

Efecto de lauril sulfato de sodio sobre larvas de *Aedes aegypti* en condiciones de laboratorio

Effect of sodium lauryl sulphate on larvae of *Aedes aegypti* under laboratory conditions

Luis Arturo Mariños Peláez*

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú.

* Autor correspondiente: Arturo_mari_os@hotmail.com (L. Mariños)

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se determinó el efecto del lauril sulfato de sodio (SDS) sobre larvas de *Aedes aegypti* en condiciones de laboratorio; así como las diferentes concentraciones de SDS que ocasionan la muerte de larvas de *A. aegypti* y los mecanismos de acción que ocasiona el SDS. Se utilizó SDS a concentraciones de 150 ppm, 300 ppm y 450 ppm y larvas III de *A. aegypti*; las mismas que se obtuvieron a partir de adultos provenientes de una población silvestre; criadas bajo un sistema de iluminación constante; a una temperatura de $26\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un pH de 7,0. El ensayo a nivel de planta piloto se realizó en vasos descartables, conteniendo 100 mL de agua potable con 20 larvas para cada una de las concentraciones consideradas; obteniendo el mayor efecto biocida a una concentración de 300 ppm de SDS. Posteriormente se las expuso en biorreactores tipo *airlift* modificado utilizando las mismas concentraciones que en la planta piloto; obteniéndose el mayor efecto biocida a 450 ppm de SDS. Las evaluaciones de mortalidad larvaria se realizó hasta las 24 horas después de la exposición, ocurriendo el mayor efecto larvicida con la concentración de 450 ppm.

Palabras clave: *Aedes aegypti*; lauril sulfato de sodio (SDS); biorreactores.

ABSTRACT

In this research work the effect of sodium lauryl sulfate (SDS) on larvae of *Aedes aegypti* in laboratory conditions was determined; as well as the different concentrations of SDS that cause the death of larvae of *A. aegypti* and the mechanisms of action that causes SDS. SDS was used at concentrations of 150 ppm, 300 ppm and 450 ppm and larvae III of *A. aegypti*; the same ones that were obtained from adults from a wild population; raised under a constant lighting system; at a temperature of $26\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a pH of 7.0. The pilot plant level test was carried out in disposable cups, containing 100 mL of drinking water with 20 larvae for each of the concentrations considered; obtaining the greatest biocidal effect at a concentration of 300 ppm SDS. They were subsequently exposed in modified airlift bioreactors using the same concentrations as in the pilot plant; obtaining the greatest biocidal effect at 450 ppm SDS. Larval mortality evaluations were performed up to 24 hours after exposure, with the greatest larvicidal effect occurring at a concentration of 450 ppm.

Keywords: *Aedes aegypti*; sodium lauryl sulfate (SDS); bioreactor.

1. INTRODUCCIÓN

Los países de la cuenca amazónica, entre ellos el Perú, se ven afectados por enfermedades infecciosas y tropicales como la malaria, fiebre amarilla, cólera, zika, chikungunya, dengue, entre otras (Cauchemez et al., 2016); las mismas que son causadas por virus cuya cercanía filogenética es muy estrecha (Gubler, 2004; Da Silva-Júnior, 2017).

Cada año se produce en el mundo entre 50 y 100 millones de casos de dengue, conocida también como “fiebre rompe huesos” (Alvarado et al., 2016, Bhatt et al., 2013). El virus del dengue se caracteriza por tener ARN monocatenario-circular y los síntomas de la enfermedad se presentan al cabo de un periodo de incubación de 4 a 10 días después de la picadura de un mosquito hembra de *Aedes aegypti* infectada y por lo común dura entre dos y siete días; esta enfermedad se ha propagado rápidamente en la mayoría de regiones del mundo (Montes et al., 2014).

El dengue es una de las enfermedades re-emergentes más importantes de nuestro país, que afecta a 18 departamentos a nivel nacional, haciendo un total de 59 provincias y 256 distritos infestados con *A. aegypti* y una población en riesgo de enfermar de 11'197,000 habitantes aproximadamente (MINSA, 2011); en la región La Libertad durante el 2016, se han reportado 326 casos de dengue confirmados y 429 casos probables, habiéndose registrado dos víctimas fatales. De los cuales, sólo en la provincia de Trujillo se detectaron 250 casos de esta enfermedad, principalmente en los distritos de El Porvenir, Laredo y Florencia de Mora (DGE, 2015).

Las personas infectadas con el virus presentan los siguientes síntomas como fiebres elevadas, cefalea intensa, mialgias, artralgias, dolor retroorbital, alteraciones del aparato gastrointestinal, en algunos casos aparece eritema generalizado, erupciones macupulosas en todo el cuerpo y hemorragia (Pliego et al., 2017).

A. aegypti vive en hábitats urbanos y se reproduce principalmente en recipientes artificiales, estableciendo sus criaderos en cualquier depósito de agua, alimentándose durante todo el día hasta las últimas horas de la tarde, cuyos hábitos son netamente antropófilos y domésticos (Braga, 2007).

Los huevos de *A. aegypti* tienen aproximadamente un milímetro de largo, son inicialmente blancos hasta tornarse negros. Las larvas emergen después de dos a tres días de incubación a temperatura y humedad ambiental, las cuales presentan cuatro estadios larvarios, entre las características morfológicas presentan espiráculos quitinizados laterales a nivel del tórax, peine de escamas en el octavo segmento y un sifón (Coria et al., 2008). Los cuatro estadios larvarios se alimentan de zooplancton y fitoplancton que se desarrollan en los recipientes que habitan. El periodo larval ocurre entre cinco a siete días con temperaturas entre 25 a 29 °C, están dotadas de movimientos característicos verticales, disponiéndose en forma sigmoidal. Son incapaces de resistir temperaturas inferiores a 10°C o superiores a 46°C (Hamel, 2015).

El estadio pupal transcurre entre uno y tres días, no requiere alimentación y se desarrolla a temperaturas que oscilan entre 28° y 32°C, hasta la emergencia del adulto. Las variaciones extremas de temperatura pueden dilatar este período. El ciclo completo de *A. aegypti*, de huevo a adulto, se completa en óptimas condiciones de temperatura y alimentación, en 10 días aproximadamente (Da Silva-Júnior, 2017).

Actualmente el único método para prevenir la transmisión viral del dengue consiste en controlar la población de los mosquitos vectores; a través de programas de socio-culturales de educación a la población, de los cuales se puede mencionar el ordenamiento y la modificación del medio ambiente; eliminando correctamente los desechos sólidos y los posibles hábitats artificiales; cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico (Omena, 2017).

El uso de plaguicidas químicos comerciales han tenido buenos resultados para controlar las poblaciones de *A. aegypti* (Dong, 2007), sin embargo se presenta una desventaja en relación a su grado de toxicidad, residualidad, persistencia, y no ser biodegradable por lo tanto generan daño en el medio ambiente, alterando los ecosistemas (Bisset, 2007).

Dentro de los agentes químicos biodegradables y que podrían ser utilizado como controladores de insectos plaga tenemos al dodecil sulfato de sodio (SDS), también conocido como lauril sulfato de sodio (SLS); es un tensoactivo aniónico ampliamente utilizado para las pruebas de disolución in vitro debido a su comparabilidad con medios biorelevantes (Tang et al., 2001; Taupitz y Klein, 2010), cuyo componente principal es el lauril sulfato sódico (Bhupender, 2017); presenta dentro de sus propiedades su poder tensoactivo, detergente y adhesivo; además tiene la capacidad de desnaturalizar proteínas y dañar las membranas celulares, y su eficacia aumenta con la disminución del pH (Zhao et al., 2009).

Los tensoactivos se han utilizado en muchas industrias con diversas aplicaciones, como un emulsionante, agente humectante, dispersante, estabilizante y fabricante de espuma o detergente son bien reconocidas en todo el mundo (Tadros, 2005; Zhang, 1999). Debido a sus interacciones específicas con varias proteínas, también se les ha ganado una gran atención en la investigación biológica. En particular, en el campo de la biotecnología y la bioquímica, los surfactantes proporcionan una gran ayuda en la solubilización, cristalización, purificación, caracterización, extracción y determinación de la estructura de proteínas (Tanford, 1976; Bhupender, 2017).

El aumento de la permeabilidad de la piel bajo la influencia de SDS es responsable de la respuesta ecematososa debida a los metales (Nilzen y Wikstrom, 1955). Es bien aceptado que las membranas son posiblemente un sitio importante de acción para los surfactantes (Mathur, 1988).

Los surfactantes pueden cambiar las propiedades de la barrera cutánea causando irritación cutánea (Lee y Maibach, 2004). Si está presente por encima de la concentración crítica de micela (CMC), se puede producir una organización estructural alterada y reversible de lípidos del estrato córneo. Los surfactantes también pueden reducir la cantidad de productos químicos disponibles para su absorción a través de la formación de micelas en el disolvente del donante.

El uso de larvicida Temephos y cipermetrinas para adultos de *A. aegypti* han tenido buenos resultados (Castillo, 2016), sin embargo se ha informado casos de resistencia, asimismo son tóxicos para el medio ambiente y no son biodegradables. Para ello se plantea un diseño experimental en el cual se manejarán diferentes concentraciones de SDS y diferentes tiempos de exposición en larvas de *A. aegypti*. Todo ello conlleva a la búsqueda de medios de control más efectivos, sostenibles y sustentables, que promuevan el cuidado del medio ambiente.

Por lo antes expuesto, el presente trabajo pretende determinar el efecto del lauril sulfato de sodio sobre larvas de *A. aegypti* en condiciones de laboratorio; asimismo reconocer el efecto de las diferentes concentraciones de SDS sobre larvas de *A. aegypti* y explicar los mecanismos de acción del SDS sobre las mismas. Esperando que a mayor concentración de SDS ocurra mayor mortalidad de larvas *A. aegypti*.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Material de Estudio

2.1.1 Material biológico

Larvas III de *Aedes aegypti* obtenidas a partir de adultos colectados en el distrito de Laredo. (Anexo 1)

2.1.2 Sustancia química

Formulación comercial de Temephos 1%. (Anexo 2)

Lauril sulfato de sodio (5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg). (Anexo 3)

2.2 Métodos y Técnicas

2.2.1. Obtención de larvas III de *Aedes aegypti* en condiciones de laboratorio

Los huevos de *A. aegypti* se colocaron en fuentes de plástico de 20 por 30 cm con agua de clorada hasta su eclosión (Anexo 4). Las larvas emergieron en un lapso de dos a tres días y se alimentaron con “conejina”, previamente triturada y esterilizada a 80 °C por 30 minutos. El agua se recicló diariamente para evitar el desarrollo de patógenos hasta alcanzar el estadio de larvas III, cinco días después de la eclosión (Montero, 1985, Zavaleta, 2010).

Todo el proceso se desarrolló utilizando un sistema de iluminación constante, con focos de 100 watts, para mantener una temperatura de 26 °C ± 1 °C, utilizando un termohigrómetro y a un pH de 7,0 (Robles, 1995). (Anexo 5)

2.2.2 Tamaño y representatividad de la muestra

Se utilizó aproximadamente 2 500 huevos de *A. aegypti*, de los cuales emergieron aproximadamente 1 800 larvas y para el desarrollo de la investigación se tomaron al azar 900 de ellas.

2.2.3 Determinación de la dosis letal media (DL50) y la dosis letal máxima (DL100) de lauril sulfato de sodio (SDS)

Se pesaron 6, 12, 25, 50, 100 y 200 mg de SDS y se diluyeron en 100 mL de agua potable, contenidos en vasos plásticos transparentes de 250 mL de capacidad más un control; posteriormente se colocaron 20 larvas III de *A. aegypti* para cada concentración. La dosis letal media se determinó por el recuento de larvas muertas, el ensayo se realizó por triplicado. (Anexo 6)

Los datos se tomaron hasta las 24 horas después de la exposición.

2.2.4 Diseño Experimental

2.2.4.1 A escala piloto

Se eligieron tres concentraciones de lauril sulfato de sodio y una formulación comercial: Temephos 1% (testigo – 100 ppm); 150, 300 y 450 ppm respectivamente; se utilizó 12 vasos descartables conteniendo 20 larvas y 100 mL de agua potable en cada repetición, el ensayo se realizó por triplicado (Anexo 7). Los datos se tomaron a las 04, 08, 12 y 24 horas después de la exposición, siguiendo un diseño experimental en bloques completos al azar, donde los tratamientos son cada una de las concentraciones de lauril sulfato de sodio (SDS) más el testigo y los bloques son los tiempos de exposición. (Sokal, 1980).

2.2.4.2 Verificación operacional de los biorreactores

Los biorreactores a emplear fueron calibrados y verificados por un laboratorio de análisis y ensayos técnicos acreditado ante el Instituto Nacional de la Calidad (INACAL); para lo cual se adjuntan los certificados correspondientes. (Anexo 8)

2.2.4.3 A escala de biorreactores

Inicialmente se diseñaron y construyeron cuatro biorreactores tipo *airlift* modificado de dos litros de capacidad, con un volumen de trabajo de 1,4 L y flujos de aire de 0,1 vvm. Para ello se emplearon frascos de vidrio, con tapas herméticas acondicionadas con orificios de salida de O₂; la entrada de aire se realizó por la parte inferior de las paredes del frasco. Los biorreactores fueron esterilizados con luz UV por media hora (Mendoza y Robles, 2000). (Anexo 9)

Luego se tomaron los mismos tiempos y condiciones que para el ensayo piloto.

2.2.3 Análisis Estadístico

Con los datos obtenidos en la experiencia, se realizaron los cálculos para estimar la línea de regresión, y determinar la dosis letal media y dosis letal máxima, así como el Análisis de varianza y la prueba de comparación de medias de Duncan, para establecer la existencia de diferencias significativas entre los tratamientos, con una PE-I ≤ 0,05 (Sokal, 1980), utilizando el software estadístico Statgraphics Centurion XVII.2 ®.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Resultados

En la figura 1, se muestra el efecto biocida de lauril sulfato de sodio (SDS) sobre larvas III de *A. aegypti* a través de la línea de regresión, donde la dosis letal media (DL₅₀) es menor a las 200 ppm y la dosis letal máxima (DL₁₀₀) ocurre a las 1600 ppm de la concentración de lauril sulfato de sodio (SDS), se tomaron los datos hasta las 24 horas después de la exposición.

El número promedio de larvas III muertas de *A. aegypti* producidas por las diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (SDS) en el ensayo preliminar (previo a los biorreactores), obtuvieron los valores máximos a las 24 horas de exposición en cada uno de los tratamientos (150 ppm, 300 ppm y 450 ppm), incluido el testigo (100 ppm); como se observa en la Tabla 1.

La prueba de comparación de medias de Duncan en el ensayo preliminar, confirma la existencia de diferencias significativas entre el testigo y las concentraciones a 150 ppm, 300 ppm y 450 ppm de lauril sulfato de sodio (SDS), en relación al número promedio de larvas III muertas de *A. aegypti*, excepto los tratamientos 3 (300 ppm) y 4 (450 ppm), como se indica en la Tabla 2.

A nivel de biorreactores, el número promedio de larvas III muertas de *A. aegypti* producidas por las diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (SDS), obtuvieron los valores máximos a las 24 horas de exposición en cada uno de los tratamientos (150 ppm, 300 ppm y 450 ppm); inclusive en el testigo (100 ppm), como se aprecia en la Tabla 3.

La prueba de comparación de medias de Duncan en el ensayo realizado a escala de biorreactores, confirma la existencia de diferencias significativas entre el testigo y las concentraciones de 150 ppm, 300 ppm y 450 ppm de lauril sulfato de sodio (SDS), en relación al número promedio de larvas III muertas de *A. aegypti*, a excepción de los tratamientos 3 (300 ppm) y 4 (450 ppm), como se muestra en la Tabla 4.

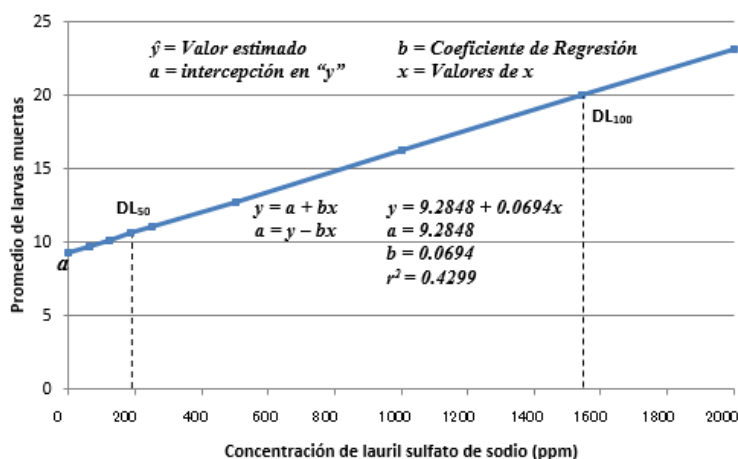


Figura 1. Línea de regresión para determinar la Dosis Letal Media (DL₅₀) y Dosis Letal Máxima (DL₁₀₀) de las diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (ppm) sobre larvas de *Aedes aegypti* a las 24 horas de exposición en condiciones de laboratorio.

Tabla 1. Número promedio de larvas muertas de *Aedes aegypti* expuestas a diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (ppm) a distintos tiempos de exposición (horas) a nivel de ensayo piloto.

TIEMPO DE EXPOSICION (h) (BLOQUES)	CONCENTRACIONES DE LAURIL SULFATO DE SODIO (TRATAMIENTOS)			
	T1 (100 ppm)	T2 (150 ppm)	T3 (300 ppm)	T4 (450 ppm)
4h	17,3	3,3	10,0	13,0
8 h	19,7	5,0	15,0	16,0
12 h	20,0	5,0	17,5	17,0
24 h	20,0	8,0	20,0	18,5
PROMEDIO	19,3	5,3	15,6	16,1

T1: Testigo

T2: Tratamiento 2

T3: Tratamiento 3

T4: Tratamiento 4

Tabla 2. Comparación de medias (prueba de Duncan) del número de larvas muertas entre las diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (ppm) a distintos tiempos de exposición (h) del ensayo piloto.

TRATAMIENTOS	CASOS	MEDIA LS	SIGMA LS	GRUPOS HOMOGÉNEOS
T ₂ (150 ppm)	4	5,325	0,716679	X
T ₃ (300 ppm)	4	15,625	0,716679	X
T ₄ (450 ppm)	4	16,125	0,716679	X
T ₁ (100 ppm)	4	19,25	0,716679	X

Tabla 3. Número promedio de larvas muertas de *Aedes aegypti* expuestas a diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (ppm) a distintos tiempos de exposición (h) (a escala de biorreactores).

TIEMPO DE EXPOSICION (h) (BLOQUES)	CONCENTRACIONES DE LAURIL SULFATO DE SODIO (TRATAMIENTOS)			
	T1 (100 ppm)	T2 (150 ppm)	T3 (300 ppm)	T4 (450 ppm)
4h	7,0	3,0	9,0	14,3
8 h	8,5	5,0	12,3	15,7
12 h	13,0	6,3	14,3	16,3
24 h	19,5	13,3	17,7	19,0
PROMEDIO	12,0	6,3	13,3	16,3

T1: Testigo

T2: Tratamiento 2

T3: Tratamiento 3

T4: Tratamiento 4

Tabla 4. Comparación de medias (prueba de Duncan) del número de larvas muertas entre las diferentes concentraciones de lauril sulfato de sodio (ppm) a distintos tiempos de exposición (h) a escala de biorreactores.

TRATAMIENTOS	CASOS	MEDIA LS	SIGMA LS	GRUPOS HOMOGÉNEOS
T ₂ (150 ppm)	4	6,2475	0,914609	X
T ₁ (100 ppm)	4	12	0,914609	X
T ₃ (300 ppm)	4	13,3325	0,914609	X
T ₄ (450 ppm)	4	16,3325	0,914609	X

Se determinó el efecto del lauril sulfato de sodio sobre larvas de *Aedes aegypti* a nivel de laboratorio, comparándose con un producto organofosforado comercial como el Temephos (Vargas et al., 2006). Larvicida utilizado por el Ministerio de Salud en la provincia de Trujillo y Lima (Chávez, 2005).

El mecanismo de acción del SDS sobre la larva consiste en la interferencia de la transmisión de los impulsos nervioso por inhibición de la colinesterasa. Entre sus propiedades fisicoquímicas cabe destacar que es muy poco soluble en agua, se hidroliza con ácidos fuertes y bases. Según estudios en medios acuáticos presentan degradación en un periodo de 15 a 17 días. Se descompone al ser calentada a temperaturas entre los 120 y 125 °C o al ser quemada, produciendo vapores tóxicos como óxido de fósforo y azufre. (Castillo, 2016).

El uso constante del Temephos sugiere la aparición de poblaciones resistentes, tal como se reporta en Cuba, Venezuela y Brasil, que presentan factores de resistencia elevados (Vargas, 2006). Existen 4 clases de mecanismos de resistencia. Resistencia por comportamiento, por penetración disminuida, resistencia metabólica y resistencia por modificación en el sitio químico de acción (Miller, 1988).

Siendo *A. aegypti* el principal vector de muchas enfermedades, entre ellas el dengue, no existe una vacuna específica contra esta enfermedad. Sin embargo, se han registrado grandes progresos en ese sentido; habiéndose elaborado tres vacunas tetravalentes que se encuentran en fase II y fase III de los ensayos clínicos (Liu, 2015). La OMS brinda asistencia técnica y orientación a los países y asociados privados para apoyar las investigaciones y evaluaciones en torno a una vacuna.

Debido al problema de resistencia y su biodegradabilidad relativamente lenta en el ecosistema, se investiga nuevas opciones para combatir el aumento de la población de *Aedes aegypti*, se hizo necesario utilizar el lauril sulfato de sodio. Dicho agente químico presenta una biodegradabilidad rápida y no reporta casos de resistencia (Bailón, 2003).

En todo trabajo de investigación que implica comprobar la actividad de una sustancia determinada sobre algún sistema biológico, se hace necesario conocer la dosis letal media y la dosis letal máxima; porque a partir de ellas podemos elegir las concentraciones adecuadas para la consecución de un objetivo establecido (Soto, 2003). En tal sentido, se utilizó la línea de regresión para determinar la dosis letal media de las larvas III de *A. aegypti*, la que se encuentra a 200 ppm, la dosis letal máxima ocurre a partir de las 1600 ppm de la formulación de SDS (Figura 1).

Los resultados de la investigación nos indican que existen diferencias significativas entre el número promedio de larvas muertas de *A. aegypti* por Temephos (100 ppm) con respecto al lauril sulfato de sodio. A nivel de ensayo piloto (Tabla 1) y a nivel de biorreactores (Tabla 3) se observa que a mayor concentración de lauril sulfato de sodio se obtiene mayor número promedio de larvas muertas a las 24 horas de exposición, incluso superando los valores obtenidos por el larvicida organofosforado Temephos. Estos resultados pueden estar sustentados en los estudios realizados por Nilzen y Wikstrom (1955); quienes trabajaron con éste surfactante y demostraron que SDS produjo aumento de la permeabilidad de la piel en conejillos de y se conoce además que las membranas son posiblemente un sitio importante de acción para los surfactantes (Lazarus, 1975).

El mayor efecto larvicida se logró a una concentración de 300 ppm de SDS, a nivel de planta piloto.

La concentración de 450 ppm a nivel de biorreactores obtuvo un valor de 16,3 de promedio de número de larvas muertas que es mayor que el valor obtenido por Temephos 100 ppm (12), demostrado a través del análisis de comparación de medias de Duncan (Tabla 4). Esto nos permite afirmar que es posible utilizar este compuesto para combatir las larvas de *Aedes aegypti* en lugares que han reportado una elevada resistencia a las formulaciones comerciales conocidas como organofosforados, piretroides y otros.

Se hace necesario ampliar las investigaciones relacionadas a los resultados del presente trabajo de investigación, con la finalidad de aprovechar mejor el presente agente tensoactivo y lograr obtener formulaciones lar-

vicidas que tengan un mayor rango de acción contra distintos organismos plaga, los que a su vez, constituyen una amenaza para la salud y calidad de vida del hombre.

4. CONCLUSIONES

El lauril sulfato de sodio (SDS) tuvo efecto biocida sobre las larvas III de *Aedes aegypti* bajo condiciones de laboratorio.

El mayor efecto biocida a escala de biorreactores se logró utilizando 450 ppm de SDS.

El SDS ocasiona la mortalidad de las larvas de *Aedes aegypti* por contacto e ingestión.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarado, V.; Ramírez, E.; Paredes, S.; Legorreta, J.; Saldaña, V.; Salas, L.; del Castillo, J.; Anderson, N. 2016. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 73, 237-242.
- Bailón, R. 2003. Ingeniería del Conocimiento y Vigilancia Tecnológica Aplicada a la Investigación en el Campo de los Tensioactivos. Desarrollo de un Modelo Científico Unificado. Tesis Doctoral. Departamento de Ingeniería Química. Universidad de Granada.
- Bhatt, S.; Gething, P.; Brady, O.; Messina, J.; Farlow A.; Moyes, C. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 7, 496-504.
- Bisset, J.; Magdalena, R.; Fernández, D.; Palomino, M. 2007. Resistencia a insecticidas y mecanismos de resistencia en *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) de 2 provincias del Perú. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 59, 202-208.
- Braga, I.; Valle, D. 2007. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 16, 279-293.
- Bhupender, S.; Chi-Ren S.; Ming-Jer, L. 2017. Effect of biological buffers on the colloidal behavior of sodium dodecyl sulfate (SDS). *Department of Chemical Engineering, National Taiwan University of Science and Technology. Colloids and Surfaces A*. 529, 64-72.
- Castillo, J.; Ramos, J. 2016. Evaluación de la eficacia de Temefos (Abate®) en condiciones de laboratorio y su utilidad en el control de larvas de *Aedes aegypti*, vector del Dengue y Chikungunya en el barrio “Bóer”, Managua en el período Febrero-Marzo, 2016. Other thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
- Cauchemez S.; Besnard, M.; Bompard, P.; Dub, T.; Guillemette-Artur, P.; Eyrolle-Guignot, D.; Salje, H.; Van Kerkhove, M.; Abadie, V.; Garel, C.; Fontanet, A.; Mallet, H. 2016. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet*. 387, 2125-2132.
- Chávez, J.; Córdova, O.; Vargas, F. 2005. Niveles de susceptibilidad a Temefos en el vector transmisor del dengue en Trujillo, Perú. *An Fac Med Lima*. 66, 53-56.
- Coria, C.; Almiron, W.; Valladares, G.; Carpinella, C.; Ludueña, F.; Defago, M.; Palacios, S. 2008. Larvicide and oviposition deterrent effects of fruit and leaf extracts from *Melia azedarach* L. on *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Bioresource Technology*. 99, 3066– 3070.
- Da Silva-Júnior, E.; Leoncini, G.; Rodrigues, E. 2017. The medicinal chemistry of Chikungunya virus. *Journal of Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 25, 4219–4244.
- Dirección General de Epidemiología (DGE). 2015. Casos de dengue por departamentos Perú. Lima, Perú: Red Nacional de Epidemiología (RENACE).
- Dong, K. 2007. Insect sodium channels and insecticide resistance. *Invertebrate Neuroscience*. 7, 17-30.
- Gubler, D. 2004. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comparative Immunology Microbiology & Infectious Diseases*. 27, 319-330.
- Hamel, R.; Dejarnac, O.; Wichit, S.; Ekchariyawat, P.; Neyret, A.; Luplertlop, N. 2015. Biology of zika virus infection in human skin cells. *Journal of Virology*. 89, 8880-8896.
- Lazarus, G.S.; Hatcher, V.B.; Levine, N. 1975. Lysosomes and the skin. *J. Invest. Dermatol*. 65, 259-271.
- Lee, C.H.; Maibach, H.I. 2004. In: Zhai, H., Maibach, H.I. (Eds.), *Sodium Lauryl Sulphate in Dermatotoxicology*, sixth ed. CRC. Press, Boca Raton, pp. 479–506.

- Liu, N. 2015. Insecticide resistance in mosquitoes: impact, mechanisms, and research directions. *Annual Review of Entomology*. 60, 537–559.
- Mathur, A.K.; Chitra, A.; Gupta, B. 1988. Effect of sodium lauryl sulphate and nickel alone and in combination on the skin of guinea pigs. Industrial Toxicology Research Centre, Mahatma Gandhi Marg, Lucknow-001, India.
- Mendoza, L.; Robles, H. 2000. Utilización de la sanguaza para la producción de bioinsecticida de *Bacillus thuringiensis*. Programa de Gestión Ambiental. Trujillo. Perú. 1(1): 10-17.
- Miller, T. 1988. Mechanisms of resistance to pyrethroid insecticides. *Parasitology Today*. 4, 8-12.
- Ministerio de Salud de Perú (MINSA) - Dirección General de Epidemiología. Compendio de Definiciones de Casos de Enfermedades y Daños Sujetos a Vigilancia Epidemiológica. Perú 2011.
- Montero, G.; Espino, R.; García, I.; Díaz, M. 1985. Susceptibilidad comparativa de las especies de mosquitos *Aedes aegypti* y *Culex quinquefasciatus* al *Bacillus thuringiensis* variedad *israelensis* (H-14). *Rev. Cubana Hig. Epid.* 23, 253-259.
- Montes de Oca, M.; Martín, P.; Monsalvo, M.; Ruiz, E. 2014. Infecciones víricas endémicas: dengue, fiebre del Nilo, otras. *Journal Medicine*. 50, 2965-2972.
- Nilzen, A. & Wikstrom, K. 1955. The influence of sodium lauryl sulfate on the sensitization of guinea pigs to chrome and nickel. *Acta Derm.-Venereol.* 35, 292-299.
- Omena, M.; Navarro, D.; Paula, J.; Luna, J.; Ferreria, M.; Sant'Ana, A. 2007. Larvicidal activities against *A. aegypti* of some Brazilian medicinal plants. *Bioresource Technology*. 98, 2549-2556.
- Pliego, E.; Velásquez, J.; Fraguera, A. 2017. Seasonality on the life cycle of *Aedes aegypti* mosquito and its statistical relation with dengue outbreaks. *Applied Mathematical Modelling*. 50, 484-496.
- Robles, H. 1995. Optimización de la producción de bioinsecticida por *Bacillus thuringiensis*. Tesis para optar el Grado de Maestro en Ciencias con mención en Microbiología Industrial y Biotecnología. Universidad Nacional de Trujillo. Perú.
- Sokal, R. 1980. Introducción a la Bioestadística. Edit. Reverté S.A. Barcelona-España. 510-612.
- Soto, N. 2003. Influencia de las aguas residuales de procesos de productos biológicos en la síntesis del bioinsecticida producido por *Bacillus thuringiensis* y su dosis letal sobre larvas de *Culex sp.* "zancudo". Tesis para optar el Grado de Maestro en Biotecnología y Bioingeniería. Universidad Nacional de Trujillo. Perú.
- Tadros, T. 2005. *Applied Surfactants: Principles and Applications*. Wokingham, United Kingdom. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Tanford, C.; Reynolds, J.A. 1976. Characterization of membrane proteins in detergent solutions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes*. 457, 133–170.
- Tang, L.; Khan, S.U.; Muhammad, N.A., 2001. Evaluation and selection of bio-relevant dissolution media for a poorly water-soluble new chemical entity. *Pharm. Dev. Tech.* 6, 531–540.
- Taupitz, T.; Klein, S. 2010. Can biorelevant media be simplified by using SLS and tween 80 to replace bile compounds? *The Open Drug Delivery Journal*. 4, 30–37.
- Vargas, F.; Córdova, O.; Alvarado, A. 2006. Determinación de la resistencia a insecticidas en *Aedes aegypti*, *Anopheles albimanus* y *Lutzomyia peruensis* procedentes del Norte Peruano. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 23, 259-264.
- Zavaleta, G. 2010. Evaluación de la capacidad biocida de *Bacillus thuringiensis H-14*. var. *israelensis* cultivado en sanguaza sobre larvas de *Aedes aegypti* en el distrito de Laredo, La Libertad-Perú. 2008-2009. Tesis para optar el grado de Doctor en Ciencias Biológicas.
- Zhao, T.; Zhao, P.; Doyle, P. M. 2009. Inactivation of *Salmonella* and *Escherichia coli* O157:H7 on lettuce and poultry skin by combinations of levulinic acid and sodium dodecyl sulfate. *Journal of Food Protection*. 72, 928-936.
- Zhang, C.; Valsaraj, K.; Constant, W.; Roy, D. 1999. Aerobic biodegradation kinetics of four anionic and nonionic surfactants at sub- and supra-critical micelle concentrations (CMCs). *Water Research*. 33, 115–124.