

Señales físico químicas involucradas en la búsqueda de hospederos y en la inducción de picadura por mosquitos

José Luis Torres-Estrada, M en C, Dr en C,⁽¹⁾ Mario H Rodríguez, MC, Dr en Filosofía.⁽²⁾

Torres-Estrada JL, Rodríguez MH.
Señales físico químicas involucradas
en la búsqueda de hospederos
y en la inducción de picadura por mosquitos.
Salud Publica Mex 2003;45:497-505.

El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Las hembras de los mosquitos vectores de enfermedades utilizan señales físicas y químicas para localizar su fuente de alimentación sanguínea en hospederos vertebrados. Los mosquitos zoofílicos responden preferentemente al CO₂ y al octenol liberados en la respiración y excreciones, mientras que los mosquitos antropofílicos responden al ácido láctico y a una variedad de compuestos del sudor. Estos compuestos son modificados por microorganismos saprófitos de las glándulas sebáceas de la piel. Otros factores presentes en las viviendas contribuyen a la integración de microsistemas constituidos por olores característicos, que explican los diferentes niveles de atracción de mosquitos y la focalización de la transmisión del paludismo a una porción de casas en localidades de áreas endémicas. La identificación de estos atrayentes químicos y sus moléculas receptoras en mosquitos puede ser utilizada como complemento de nuevos métodos para la vigilancia epidemiológica, para atraer a los mosquitos a trampas de colecta o para incrementar su contacto con insecticidas usados en su control, así como en la manipulación genética para desviar las picaduras de los mosquitos hacia otros hospederos vertebrados. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: mosquitos; atrayentes; emanaciones humanas; malaria; México

Torres-Estrada JL, Rodríguez MH.
Physic-chemical signals involved
in host localization and induction
of disease vector mosquito bites.
Salud Publica Mex 2003;45:497-505.

The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Abstract

Abstract. Disease vector female mosquitoes respond to physic-chemical signals to localize vertebrate hosts for blood meals. Zoophylic mosquitoes preferentially respond to CO₂ and octenol released in the breath and bodily fluids, while anthropophylic mosquitoes respond to lactic acid and a variety of sweat compounds. These compounds are modified by saprophytic microorganisms in the skin sebaceous glands. Other factors present in human dwellings contribute to the integration of microsistemas with characteristic odors that have different attraction for mosquitoes, explaining the focalization of malaria transmission in few households in endemic areas. The identification of the chemical attractants and their molecular receptors could be used to complement new methods to attract mosquitoes to traps during epidemiological surveys, to increase their contact with insecticides in control interventions, and for genetic manipulation to divert mosquito bites towards other animal populations. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: mosquitoes; attractants; human emanations; malaria; Mexico

(1) Centro de Investigación de Paludismo, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Tapachula, Chiapas, México.

(2) Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, INSP, Cuernavaca, Morelos, México.

Fecha de recibido: 7 de febrero de 2003 • Fecha de aprobado: 4 de septiembre de 2003

Solicitud de sobretiros: Dr. José Luis Torres Estrada. Centro de Investigación de Paludismo, Instituto Nacional de Salud Pública.

4ª Avenida norte y 19 poniente, colonia Centro, 30700 Tapachula, Chiapas, México.

Correo electrónico: jltorres@correo.insp.mx

La alimentación sanguínea es el momento culminante de la interacción entre artrópodos y hospederos vertebrados. Esta interacción ha dado como resultado la aparición de ciclos de vida complejos en varios organismos, que al desarrollarse en los artrópodos los convierte en vectores, y al desarrollarse en vertebrados producen enfermedades. Desde el punto de vista epidemiológico, los comportamientos más importantes que determinan la capacidad de los mosquitos vectores de transmitir enfermedades son la búsqueda de sangre y los conducentes a la puesta de sus huevos. Estas actividades son indispensables para la reproducción de estas especies¹ y cobran importancia epidemiológica, porque son determinantes del contacto humano-vector, indispensable para la transmisión de organismos patógenos.

Los comportamientos de búsqueda de hospederos y de sitios de oviposición, aunque independientes entre sí, ocurren en forma coordinada. El comportamiento de búsqueda de un sitio para depositar los huevos no puede ocurrir al mismo tiempo que cuando la señal fisiológica para el comportamiento de búsqueda de hospedero es liberada. Así, en el caso de hembras nulíparas, la búsqueda de sangre tiene prioridad sobre cualquier otro comportamiento y solamente es inhibido por la distensión abdominal que ocurre después de alimentarse.

En estudios epidemiológicos, la intensidad del contacto humano-vector en una población determinada se infiere por medio de la medición del índice de sangre humana, un indicador de su preferencia alimenticia²⁻⁵ y por la medición del ciclo gonotrófico, un indicador de la frecuencia de alimentación,⁶⁻¹⁰ puesto que los mosquitos requieren de al menos una alimentación sanguínea para producir cada lote de huevos. Si bien la información en estos indicadores es útil para evaluar la capacidad vectorial de diversas poblaciones de mosquitos, no permite identificar los factores que determinan la intensidad de contacto humano-vector. La identificación de estos factores podría ser de utilidad para establecer las condiciones que determinan los patrones de transmisión de patógenos y para el desarrollo de nuevas estrategias de control.

Factores determinantes del comportamiento

En términos generales, los procesos fisiológicos más importantes en mosquitos están mediados por olores. La respuesta de los mosquitos a los olores ocurre dentro de un marco de referencia dado por factores externos (lluvia, viento, humedad y temperatura) y factores internos (edad, sexo, estado fisiológico y preferencia

alimenticia) que influyen en el comportamiento de selección de la fuente de olor. Dentro de este comportamiento, la activación y orientación están supeditadas a las condiciones del medio (velocidad del viento, temperatura e intensidad de la luz) mientras que el aterrizaje sobre el hospedero está influenciado por las características específicas de la fuente de olor (figura 1).

Si bien el estado fisiológico de los mosquitos determina su comportamiento, la expresión de éste es influida por estímulos físicos del ambiente y es mediada por señales químicas. Estas señales emanan de sitios con características adecuadas para la oviposición y de los posibles hospederos vertebrados que son posibles fuentes de sangre.¹¹ Presentamos aquí una revisión de los atrayentes identificados que median el comportamiento de búsqueda de hospedero de los principales vectores del paludismo en el mundo.

Señales que induce la búsqueda y picadura de hospederos

En mosquitos, la inducción del comportamiento de búsqueda de hospederos es mediada por estímulos físicos y químicos.¹² Los estímulos físicos (visuales) juegan un papel importante en la activación del comportamiento de búsqueda y localización de un hospedero a larga distancia (ejemplo: contraste e intensidad de luces, movimiento).¹³ Los estímulos visuales son el activador del vuelo de cualquiera de los comportamientos antes señalados; un insecto en busca de hospederos responde a niveles de luz del entorno ambiental y de la fuente misma (intensidad de luz), pero los vuelos apetitivos a larga distancia son dirigidos por blancos visuales.¹³ Mientras que a distancias cortas, las señales químicas ayudan a los mosquitos a identificar el flujo (pluma) de olor (estímulos químicos) que los orientan hacia el hospedero.¹⁴

La respuesta de los mosquitos hembra a estos estímulos depende de su preferencia por el tipo de hospedero, así como de su edad y estado fisiológico (nutrición, digestión y grado de desarrollo de los huevos en los ovarios).¹⁵ Los estímulos químicos provocan la respuesta anemotáctica (orientación en contra del viento siguiendo un gradiente de olor) de búsqueda del hospedero y desencadenan la estimulación final para que se lleven a cabo el piquete y la alimentación (figura. 1).

Participación del CO₂

La percepción de la presencia de un posible hospedero se inicia con la detección del CO₂ expedito por un mamífero vertebrado. Esta percepción provoca que el

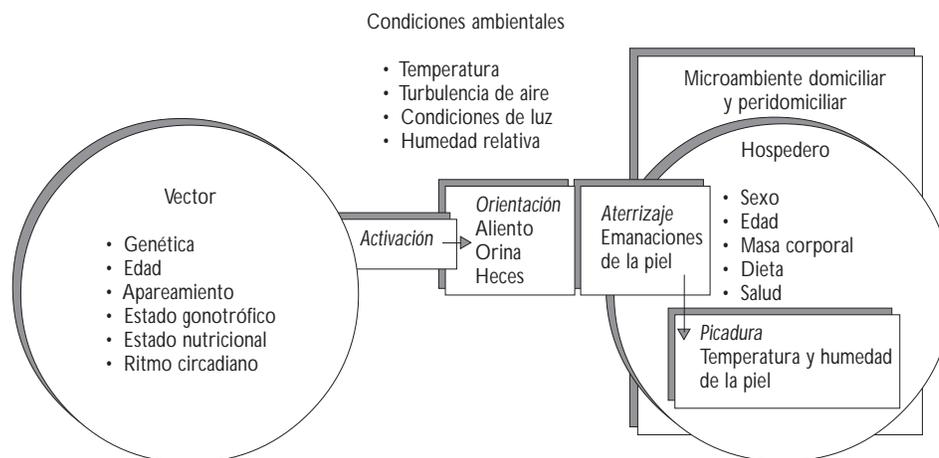


FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DIAGRAMÁTICA DE LOS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA BÚSQUEDA DE HOSPEDEROS VERTEBRADOS POR MOSQUITOS. LA BÚSQUEDA DE UNA COMIDA DE SANGRE ESTÁ INFLUIDA POR FACTORES PROPIOS DEL MOSQUITO (VECTOR), EL POSIBLE HOSPEDERO VERTEBRADO (HOSPEDERO) Y LAS CONDICIONES AMBIENTALES QUE DETERMINAN LA ACTIVACIÓN DEL COMPORTAMIENTO, ASÍ COMO LA DETECCIÓN Y ORIENTACIÓN HACIA EL POSIBLE HOSPEDERO. LAS CONDICIONES FISIOLÓGICAS DEL VECTOR DETERMINAN SU PREFERENCIA ALIMENTICIA, Y SU NECESIDAD Y DISPOSICIÓN PARA ALIMENTARSE. LAS CONDICIONES AMBIENTALES (TEMPERATURA, LUZ, HUMEDAD) INFLUYEN EN LA ACTIVACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE BÚSQUEDA, QUE SE VE ADEMÁS INFLUIDA POR FACTORES FÍSICOS (VISUALES). LA ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES FÍSICOS (VIENTO) Y QUÍMICOS (OLORES) ORIENTAN AL MOSQUITO AL HOSPEDERO POR MEDIO DE ESTÍMULOS QUE EMANAN DEL MICROAMBIENTE DOMICILIAR Y PERIDOMICILIAR. A CORTA DISTANCIA, ESTÍMULOS QUÍMICOS DEL HOSPEDERO (COMPUESTOS POCO VOLÁTILES) INDUCEN EL ATERRIZAJE SOBRE EL HOSPEDERO Y FINALMENTE, LA PICADURA ES ESTIMULADA POR FACTORES QUÍMICOS (ÁCIDOS GRASOS) COMO POR FÍSICOS (HUMEDAD Y TEMPERATURA).

vuelo de los mosquitos hembra se oriente hacia el posible hospedero. Posteriormente, entran en juego otras sustancias poco volátiles, como son los olores expeditos en el sudor. Una vez que los mosquitos han aterrizado sobre el hospedero, estímulos de contacto como la temperatura y la humedad del cuerpo a través de higrorreceptores y termorreceptores en las antenas son determinantes en la decisión de introducir o no sus probóscides¹⁶ (figura 1).

El papel del CO₂ en la atracción de mosquitos es el mejor documentado y ha sido estudiado, tanto en laboratorio como en campo en un número elevado de especies.¹⁷ Desde el primer reporte como atrayente de mosquitos,¹⁸ el CO₂ se ha usado en trampas (con y sin luz) para la captura y monitoreo de poblaciones de mosquitos silvestres.¹⁹

La distinción entre el efecto atrayente del CO₂ y el efecto estimulante de la temperatura y humedad corporal para la picadura fue reconocida desde 1963.²⁰ Congruentemente, la remoción de 95.5 % del CO₂ expirado por un humano, redujo el número de mosquitos atraídos por este hospedero, mientras que la proporción de

mosquitos que, ya atraídos, intentaban alimentarse sobre él fue la misma.²¹ Sin embargo, en experimentos del mismo tipo, la remoción del CO₂ produjo una mayor reducción en la atracción de *Culex* que de *Anopheles*, lo que indica que las especies anofelinas probablemente usan, además, otros olores para la localización de sus hospederos.²²

Participación del octenol

La participación de los olores expeditos por los humanos en la atracción de los vectores del paludismo en Africa fue reconocida desde 1942.²³ Entre los compuestos que constituyen los olores de mamíferos se encuentra el 1-octen-3 ol (octenol).²⁴ El efecto atrayente de este compuesto fue observado primero en *Glossina spp.*²⁵ A la fecha, se ha documentado que este compuesto atrae a una amplia gama de dípteros hematófagos incluyendo especies de *Tabanidae*,²⁶ *Oestridae*,²⁷ *Stomoxyninae*²⁸ y *Ceratopogonidae*.²⁹ Un incremento en capturas de *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles crucians*, *Ae quadrimaculatus* y *Wyeomyia mitchellii* en trampas de luz

CDC modificadas para realizar liberaciones del octenol fue la primera documentación del efecto atrayente de este alcohol sobre mosquitos.³⁰ Actualmente, se ha documentado el efecto atrayente de este compuesto, solo o en combinación con otros, en 35 especies de mosquitos.³¹

Participación del ácido láctico

También han sido reportados como atrayentes de anofelinos otros compuestos presentes en emanaciones de animales y humanos como acetona, estradiol, cadaverina, lisina y ácido láctico.³² El ácido láctico que es excretado con el sudor en la piel de los humanos es el principal atrayente de *Ae aegypti*³³ y este compuesto también tiene efectos atrayentes sobre *An albimanus*.³⁴ Recientemente, se reportó que hembras de *An gambiae sensu lato* y *An funestus*, los principales vectores del paludismo en el este de África, responden al L-ácido láctico, al ácido hexanoico y al CO₂, solos o mezclados, y es la combinación del L-ácido láctico con CO₂ la de mayor atracción.³⁵

El L-ácido láctico, en la piel de los humanos, es el producto final de la glicólisis durante el metabolismo anaeróbico de las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas ecrrinas.³⁶ Las glándulas ecrrinas están presentes en todo el cuerpo de los humanos, juegan un papel importante en la termorregulación³⁷ y, en contraste con las glándulas apocrinas, no están asociadas con los folículos pilosos. Las glándulas apocrinas por su parte se encuentran en gran número en las axilas, contienen a menudo células mioepiteliales y participan en la excreción de sudor y, por consiguiente, en la termorregulación de algunos animales de gran tamaño.³⁸⁻⁴⁰ El contenido de L-ácido láctico en la piel de humanos es mayor que en otros mamíferos⁴¹ y las diferencias en la atracción de los humanos sobre hembras de mosquitos está asociada con las diferencias en los niveles del L-ácido láctico.^{39,42} Estos niveles están relacionados con la densidad de glándulas sudoríparas ecrrinas presentes, su actividad y diferencias de pH.⁴³

Mosquitos zoofílicos y antropofílicos

Las diferencias entre los compuestos liberados con la transpiración de humanos y animales son detectadas por los mosquitos y constituyen el principal determinante de la preferencia alimenticia. Así, los mosquitos zoofílicos como *An quadriannulatus* se orientan por un atrayente generalista como lo es el CO₂, mientras que los mosquitos antropofílicos son atraídos por olores específicos del humano.^{44,45}

La distribución de estos olores en el cuerpo parece dirigir a los mosquitos hacia el sitio de picadura. Mientras que otras especies más generalistas prefieren picar en partes de la cara, *An gambiae* prefiere picar en los pies y piernas.^{46,47} Interesantemente, estos mosquitos son atraídos por el queso Limburger⁴⁸ y se ha documentado que la exposición de mosquitos a una mezcla de 12 de los más abundantes ácidos grasos presentes en este queso ocasiona una respuesta electrofisiológica y conductual dependiente de la dosis.^{49,50} La capacidad de los mosquitos para responder a estos compuestos parece deberse a una similitud odorífera. Las hendiduras interdigitales de los pies de humanos suelen estar colonizadas por una bacteria, *Brevibacterium epidermidis*, un pariente cercano del *Brevibacterium linens*, que participa en los procesos fermentativos en la producción del queso en cuestión. La presencia de estas bacterias durante la manufactura del queso, explica su atracción por mosquitos que lo reconocen como una parte del cuerpo humano por la que tienen una preferencia especial.⁵¹ La aplicación práctica de este hallazgo sugiere la utilización de trampas que utilicen como cebo el queso, como se ha hecho antes para atrapar ratones.⁵² El efecto atrayente de los ácidos grasos emanados de la piel de humanos también ha sido observado para el *Ae aegypti*, una especie netamente antropofílica.⁵³

Los ácidos grasos y la microflora de la piel

Los ácidos grasos constituyen la cuarta parte de la superficie de la piel de los humanos. Estos ácidos son producidos por la rotura de triglicéridos a glicerol libre por la acción de microorganismos, como *Corynebacterium* y *Malessezia (Pityrosporum)*, presentes en las glándulas sebáceas,^{54,55} la cual es influida por el pH de la piel. Como estas condiciones varían entre individuos, se ha propuesto como la causa de los diferentes niveles de atracción entre humanos para *An gambiae*.^{56,57}

Los factores que determinan las variaciones en la microflora de la piel humana y su efecto sobre las interacciones mosquito-hospedero son aún desconocidos. Aunque las investigaciones en este campo aún están en sus inicios, es posible que, entre otros factores, las actividades laborales, los hábitos de alimentación e higiene personal sean causas de variaciones en la abundancia y metabolismo de la microflora. Estudios en el laboratorio han proporcionado inferencias acerca del efecto de las condiciones higiénicas de los individuos sobre su atracción por los mosquitos. En experimentos con hembras de *An gambiae sensu stricto*, éstas fueron atraídas por sudor incubado durante más de un día, en tanto que ninguna respuesta conductual y elec-

trofisiológica se observó cuando se les expuso a sudor fresco (recién colectado).⁵⁸ Los análisis cromatográficos de ambos sudores revelaron que los compuestos más abundantes en el sudor incubado fueron indol (27.9 %), 1-dodecanol (22.4 %) y 3-metil-1-butanol (10 %). Estos compuestos no están presentes en el sudor fresco.⁵⁹

Efecto del pH

Se han observado diferencias en la atracción sobre *An gambiae* ss. en voluntarios cuyo sudor difiere en el pH. Los voluntarios que más atraeron a estos mosquitos producían un sudor alcalino (pH 8), mientras que quienes indujeron pobre respuesta producían un sudor ácido (pH 5.5).⁶⁰ La acidez del sudor fresco se debe a la producción y secreción de ácido láctico por las glándulas ecrinas,⁶¹ mientras que el cambio a pH alcalino en el sudor añejo es causado por la formación de amonio, debido a bacterias presentes en la piel.⁶² Estas observaciones contribuyen a explicar las preferencias alimenticias entre géneros y especies de mosquitos con preferencia por humanos.^{63,64}

Otros compuestos atrayentes

Entre 300 y 400 compuestos se han identificado a partir de emanaciones del cuerpo de los humanos, y las cantidades producidas por éstos varían de una persona a otra.⁴⁹ En extractos dietílicos de sudor se identificaron 73 compuestos de los cuales 40 fueron ácidos carboxílicos. Entre ellos, se observó respuesta de hembras de *An gambiae* a los ácidos 2-oxopentanoico, 2-oxobutanoico, 2-oxo-3-metilbutanoico, 2-oxo-3-metilpentanoico, 2-oxo-4-metilpentanoico y 2-oxohexanoico.^{65,66} También se ha observado respuesta conductual y antenal de este mosquito a los ácidos (E)- y (Z)-3-metil-2-hexanoico y al 7-octenoico. La respuesta fisiológica fue similar a la reportada con algunos estimulantes como el 1-octen-3-ol, p-cresol y al ácido isovalérico; pero menor a la inducida con L-ácido láctico y al repelente sintético N,N-dietiltoluamida (DEET).⁶⁷ El gran número de compuestos volátiles con atracción diferencial sobre diferentes especies de mosquitos vectores de enfermedades ha hecho posible el considerar la posibilidad de desarrollar un olor sintético *man in a bottle* para atraer y capturar mosquitos cuando éstos están en busca de hospederos.⁶⁸ Esta herramienta podría ser usada para el monitoreo de poblaciones de mosquitos en programas de vigilancia epidemiológica, o en combinación con insecticidas para incrementar su efectividad en programas de control de vectores.

Efecto de la infección

Existen otros factores relacionados con el comportamiento de los mosquitos que favorecen la transmisión de patógenos, pero que todavía no están bien entendidos. En *An gambiae* las hembras infectadas con los parásitos causantes del paludismo (*Plasmodium*) se alimentan más veces y absorben mayores cantidades de sangre que las hembras no infectadas. Esto mismo ocurre con *An gambiae* sl y *An funestus* infectados, los cuales intentan picar más veces sobre hospederos experimentales que los mosquitos no infectados.^{69,70} Por otro lado, la condición del hospedero también puede favorecer la transmisión del patógeno; así, se ha documentado que *An stephensi* se alimentan más en ratones con elevados números de las formas infectivas (gameetos) de *Plasmodium* que en ratones no infectados. Es posible que en este último caso los comportamientos de defensa contra los mosquitos de los hospederos estén reducidos por la parasitosis.⁷¹ Sin embargo, también es posible que la mayor atracción por hospederos infectados con las formas infectivas del parásito pueda estar mediada por señales olfatorias, aún no identificadas, inducidas en el hospedero vertebrado por el parásito.^{72,73} De cualquier modo, es obvio que esta situación le confiere al parásito una fuerte ventaja selectiva.⁷⁴

Un ecosistema de olores

La integración de señales de atracción físico-químicas y la diversidad de éstas en los ambientes domésticos es probablemente responsable de la gran variabilidad en la atracción de mosquitos en las casas de localidades endémicas. Esto conduce a una focalización en la transmisión, y resulta en la recurrencia de casos palúdicos en pocas casas, mientras que otras se encuentran libres de la enfermedad. Los resultados de algunos estudios indican que las casas habitadas por humanos atraen significativamente más *An gambiae* y *An funestus* que las casas desocupadas, con una correlación positiva entre el número de habitantes y el número de mosquitos capturados.^{75,76} Sin embargo, además de los atrayentes individuales ya mencionados, los olores presentes en las casas que pueden tener influencia en la orientación de los mosquitos hacia ellas no han sido estudiados. Recientemente, se han identificado diversos factores asociados a casas en donde ocurren más casos de paludismo en el sur de México, entre ellos se encuentran el número de individuos, la limpieza dentro y fuera de la casa, la higiene personal (frecuencia del baño y lavado de ropa), entre otros (J Méndez, Di-

rección General de Control de Vectores, Secretaría de Salud. Comunicación personal).

Perspectivas

Los factores químicos que influyen en la selección de los hospederos por los mosquitos vectores de enfermedades están siendo estudiados con la finalidad de crear nuevos métodos funcionales de muestreo y para el desarrollo de alternativas de control. El estudio de los atrayentes asociados a estas condiciones de vivienda podría aportar información para el diseño de estrategias que puedan ser dirigidas al control en casas de alto riesgo.

Aplicación en monitoreo y control de vectores

El creciente aumento en el número de especies y poblaciones de mosquitos resistentes a insecticidas⁷⁷⁻⁸⁰ incrementa permanentemente los costos y las dificultades para mantener un control adecuado y sostenido. La identificación de atrayentes químicos de mosquitos de importancia médica abre nuevas posibilidades para dirigir y focalizar la aplicación de insecticidas, por medio del manipuleo del comportamiento de búsqueda de hospedero, usando trampas con estos atrayentes. Por otra parte, el conocimiento de las señales químicas que intervienen en la selección del hospedero y sus orígenes podría usarse para dirigir las medidas de control hacia sitios específicos. Esta información también puede ser útil para la aplicación de intervenciones destinadas a eliminar las variables que ocasionan los olores atrayentes, como serían el cambio de hábitos alimenticios y promover la higiene del individuo y de sus viviendas.

La transmisión del paludismo en México presenta una focalización de casos en una porción baja de casas dentro de una localidad, además de una recurrencia de la enfermedad en unos pocos individuos. Esta situación confirma observaciones en otras áreas palúdicas e indica la pertinencia de investigar los factores propios de las casas y de los individuos que atraen a los mosquitos.⁸¹ Los estudios para conocer los aspectos químico-ecológicos de los vectores del paludismo en nuestro país son escasos y aislados. Las investigaciones para determinar la preferencia y disponibilidad de hospederos, estimando los índices de forrajeo y preferencia alimenticia,^{2,82} deben ser reexaminados para investigar y evaluar si existen grados de antropofilia-zoofilia. La existencia de grados variables de preferencia alimenticia podría conducir a que una parte de la población de mosquitos, con inclinaciones antropofili-

cas, ingresara preferentemente a las casas en busca de alimento. Esto explicaría la focalización de la transmisión a unas cuantas casas de las localidades. Esta información serviría para complementar las estrategias de control actualmente empleadas.

Transgénesis para el control de vectores

Los avances en biología molecular que permite la transformación genética estable de mosquitos⁸³ y la reciente publicación del genoma completo de *An gambiae*⁸⁴ abren, a su vez nuevas posibilidades para el desarrollo de estrategias de control basadas en la ingeniería genética de los vectores.⁸⁵ En esfuerzos previos, estrategias de manipulación genética de los vectores estuvieron dirigidas a la producción y liberación de mosquitos (machos) estériles. Puesto que los mosquitos hembra copulan una sola vez y almacenan el esperma para ser usado en todos sus lotes de huevos, la cópula con machos estériles condena a la hembra a no tener descendencia. Sin embargo, esta estrategia fue poco efectiva debido a la necesidad de producir y liberar de manera permanente grandes números de mosquitos estériles.⁸⁶ Actualmente, las estrategias de manipulación genética están dirigidas no a evitar la reproducción de los mosquitos, sino a la introducción de genes nuevos o modificados en las poblaciones silvestres. Estos genes pueden codificar compuestos tóxicos para el parásito, con lo cual los mosquitos no se infectarían y no podrían transmitir la enfermedad.^{87,88}

La identificación de receptores químicos en las antenas de los mosquitos^{89,90} y las señales que hacen que éstos respondan a atrayentes de animales son la base para la identificación de los genes involucrados. Cuando éstos sean identificados, será posible manipularlos para cambiar su preferencia alimenticia y desviar la picadura de mosquitos actualmente antropofílicos hacia otros animales. Aunque estos estudios tienen interesantes avances es importante resaltar que su incorporación en estrategias de control será en un largo plazo.

Obedeciendo a la magnitud del problema del paludismo en Africa, el complejo de *An gambiae* ocupa el centro de la atención de investigaciones sobre los factores que influyen en selección de sus hospederos. Aunque existen atrayentes comunes, también existe una gran variabilidad en las características de los vectores y en su respuesta a una gran diversidad de señales físicas químicas, lo cual obliga al estudio de los vectores locales para poder hacer uso de las nuevas tecnologías, con un diseño *ex profeso* para nuestras condiciones y mosquitos locales.

Referencias

1. Davis EE. Introduction II. Olfactory control of mosquito behaviour. En: Bock GR, Cardew G, Ed. Olfaction in mosquitoes-host interactions. Ciba Foundation Symposium 200. Chichester: John Wiley & Sons, 1996:48-54.
2. Loyola EG, González-Cerón L, Rodríguez-López MH, Arredondo-Jiménez JJ, Bennett S, Bown DN. *Anopheles albimanus* (Diptera: Culicidae) host selection patterns in three ecological areas of the coastal plains of Chiapas, southern Mexico. J Med Entomol 1993;30:18-23.
3. Rubio-Palis Y, Curtis CF, González C, Wirtz RA. Host choice of anopheline mosquitoes in a malaria endemic area of western Venezuela. Med Vet Entomol 1994;8:275-280.
4. Dixit V, Gupta AK, Kataria OM, Prasad GB. Host preference of *Culex quinquefasciatus* in Raipur city of Chattisgarh State. J Commun Dis 2001;33:17-22.
5. Ree HI, Hwang UW, Lee IY, Kim TE. Daily survival and human blood index of *Anopheles sinensis*, the vector species of malaria in Korea. J Am Mosq Control Assoc 2001;17:67-72.
6. Amerasinghe PH, Amerasinghe FP. Multiple host feeding in field populations of *Anopheles culicifacies* and *An subpictus* in Sri Lanka. Med Vet Entomol 1999;13:124-131.
7. Dye C. The analysis of parasite transmission by blood-sucking insects. Ann Rev Entomol 1992;37:1-19.
8. Panday RS. *Anopheles nuneztovari* and malaria transmission in Surinam. Mosq News 1977;37:728-738.
9. Charlwood JD, Alecrim WA. Capture-recapture studies with the South American malaria vector *Anopheles darlingi* Root. Ann Trop Med Parasitol 1989;83(6):569-576.
10. Kakitani I, Forattini OP. Paridade e desenvolvimento ovariano de *Anopheles albitarsis* sl em área de agro-ecossistema irrigado. Rev Saude Publ 2000;34:33-38.
11. Cork A. Olfactory basis of host location by mosquitoes and other haematophagous Diptera. En: Bock GR, Cardew G, Ed. Olfaction in mosquitoes-host interactions. Ciba Foundation Symposium 200. Chichester: John Wiley & Sons, 1996:71-88.
12. Allan SA, Day JF, Edman JD. Visual ecology of biting flies. Ann Rev Entomol 1987;32:297-316.
13. Bidlingmayer WL. How mosquitoes see traps: Role of visual responses. J Am Mosq Control Assoc 1994;10:272-279.
14. Takken W. The role of olfaction in host seeking at mosquitoes: A review. Insect Sci Appl 1991;12:287-295.
15. Klöwden MJ. Endogenous factors regulating mosquito host-seeking behaviour. En: Bock GR, Cardew G, Ed. Olfaction in mosquitoes-host interactions. Ciba Foundation Symposium 200. Chichester: John Wiley & Sons, 1996:212-225.
16. Davis EE, Sokolove PG. Temperature responses of antennal receptors of the mosquito *Aedes aegypti*. J Comp Physiol A 1975;96:223-236.
17. Takken W, Knols BG. Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. Annu Rev Entomol 1999;44:131-157.
18. Rudolfs W. Chemotropism in mosquitoes. Bull NJ Agr Exp Stn 1922;367:4-23.
19. Khan AA, Maibeach HI. Quantitation of the effect of several stimuli on landing and probing by *Aedes aegypti*. J Econ Entomol 1996;59:902-905.
20. Hocking B. The use of attractants and repellents in vector control. Bull World Health Organ 1963;29(Suppl):121-126.
21. Snow WF. The affect of a reduction in expired carbon dioxide on the attractiveness of human subjects to mosquitoes. Bull Entomol Res 1970;60:43-48.
22. Constantini C, Gibson G, Sagnon NF, Della Torre A, Brady J, Coluzzi M. Mosquitoes responses to carbon dioxide in West African Sudan savanna village. Med Vet Entomol 1996;10:220-227.
23. De Jong R, Knols BG. Olfactory responses of host-seeking *Anopheles gambiae* ss. Giles (Diptera: Culicidae). Acta Trop 1995;59:333-335.
24. Takken W, Dekker T, Wijnholds YG. Odor mediated flight of *Anopheles gambiae* Giles *sensu strictu* and *An. stephensi* Liston in response to CO₂, acetone, and 1-octen-3-ol. J Insect Behav 1997;10:395-407.
25. Vale GA. The response of tsetse flies (Diptera: Glossinidae) to ox odour. Bull Entomol Res 1974;64:541-588.
26. French FE, Kline DL. 1-octen-3-ol an effective attractant for *Tabanidae*. J Med Entomol 1989;26:459-461.
27. Anderson IH, Jaenson TG. Nectar feeding by mosquitoes in Sweden, with special reference to *Culex pipiens* and *Cx. torrentium*. Med Vet Entomol 1987;1:59-64.
28. Holloway MTP, Phelps RJ. The response of *Stomoxys* spp (Diptera: Muscidae) to traps and artificial host odours in the field. Bull Entomol Res 1991;81:51-55.
29. Blackwell A, Wadhams LJ, Mordue W. Electrophysiological and behavioural studies of the biting midge, *Culicoides impunctatus* Goetghebuer (Diptera: Ceratopogonidae): Interactions between some plant-derived repellent compounds and a host-odour attractant, 1-octen-3-ol. Physiol Entomol 1997; 22:102-108.
30. Takken W, Kline DL. Carbon dioxide and 1-octen-3-ol as mosquito attractant. J Am Mosq Control Assoc 1989;5:311-316.
31. Kline DL. Olfactory attractants for mosquito surveillance and control: 1-octen-3-ol. J Am Mosq Control Assoc 1994;10:280-287.
32. Schreck CE, Smih N, Carlson DA, Price GD, Haile D, Godwin DR. A material isolated from human hands that attracts female mosquitoes. J Chem Ecol 1981;8:429-438.
33. Geier M, Sass H, Boeckh J. A search for components in human body odour that attract females of *Aedes aegypti*. En: Bock GR, Cardew G, Ed. Olfaction in mosquitoes-host interactions. Ciba Foundation Symposium 200. Chichester: John Wiley & Sons, 1996:132-148.
34. Rodríguez-Cotta E. Evaluación del efecto atrayente de 2-butanona, acetona y L-ácido láctico sobre la alimentación de hembras de *Anopheles albimanus* Wiedemann (Diptera: Culicidae) en condiciones de laboratorio (Tesis). Tuxtla Gutiérrez, Chiapas: Universidad Autónoma de Chiapas. México, 2001.
35. Murphy MW, Dunton RF, Perich MJ, Rowley WA. Attraction of *Anopheles* (Diptera: Culicidae) to volatile chemicals in Western Kenya. J Med Entomol 2001;38:242-244.
36. Acre F Jr, Turner RB, Gouck HK, Beroza MY, Smith N. L-lactic-acid: A mosquito attractant isolated from humans. Science 1968;161:1346-1347.
37. Schreck CE, Kline DL, Carlson DA. Mosquito attraction to substances from the skin of different humans. J Am Mosq Control Assoc 1990;6:406-410.
38. Steib BM, Geier M, Boeckh J. The effect of lactic acid on odour-related host preference of yellow fever mosquitoes. Chem Senses 2001;26:523-528.
39. Robertshaw D. Apocrine sweat glands. In: Goldsmith LA, Ed. Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin. Oxford: Oxford University Press, 1991;763-775.
40. Sokolov VE. Mammal skin. Bekerley: University of California Press, 1982.
41. Allen TE, Blight J. A comparative study of the temporal patterns of cutaneous water vapour loss from some domesticated mammals, with epitrachial sweat glands. Comp Biochem Physiol 1969;31:347-363.
42. Jenkinson DMcE, Montgomery I, Elder HY. The ultrastructure of the sweat glands of the ox, sheep and goat during sweating and recovery. J Anat 1979;129:117-140.

43. Dekker T, Steib B, Carde RT, Geier M. L-lactic acid: A human-signifying host cue for the anthropophilic mosquito *Anopheles gambiae*. *Med Vet Entomol* 2002;16:91-98.
44. Bosch OJ, Geier M, Boeckh J. Contribution of fatty acids to olfactory host finding of female *Aedes aegypti*. *Chem Senses* 2000;25:323-330.
45. Dekker T, Takken W, Braks MA. Innate preference for host-odor blends modulates degree of anthropophagy of *Anopheles gambiae sensu lato* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 2001;38:868-871.
46. De Jong R, Knols BGJ. Selection of biting sites on man by two malaria mosquito species. *Experientia* 1995;51:80-84.
47. Dekker T, Takken W, Knols BGJ, Bouman E, Van der Laak S *et al*. Selection of biting sites on a man host by *Anopheles gambiae sensu stricto*, *An. arabiensis* and *An. quadriannulatus*. *Entomol Exp Appl* 1998;87:295-300.
48. Knols BGJ, De Jong R. Limburger cheese as an attractant for the malaria mosquito *Anopheles gambiae* ss. *Parasitol Today* 1996;12:159-161.
49. Cork A, Park KC. Identification of electrophysiologically-active compounds for the malaria mosquito, *Anopheles gambiae* in human sweat extracts. *Med Vet Entomol* 1996;10:269-276.
50. Knols BGJ, Van Loon JJA, Cork A, Robinson RD, Adan W *et al*. Behavioral and electrophysiological responses of the female malaria mosquito *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) to Limburger cheese volatiles. *Bull Entomol Res* 1997;87:151-159.
51. De Jong R, Knols BGJ. Selection of biting sites by mosquitoes. En: Bock GR, Cardew G, Ed. *Olfaction in mosquitoes-host interactions*. Ciba Foundation Symposium 200. Chichester: John Wiley & Sons, 1996:89-103.
52. Knols BGJ. On human odour, malaria mosquitoes, and Limburger cheese. *Lancet* 1996;348:1322.
53. Carlson DA, Smith N, Gouck HK, Godwin DR. Yellow fever mosquitoes: Compounds related to lactic acid that attract females. *J Econ Entomol* 1973;66:329-331.
54. Nicolaides N. Skin Lipids: Their biochemical uniqueness. *Science* 1974;186:19-26.
55. Puhvel SM, Reissner RM, Sakamoto M. Analysis of lipid composition of isolated human sebaceous gland homogenates after incubation with cutaneous bacteria: Thin layer chromatographic. *J Invest Dermatol* 1975;64:406-411.
56. Knols BGJ. Odours-mediated host-seeking behavior of the Afro-tropical malaria vector *Anopheles gambiae* Giles (Ph.D. thesis). Wageningen The Netherlands: Wageningen Agricultural University. 1996:213.
57. Knols BGJ, Takken W, Charlwood D, De Jong R. Species-specific attraction of *Anopheles* mosquitoes (Diptera: Culicidae) to different humans in south east-Tanzania. *Proc Exp Appl Entomol* 1995;6:201-206.
58. Braks MAH, Takken W. Incubated human sweat but not fresh sweat attracts the malaria mosquito *Anopheles gambiae sensu stricto*. *J Chem Ecol* 1999;25:663-672.
59. Meijerink J, Braks MAH, Brack AA, Adam W, Dekker T, Posthumus MA *et al*. Identification of olfactory stimulants for *Anopheles gambiae* from human sweat samples. *J Chem Ecol* 2000;26:1367-1382.
60. Braks MAH, Cork A, Takken W. Olfactometer studies on the attraction of *Anopheles gambiae sensu stricto* (Diptera: Culicidae) to human sweat. *Proc Exp Appl Entomol* 1997;8:99-104.
61. Thurmon FM, Ottenstein B. Studies on the chemistry of human perspiration with especial reference to its lactic acid content. *J Invest Dermatol* 1952;18:333-339.
62. Bergeim O, Cornbleet T. The antibacterial action of the lactic acid and volatile fatty acids of sweat. *Am J Med Sci* 1943;206:785-792.
63. Smith CN, Smith N, Gouck HK, Weidhaas DE, Gilbert IH, Mayer M *et al*. L-lactic acid as a factor in the attraction of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to human hosts. *Ann Entomol Soc Am* 1970;63:760-770.
64. Bernier UR, Kline DL, Schreck CE, Yost RA, Barnard DR. Chemical analysis of human skin emanations: Comparison of volatiles from humans that differ in attraction of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Am Mosq Control Assoc* 2002;18:186-195.
65. Healy TP, Copland MJ. Human sweat and 2-oxopentanoic acid elicit a landing response from *Anopheles gambiae*. *Med Vet Entomol* 2000;14:195-200.
66. Healy TP, Copland MJ, Cork A, Przyborowska A, Halket JM. Landing responses of *Anopheles gambiae* elicited by oxocarboxylic acids. *Med Vet Entomol* 2002;16:126-132.
67. Constantini C, Birkett MA, Gibson G, Ziesmann J, Sagnon NF, Mohammed HA *et al*. Electroantennogram and behavioural responses of the malaria vector *Anopheles gambiae* to human-specific sweat components. *Med Vet Entomol* 2001;15:259-266.
68. Takken W, Knols BGJ. Odor-mediated behaviour of afro-tropical malaria mosquitoes. *Ann Rev Entomol* 1999;44:131-157.
69. Koella JC, Sorensen FL, Anderson RA. The malaria parasite, *Plasmodium falciparum* increases the frequency of multiple feeding of its mosquitoes vector *Anopheles gambiae*. *Proc Roy Soc London Ser B* 1998;265:763-768.
70. Wekesa JW, Copel RS, Mwangi RW. Effect of *Plasmodium falciparum* on blood feeding behavior of naturally infected *Anopheles* mosquitoes in western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:484-488.
71. Edman JD, Kale HW. Host behaviour: Its influence on the feeding success of mosquitoes. *Ann Entomol Soc Am* 1971;64:513-516.
72. Day JF, Edman JD. Malaria renders mice susceptible to mosquito feeding when gametocytes are most infective. *J Parasitol* 1983;69:163-170.
73. Day JF, Edman JD. The importance of disease induced changes in mammalian body temperature to mosquito blood feeding. *Com Biochem Physiol* 1984;77A:447-452.
74. Hurd H. Physiological and behavioural interactions between parasites and invertebrate hosts. *Adv Parasitol* 1990;29:271-317.
75. Guilles MT, Wilkes TJ. A comparison of the range of attraction of animal baits and carbon dioxide for some West African mosquitoes. *Bull Entomol Res* 1968;59:441-456.
76. Guilles MT, Wilkes TJ. The range of attraction of single baits for some West African mosquitoes. *Bull Entomol Res* 1970;60:225-235.
77. Georghiou GP, Ariaratnam V, Breeland SG. Development of resistance to carbamates and organophosphorus compounds in *Anopheles albimanus* in nature. *Bull WHO* 1972;46:551-554.
78. Penilla RP, Rodríguez AD, Hemingway J, Torres JL, Arredondo-Jiménez JI, Rodríguez MH. Resistance management strategies in malaria vector mosquito control. Baseline data for a large-scale field trial against *Anopheles albimanus* in Mexico. *Med Vet Entomol* 1998;12:217-233.
79. Ranson H, Claudianos C, Orтели F, Abgrall C, Hemingway J, Sharakhova MV *et al*. Evolution of supergene families associated with insecticide resistance. *Science* 2002;298:179-181.
80. Hemingway J, Field L, Vontas J. An overview of insecticide resistance. *Science* 2002;298:96-97.
81. Yadav RS, Ghosh SK. Radical curative efficacy of five-day regimen of primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *J Parasitol* 2002;88:1042-1044.
82. Fernández-Salas I, Roberts DR, Rodríguez MH, Rodríguez MC, Marina-Fernández CF. Host selection patterns of *Anopheles pseudopunctipennis* under insecticide spraying situations in southern Mexico. *J Am Mosq Control Assoc* 1993;9:375-384.
83. Ito J, Ghosh A, Moreira LA, Wimmer EA, Jacobs-Lorena M. Transgenic anopheline mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite. *Nature* 2002;417:452-455.
84. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, Sutton GG, Charlab R, Nusskern DR, Wincker P *et al*. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science* 2002;298:129-149.

85. Carlson JO. Genetic manipulation of mosquitoes: An approach to controlling disease. *Trends Biotechnol* 1996;14:447-448.
86. Curtis CF, Townson H. Malaria: Existing methods of vector control and molecular entomology. *Br Med Bull* 1998;54:311-325.
87. James AA, Beerntsen BT, Capurro ML, Coates CJ, Coleman J, Jasinskiene N *et al*. Controlling malaria transmission with genetically-engineered, *Plasmodium*-resistant mosquitoes: Milestones in a model system. *Parassitologia* 1999;41:461-471
88. Moreira LA, Ito J, Ghosh A, Devenport M, Zieler H, Abraham EG *et al*. Bee venom phospholipase inhibits malaria parasite development in transgenic mosquitoes. *J Biol Chem* 2002;277:40839-40843.
89. Hill CA, Fox AN, Pitts RJ, Kent LB, Tan PL, Chrystal MA *et al*. G protein-coupled receptors in *Anopheles gambiae*. *Science* 2002;298:176-178.
90. Fox AN, Pitts RJ, Zwiebel LJ. A cluster of candidate odorant receptors from the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Chem Senses* 2002;27(5):453-459.