 22 °C y 32 °C, mientras que temperaturas por debajo de 10 °C reducen significativamente su capacidad reproductiva. Dado que Colombia cuenta con una topografía montañosa, la temperatura disminuye a medida que se asciende en altitud, con una disminución promedio de 0.65 °C por cada 100 m de elevación, lo que se conoce como el gradiente vertical de temperatura (Zúñiga & Crespo, 2021). Esto significa que altitudes superiores a 2 300 m, donde se ha registrado la presencia del mosquito, presentarán temperaturas desfavorables para su desarrollo. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que *A. aegypti* podría encontrarse en el país a altitudes de hasta 2 916 m. En general, este estudio indica que la mayoría de los biomas de Colombia brindan condiciones adecuadas para el establecimiento y reproducción de las poblaciones de *A. aegypti*. La excepción sería el bioma orobioma del zonobioma húmedo tropical, que muestra tasas vitales menos favorables para la especie.

Adicionalmente, el país (y sus biomas) están conectados a través de un sistema vial de más de 206 000 km, por las cuales se moviliza el 80 % de la carga terrestre (Ministerio de Transporte, 2018), fenómeno que facilita el transporte pasivo de *A. aegypti* a grandes distancias (Guagliardo et al., 2015; Itokawa et al., 2020); de hecho, este transporte permite que individuos resistentes lleguen y se establezcan en lugares donde inicialmente no se encontraban.

Finalmente, nuestros hallazgos sugieren que en Colombia es más probable encontrar poblaciones de *A. aegypti* resistentes a PY que poblaciones susceptibles. El genotipo R1R1, con un menor costo evolutivo, es el más común

entre los resistentes. La resistencia a PY en *A. aegypti* afecta negativamente el fitness, reduciendo la viabilidad de los huevos, la longevidad de los adultos y otros parámetros de la población (Smith, 2021). Es importante destacar que una vez que la presión de selección debida al uso de insecticidas disminuye, las poblaciones tienden a eliminar los genotipos altamente resistentes (Brito et al., 2013). El transporte de diferentes genotipos entre regiones es un factor clave en la dispersión de mosquitos resistentes. Sólo se necesita el transporte de un mosquito adulto resistente para iniciar una nueva colonia, siempre que se reproduzca en su nuevo entorno para que su genotipo se transmita a la siguiente generación. El costo evolutivo se manifiesta principalmente a través de tasas de ovoposición más bajas, lo que influye más que las tasas de mortalidad más altas.

Declaración de ética: los autores declaran que todos están de acuerdo con esta publicación y que han hecho aportes que justifican su autoría; que no hay conflicto de interés de ningún tipo; y que han cumplido con todos los requisitos y procedimientos éticos y legales pertinentes. Todas las fuentes de financiamiento se detallan plena y claramente en la sección de agradecimientos. El respectivo documento legal firmado se encuentra en los archivos de la revista.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la vicerrectoría de investigaciones de la Universidad del Quindío por el financiamiento del proyecto 1001.

REFERENCIAS

- Aguirre-Obando, O., Dalla, A., Duque, J., & Navarro-Silva, M. (2015). Insecticide resistance and genetic variability in natural populations of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae) from Colombia. *Zoologia*, 32 (1), 14–22.
- Alvarez, L. C., Ponce, G., Saavedra-Rodriguez, K., Lopez, B., & Flores, A. E. (2015). Frequency of V1016I and F1534C mutations in the voltage-gated sodium

- channel gene in *Aedes aegypti* in Venezuela. *Pest Management Science*, 71(6), 863–869.
- Aponte, A., Penilla, R. P., Rodríguez, A. D., & Ocampo, C. B. (2019). Mechanisms of pyrethroid resistance in *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* from Colombia. *Acta Tropica*, 191, 146–154.
- Atencia, M. C., Pérez, M. de J., Jaramillo, M. C., Caldera, S. M., Cochero, S., & Bejarano, E. E. (2016). Primer reporte de la mutación F1534C, asociada con resistencia cruzada a DDT y piretroides, en *Aedes aegypti* de Colombia. *Biomédica*, 36(3), 432–437.
- Bliman, P. A., Aronna, M. S., Coelho, F. C., & da Silva, M. A. (2018). Ensuring successful introduction of *Wolbachia* in natural populations of *Aedes aegypti* by means of feedback control. *Journal of Mathematical Biology*, 76(5), 1269–1300.
- Brito, L. P., Linss, J. G., Lima-Camara, T. N., Belinato, T. A., Peixoto, A. A., Lima, J. B. P., Valle, D., & Martins, A. J. (2013). Assessing the effects of *Aedes aegypti* *kdr* mutations on pyrethroid resistance and its fitness cost. *PLoS ONE*, 8(4), e60878.
- Brown, J. E., McBride, C. S., Johnson, P., Ritchie, S., Paupy, C., Bossin, H., Lutomiah, J., Fernandez-Salas, I., Ponlawat, A., Cornel, A. J., Black, W. C., Gorrochotegui-Escalante, N., Urdueta-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 of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278(1717), 2446–2454.
- Chen, M., Du, Y., Nomura, Y., Zhorov, B. S., & Dong, K. (2020). Chronology of sodium channel mutations associated with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 104(2), e21686.
- Dusfour, I., Vontas, J., David, J. P., Weetman, D., Fonseca, D. M., Corbel, V., Raghavendra, K., Coulibaly, M. B., Martins, A. J., Kasai, S., & Chandre, F. (2019). Management of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses: Advances and challenges. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(10), e0007615.
- Eritja, R., Palmer, J., Roiz, D., Sanpera-Calbet, I., & Bartumeus, F. (2017). Direct evidence of adult *Aedes albopictus* dispersal by car. *Scientific Reports*, 1, 14399.
- Fick, S., & Hijmans, J. (2017). Worldclim 2: New 1-km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *International Journal of Climatology*, 37, 4302–15.
- Fonseca, I., & Quiñones, M. (2005). Resistencia a insecticidas en mosquitos (Diptera: Culicidae): mecanismos, detección y vigilancia en salud pública. *Revista Colombiana de Entomología*, 31(2), 107–115.
- Granada, Y., Mejía-Jaramillo, A. M., Strode, C., & Triana-Chavez, O. (2018). A point mutation V419I in the sodium channel gene from natural populations of *Aedes aegypti* is involved in resistance to λ -cyhalothrin in Colombia. *Insects*, 9(1), 23.
- Guagliardo, S. A., Morrison, A. C., Barboza, J. L., Requena, E., Astete, H., Vazquez-Prokopec, G., & Kitron, U. (2015). River boats contribute to the regional spread of the dengue vector *Aedes aegypti* in the Peruvian Amazon. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(4), 1–16.
- Huber, J., Childs, M., Caldwell, J., & Mordecai, E. (2018). Seasonal temperature variations influence climate suitability for dengue, chikungunya, and zika transmission. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12, e0006451.
- IDEAM (Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales). (2014). *Promedios climatológicos 1981-2010*. <http://www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/clima>.
- IGAC (Instituto Geográfico Agustín Codazzi), IDEAM (Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales), Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt, IAP (Instituto de Investigaciones Ambientales del Pacífico), INVERMAR (Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras José Benito Vives De Andrés) & Instituto Amazónico de Investigaciones Científicas Sinchi. (2007). *Ecosistemas continentales, costeros y marinos de Colombia*. Imprenta Nacional de Colombia.
- IRAC (Insecticide Resistance Action Committee). (2020). *Clasificación del modo de acción de los insecticidas*. España. <https://irac-online.org/documents/folleto-modo-de-accion-insecticidas-y-acaricidas/>
- Itokawa, K., Hu, J., Sukehiro, N., Tsuda, Y., Komagata, O., Kasai, S., Tomita, T., Minakawa, N., & Sawabe, K. (2020). Genetic analysis of *Aedes aegypti* captured at two international airports serving to the Greater Tokyo Area during 2012–2015. *PLoS ONE*, 15(4), e0232192.
- Kraemer, M. U. G., Sinka, M. E., Duda, K. A., Mylne, A., Shearer, F. M., Brady, O. J., Messina, J. P., Barker, C. M., Moore, C. G., Carvalho, R. G., Coelho, G. E., Van Bortel, W., Hendrickx, G., Schaffner, F., Wint, G. R., Elyazar, I. R. F., Teng, H. J., & Hay, S. I. (2015). The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Scientific Data*, 2, 150035.
- Laskowski, D. A. (2002). Physical and chemical properties of pyrethroids. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 174, 49–170.
- Linss, J. G. B., Brito, L. P., Garcia, G. A., Araki, A. S., Bruno, R. V., Lima, J. B. P., Valle, D., & Martins, A. J. (2014). Distribution and dissemination of the Val1016Ile and Phe1534Cys *kdr* mutations in *Aedes aegypti* Brazilian natural populations. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1–11.



- Maestre-Serrano, R., Pareja-Loaiza, P., Gomez Camargo, D., Ponce-García, G., & Flores, A. E. (2019). Co-occurrence of V1016I and F1534C mutations in the voltage-gated sodium channel and resistance to pyrethroids in *Aedes aegypti* (L.) from the Colombian Caribbean region. *Pest Management Science*, 75(6), 1681–1688.
- Martins, A. J., Lima, J. B. P., Peixoto, A. A., & Valle, D. (2009). Frequency of Val1016Ile mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* Brazilian populations. *Tropical Medicine & International Health*, 14, 1351–1355.
- Melo, M., Campos, K., Brito, L., Roux, E., Melo, S., Bellinato, D., Pereira, J., & Martins, A. (2020). Kdr genotyping in *Aedes aegypti* from Brazil on a nation-wide scale from 2017 to 2018. *Scientific Reports*, 10, 13267.
- Ministerio de Transporte. (2018). *Rendición de cuentas sector transporte 2018*. <https://www.mintransporte.gov.co>
- Ministerio de Transporte. (2021). *Registro Nacional de Despacho de Transporte de carga por carretera, viajes y toneladas movilizadas*. <https://plc.mintransporte.gov.co/Estad%C3%ADsticas/Carga-Modo-Terrestre/Carga-Movilizada-Carretera-RNDC/Toneladas-y-viajes-2020>
- Moyes, C. L., Vontas, J., Martins, A. J., Ng, L. C., Koou, S. Y., Dusfour, I., & Weetman, D. (2017). Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(7), e0005625.
- Ocampo, C. B., Salazar-Terreros, M. J., Mina, N. J., McAllister, J., & Brogdon, W. (2011). Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Tropica*, 118(1), 37–44.
- Pareja-Loaiza, P., Santacoloma-Varon, L., Rey-Vega, G., Gomez-Camargo, D., Maestre-Serrano, R., & Lenhart, A. (2020). Mechanisms associated with pyrethroid resistance in populations of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from the Caribbean coast of Colombia kdr mutations and enzymes associated with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* in Colombia. *PLoS ONE*, 15(10), e0228695.
- Pinto, J., Palomino, M., Mendoza-Uribe, L., Sinti, C., Liebman, K. A., & Lenhart, A. (2019). Susceptibility to insecticides and resistance mechanisms in three populations of *Aedes aegypti* from Peru. *Parasites and Vectors*, 12(1), 494.
- Ponce-García, G., Del Río-Galvan, S., Barrera, R., Saavedra-Rodríguez, K., Villanueva-Segura, K., Felix, G., & Flores, A. E. (2016). Knockdown resistance mutations in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Puerto Rico. *Journal of Medical Entomology*, 53(6), 1410–1414.
- R Core Team. (2021). *R: A language and environment for statistical computing* (Software). R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
- Reiter, P., Amador, M. A., Anderson, R. A., & Clark, G. G. (1995). Dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52(2), 177–179.
- Rincón, N. G., & Acevedo, D. A. (2019). General analysis of the epidemiological outbreak caused by the zika and chikungunya viruses in Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 27(2), 47–62.
- Rinkevich, F. D., Du, Y., & Dong, K. (2013). Diversity and convergence of sodium channel mutations involved in resistance to pyrethroids. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106, 93–100.
- Ruiz-López, F., González-Mazo, A., Vélez-Mira, A., Gómez, G. F., Zuleta, L., Uribe, S., & Vélez-Bernal, I. D. (2016). Presencia de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) y su infección natural con el virus del dengue en alturas no registradas para Colombia. *Biomedica*, 36(2), 303–308.
- Sánchez, A. & Posada, M. (2022). Impacto del cambio climático en los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* y su importancia en su distribución geográfica en Colombia. *BIOCIENCIAS*, 6(1), 49–68.
- Schechtman, H., & Souza, M. O. (2015). Costly inheritance and the persistence of insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations. *PLoS ONE*, 10(5), e0123961.
- SIAC (Sistema de Información Ambiental de Colombia). (s.f.). *Catálogo de Mapas SIAC*. <http://www.siac.gov.co/catalogo-de-mapas>
- Smith, L. B., Kasai, S., & Scott, J. G. (2016). Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Important mosquito vectors of human diseases. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 133, 1–12.
- Smith, L. B., Silva, J. J., Chen, C., Harrington, L. C., & Scott, J. G. (2021). Fitness costs of individual and combined pyrethroid resistance mechanisms, kdr and CYP-mediated detoxification, in *Aedes aegypti*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(3), e0009271.
- Sober, E. (2001). The two faces of fitness. In R. Singh, D. Paul, C. Krimbas, & J. Beatty (Eds.), *Thinking about Evolution: Historical, Philosophical, and Political Perspectives* (pp. 309–321). Cambridge University Press.
- Soderlund, D. M., & Knipple, D. C. (1999). Knockdown resistance to DDT and pyrethroids in the house fly (Diptera: Muscidae): from genetic trait to molecular mechanism. *Annals of the Entomological Society of America*, 92(6), 909–915.
- Valencia-Marín, B., Aguirre-Obando, O., & Navarro-Silva, M. (2022). Gene flow patterns of the *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) mosquito in Colombia: a

- continental comparison suggests multiple invasion routes and gene exchange. *Revista Brasileira de Entomologia*, 66(3), e20220017.
- Valencia-Marín, B., Duarte, G. & Aguirre-Obando, O. (2020). The Mayaro virus and its potential epidemiological consequences in Colombia: an exploratory biomathematics analysis. *Parasites & Vectors*, 13, 508.
- Velez, I. D., Santacruz, E., Kutcher, S. C., Duque, S. L., Uribe, A., Barajas, J., Gonzalez, S., Patino, A. C., Zuluaga, L., Martínez, L., Muñoz, E., Mejia, M. C., Arbelaez, M. P., Pulido, H., Jewell, N. P., Dufault, S. M., O'Neill, A. L., Simmons, C. P., Anders, K. L., & Tanamas, S. K. (2019). The impact of city-wide deployment of *Wolbachia*-carrying mosquitoes on arboviral disease incidence in Medellín and Bello, Colombia: study protocol for an interrupted time-series analysis and a test-negative design study. *F1000Research*, 21(8), 1327.
- Vera-Maloof, F. Z., Saavedra-Rodriguez, K., Elizondo-Quiroga, A. E., Lozano-Fuentes, S., & Black IV, W. C. (2015). Coevolution of the Ile1,016 and Cys1,534 mutations in the voltage gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* in México. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(12), e0004263.
- Vontas, J., Kioulos, E., Pavilidi, N., Morou, E., della Torre, A., & Ranson, H. (2012). Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(2), 126–131.
- WHO (World Health Organization). (2017). *Respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030*. <https://www.paho.org/es/documentos/respuesta-mundial-para-control-vectores-2017-2030-0>
- WHO (World Health Organization). (2023). *With rising cases, experts discuss Chikungunya spread in the Americas*. <https://www.paho.org/en/news/4-5-2023-rising-cases-experts-discuss-chikungunya-spread-americas>
- Zúñiga, I. & Crespo E. (2021). *Meteorología y Climatología*. Madrid: UNED. España.