

REVISIÓN DE TEMA

Aceites esenciales y sus componentes como una alternativa en el control de mosquitos vectores de enfermedades

Sergio Andrade-Ochoa¹, Luvia E. Sánchez-Torres¹, Guadalupe Virginia Nevárez-Moorillón²,
Alejandro D. Camacho¹, Benjamín Noguera-Torres¹

¹ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

² Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México

Más de la mitad de la población humana está expuesta a contraer infecciones transmitidas por mosquitos. El cambio climático y la aparición de cepas resistentes a los insecticidas tradicionalmente utilizados han motivado la búsqueda de nuevos agentes capaces de controlar las poblaciones de mosquitos. Los aceites esenciales han resultado ser eficaces agentes repelentes y larvicidas. El objetivo de este trabajo fue revisar las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años sobre la actividad larvicida de los aceites esenciales y sus componentes contra mosquitos de los géneros *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*, así como los últimos reportes sobre su posible mecanismo de acción.

Palabras clave: aceites volátiles; insectos vectores; vectores de enfermedades; larvicidas; terpenos.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3475>

Essential oils and their components as an alternative in the control of mosquito vectors of disease

More than half of the human population is exposed to mosquito-borne infections. Climate change and the emergence of strains resistant to traditionally used insecticides have motivated the search of new agents for mosquito population control. Essential oils have been effective repellents and larvicidal agents. The aim of this work was to review research studies conducted in recent years on the larvicidal activity of essential oils and their components against *Aedes*, *Anopheles* and *Culex* mosquitoes, as well as the latest reports about their possible mechanism of action.

Key words: Oils, volatile; insect vectors; disease vectors; larvicides; terpenes.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3475>

Más de la mitad de la población humana está expuesta a contraer infecciones transmitidas por mosquitos. La falta de tratamientos y vacunas eficaces para muchas de estas enfermedades hace que su control dependa principalmente de la utilización de agentes insecticidas (1). Los individuos que habitan en las áreas tropicales están más

expuestos a contraer enfermedades transmitidas por vectores y este riesgo ha aumentado en otras zonas debido a la globalización (2).

Culex, *Aedes* y *Anopheles* son vectores de diversas enfermedades, como la filariasis, el dengue, la malaria, y otras. *Culex quinquefasciatus* está presente en vastas regiones tropicales del mundo, es la principal plaga doméstica en muchas áreas urbanas y está implicada en la transmisión de muchos agentes patógenos, entre ellos, el causante de la filariasis linfática. Esta enfermedad está ampliamente distribuida en las zonas tropicales, con alrededor de 120 millones de personas infectadas en todo el mundo (3).

Correspondencia:

Sergio Andrade-Ochoa, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Colonia Santo Tomás 11340, Ciudad de México, México

Teléfono: (52) (614) 182 1518
s.andrade.rat@gmail.com

Recibido: 30/08/16; aceptado: 27/04/17

Contribución de los autores:

Alejandro D. Camacho: diseño del trabajo, revisión sistemática de la actividad biológica de los aceites esenciales y revisión del manuscrito

Benjamín Noguera-Torres: diseño del trabajo, revisión sistemática de la actividad de los componentes

Alejandro D. Camacho: revisión sistemática de la actividad biológica de los aceites esenciales y revisión del manuscrito

Guadalupe Virginia Nevárez-Moorillón: revisión sistemática de la actividad biológica de los aceites esenciales, revisión de los estudios de simulación computacional y modelado molecular de los sesquiterpenos y dianas biológicas, y revisión del manuscrito

Luvia E. Sánchez-Torres: revisión sistemática de la actividad de los componentes y escritura del manuscrito

Sergio Andrade-Ochoa participó en todas las etapas del estudio.

Aedes aegypti es el principal vector del dengue clásico y el dengue hemorrágico. La incidencia del dengue ha aumentado 30 veces en las últimas décadas y cerca de dos quintas partes de la población mundial está ahora en riesgo (4). Se estima que unos 2,5 millones de personas viven en más de 100 países endémicos y que 50 millones de infecciones se producen anualmente (5). Los mosquitos del género *Aedes* también pueden transmitir otros virus, como el del Nilo Occidental, del cual ya se han reportado varios casos de infección en el continente americano (6), así como la fiebre de chikungunya, producida por un alfavirus en expansión geográfica (7,8) y la enfermedad causada por el virus Zika, el cual es un flavivirus que se transmite tanto en áreas urbanas como selváticas.

La malaria, o paludismo, es una enfermedad causada por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten a las personas por la picadura del mosquito *Anopheles*. Según las últimas estimaciones, 198 millones de casos de malaria se produjeron a nivel mundial en el 2013 y la enfermedad dio lugar a 584.000 muertes (9). Béguin, *et al.*, han pronosticado que más de 200 millones de individuos estarán en riesgo para el 2050 debido al acelerado cambio climático y la lentitud en el desarrollo socioeconómico de los países del tercer mundo (10), los cuales se ubican principalmente en las zonas endémicas, por lo que es claro que las actividades del hombre y las alteraciones en la biodiversidad de los ecosistemas afectan de manera significativa el número y el movimiento de las especies de reservorios y vectores, y, en consecuencia, la incidencia de las enfermedades transmitidas por vectores en humanos (11).

Es evidente que el cambio climático representa un grave problema al aumentar los rangos geográficos de riesgo de las enfermedades transmitidas por vectores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que, si las temperaturas globales se incrementan de 2 a 3 °C para el 2030, como se espera, la población en riesgo de infectarse con malaria, por ejemplo, aumentará de 3 a 5 % (12). Por otro lado, el uso intensivo de insecticidas sintéticos en el control de los mosquitos ha generado muchos problemas y ha tenido un impacto negativo en el medio ambiente, así como resistencia (13), con efectos indeseables sobre organismos no específicos y sobre la vida silvestre (14,15).

La resistencia de los mosquitos a los insecticidas se ha reportado en todo el mundo, como puede comprobarse por los hallazgos en Tanzania (16),

Grecia (17), México (18), Tailandia (19) y Colombia (20), por mencionar solo algunos países. Debido a la alta incidencia de cepas resistentes a los insecticidas tradicionalmente utilizados, hoy se buscan nuevos métodos para el control de los mosquitos. Los productos naturales de origen vegetal con actividad insecticida potencial, se consideran alternativas válidas frente a los pesticidas sintéticos convencionales en el control de una amplia variedad de insectos, plagas y vectores.

A lo largo de la historia, las plantas y los insectos han coexistido y evolucionado en paralelo. Las plantas han aprovechado a los insectos como agentes polinizadores, pero también han tenido que desarrollar mecanismos de defensa contra insectos depredadores (21). En este contexto, los aceites esenciales y sus componentes se destacan como compuestos potencialmente útiles contra los insectos (22,23).

Aceites esenciales y su composición química

Los aceites esenciales son sustancias de origen vegetal cuyas mezclas de metabolitos secundarios volátiles, insolubles en agua, les confieren características particulares según sus diferentes proporciones (24). Estos aceites se originan en los tejidos secretores de las plantas y, por lo general, son líquidos a temperatura ambiente, más ligeros que el agua, de olor fuerte y penetrante que recuerda su planta de origen, e incoloros o de color amarillo traslúcido (25).

Su función es variada en las plantas: son agentes de polinización y sirven de reserva y de protección, ya que defienden a la planta de otras plantas, de algunos insectos y de microorganismos. Los aceites esenciales se clasifican con base en diferentes criterios: su consistencia, su origen y la composición química de sus componentes mayoritarios (26).

En cuanto a su composición química, se encuentran principalmente terpenos y fenilpropanos, a partir de los cuales se pueden constituir aldehídos, alcoholes, ésteres y cetonas, entre otros. Estos compuestos son los responsables de la fragancia y las propiedades biológicas de los aceites esenciales. Es importante resaltar que 85 % de estos aceites suele tener uno o dos compuestos mayoritarios, mientras que el resto de su composición consiste en decenas de compuestos minoritarios (24,25).

Los aceites esenciales se han estudiado ante todo como agentes antimicrobianos. El de orégano, por ejemplo, se ha analizado ampliamente por su

actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (27), así como contra hongos filamentosos, levaduras y protozoarios (28,29).

Como ya se mencionó, los aceites esenciales pueden ser una fuente alternativa de agentes de control de mosquitos y otros insectos, ya que son ricos en compuestos con actividad biológica, son biodegradables y se transforman en productos no tóxicos, son amigables con el medio ambiente y están potencialmente adecuados para su uso en los programas de control integral (21,30,31). De hecho, muchos investigadores han informado sobre la eficacia de los aceites esenciales como agentes contra larvas y ejemplares adultos y, asimismo, como repelentes (14,23,30-32).

En este contexto, el propósito de este trabajo fue revisar y evaluar las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años sobre la actividad larvicida de los aceites esenciales y sus componentes, así como los últimos reportes sobre sus posibles mecanismos de acción y los estudios hechos mediante modelado molecular. A continuación se presenta la actividad biológica contra las larvas de mosquitos de 81 aceites esenciales y 68 de sus moléculas.

Actividad larvicida de los aceites esenciales

Desde hace décadas se vienen utilizando diversas partes de las plantas y sus extractos como agentes repelentes e insecticidas contra distintas especies de insectos (30). El limoneno y el carvacrol, por ejemplo, son dos terpenos utilizados frecuentemente como insecticidas, en tanto que el aceite esencial de eucalipto se ha empleado ampliamente como repelente natural de insectos (31).

La actividad larvicida de los aceites esenciales y sus componentes generalmente se evalúan con el método propuesto por la OMS en el 2005 para estandarizar los procedimientos de evaluación de la actividad larvicida en el laboratorio y en campo (33). Varios autores han desarrollado sus propios criterios sobre lo que se considera un agente larvicida, pero la mayoría coincide en que un producto vegetal puede considerarse como un larvicida eficaz solo si tiene una concentración letal 50 (CL₅₀) por debajo de los 100 µg/ml (ppm) (32).

En el cuadro 1 se presenta la actividad de 81 aceites esenciales a las 24 horas de exposición en larvas de tercer y cuarto estadios. Los criterios de búsqueda fueron las palabras clave “actividad larvicida” y “aceites esenciales”, y se incluyeron todos los reportes de actividad sobre *Culex*, *Aedes* y *Anopheles* publicados entre 2010 y 2015. La

búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de *Science Direct*, *Scientific Electronic Library Online* y *Google Scholar*.

Los aceites esenciales de plantas pertenecientes a las familias botánicas *Lamiaceae*, *Myrtaceae* y *Poaceae* se han reportado ampliamente como agentes repelentes y larvicidas (87). Gillij, et al., demostraron que los aceites esenciales extraídos de catorce plantas tenían efecto repelente y larvicida contra *Ae. aegypti* (88).

Distintos extractos de *Cymbopogon* se han utilizado tradicionalmente para repeler a los mosquitos (89). Este género produce los repelentes naturales más utilizados en el mundo (87). La actividad larvicida de *C. flexuosus* y *C. martinii* se ha evaluado en larvas de *Ae. aegypti*, con una CL₅₀ de 17,1 y 87,88 µg/ml, respectivamente (51,52). Los aceites esenciales del género *Cymbopogon* se caracterizan por tener altas concentraciones de geraniol y sus derivados.

Los de *Ocimum* spp. también se han utilizado tradicionalmente como repelentes (90). En *O. basilicum* se ha demostrado una actividad larvicida relevante. Govindarajan, et al., reportaron que este aceite esencial tiene una CL₅₀ menor de 15 µg/ml contra larvas de *Ae. albopictus*, *An. subpictus* y *Cx. tritaeniorhynchus*, en tanto que el de *Ocimum sanctum* registra una CL₅₀ mayor de 90 µg/ml (51).

Las propiedades repelentes y larvicidas del género *Eucalyptus* spp. contra mosquitos y otros artrópodos dañinos están bien documentadas (91). El aceite esencial de *Eucalyptus globulus*, por ejemplo, posee actividad larvicida contra *Ae. aegypti* (43), y los de *E. gunii*, *E. saligna* y *E. tereticornis* han presentado una CL₅₀ cercana a 20 µg/ml (59). Por otro lado, el aceite esencial de *E. citriodora* no registra una buena actividad repelente contra *Ae. aegypti*, pero sí contra *An. dirus* y *Cx. quinquefasciatus* (92), y los de *E. urophylla* y *E. citriodora* no poseen actividad larvicida relevante (52,57), lo cual pone de manifiesto que la actividad larvicida no se presenta siempre y que, incluso, puede depender del sexo.

Los aceites esenciales extraídos del género *Cinnamomum* poseen una importante actividad larvicida; de hecho, se ha reportado que el de *C. zeylanicum* es el de mayor actividad repelente, pues en una concentración de 0,11 µg/cm² logra repeler el 100 % de los mosquitos de *An. stephensi* y *Cx. quinquefasciatus* durante ocho horas, aproximadamente (93). Por lo general, el cinamaldehído es el componente mayoritario de los aceites esenciales de este género. A este fenilpropano se le han atribuido varios tipos importantes de actividad biológica (48).

Cuadro 1. Actividad larvica de aceites esenciales después de 24 horas de exposición en larvas de mosquitos anofelinos y culicinos de tercer y cuarto estadio

Aceite esencial	Componentes principales	CL ₅₀ (µg/ml)	Especie	Referencia
<i>Achillea millefolium</i>	Crisantenona, borneol	154,1	<i>Cx. pipiens</i>	34
<i>Allium macrostemon</i>	Trisulfuro de dimetilo	72,8	<i>Ae. albopictus</i>	35
<i>Allium monanthum</i>	Trisulfuro de dimetilo	23,1	<i>Ae. aegypti</i>	36
<i>Allium tuberosum</i>	Trisulfuro de metil alilo	18,0	<i>Ae. albopictus</i>	35
<i>Angelica dahurica</i>	Alfa-pineno	> 125...	<i>Ae. aegypti</i>	37
<i>Angelica pubescentis</i>	Alfa-pineno, <i>p</i> -cimeno	> 125...	<i>Ae. aegypti</i>	37
<i>Alpinia purpurata</i>	beta-cariofileno, beta-pineno	71,5	<i>Ae. aegypti</i>	38
<i>Apium graveolens</i>	Limoneno	42,0	<i>Ae. aegypti</i>	39
<i>Artemisia annua</i>	ND	244,5	<i>An. sinensis</i>	40
		276,1	<i>Ae. aegypti</i>	
		374,9	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Artemisia gilvescens</i>	Alcanfor, eucaliptol	49,9	<i>An. anthropophagus</i>	41
<i>Asarum heterotropoides</i>	Metil eugenol, safrol	23,8	<i>Ae. aegypti</i>	42
<i>Atalantia monophylla</i>	Metil eugenol	93,2	<i>Ae. aegypti</i>	43
		50,1	<i>An. stephensi</i>	
		80,8	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Atalantia racemosa</i>		97,0	<i>Ae. aegypti</i>	43
	Alfa-asarona, sabineno	72,3	<i>An. stephensi</i>	
		86,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Blumea densiflora</i>	Borneol, germacreno D	10,5	<i>An. anthropophagus</i>	44
<i>Blumea mollis</i>	Linalol, gamma-elemeno	71,7	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	45
<i>Cananga odorata</i>	Acetato de bencilo, linalol	52,9	<i>Ae. aegypti</i>	46
<i>Capraria biflora</i>	Alfa-humuleno	73,3	<i>Ae. aegypti</i>	47
<i>Carum carvi</i>	Carvona	54,6	<i>Ae. aegypti</i>	39
<i>Cinnamomum osmophloeum</i>	Cinamaldehído, propanol benceno	40,8	<i>Ae. albopictus</i>	48
		31,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
		22,0	<i>A. subalbtus</i>	
<i>Citrus aurantifolia</i>	Limoneno, beta-pineno	57,4	<i>An. gambiae</i>	49
<i>Citrus limon</i>	Limoneno, beta-pineno	9,0	<i>Ae. albopictus</i>	50
	Limoneno	13,7	<i>An. gambiae</i>	49
<i>Citrus paradise</i>	Limoneno, beta-pineno	10,4	<i>Ae. albopictus</i>	50
<i>Citrus reticula</i>	Limoneno	33,1	<i>An. gambiae</i>	49
<i>Citrus sinensis</i>	Limoneno, beta-pineno	6,3	<i>Ae. albopictus</i>	50
	Limoneno, mirceno	85,9	<i>Ae. aegypti</i>	51
	Limoneno	20,6	<i>Ae. aegypti</i>	52
	Limoneno	37,4	<i>An. gambiae</i>	49
<i>Clausena anisata</i>	Beta-pineno, sabineno, germacreno D, estragol	140,9	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	53
		130,1	<i>Ae. aegypti</i>	
		119,5	<i>An. stephensi</i>	
<i>Coleus aromaticus</i>	Timol, terpinen-4-ol	72,7	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	54
		67,9	<i>Ae. albopictus</i>	
		60,3	<i>An. subpictus</i>	
<i>Curcuma longa</i>	Turmerona aromática	8,9	<i>Ae. aegypti</i>	55
		1,8	<i>An. quadrimaculatus</i>	
<i>Cupressus benthamii</i>	Limoneno, 3-careno	37,5	<i>Ae. albopictus</i>	56
<i>Cupressus macrocarpa</i>	Sabineno, beta-pineno	54,6	<i>Ae. albopictus</i>	
<i>Cupressus sempervirens</i>	Alfa-pineno, 3-careno	54,7	<i>Ae. albopictus</i>	
<i>Cymbopogon flexuosus</i>	Geranial, neral	17,1	<i>Ae. aegypti</i>	52
<i>Cymbopogon martinii</i>	Acetato de farnesilo	87,8	<i>Ae. aegypti</i>	51
<i>Eucalyptus camaldulensis</i>	Alfa-pineno, <i>p</i> -cimeno, Alfa-felandreno	31,0	<i>Ae. aegypti</i>	57
		55,3	<i>Ae. albopictus</i>	
<i>Eucalyptus citriodora</i>	Citronelal, citronelol	71,2	<i>Ae. aegypti</i>	52
<i>Eucalyptus grandis</i>	Alfa-pineno, beta-pineno	32,4	<i>Ae. aegypti</i>	58
<i>Eucalyptus saligna</i>	1,8-cineol, <i>p</i> -cimeno	22,1	<i>Ae. aegypti</i>	59
<i>Eucalyptus tereticornis</i>	Beta-felandreno, 1,8-cineol	22,1	<i>Ae. aegypti</i>	
<i>Eucalyptus urophylla</i>	1,8-cineol, alfa-pineno, ocimeno cis	95,5	<i>Ae. aegypti</i>	57
		285,8	<i>Ae. albopictus</i>	
<i>Foeniculum vulgare</i>	<i>Trans</i> -anetol, aldehído anísico	32,7	<i>An. cracens</i>	60
	<i>trans</i> -anetol, limoneno	37,1	<i>Ae. aegypti</i>	61
<i>Guatteria blepharophylla</i>	Óxido de cariofileno	58,7	<i>Ae. aegypti</i>	62
<i>Guatteria freisiana</i>	Beta-eudesmol	52,6	<i>Ae. aegypti</i>	
<i>Guatteria hispida</i>	Beta-pineno, alfa-pineno	85,7	<i>Ae. aegypti</i>	
<i>Haplophyllum tuberculatum</i>	Cis- <i>p</i> -menth-2-en-1-ol	175,2	<i>Cx. pipiens</i>	34
<i>Illicium henryi</i>	Safrol, miristicina	35,4	<i>Ae. albopictus</i>	63

Aceite esencial	Componentes principales	CL ₅₀ (µg/ml)	Especie	Referencia
<i>Juniperus phoenicea</i>	Alfa-pineno, 3-careno	55,5	<i>Ae. albopictus</i>	56
<i>Laurus nobilis</i>	1,8-cineol	> 125...	<i>Ae. aegypti</i>	64
<i>Lippia alba</i>	Carvona, limoneno	42,2	<i>Ae. aegypti</i>	52
<i>Lippia gracilis</i>	Carvacrol	98,0	<i>Ae. aegypti</i>	65
<i>Lippia origanoides</i>	Carvacrol, <i>p</i> -cimeno	53,3	<i>Ae. aegypti</i>	52
<i>Lippia polystachya</i>	Alfa-tujona	121,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	66
<i>Lippia sidoides</i>	Timol	25,5	<i>Ae. aegypti</i>	67
<i>Lippia turbinata</i>	Alfa-tujona	74,9	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	66
<i>Mentha longifolia</i>	Óxido de piperitenona	59,3	<i>Cx. pipens</i>	68
<i>Mentha spicata</i>	Óxido de piperitenona	52,8	<i>Cx. pipens</i>	
<i>Mentha suaveolens</i>	Óxido de piperitenona	47,8	<i>Cx. pipens</i>	
<i>Mentha x villosa</i>	Rotundifolona	45,0	<i>Ae. aegypti</i>	69
<i>Myristica fragrans</i>	Sabineno	93,6	<i>Ae. qegypti</i>	51
<i>Myristica fragrans</i>	Safrol	40,0	<i>An. cracens</i>	60
<i>Nigella sativa</i>	Timol, alfa-felandreno	99,9	<i>Ae. aegypti</i>	70
		53,9	<i>An. stephensi</i>	
		141,7	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Ocimum basilicum</i>	Linalol, metil eugenol	14,0	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	71
		11,9	<i>Ae. albopictus</i>	
		9,7	<i>An. subpictus</i>	
<i>Ocimum sanctum</i>	Eugenol	92,4	<i>Ae. aegypti</i>	51
<i>Plectranthus mollis</i>	Piperitona, fenchona	118,5	<i>Ae. aegypti</i>	72
		137,2	<i>An. sfttphensi</i>	
		128,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Pimpinella anisum</i>	<i>Trans</i> -anetol	26,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	73
<i>Pinus brutia</i>	Alfa-pineno, beta-pineno	67,0	<i>Ae. albopictus</i>	74
<i>Pinus halepensis</i>	Beta-cariofileno	70,2	<i>Ae. albopictus</i>	
<i>Pinus stankewiczii</i>	Beta-pineno, germacreno D, alfa-pineno	80,1	<i>Ae. albopictus</i>	
<i>Piper sarmentosum</i>	Croweacina, beta-cariofileno	16,0	<i>An. cracens</i>	60
<i>Pogostemon cablin</i>	Alfa-pachuleno, Alfa-guaieno	25,1	<i>Ae. aegypti</i>	75
		21,8	<i>An. stephensi</i>	
		20,4	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Polygonum hydropiper</i>	Confertifolin	189,0	<i>An. sfephensi</i>	76
		217,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Ruta chalepensis</i>	2-undecanona	33,1	<i>Ae. albopictus</i>	77
	2- undecanona, 2-nonanona	2,6	<i>Ae. aegypti</i>	78
	2-nonanona, 2-undecanona	22,2	<i>Ae. aegypti</i>	79
		14,9	<i>An. quadrimaculatus</i>	
<i>Salvia elegans</i>	Guaiol, eudesmol	14,4	<i>Ae. aegypti</i>	80
		10,9	<i>An. quadrimaculatus</i>	
<i>Salvia leucantha</i>	Óxido de cariofileno	29,5	<i>Ae. aegypti</i>	
		6,2	<i>An. quadrimaculatus</i>	
<i>Salvia officinalis</i>	Viridiflorol	56,9	<i>Ae. aegypti</i>	
		14,1	<i>An. quadrimaculatus</i>	
<i>Satureja hortensis</i>	Carvacrol, gamma-terpineno	36,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	81
<i>Siparuna guianensis</i>	Beta-mirceno, 2-undecanona	1,7	<i>Ae. aegypti</i>	82
		1,3	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
<i>Swinglea glutinosa</i>	Beta-pineno, piperitenona	65,7	<i>Ae. aegypti</i>	52
<i>Syzigium aromaticum</i>	Eugenol	63,3	<i>Ae. aegypti</i>	83
<i>Tagetes erecta</i>	Piperitona	79,7	<i>Ae. aegypti</i>	84
<i>Tagetes filifolia</i>	<i>Trans</i> -anetol	47,7	<i>Ae. aegypti</i>	85
<i>Tagetes lucida</i>	Metil-chavicol	66,2	<i>Ae. aegypti</i>	52
<i>Tagetes minuta</i>	<i>Trans</i> -ocimenona	52,3	<i>Ae. aegypti</i>	85
<i>Tetralinis articulata</i>	Alfa-pineno, acetato de bornilo	70,6	<i>Ae. albopictus</i>	56
<i>Tetradium glabrifolium</i>	2-tridecanona, 2-undecanona	8,2	<i>Ae. albopictus</i>	86
<i>Thymus satureioides</i>	Timol, borneol	43,6	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	81
<i>Thymus vulgaris</i>	Timol, <i>p</i> -cimeno	32,9	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
	timol	17,3	<i>Ae. aegypti</i>	22
	timol, o-cimeno	2,4	<i>Ae. aegypti</i>	78
<i>Toddalia asiatica</i>	Umbelulona	52,6	<i>Ae. aegypti</i>	64
<i>Zanthoxylum avicennae</i>	Silvestreno	27,5	<i>Ae. aegypti</i>	78
<i>Zanthoxylum fagara</i>	1,8-cineol	11,0	<i>Ae. albopictus</i>	79
<i>Zanthoxylum limonella</i>	Metil-heptil-cetona	15,5	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	80
		7,5	<i>Ae. aegypti</i>	
<i>Zanthoxylum oxyphyllum</i>	1,8-cineol	63,1	<i>An. cracens</i>	60
<i>Zingiber officinale</i>	Zingibereno	15,8	<i>Ae. albopictus</i>	80
		21,8	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	

También se ha comprobado una relevante actividad larvícida en los cítricos. Los aceites esenciales de *Citrus limon* y *C. sinensis* son los de mayor actividad larvícida en *Ae. albopictus*, con una CL_{50} de 9,08 y 6,33 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (50). El aceite esencial de *C. sinensis* se ha estudiado ampliamente, y en las publicaciones revisadas se registra una tendencia a la resistencia de *Ae. aegypti* a dicho aceite (51). La mayoría de los autores han propuesto que la actividad presente en los aceites esenciales del género *Citrus* se debe al limoneno, el terpeno más abundante en ellos (48,52).

Existen varios informes de que los compuestos 2-undecanona y 2-nonanona son los mayoritarios en el aceite esencial de *Ruta chalepensis* y los responsables de su actividad repelente y larvícida. A una concentración de 0,080 $\mu\text{g/cm}^2$, este aceite tiene un porcentaje de repelencia de 90 % y un tiempo de protección de 90 minutos (77), y varios autores han demostrando su eficacia como repelente y larvícida contra *Ae. aegypti* y *An. quadrimaculatus* (78).

Los aceites esenciales con mayor actividad larvícida reportada en la presente revisión fueron los de *Curcuma longa* y *Siparuna guianensis*. Ali, *et al.*, reportaron que el aceite esencial de *C. longa* tiene una CL_{50} de 1,8 $\mu\text{g/ml}$ contra *An. quadrimaculatus* y que la turmerona aromática es su compuesto mayoritario (55). Por su parte, Aguiar, *et al.*, reportaron una CL_{50} de 1,76 y 1,36 $\mu\text{g/ml}$ contra *Ae. aegypti* y *Cx. quinquefasciatus*, respectivamente, con el aceite esencial de *S. guianensis*, el cual está principalmente constituido por beta-mirceno y 2-undecanona (82). Por otro lado, los aceites esenciales con menor actividad larvícida fueron los de *Achillea millefolium*, *Angelica dahurica*, *Angelica pubescentis*, *Artemisia annua*, *Clausena anisata*, *Coriandrum sativum*, *Croton heliotropiifolius*, *Haplophyllum tuberculatum*, *Laurus nobilis*, *Plectranthus mollis* y *Polygonum hydropiper*, todos ellos con actividades mayores de 100 $\mu\text{g/ml}$ (34,40,53,72).

Como ya se mencionó, los aceites esenciales son mezclas complejas, y su actividad repelente y larvícida se ha correlacionado, por lo general, con sus componentes mayoritarios. Sin embargo, es bien conocido que todos sus componentes pueden interactuar y modular la actividad biológica (94).

Actividad larvícida de las moléculas puras y efecto de sinergia y antagonismo

Los reportes sobre la actividad repelente y larvícida de los componentes puros son más escasos

en comparación con los relacionados con los aceites esenciales. En la presente revisión, se recopilaron informes sobre la actividad larvícida de 68 componentes de diversos aceites esenciales (cuadro 2) y en la figura 1 se pueden observar las estructuras químicas de las moléculas con mayor actividad larvícida.

Algunos de los compuestos con mayor actividad larvícida son la 2-undecanona y el 1-tridecanol, con una CL_{50} de 2,1 y 9,95 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (79,37). Liu, *et al.*, reportaron una CL_{50} de 2,86 $\mu\text{g/ml}$ para la 2-tridecanona (86). Varios fenilpropanoides, como el *trans*-anetol, el cinamaldehído o el eugenol, han presentado una importante actividad larvícida, en tanto que la alfa-asarona fue el fenilpropanoide con mayor actividad larvícida, con una CL_{50} de 2,7 y de 2,8 $\mu\text{g/ml}$ contra *Cx. pipens* y *Ae. aegypti*, respectivamente (42). El alfa-cariofileno y el beta-cariofileno, este último con actividad repelente relevante, no han presentado actividad larvícida (41,102), mientras que el óxido de cariofileno sí. Los sesquiterpenos con mayor actividad fueron la lactona de dehidrocostus y la costunolida, con una CL_{50} de 2,34 y 3,26 $\mu\text{g/ml}$ contra *Ae. albopictus* (107), y el confertifolin con una LC_{50} de 3,09 y 4,18 $\mu\text{g/ml}$ contra *An. sttpephensi* y *Cx. quinquefasciatus*, respectivamente (76).

Ali, *et al.*, evaluaron la actividad repelente y larvícida de la 2-nonanona y la 2-undecanona para determinar qué componente era el responsable de la actividad del aceite esencial de *R. chalepensis* (79). Sus resultados demostraron que se requieren concentraciones menores de 2-undecanona para repeler mosquitos y eliminar larvas de *Ae. aegypti* y *An. quadrimaculatus*. Estos datos sobre el efecto del aceite esencial en su conjunto y de los componentes mayoritarios por separado, son interesantes. El aceite esencial de *R. chalepensis* ha registrado una CL_{50} de 22,2 $\mu\text{g/ml}$ contra larvas de *Ae. aegypti*, mientras que la de su compuesto mayoritario es de CL_{50} de 14,37 $\mu\text{g/m}$, lo cual permitiría concluir que la 2-undecanona es la responsable de la actividad larvícida del aceite esencial; sin embargo, es importante resaltar que el aceite esencial en su conjunto posee menor actividad, por lo que se podría concluir que se produce un efecto antagónico entre todos sus componentes.

Los efectos sinérgicos y antagónicos de los componentes de los aceites esenciales se han demostrado (111) y se han discutido con anterioridad (112,113). Se demostró, por ejemplo, que las combinaciones de linalol y 1,8-cineol tenían efectos sinérgicos en

Cuadro 2. Actividad larvica de los componentes de aceites esenciales después de 24 horas de exposición en larvas de mosquitos anofelinos y culicinos de tercer y cuarto estadio

Compuesto	CL ₅₀ (µg/ml)	Especie	Referencia
Alcanfor	129,1	<i>An. anthropophagus</i>	41
4-alilanol	36,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
Trans-anetol	25,7	<i>Ae. aegypti</i>	94
	15,7	<i>An. atroparvus</i>	96
	16,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	97
	21,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	98
Alfa-asarona	2,7	<i>Cx. pipens</i>	42
	2,8	<i>Ae. aegypti</i>	
Benzaldehído	47,0	<i>Ae. albopictus</i>	48
Borneol	24,6	<i>Ae. aegypti</i>	94
	610,0	<i>Ae. aegypti</i>	99
Alfa-bulneseno	27,2	<i>Ae. aegypti</i>	100
	24,6	<i>An. sfttcephensi</i>	
	23,8	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
Canfeno	220,0	<i>Ae. aegypti</i>	99
3-Careno	42,9	<i>An. quadrimaculatus</i>	101
Alfa-cariofileno	> 200	<i>An. anthropophagus</i>	41
Beta-Cariofileno	1038,0	<i>Ae. aegypti</i>	102
	49,4	<i>An. anthropophagus</i>	41
Óxido de cariofileno	29,8	<i>Ae. aegypti</i>	86
	69,0	<i>Ae. aegypti</i>	99
	70,0	<i>Ae. aegypti</i>	65
	28,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	44,3	<i>Cx. pipens</i>	103
Carveol	170,1	<i>Cx. pipens</i>	103
Carvona	132,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
Catecol	14,7	<i>Cx. pipens</i>	103
Clorotimol	19,2	<i>Ae. aegypti</i>	104
P-cimeno	46,7	<i>Ae. albopictus</i>	94
	23,2	<i>Ae. aegypti</i>	
	12,4	<i>Ae. aegypti</i>	105
	21,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	48,1	<i>Ae. albopictus</i>	48
Cinamalaldehído	37,5	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	27,6	<i>An. subalbatus</i>	
	41,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
	58,9	<i>Cx. pipens</i>	103
1,8-cineol	57,2	<i>Ae. aegypti</i>	58
	78,9	<i>Cx. pipens</i>	106
	74,9	<i>Ae. aegypti</i>	105
	53,6	<i>Ae. aegypti</i>	
	15,6	<i>Ae. aegypti</i>	94
Citronelal	63,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	45,8	<i>Ae. aegypti</i>	10,
Beta-citronelol	40,7	<i>An. anthropophagus</i>	95
	18,6	<i>Ae. albopictus</i>	
	49,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
Confertifolin	4,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	107
	3,2	<i>Ae. albopictus</i>	
Costunolida	2,3	<i>Ae. albopictus</i>	107
Lactona de dehidrocostus	5,2	<i>Ae. aegypti</i>	37
1-dodecanol	14,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	53
	12,7	<i>Ae. aegypti</i>	
Estragol	11,1	<i>An. stephensi</i>	96
	56,1	<i>An. atroparvus</i>	
	46,4	<i>Ae. aegypti</i>	106
	> 200	<i>An. anthropophagus</i>	41
Eucaliptol	6,8	<i>Ae. aegypti</i>	94
	88,1	<i>Ae. aegypti</i>	99
	117,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	88,1	<i>Ae. aegypti</i>	99
	39,3	<i>Ae. aegypti</i>	108
Epóxido de carvona	243,0	<i>Ae. aegypti</i>	99
Epóxido de limoneno	42,2	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	53

Compuesto	CL ₅₀ (µg/ml)	Especie	Referencia
Floralol	58,2	<i>An. anthropophagus</i>	50
	5,1	<i>Ae. albopictus</i>	
Geranial	58,4	<i>Ae. aegypti</i>	108
	25,2	<i>An. anthropophagus</i>	109
Geraniol	30,1	<i>Ae. albopictus</i>	
	49,3	<i>Ae. aegypti</i>	110
	106,4	<i>Cx. pipens</i>	103
	21,2	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	53
Germacreno D	18,7	<i>Ae. aegypti</i>	41
	16,9	<i>An. stephensi</i>	
	49,8	<i>An. anthropophagus</i>	
	26,3	<i>Ae. aegypti</i>	100
Alfa-guaieno	23,2	<i>An. sfttcephensi</i>	99
	21,6	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
	177,2	<i>Ae. aegypti</i>	
Hidroxicarvona	96,3	<i>Cx. pallens</i>	23
Alfa-humuleno	108,6	<i>Ae. aegypti</i>	99
	110,8	<i>Ae. albopictus</i>	
	107,3	<i>An. sinensis</i>	
	598,0	<i>Ae. aegypti</i>	
Isoborneol	91,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
Isoeugenol	32,5	<i>Ae. albopictus</i>	109
Trans-isopulgenona	18,1	<i>Ae. aegypti</i>	104
Limoneno	32,7	<i>Ae. albopictus</i>	
	19,8	<i>Ae. albopictus</i>	109
	9,6	<i>Ae. albopictus</i>	50
	13,2	<i>Cx. pipens</i>	106
	41,7	<i>Ae. albopictus</i>	86
Linalol	386	<i>Ae. aegypti</i>	94
	35,1	<i>An. stephensi</i>	
	99,5	<i>Ae. aegypti</i>	
	247	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
Mentol	189	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	7,0	<i>Cx. pipens</i>	42
Metil-eugenol	19,3	<i>Ae. aegypti</i>	36
Metil-propil-trisulfida	120,3	<i>Ae. aegypti</i>	37
Beta-mirceno	167	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	76,9	<i>Cx. pipens</i>	106
	72,9	<i>Ae. aegypti</i>	108
Miristicina	44,3	<i>Ae. aegypti</i>	110
	67,9	<i>An. anthropophagus</i>	
Nerol	9,0	<i>Ae. aegypti</i>	23
	9,8	<i>Cx. pallens</i>	
Trans-nerolidol	13,8	<i>Ae. aegypti</i>	79
	16,3	<i>Ae. albopictus</i>	100
	20,8	<i>An. ainensis</i>	
	106,9	<i>Ae. aegypti</i>	
	65,5	<i>An. auadrimaculatus</i>	
2-nonanona	24,2	<i>Ae. aegypti</i>	104
	22,4	<i>An. aftephensi</i>	
Alfa-pachuleno	21,2	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	101
	16,6	<i>Ae. aegypti</i>	
	39,9	<i>Ae. albopictus</i>	
Alfa-felandreno	11,4	<i>Ae. aegypti</i>	58
	15,6	<i>An. quadrimaculatus</i>	
	15,4	<i>Ae. aegypti</i>	104
	> 50	<i>Ae. aegypti</i>	
Alfa-pineno	> 50	<i>Ae. albopictus</i>	94
	20,7	<i>Ae. aegypti</i>	50
	6,4	<i>Ae. albopictus</i>	
	15,8	<i>Ae. aegypti</i>	105
	12,1	<i>Ae. aegypti</i>	58
	32,2	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	53
Beta-pineno	23,1	<i>An. stephensi</i>	50
	30,7	<i>Ae. aegypti</i>	
	7,4	<i>Ae. albopictus</i>	
	12,8	<i>Cx. pipens</i>	106

Compuesto	CL ₅₀ (µg/ml)	Especie	Referencia
Perrillaldehído	15,1	<i>Ae. aegypti</i>	94
Pulegona	25,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	53
Rotundifolona	21,2	<i>Ae. aegypti</i>	106
Sabineno	19,6	<i>An. stephensi</i>	104
	8,2	<i>Cx. pipens</i>	
	9,8	<i>Ae. aegypti</i>	
Safrol	28,4	<i>Ae. aegypti</i>	106
	35,6	<i>Ae. albopictus</i>	
Terpinoleno	11,8	<i>Cx. pipens</i>	95
	15,3	<i>Ae. aegypti</i>	
	21,1	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
	14,0	<i>Ae. aegypti</i>	101
	20,9	<i>An. quadrimaculatus</i>	104
Alfa-terpineno	74,1	<i>Ae. aegypti</i>	95
	> 250	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
	21,3	<i>Cx. pallens</i>	23
	21,2	<i>Ae. albopictus</i>	50
	27,1	<i>An. sinensis</i>	
	56,0	<i>Ae. aegypti</i>	
	6,2	<i>Ae. albopictus</i>	
Gamma-terpineno	0,4	<i>Ae. aegypti</i>	105
	26,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	95
	24,7	<i>Cx. pallens</i>	23
	27,5	<i>Ae. aegypti</i>	94
	30,0	<i>Ae. albopictus</i>	41
	36,4	<i>An. sinensis</i>	
	8,5	<i>Ae. aegypti</i>	
	76,7	<i>An. anthropophagus</i>	
4-terpineol	3,3	<i>Ae. aegypti</i>	105
	45,8	<i>Cx. pallens</i>	23
	42,4	<i>Ae. aegypti</i>	105
	52,6	<i>Ae. albopictus</i>	
	52,8	<i>An. sinensis</i>	95
	76,6	<i>Ae. aegypti</i>	
	> 250	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
Alfa-terpineol	35,0	<i>Cx. pallens</i>	23
	31,9	<i>Ae. aegypti</i>	94
	36,7	<i>Ae. albopictus</i>	54
	39,9	<i>An. sinensis</i>	
	19,8	<i>Ae. aegypti</i>	
	28,1	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	
Tímol	24,8	<i>Ae. albopictus</i>	99
	22,6	<i>An. subpictus</i>	65
	81,0	<i>Ae. aegypti</i>	95
	18,0	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	
	2,1	<i>Ae. aegypti</i>	37
	2,8	<i>Ae. albopictus</i>	86
1-tridecanol	9,9	<i>Ae. albopictus</i>	86
2-tridecanona	14,3	<i>Ae. aegypti</i>	79
Umbelulona	14,2	<i>An. quadrimaculatus</i>	99
2-undecanona	2,1	<i>Ae. aegypti</i>	79

la mortalidad de diversos insectos (114), en tanto que la mezcla de timol y *trans*-anetol tenía efectos sinérgicos sobre la actividad larvica contra *Spodoptera litura* (115). Estos resultados indican que la actividad larvica de los aceites esenciales no se asocia únicamente con los compuestos mayoritarios, sino que otras moléculas presentes en menor proporción también contribuyen a su actividad (111-115).

El estudio de los efectos sinérgicos se orienta a encontrar mezclas de compuestos que produzcan mejores efectos con menor concentración. En un amplio estudio, se demostró el efecto sinérgico de más de 20 sustancias en diferentes combinaciones contra larvas de *Cx. quinquefasciatus*; entre las combinaciones más efectivas se encontraron las de limoneno con *trans*-anetol y de carvona con carvacrol (116). Por otro lado, en este mismo estudio,

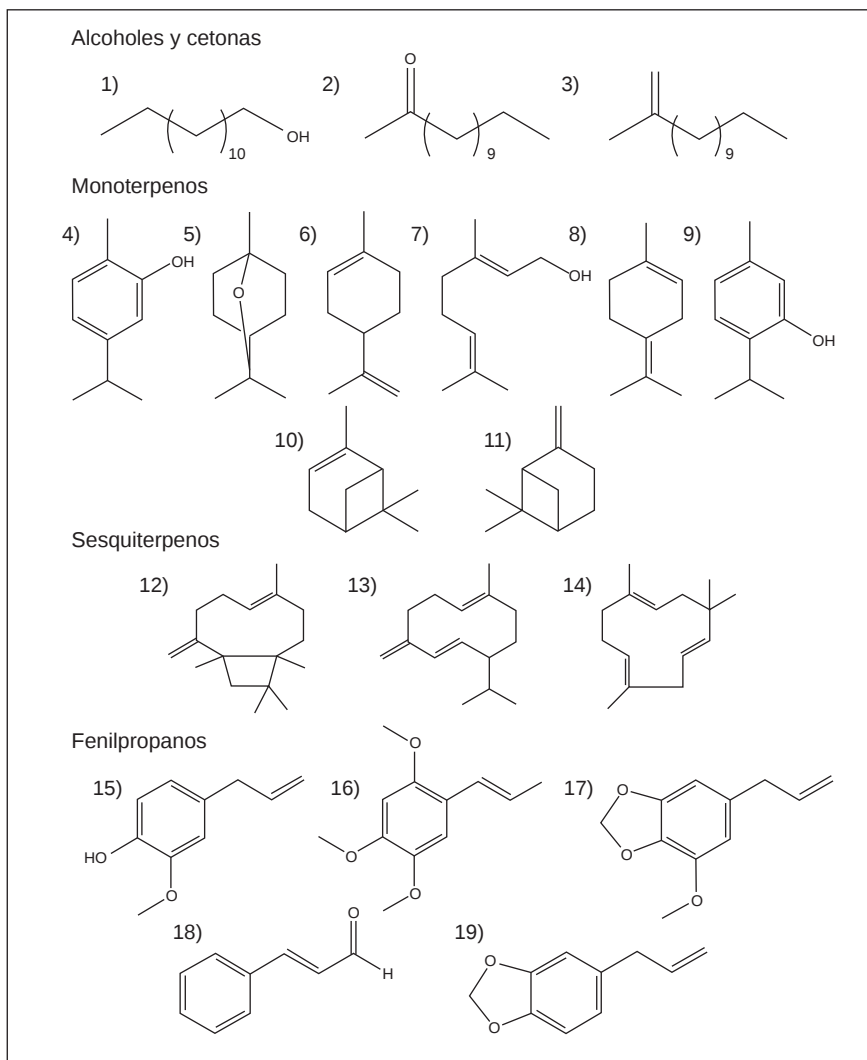


Figura 1. Estructuras químicas de los compuestos con mayor actividad larvica. 1) 1-tridecanol; 2) 2-undecanona; 3) 2-tridecanona; 4) carvacrol; 5) eucaliptol; 6) limoneno; 7) geraniol; 8) terpinoleno; 9) timol; 10) alfa-pineno; 11) beta-pineno; 12) beta-cariofileno; 13) germacreno D; 14) beta-humuleno; 15) eugenol; 16) asarona; 17) miristicina; 18) cinamaldehído; 19) safrol

se señala que la actividad larvica del borneol y el alcanfor se potencia cuando se los mezcla, en tanto que de manera aislada no exhiben una actividad significativa. Liu, *et al.*, también han estudiado los efectos sinérgicos y encontraron que la actividad repelente de la mezcla de aceites de *Artemisia princeps* y *Cinnamomum alcanfora* era significativamente mayor que la de cada uno de estos por separado (116).

Es necesario ampliar las investigaciones sobre los mecanismos implicados en las interacciones entre los componentes que mejoran o dificultan la actividad repelente y la larvica, y resaltar la importancia de estudiar dichas actividades en los componentes puros, pues sus mecanismos de

acción ofrecen resultados más claros e, incluso, permiten generar modelos predictivos basados en la relación entre su estructura y su actividad.

Relación entre estructura y actividad y entre propiedad y actividad

Existe una amplia documentación sobre estos dos tipos de relación de los fitoquímicos y de su actividad larvica (117,118). Dichos estudios han contribuido a la búsqueda y el diseño de nuevos compuestos con mayor actividad larvica, y han aportado información sobre su modo de acción en los insectos. Se ha reportado que los anillos aromáticos y los grupos hidroxilos resultan en un aumento de la actividad, particularmente en presencia de grupos fenólicos (119). Además, los

grupos hidroxilos parecen disminuir la actividad, ya que al sustituir un grupo carbonilo con un grupo hidroxilo, el resultado final es la disminución de la actividad larvica (120).

García, et al., por ejemplo, demostraron que de los monoterpenos pulegol (alcohol monoterpeno) y pulegona (cetona monoterpeno), el primero era menos tóxico contra los adultos de *Tribolium castaneum* (121), debido a que los grupos hidroxilo aumentan la polaridad de las moléculas, lo cual dificulta su penetración en las cutículas de las larvas (122).

Algunos autores han estudiado la importancia de los grupos cetónicos en la estructura de los terpenoides. Los reportes demuestran que la presencia de un grupo carbonilo exocíclico y el doble enlace conjugado parecen contribuir a la actividad larvica (69). En general, la sustitución del doble enlace por un grupo epóxido disminuye la actividad (69,123). En otros estudios se ha demostrado la importancia de los dobles enlaces en las estructuras terpénicas. Por ejemplo, el beta-pineno tiene mayor actividad larvica que el alfa-pineno contra *Ae. aegypti*, lo cual se ha asociado con el hecho de que el doble enlace del beta-pineno se encuentra fuera del anillo, mientras que el alfa-pineno tiene el doble enlace sobre este (58).

Se ha informado que los aldehídos aislados no son importantes para el efecto larvica; sin embargo, cuando el aldehído está conjugado con un sistema aromático, esto contribuye positivamente a su actividad (124). Este efecto se observa en la gran potencia larvica del cinamaldehído, un fenilpropanoide totalmente conjugado (103). De hecho, el número de dobles enlaces conjugados contribuye a aumentar la actividad. Se ha reportado que el *p*-cimeno, el timol, el carvacrol y el eugenol exhiben mayor actividad que la carvona, los pinenos y los terpinenos (99), lo cual evidencia que la influencia de la densidad electrónica y el carácter plano de estas estructuras tienen un papel importante en su actividad biológica (125).

Se ha evaluado la importancia del grupo éster en la actividad larvica y se ha encontrado que, al sustituir el grupo hidroxilo por un grupo acetato, la actividad larvica aumenta significativamente (69).

Además de los estudios sobre la relación de la actividad larvica y la estructura, se han llevado a cabo otros sobre la relación entre las propiedades fisicoquímicas y moleculares y dicha actividad. Se ha observado que el carácter hidrófilo (*hydrophilicity*)

y la capacidad de polarización (*refractivity*) molar se encuentran en relación negativa con la toxicidad de las cumarinas contra *Cx. pipens* y *Ae. aegypti* (118). Esta relación negativa también se ha informado en los terpenos y terpenoides con actividad larvica (23). El carácter lipófilo de los aceites y sus componentes también tiene un rol clave. Se ha observado que la lipofilia está muy relacionada con la inhibición y la desactivación enzimática (21). La importancia de la lipofilia de los terpenos y terpenoides se ha confirmado al estudiar la relación entre propiedad y actividad, en los cuales el perfil hidrofóbico se ha relacionado estrechamente con la actividad larvica (119). Lucía, et al., desarrollaron un modelo con base en la actividad de seis monoterpenos y observaron que, cuando los valores de la presión de vapor y el coeficiente de partición del octanol y el agua (LogP) disminuían, también lo hacía la concentración letal de la actividad larvica contra *Ae. aegypti* (105).

Este acentuado efecto de la lipofilia se explica por el hecho de que el principal canal de entrada de los componentes en el organismo es táctil (cutícula externa), y el efecto larvica se evalúa principalmente mediante la inmersión de larvas en un ambiente acuoso donde se aplica el aceite esencial, de manera que puede plantearse que la partición se produce entre el ambiente hidrófilo (agua) y un entorno lipófilo (epicutícula larval), por lo cual la hidrofobia de la molécula desempeña un papel importante en la intoxicación de la larva (126).

Otros descriptores relacionados con la actividad larvica son el momento dipolar, el punto de ebullición y la presión de vapor (127). El momento dipolar es un indicador de la lipofilia y la hidrofobia (128) y se lo ha asociado con la actividad repelente (129). Por otra parte, se ha demostrado que los repelentes más eficaces poseen un punto de ebullición y una presión de vapor que les permite tener mayor tiempo de contacto con los mosquitos (127). En un estudio llevado a cabo con sesquiterpenos se encontró que la actividad repelente de estos compuestos se relacionaba principalmente con la presión de vapor y con parámetros electrónicos, así como con la capacidad de polarización de la molécula (POL) y el orbital molecular desocupado de menor energía (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) (130), de tal manera que, en sus modelos, la actividad repelente aumentó a medida que disminuyó la capacidad de polarización, mientras que los parámetros LUMO mantuvieron una relación directa con la actividad. En la figura 2 se ilustra el mapeo de los orbitales frontera del orbital

molecular ocupado de mayor energía (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) y del LUMO de sesquiterpenos con actividad larvica.

Las energías del orbital molecular ocupado de mayor energía y del orbital desocupado de menor energía (E_{HOMO} y E_{LUMO}) forman parte de los descriptores mecánico-cuánticos más populares. De hecho, en muchos casos estos orbitales determinan la reacción química de un compuesto y el posible mecanismo de ella (125). El orbital HOMO se emplea como un indicador de las zonas de alta densidad electrónica, pues estas exhiben una región propicia para el ataque de compuestos electrófilos, mientras que un reactivo o compuesto nucleófilo es atraído hacia las zonas de más baja densidad electrónica indicadas por el orbital LUMO (125).

Mecanismo de acción

Muchos grupos de investigación se han centrado en la eficiencia larvica de los aceites esenciales, sin embargo, hay poca información concluyente sobre su mecanismo de acción contra las larvas y los insectos adultos. La primera complicación se debe a que es difícil determinar los mecanismos de acción de un producto que no es una sustancia pura, sino una mezcla de varios componentes, ya que todas las interacciones entre los compuestos pueden influir en la actividad (131).

En algunos reportes se ha señalado que los aceites esenciales o sus componentes monoterpenoides producen intoxicación neurotóxica, similar a la producida por los organofosforados y carbamatos, mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (132,133). El efecto neurotóxico se produce cuando, en la transmisión del impulso nervioso, la acetilcolina es liberada de las vesículas de las terminales nerviosas cuando estas son despolarizadas y, a continuación, la acetilcolina ingresa a la sinapsis y se une al receptor postsináptico. Esta posee una vida media corta debido a la presencia de la acetilcolinesterasa, una enzima que hidroliza la unión éster de la molécula, con lo cual se interrumpe la actividad estimuladora. La inhibición de la acetilcolinesterasa prolonga la transmisión eléctrica, ya que la acetilcolina está estimulada (134).

En un estudio comparativo de la acción fumígena de los aceites esenciales obtenidos de plantas de la familia Labiatae y el limoneno en adultos de *Rhyzopertha dominica*, se demostró que los aceites esenciales en conjunto inhibían en 65 % la acetilcolinesterasa, en tanto que el limoneno

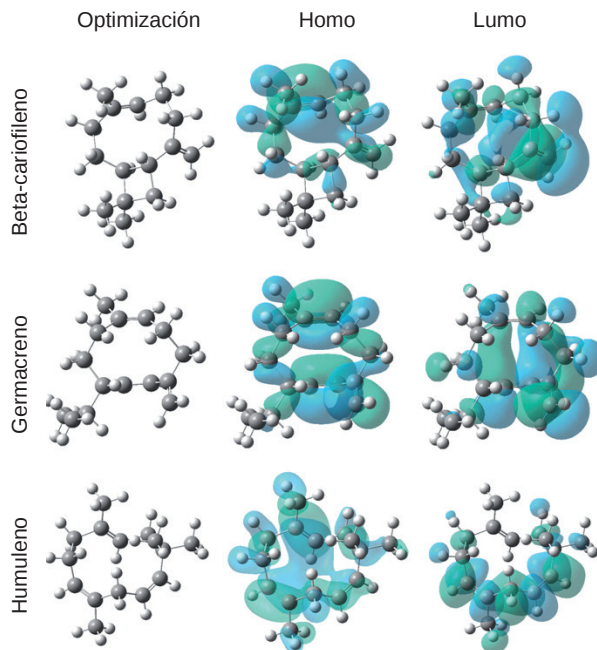


Figura 2. Mapeo de orbitales HOMO y LUMO de sesquiterpenos con actividad larvica a partir de una optimización, y cálculo de la energía de nivel mediante el método de Hartree-Fock utilizando un conjunto de base 6-311(d,p): 1) beta-cariofileno; 2) germacreno D; 3) humuleno

lo hacía solamente en el 2 % (117). Además, los autores observaron que los aceites esenciales incrementaron significativamente los niveles de adenosín monofosfato cíclico (incluso con muy bajas concentraciones), lo cual sugiere una posible acción sobre la octopamina.

Se ha reportado también que el aceite esencial de *Artemisia maderaspatana* inhibe la acetilcolinesterasa con una concentración inhibitoria media (CI_{50}) de 31,33 $\mu\text{g/ml}$ (135). Enan, *et al.*, obtuvieron resultados similares en moscas y cucarachas expuestas a eugenol y alfa-terpineol y demostraron que estos compuestos producían efectos de excitación extrema en los insectos, ocasionando posteriormente la muerte (136).

También, se ha demostrado que el limoneno, el mirceno, el linalol y el terpineol son agentes neurotóxicos contra la mosca común (137), resultados que confirman la hipótesis de que el linalol es un fuerte inhibidor de la acetilcolinesterasa (138). De hecho, en estudios de simulación computacional se ha demostrado que el linalol es capaz de interactuar con dicha enzima en *Ae. aegypti*, lo cual demuestra que este se une a un sitio hidrofóbico interactuando con algunos aminoácidos lipófilos, como la glicina 412, 409, 412 y la isoleucina 413 (139).

Por otro lado, se ha reportado que el aceite esencial de *Zingiber officinale* altera el comportamiento del sistema colinérgico (140). Asimismo, se ha demostrado que el alfa-pineno y el beta-pineno son capaces de inhibir la acetilcolinesterasa, sin embargo, a pesar de que los pinenos inhiben fuertemente la enzima, no presentan actividad larvícida relevante (141,142), efecto que se ha atribuido a que los pinenos no logran penetrar la cutícula del insecto (143). Otros autores han demostrado que el beta-felandreno es un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa, al igual que el ocimeno cis y el estragol (144).

En otros estudios de acoplamiento molecular, se ha reportado que el eucaliptol y el carvacrol son capaces de unirse con mayor eficacia que la acetilcolina a la acetilcolinesterasa de *Ae. aegypti* (145). Asimismo, en estudios de simulación computacional se ha demostrado que el beta-cariofileno tiene mejor energía libre de enlace que la acetilcolinesterasa, por lo cual también constituye un inhibidor competitivo (146). Sin embargo, algunos autores concuerdan en que, en la mayoría de los casos, no hay relación entre la inhibición de la acetilcolinesterasa y los compuestos que demuestran tener mayor efecto larvícida, por lo cual han sugerido que el mecanismo de acción debe ser otro (144,145).

La octopamina también ha sido un blanco de los estudios sobre la actividad de los aceites esenciales. Está presente en el sistema nervioso de todos los insectos y actúa como neurotransmisor, neurohormona y neuromodulador (147). Otra función que se le atribuye está relacionada con el comportamiento activo o de "atención", por lo que se ha sugerido que forma parte de un sistema general que prepara al insecto para su actividad vigorosa. Algunos autores han planteado que los componentes de los aceites esenciales actúan bloqueando los receptores de la octopamina (131) y produciendo alteraciones neurológicas graves con efectos nocivos para los insectos. El eugenol y el timol, por ejemplo, pueden funcionar mediante el bloqueo de estos receptores (147,148). Con el acoplamiento molecular se ha demostrado que el carvacrol, el eugenol y el eucaliptol son capaces de interactuar en el sitio de unión del receptor oamb de la octopamina de *Ae. aegypti* (145).

Otro mecanismo propuesto es la interacción de los componentes de los aceites esenciales con los receptores GABA. Se ha demostrado que el timol, por ejemplo, interactúa con estos receptores

en un sitio de unión aun no identificado (148,149). Algunos sesquiterpenos tricíclicos han resultado ser potentes inhibidores de estos receptores (150). Asimismo, la tujona, un monoterpenoide bicíclico, se ha clasificado como un insecticida neurotóxico que también actúa sobre estos receptores (151).

Recientemente, se reportó que los terpenos y los terpenoides son capaces de interactuar con la proteína transportadora de colesterol (AeSCP-2) de *Ae. aegypti*, por lo que supone un nuevo y potencial blanco terapéutico (152).

La información que se ha reseñado permite concluir que los componentes de los aceites esenciales no tendrían un solo mecanismo de acción. Además, todo indica que ejercen diversos efectos en el insecto, una vez que atraviesan su cutícula.

Con respecto a la dilucidación del mecanismo de acción, son pocos los estudios de simulación computacional. Actualmente, la mayoría de los blancos propuestos para el control de *Ae. aegypti*, se encuentra en forma cristalizada, registrada en bases de datos como la del *Protein Data Bank* (PDB) (145,148,152). En el caso de otros géneros y especies, las secuencias aminoacídicas de estas proteínas se encuentran en bases de datos como las del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Esta información es de gran utilidad, ya que mediante herramientas computacionales como el acoplamiento y la dinámica molecular se puede llevar a cabo la búsqueda racional de posibles blancos biológicos y la dilucidación de sus mecanismos de acción, así como el diseño de nuevos compuestos larvícidas. La figura 3 ilustra las propuestas de blancos terapéuticos de los componentes de aceites esenciales, algunas de ellas contruídas por homología en nuestro grupo de investigación.

Conclusiones

En la búsqueda de alternativas reales que puedan aplicarse en los programas de control de enfermedades transmitidas por vectores, los aceites esenciales constituyen una excelente alternativa por su considerable potencial como repelentes y larvícidas, su bajo nivel de toxicidad para los mamíferos y su limitado impacto ambiental. Además, algunos, como el metileugenol, la alfa-asarona y la pelitorina, han demostrado ser eficaces contra *Cx. p. pallens* resistente a clorpirifos, fenitrotión, fentión y alfa-cipermetrina.

La actividad repelente y larvícida de los aceites esenciales es de gran importancia porque demuestra que no es necesario producir un compuesto

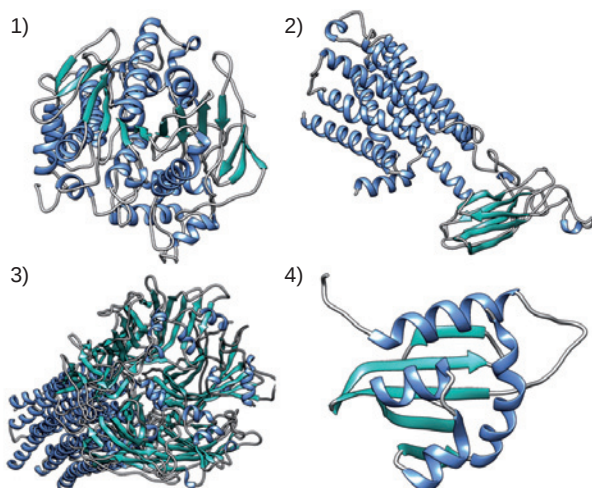


Figura 3. Dianas biológicas implicadas en el mecanismo de acción de los aceites esenciales y sus componentes. 1) Acetilcolinesterasa de *Ae. aegypti* modelada por homología utilizando la secuencia GenBank ABN09910.1, y usando como template el modelo el PDB: 2W6C; 2) receptor oamb de octopamina de *An. sinensis* modelada por homología utilizando la secuencia GenBank KFB42017.1, y usando como template el modelo el PDB: 2Y03; 3) receptor GABA de *Cx. quinquefasciatus* modelado por homología utilizando la secuencia GenBank EDS38917.1, y usando como template el modelo el PDB: 5CFB; 4) proteína transportadora de esteroles de *Ae. aegypti* cristalizada reportada con el PDB: 2KSH.

activo puro, ya que el uso de varios de ellos en conjunto puede ser una solución más barata, eficaz y sencilla. Asimismo, el estudio de los efectos sinérgicos entre los componentes de los aceites esenciales y las mezclas de ellos ha abierto el camino para el reemplazo de los productos sintéticos utilizados tradicionalmente.

El estudio de los componentes puros es crucial para entender el mecanismo de la acción que ejercen sobre las larvas y los mosquitos adultos. Por otra parte, las nuevas herramientas computacionales todavía no se han explorado suficientemente, por lo que representan un área de estudio prometedora para la dilucidación de los mecanismos de acción, y el diseño y la búsqueda racional de moléculas con actividad larvicida.

La mayoría de las investigaciones sobre aceites esenciales como nuevos agentes larvicidas se ha llevado a cabo en laboratorio, pero si se los quiere proponer como una solución real y utilizarlos en los programas de salud pública, se requiere la investigación en campo, de manera que las condiciones geográficas y climáticas sean las que determinen la factibilidad y pertinencia de su uso.

Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaramos no tener conocimiento de ninguna circunstancia que constituya un conflicto de interés, ya sea afectivo, potencial o aparente.

Financiamiento

Sergio Andrade-Ochoa agradece el apoyo otorgado por CONACYT (Nº de registro 278488) para realizar sus estudios de posgrado, así como al Instituto Chihuahuense de la Juventud. Luvia E. Sánchez-Torres agradece el apoyo del proyecto SIP-201 50638 y es becaria de la Comisión de Operación y Fomento de Actividades Académicas del Instituto Politécnico Nacional y del Programa de Estímulos al Desempeño de los Investigadores (EDI).

Referencias

1. Kumar K, Sharma AK, Kumar S, Patel S, Sarkar M, Chauhan LS. Multiple insecticide resistance/susceptibility status of *Culex quinquefasciatus*, principal vector of bancroftian filariasis from filaria endemic areas of northern India. Asian Pac J Trop Dis. 2011;4:426-9. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60119-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60119-3)
2. Tatem AJ, Huang Z, Das A, Qi Q, Roth J, Qiu Y. Air travel and vector-borne disease movement. Parasitol. 2012;139:1816-30. <https://doi.org/10.1017/S0031182012000352>
3. Ramaiah KD, Ottesen EA. Progress and impact of 13 years of the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis on reducing the burden of filarial disease. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e3319. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003319>
4. Campbell LP, Luther C, Moo-Llanes D, Ramsey JM, Danis-Lozano R, Peterson AT. Climate change influences on global distributions of dengue and chikungunya virus vectors. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015;370:20140135. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0135>
5. Bhatia R, Dash AP, Sunyoto T. Changing epidemiology of dengue in South-East Asia. WHO South East Asia J Public Health. 2013;2:23. <https://doi.org/10.4103/2224-3151.115830>
6. Tolle MA. Mosquito-borne diseases. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2009;39:97-140. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2009.01.001>
7. Fischer D, Thomas SM, Suk JE, Sudre B, Hess A, Tjaden NB, et al. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: Geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. Int J Health Geogr. 2013;12:51. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-12-51>
8. van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Blateau A, Rousset D, Matheus S, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. Euro Surveill. 2014;19:20759.
9. World Health Organization. World Malaria Report 2015. Geneva: WHO; 2015. Fecha de consulta: 15 de junio de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>.

10. **Béguin A, Hales S, Rocklöv J, Åström C, Louis VR, Sauerborn R.** The opposing effects of climate change and socio-economic development on the global distribution of malaria. *Glob Environ Chang.* 2011;21:1209-14. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2011.06.001>
11. **Laniak GF, Olchin G, Goodall J, Voinov A, Hill M, Glynn P, et al.** Integrated environmental modeling: A vision and roadmap for the future. *Environ Model Softw.* 2013;39:3-23. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2012.09.006>
12. **Shuman EK.** Global climate change and infectious diseases. *New Eng J Med.* 2010;362:1061-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0912931>
13. **Ocampo CB, Salazar-Terreros MJ, Mina NJ, McAllister J, Brogdon W.** Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Trop.* 2011;118:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.01.007>
14. **Miranda JE, Navickiene HM, Nogueira-Couto RH, De Bortoli SA, Kato MJ, da Silva Bolzani V, et al.** Susceptibility of *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) to pellitorine, an amide isolated from *Piper tuberculatum* (Piperaceae). *Apidologie.* 2003;34:409-15. <https://doi.org/10.1051/apido:2003036>
15. **Lin H, Chuan-hua X, Jin-jun W, Ming L, Wen-cai L, Zhi-mo Z.** Resistance selection and biochemical mechanism of resistance to two acaricides in *Tetranychus cinnabarinus* (Boiduval). *Pest Biochem Physiol.* 2009;93:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2008.11.001>
16. **Matowo J, Kitau J, Kabula B, Kavishe R, Oxborough R, Kaaya R, et al.** Dynamics of insecticide resistance and the frequency of kdr mutation in the primary malaria vector *Anopheles arabiensis* in rural villages of Lower Moshi, North Eastern Tanzania. *J Parasitol Vector Biol.* 2014;6:31-41. <https://doi.org/10.5897/JVPB2013.0143>
17. **Vontas J, Kioulos E, Pavlidi N, Morou E, Della Torre A, Ranson H.** Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pest Biochem Physiol.* 2012;104:126-31. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.05.008>
18. **Chino-Cantor A, Sánchez-Arroyo H, Ortega-Arenas LD, Castro-Hernández E.** Insecticide susceptibility of *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) in Guerrero, México. *Southwestern Entomol.* 2014;39:601-12. <https://doi.org/10.3958/059.039.0319>
19. **Overgaard HJ, Sandve SR, Suwonkerd W.** Evidence of anopheline mosquito resistance to agrochemicals in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36(Suppl.4):152-7.
20. **Conde M, Orjuela LI, Castellanos CA, Herrera-Varela M, Licastro S, Quiñones ML.** Insecticide susceptibility evaluation in *Aedes aegypti* populations of Caldas, Colombia, in 2007 and 2011. *Biomédica.* 2015;35:43-52. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2367>
21. **Langenheim JH.** Higher plant terpenoids: A phytocentric overview of their ecological roles. *J Chem Ecol.* 1994;20:1223-80. <https://doi.org/10.1007/BF02059809>
22. **Wang ZQ, Perumalsamy H, Wang M, Shu S, Ahn YJ.** Larvicidal activity of *Magnolia denudata* seed hydrodistillate constituents and related compounds and liquid formulations towards two susceptible and two wild mosquito species. *Pest Manag Sci.* 2015;72:897-906. <https://doi.org/10.1002/ps.4064>
23. **Massebo F, Tadesse M, Bekele T, Gebre-Michael MB.** Evaluation on larvicidal effects of essential oils of some local plants against *Anopheles arabiensis* Patton and *Aedes aegypti* Linnaeus (Diptera, Culicidae) in Ethiopia. *Afr J Biotechnol.* 2009;8:4183.
24. **Castillo S, Pérez-Alfonso CO, Martínez-Romero D, Guillén F, Serrano M, Valero D.** The essential oils timol and carvacrol applied in the packing lines avoid lemon spoilage and maintain quality during storage. *Food Control.* 2014;35:132-6. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.06.052>
25. **Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M.** Biological effects of essential oils—a review. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:446-75. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
26. **Burt S.** Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *Int J Food Microbiol.* 2004;94:223-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>
27. **Pesavento G, Calonico C, Bilia AR, Barnabei M, Calesini F, Addona R, et al.** Antibacterial activity of Oregano, Rosmarinus and Thymus essential oils against *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* in beef meatballs. *Food Control.* 2015;54:188-99. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.01.045>
28. **Sarac N, Ugur A.** Antimicrobial activities of the essential oils of *Origanum onites* L., *Origanum vulgare* L. subspecies hirtum (Link) Letswaart, *Satureja thymbra* L., and *Thymus cilicicus* Boiss. & Bal. growing wild in Turkey. *J Med Food.* 2008;11:568-73. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0520>
29. **Santoro GF, das Graças Cardoso M, Guimarães LG, Salgado AP, Menna-Barreto RF, Soares MJ.** Effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oils on *Trypanosoma cruzi* (Protozoa: Kinetoplastida) growth and ultrastructure. *Parasitol Res.* 2007;100:783-90. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0326-5>
30. **Prophiro JS, da Silva MA, Kanis LA, da Silva BM, Duque-Luna JE, da Silva OS.** Evaluation of time toxicity, residual effect, and growth-inhibiting property of *Carapa guianensis* and *Copaifera* sp. in *Aedes aegypti*. *Parasitol Res.* 2012;110:713-9. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2547-5>
31. **Batish DR, Singh HP, Kohli RK, Kaur S.** *Eucalyptus* essential oil as a natural pesticide. *Forest Ecol Manag.* 2008;256:2166-74. <https://doi.org/10.1016/j.foreco.2008.08.008>
32. **Kiran SR, Bhavani K, Devi PS, Rao BR, Reddy KJ.** Composition and larvicidal activity of leaves and stem essential oils of *Chloroxylon swietenia* DC against *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi*. *Bioresour Technol.* 2006;97:2481-4. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2005.10.003>
33. **World Health Organization.** Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides. Geneva: WHO; 2005. Fecha de consulta: 15 de junio de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/whopes/guidelines/en/>
34. **Benelli G, Bedini S, Flamini G, Cosci F, Cioni PL, Amira S, et al.** Mediterranean essential oils as effective weapons against the West Nile vector *Culex pipiens* and the *Echinostoma* intermediate host *Physella acuta*: What happens around? An acute toxicity survey on non-target mayflies. *Parasitol Res.* 2015;114:1011-21. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-4267-0>

35. Liu XC, Liu QY, Zhou L, Liu ZL. Evaluation of larvicidal activity of the essential oil of *Allium macrostemon* Bunge and its selected major constituent compounds against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasit Vector*. 2014;7:184. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-184>
36. Moon HI. Larvicidal activity of major essential oils from stems of *Allium monanthum* Maxim. against *Aedes aegypti* L. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2011;26:827-30. <https://doi.org/10.3109/14756366.2011.558842>
37. Tabanca N, Gao Z, Demirci B, Tehen N, Wedge DE, Ali A, et al. Molecular and phytochemical investigation of *Angelica dahurica* and *Angelica pubescens* essential oils and their biological activity against *Aedes aegypti*, *Stephanitis pyrioides*, and *Colletotrichum* Species. *J Agric Food Chem*. 2014;62:8848-57. <https://doi.org/10.1021/jf5024752>
38. Santos GK, Dutra KA, Barros RA, da Câmara CA, Lira DD, Gusmão NB, et al. Essential oils from *Alpinia purpurata* (Zingiberaceae): Chemical composition, oviposition deterrence, larvicidal and antibacterial activity. *Ind Crop Prod*. 2012;40:254-60. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.03.020>
39. Pitasawat B, Champakaew D, Choochote W, Jitpakdi A, Chaithong U, Kanjanapothi D, et al. Aromatic plant-derived essential oil: An alternative larvicide for mosquito control. *Fitoterapia*. 2007;78:205-10. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.01.003>
40. Cheah SX, Tay JW, Chan LK, Jaal Z. Larvicidal, oviposition, and ovicidal effects of *Artemisia annua* (Asterales: Asteraceae) against *Aedes aegypti*, *Anopheles sinensis*, and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2013;112:3275-82. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3506-0>
41. Zhu L, Tian Y. Chemical composition and larvicidal activity of essential oil of *Artemisia gilvescens* against *Anopheles anthropophagus*. *Parasitol Res*. 2013;112:1137-42. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3243-9>
42. Perumalsamy H, Chang KS, Park C, Ahn YJ. Larvicidal activity of *Asarum heterotropoides* root constituents against insecticide-susceptible and-resistant *Culex pipiens pallens* and *Aedes aegypti* and *Ochlerotatus togoi*. *J Agric Food Chem*. 2010;58:10001-6. <https://doi.org/10.1021/jf102193k>
43. Arun KD, Kumar S, Swamy JP. Larvicidal activity and leaf essential oil composition of three species of genus *Atalantia* from south India. *Int J Mos Res*. 2015;2:25-9.
44. Zhu L, Tian Y. Chemical composition and larvicidal activity of *Blumea densiflora* essential oils against *Anopheles anthropophagus*: A malarial vector mosquito. *Parasitol Res*. 2011;109:1417-22. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2388-2>
45. Senthilkumar A, Kannathasan K, Venkatesalu V. Chemical constituents and larvicidal property of the essential oil of *Blumea mollis* (D. Don) Merr. against *Culex quinquefasciatus*. *Parasitol Res*. 2008;103:959-62. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-1085-2>
46. Tan LTH, Lee LH, Yin WF, Chan CK, Abdul Kadir H, Chan KG, et al. Traditional uses, phytochemistry, and bioactivities of *Cananga odorata* (Ylang-Ylang). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:896314. <https://doi.org/10.1155/2015/896314>
47. Souza LG, Almeida MC, Monte FJ, Santiago GM, Braz-Filho R, Lemos TL, et al. Chemical constituents of *Capraria biflora* (Scrophulariaceae) and larvicidal activity of essential oil. *Química Nova*. 2012;35:2258-62. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012001100032>
48. Cheng SS, Liu JY, Huang CG, Hsui YR, Chen WJ, Chang ST. Insecticidal activities of leaf essential oils from *Cinnamomum osmophloeum* against three mosquito species. *Bioresource Technol*. 2009;100:457-64. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.02.030>
49. Akono PN, Dongmo PM, Tonga C, Kouotou S, Kekeunou S, Magne GT, et al. Larvicidal activity of essential oils from pericarps of ripe *Citrus* fruits cultivated in Cameroon on pyrethroids sensitive and resistant strains of *Anopheles gambiae* Giles, 1902. *J Entomol Zool Studies*. 2015;3:334-9.
50. Giatropoulos A, Papachristos DP, Kimbaris A, Koliopoulos G, Polissiou MG, Emmanouel N, et al. Evaluation of bioefficacy of three *Citrus* essential oils against the dengue vector *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in correlation to their components enantiomeric distribution. *Parasitol Res*. 2012;111:2253-63. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3074-8>
51. Tennyson S, Samraj DA, Jeyasundar D, Chalieu K. Larvicidal efficacy of plant oils against the dengue vector *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2013;13:64-8. <https://doi.org/10.5829/idosi.mejsr.2013.13.1.64107>
52. Vera SS, Zambrano DF, Méndez-Sánchez SC, Rodríguez-Sanabria F, Stashenko EE, Luna JE. Essential oils with insecticidal activity against larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2014;113:2647-54. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-3917-6>
53. Govindarajan M. Chemical composition and larvicidal activity of leaf essential oil from *Clausena anisata* (Willd.) Hook. f. ex Benth (Rutaceae) against three mosquito species. *Asian Pac J Trop Med*. 2010;3:874-7. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(10\)60210-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(10)60210-6)
54. Govindarajan M, Sivakumar R, Rajeswary M, Veerakumar K. Mosquito larvicidal activity of timol from essential oil of *Coleus aromaticus* Benth. against *Culex tritaeniorhynchus*, *Aedes albopictus*, and *Anopheles subpictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2013;112:3713-21. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3557-2>
55. Ali A, Wang YH, Khan IA. Larvicidal and biting deterrent activity of essential oils of *Curcuma longa*, ar-turmerone, and curcuminoids against *Aedes aegypti* and *Anopheles quadrimaculatus* (Culicidae: Diptera). *J Med Entomol*. 2015;52:979-86. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv072>
56. Giatropoulos A, Pitarokili D, Papaioannou F, Papachristos DP, Koliopoulos G, Emmanouel N, et al. Essential oil composition, adult repellency and larvicidal activity of eight Cupressaceae species from Greece against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2013;112:1113-1123. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3239-5>
57. Cheng SS, Huang CG, Chen YJ, Yu JJ, Chen WJ, Chang ST. Chemical compositions and larvicidal activities of leaf essential oils from two eucalyptus species. *Bioresour Technol*. 2009;100:452-6. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.02.038>

58. **Lucía A, González-Audino P, Seccacini, E, Licastro S, Zerba E, Masuh H.** Larvicidal effect of *Eucalyptus grandis* essential oil and turpentine and their major components on *Aedes aegypti* larvae. J Am Mosq Control Assoc. 2007;23: 299-303. [https://doi.org/10.2987/8756-971X\(2007\)23\[299:LEOEGE\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2987/8756-971X(2007)23[299:LEOEGE]2.0.CO;2)
59. **Lucía A, Licastro S, Zerba E, Masuh H.** Yield, chemical composition, and bioactivity of essential oils from 12 species of *Eucalyptus* on *Aedes aegypti* larvae. Entomol Exp Appl. 2008;129:107-14. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.2008.00757.x>
60. **Intirach J, Junkum A, Tuetun B, Choochote W, Chaitong U, Jitpakdi A, et al.** Chemical constituents and combined larvicidal effects of selected essential oils against *Anopheles cracens* (Diptera: Culicidae). Psyche. 2012;2012:1-11. <https://doi.org/10.1155/2012/591616>
61. **Rocha DK, Matosc O, Novoa MT, Figueiredo AC, Delgado M, Moiteiro C.** Larvicidal activity against *Aedes aegypti* of *Foeniculum vulgare* essential oils from Portugal and Cape Verde. Nat Prod Commun. 2015;10:677-82.
62. **Aciole SD, Piccoli CF, Costa EV, Navarro-Silva MA, Márques FA, Sales-Maia BH, et al.** Insecticidal activity of three species of *Guatteria* (Annonaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Revista Colombiana de Entomología. 2011;37:262-8.
63. **Liu XC, Liu QY, Zhou L, Liu ZL.** Larvicidal activity of essential oil derived from *Illicium henryi* Diels (Illiciaceae) Leaf. Trop J Pharm Res. 2015;14:111-6. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i1.16>
64. **Tabanca N, Avonto C, Wang M, Parcher JF, Ali A, Demirci B, et al.** Comparative investigation of *Umbellularia californica* and *Laurus nobilis* leaf essential oils and identification of constituents active against *Aedes aegypti*. J Agric Food Chem. 2013;61:12283-91. <https://doi.org/10.1021/jf4052682>
65. **Silva WJ, Dória GA, Maia RT, Nunes RS, Carvalho GA, Blank AF, et al.** Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: Alternatives to environmentally safe insecticides. Bioresource Technol. 2008;99:3251-5. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.05.064>
66. **Gleiser RM, Zygodlo JA.** Insecticidal properties of essential oils from *Lippia turbinata* and *Lippia polystachya* (Verbenaceae) against *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). Parasitol Res. 2007;101:1349-54. <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0647-z>
67. **Lima GP, de Souza TM, de Paula Freire G, Farias DF, Cunha AP, Ricardo NM, et al.** Further insecticidal activities of essential oils from *Lippia sidoides* and *Croton* species against *Aedes aegypti* L. Parasitol Res. 2013;112:1953-8. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3351-1>
68. **Koliopoulos G, Pitarokili D, Kioulos E, Michaelakis A, Tzakou O.** Chemical composition and larvicidal evaluation of Mentha, Salvia, and Melissa essential oils against the West Nile virus mosquito *Culex pipiens*. Parasitol Res. 2010;107: 327-35. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-1865-3>
69. **Lima TC, da Silva TK, Silva FL, Barbosa-Filho JM, Marques MO, Santos RL, et al.** Larvicidal activity of *Mentha x villosa* Hudson essential oil, rotundifolone and derivatives. Chemosphere. 2014;104:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.10.035>
70. **Raj GA, Chandrasekaran M, Krishnamoorthy S, Jayaraman M, Venkatesalu V.** Phytochemical profile and larvicidal properties of seed essential oil from *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae), against *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi*, and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). Parasitol Res. 2015;114:3385-91. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4563-3>
71. **Govindarajan M, Sivakumar R, Rajeswary M, Yogalakshmi K.** Chemical composition and larvicidal activity of essential oil from *Ocimum basilicum* (L.) against *Culex tritaeniorhynchus*, *Aedes albopictus* and *Anopheles subpictus* (Diptera: Culicidae). Exp Parasitol. 2013;134:7-11. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.01.018>
72. **Kulkarni RR, Pawar PV, Joseph MP, Akulwad AK, Sen A, Joshi SP.** *Lavandula gibsoni* and *Plectranthus mollis* essential oils: Chemical analysis and insect control activities against *Aedes aegypti*, *Anopheles stthephensi* and *Culex quinquefasciatus*. J Pest Sci. 2013;86:713-8. <https://doi.org/10.1007/s10340-013-0502-1>
73. **Pavela R.** Insecticidal properties of *Pimpinella anisum* essential oils against the *Culex quinquefasciatus* and the non-target organism *Daphnia magna*. J Asia-Pacific Entomol. 2014;17:287-93. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2014.02.001>
74. **Koutsaviti K, Giatropoulos A, Pitarokili D, Papachristos D, Michaelakis A, Tzakou O.** Greek *Pinus* essential oils: Larvicidal activity and repellency against *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). Parasitol Res. 2015;114:583-92. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-4220-2>
75. **Gokulakrishnan J, Kuppusamy E, Shanmugam D, Appavu A, Kaliyamoorthi K.** Pupicidal and repellent activities of *Pogostemon cablin* essential oil chemical compounds against medically important human vector mosquitoes. Asian Pac J Trop Dis. 2013;3:26-31. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60006-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60006-7)
76. **Maheswaran R, Ignacimuthu S.** Bioefficacy of essential oil from *Polygonum hydropiper* L. against mosquitoes, *Anopheles stephensi* and *Culex quinquefasciatus*. Ecotoxicol Environ Saf. 2013;97:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.06.028>
77. **Conti B, Leonardi M, Pistelli L, Profeti R, Ouerghemmi I, Benelli G.** Larvicidal and repellent activity of essential oils from wild and cultivated *Ruta chalepensis* L. (Rutaceae) against *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae), an arbovirus vector. Parasitol Res. 2013;112:991-9. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3221-2>
78. **López LAP, Yael C, Cirio AT.** Essential oils from *Zanthoxylum fagara* Wild Lime, *Ruta chalepensis* L. and *Thymus vulgaris* L.: Composition and activity against *Aedes aegypti* larvae. Pak J Pharm Sci. 2015;28:1911-5.
79. **Ali A, Demirci B, Kiyan HT, Bernier UR, Tsikolia M, Wedge DE, et al.** Biting deterrence, repellency, and larvicidal activity of *Ruta chalepensis* (Sapindales: Rutaceae) essential oil and its major individual constituents against mosquitoes. J Med Entomol. 2013;50:1267-74. <https://doi.org/10.1603/ME12177>
80. **Mathew J, Thoppil JE.** Chemical composition and mosquito larvicidal activities of *Salvia* essential oils. Pharm Biol. 2011; 49:456-63. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.523427>
81. **Pavela R.** Larvicidal property of essential oils against *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). Ind Crops Prod. 2009;30:311-5. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2009.06.005>

82. **Aguiar RW, dos Santos SF, da Silva Morgado F, Ascencio SD, de Mendonça Lopes M, Viana KF, et al.** Insecticidal and repellent activity of *Siparuna guianensis* Aubl. (Negramina) against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. PLoS One. 2015;10:e0116765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116765>
83. **Barbosa JD, Silva VB, Alves PB, Gumina G, Santos RL, Sousa DP, et al.** Structure–activity relationships of eugenol derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. Pest Manag Sci. 2012;68:1478-83. <https://doi.org/10.1002/ps.3331>
84. **Marques MM, Moraes SM, Vieira ÍG, Vieira MG, Silva AR, De Almeida RR, et al.** Larvicidal activity of *Tagetes erecta* against *Aedes aegypti*. J Am Mosq Control Assoc. 2011;27:156-8. <https://doi.org/10.2987/10-6056.1>
85. **Ruiz C, Cachay M, Domínguez M, Velásquez C, Espinoza G, Ventosilla P, et al.** Chemical composition, antioxidant and mosquito larvicidal activities of essential oils from *Tagetes filifolia*, *Tagetes minuta* and *Tagetes elliptica* from Perú. Planta Med. 2011;77:PE30. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1282361>
86. **Liu XC, Liu Q, Chen XB, Zhou L, Liu ZL.** Larvicidal activity of the essential oil from *Tetradium glabrifolium* fruits and its constituents against *Aedes albopictus*. Pest Manag Sci. 2015;71:1582-6. <https://doi.org/10.1002/ps.3964>
87. **Trongtokit Y, Rongsriyam Y, Komalamisra N, Apiwathnasorn C.** Comparative repellency of 38 essential oils against mosquito bites. Phytother Res. 2005;19:303-9. <https://doi.org/10.1002/ptr.1637>
88. **Gillij YG, Gleiser RM, Zygodlo JA.** Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. Bioresour Technol. 2008;99:2507-15. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.04.066>
89. **Moore SJ, Hill N, Ruiz C, Cameron MM.** Field evaluation of traditionally used plant-based insect repellents and fumigants against the malaria vector *Anopheles darlingi* in Riberalta, Bolivian Amazon. J Med Entomol. 2007;44:624-30. <https://doi.org/10.1093/jmedent/44.4.624>
90. **de Paula JP, Gomes-Carneiro M, Paumgarten FJ.** Chemical composition, toxicity and mosquito repellency of *Ocimum selloi* oil. J Ethnopharmacol. 2003;88:253-60. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00233-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00233-2)
91. **Jaenson TG, Pålsson K, Borg-Karlson AK.** Evaluation of extracts and oils of mosquito (Diptera: Culicidae) repellent plants from Sweden and Guinea-Bissau. J Med Entomol. 2006;43:113-9. <https://doi.org/10.1093/jmedent/43.1.113>
92. **Phasomkusolsil S, Soonwera M.** Comparative mosquito repellency of essential oils against *Aedes aegypti* (Linn.), *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison) and *Culex quinquefasciatus* (Say). Asian Pac J Trop Biomed. 2011;1:S113-8. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60136-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60136-6)
93. **Amer A, Mehlhorn H.** Repellency effect of forty-one essential oils against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* mosquitoes. Parasitol Res. 2006;99:478-90. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0184-1>
94. **Waliwitiya R, Kennedy CJ, Lowenberger CA.** Larvicidal and oviposition–altering activity of monoterpenoids, trans-anethole and rosemary oil to the yellow fever mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Pest Manag Sci. 2009;65:241-8. <https://doi.org/10.1002/ps.1675>
95. **Pavela R.** Acute toxicity and synergistic and antagonistic effects of the aromatic compounds of some essential oils against *Culex quinquefasciatus* Say larvae. Parasitol Res. 2015;114:3835-53. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4614-9>
96. **Sousa RMO, Rosa JS, Silva CA, Almeida MTM, Novo MT, Cunha AC, et al.** Larvicidal, molluscicidal and nematocidal activities of essential oils and compounds from *Foeniculum vulgare*. J Pest Sci. 2015;88:413-26. <https://doi.org/10.1007/s10340-014-0628-9>
97. **Pavela R.** Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. Ind Crops Prod. 2015;76:174-187. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.06.050>
98. **Rana IS, Rana AS.** Efficacy of essential oils of aromatic plants as larvicide for the management of filarial vector *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) with special reference to *Foeniculum vulgare*. Asian Pac J Trop Dis. 2012;2:184-9. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60044-9](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60044-9)
99. **Santos SR, Silva VB, Melo MA, Barbosa JD, Santos RL, de Sousa DP, et al.** Toxic effects on and structure-toxicity relationships of phenylpropanoids, terpenes, and related compounds in *Aedes aegypti* larvae. Vector Borne Zoonotic Dis. 2010;10:1049-54. <https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0158>
100. **Gokulakrishnan J, Kuppusamy E, Shanmugam D, Appavu A, Kaliyamoorthi K.** Pupicidal and repellent activities of *Pogostemon cablin* essential oil chemical compounds against medically important human vector mosquitoes. Asian Pac J Trop Dis. 2013;3:26-31. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60006-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60006-7)
101. **Ali A, Tabanca N, Ozek G, Ozek T, Aytaz Z, Bernier UR, et al.** Essential oils of *Echinophora lamondiana* (apiales: Umbelliferae): A relationship between chemical profile and biting deterrence and larvicidal activity against mosquitoes (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2015;52:93-100. <https://doi.org/10.1093/jme/tju014>
102. **Dória GA, Silva WJ, Carvalho GA, Alves PB, Cavalcanti SC.** A study of the larvicidal activity of two *Croton* species from northeastern Brazil against *Aedes aegypti*. Pharm Biol. 2010;48:615-20. <https://doi.org/10.3109/13880200903222952>
103. **Radwan MA, El-Zemity SR, Mohamed SA, Sherby SM.** Larvicidal activity of some essential oils, monoterpenoids and their corresponding N-metil carbamate derivatives against *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). Int J Trop Ins Sci. 2008;28:61-8. <https://doi.org/10.1017/S1742758408962366>
104. **Cheng SS, Chua MT, Chang EH, Huang CG, Chen WJ, Chang ST.** Variations in insecticidal activity and chemical compositions of leaf essential oils from *Cryptomeria japonica* at different ages. Bioresource Technol. 2009;100:465-70. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.11.060>
105. **Lucía A, Zerba E, Masuh H.** Knockdown and larvicidal activity of six monoterpenes against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and their structure-activity relationships. Parasitol Res. 2013;112:4267-72. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3618-6>
106. **Perumalsamy H, Kim NJ, Ahn, AJ.** Larvicidal activity of compounds isolated from *Asarum heterotropoides* against *Culex pipiens pallens*, *Aedes aegypti*, and *Ochlerotatus togai* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2009;46:1420-3. <https://doi.org/10.1603/033.046.0624>

107. **Liu ZL, He Q, Chu SS, Wang CF, Du SS, Deng ZW.** Essential oil composition and larvicidal activity of *Saussurea lappa* roots against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res.* 2012;110:2125-30. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2738-0>
108. **Kaufman PE, Mann RS, Butler JF.** Evaluation of semiochemical toxicity to *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus* and *Anopheles quadrimaculatus* (Diptera: Culicidae). *Pest Manag Sci.* 2010;66:497-504. <https://doi.org/10.1002/ps.1899>
109. **Liu XC, Dong HW, Zhou L, Du SS, Liu ZL.** Essential oil composition and larvicidal activity of *Toddalia asiatica* roots against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res.* 2013;112:1197-203. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3251-9>
110. **Ali A, Murphy CC, Demirci B, Wedge DE, Sampson BJ, Khan IA, et al.** Insecticidal and biting deterrent activity of rose-scented geranium (*Pelargonium* spp.) essential oils and individual compounds against *Stephanitis pyrioides* and *Aedes aegypti*. *Pest Manag Sci.* 2013;69:1385-92. <https://doi.org/10.1002/ps.3518>
111. **Lahlou M.** Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytotherapy Res.* 2004;18:435-48. <https://doi.org/10.1002/ptr.1465>
112. **Shalan EAS, Canyon D, Younes MW, Abdel-Wahab H, Mansour AH.** A review of botanical phytochemicals with mosquitocidal potential. *Environ Int.* 2005;31:1149-66. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2005.03.003>
113. **Pavela R.** Acute and synergistic effects of some monoterpenoid essential oil compounds on the house fly (*Musca domestica* L.). *J Essent Oil Bear Pl.* 2008;11:451-9. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2008.10643653>
114. **Koul O, Singh R, Kaur B, Kanda D.** Comparative study on the behavioral response and acute toxicity of some essential oil compounds and their binary mixtures to larvae of *Helicoverpa armigera*, *Spodoptera litura* and *Chilo partellus*. *Ind Crops Prod.* 2013;49:428-36. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.05.032>
115. **Hummelbrunner LA, Isman MB.** Acute, sublethal, anti-feedant, and synergistic effects of monoterpenoid essential oil compounds on the tobacco cutworm, *Spodoptera litura* (Lep., Noctuidae). *J Agricul Food Chem.* 2001;49:715-20. <https://doi.org/10.1021/jf000749t>
116. **Liu CH, Mishra AK, Tan RX, Tang C, Yang H, Shen YF.** Repellent and insecticidal activities of essential oils from *Artemisia princeps* and *Cinnamomum alcanfora* and their effect on seed germination of wheat and broad bean. *Bioresour Technol.* 2006;97:1969-73. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2005.09.002>
117. **Kostyukovsky M, Rafaei A, Gileadi C, Demchenko N, Shaaya E.** Activation of octopaminergic receptors by essential oil constituents isolated from aromatic plants: Possible mode of action against insect pests. *Pest Manag Sci.* 2002;58:1101-6. <https://doi.org/10.1002/ps.548>
118. **Wang Z, Kim JR, Wang M, Shu S, Ahn YJ.** Larvicidal activity of *Cnidium monnieri* fruit coumarins and structurally related compounds against insecticide-susceptible and insecticide-resistant *Culex pipiens pallens* and *Aedes aegypti*. *Pest Manag Sci.* 2012;68:1041-7. <https://doi.org/10.1002/ps.3265>
119. **Scotti L, Scotti MT, Silva VB, Santos SR, Cavalcanti SC, Mendonca FJ Jr.** Chemometric studies on potential larvicidal compounds against *Aedes aegypti*. *Med Chem.* 2014;10:201-10. <https://doi.org/10.2174/15734064113099990005>
120. **Lee S, Peterson CJ, Coats JR.** Fumigation toxicity of monoterpenoids to several stored product insects. *J Stored Prod Res.* 2003;39:77-85. [https://doi.org/10.1016/S0022-474X\(02\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0022-474X(02)00020-6)
121. **García M, Donadel OJ, Ardanaz CE, Tonn CE, Sosa ME.** Toxic and repellent effects of *Baccharis salicifolia* essential oil on *Tribolium castaneum*. *Pest Manag Sci.* 2005;61:612-8. <https://doi.org/10.1002/ps.1028>
122. **López Ó, Fernández-Bolaños JG, Gil MV.** New trends in pest control: The search for greener insecticides. *Green Chem.* 2005;7:431-42. <https://doi.org/10.1039/B500733J>
123. **Santos SR, Melo MA, Cardoso AV, Santos RL, de Sousa DP, Cavalcanti SC.** Structure–activity relationships of larvicidal monoterpenes and derivatives against *Aedes aegypti* Linn. *Chemosphere.* 2011;84:150-3. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.02.018>
124. **Abdelgaleil SA, Mohamed MI, Badawy ME, El-arami SA.** Fumigant and contact toxicities of monoterpenes to *Sitophilus oryzae* (L.) and *Tribolium castaneum* (Herbst) and their inhibitory effects on acetylcholinesterase activity. *J Chem Ecol.* 2009;35:518-25. <https://doi.org/10.1007/s10886-009-9635-3>
125. **Andrade-Ochoa S, Nevárez-Moorillón GV, Sánchez-Torres LE, Villanueva-García M, Sánchez-Ramírez BE, Rodríguez-Valdez LM, et al.** Quantitative structure–activity relationship of molecules constituent of different essential oils with antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. *BMC Comp Alt Med.* 2015;15:332. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0858-2>
126. **Lomonaco D, Santiago GM, Ferreira YS, Arriaga ÂM, Mazzetto SE, Mele G, et al.** Study of technical CNSL and its main components as new green larvicides. *Green Chem.* 2009;11:31-3. <https://doi.org/10.1039/B811504D>
127. **Wang Z, Song J, Chen J, Song Z, Shang S, Jiang Z, et al.** QSAR study of mosquito repellents from terpenoid with a six-member-ring. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18:2854-9. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.091>
128. **Begum NA, Roy N, Laskar RA, Roy K.** Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: Structure–activity relationship analysis. *Med Chem Res.* 2011;20:184-91. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9305-6>
129. **Ma D, Bhattacharjee AK, Gupta RK, Karle JM.** Predicting mosquito repellent potency of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) analogs from molecular electronic properties. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:1-6.
130. **Paluch G, Grodnitzky J, Bartholomay L, Coats J.** Quantitative structure–activity relationship of botanical sesquiterpenes: Spatial and contact repellency to the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *J Agric Food Chem.* 2009;57:7618-25. <https://doi.org/10.1021/jf900964e>
131. **Rattan RS.** Mechanism of action of insecticidal secondary metabolites of plant origin. *Crop Protection.* 2010;29:913-20. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2010.05.008>

132. **Isman MB.** Plant essential oils for pest and disease management. *Crop Protection*. 2000;19:603-8. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2010.05.008>
133. **Zarrad K, Hamouda AB, Chaieb I, Laarif A, Jemâa JM.** Chemical composition, fumigant and anti-acetylcholinesterase activity of the Tunisian *Citrus aurantium* L. essential oils. *Ind Crops Prod*. 2015;76:121-7. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.06.039>
134. **Houghton PJ, Ren Y, Howes MJ.** Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Natural Prod Rep*. 2006;23:181-99. <https://doi.org/10.1039/B508966M>
135. **Jyotshna, Srivastava N, Singh B, Chanda D, Shanker K.** Chemical composition and acetylcholinesterase inhibitory activity of *Artemisia maderaspatana* essential oil. *Pharm Biol*. 2015;53:1677-83. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.1001405>
136. **Enan EE.** Insecticidal activity of essential oils: Octopamine sites of action. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2001;130:325e337. [https://doi.org/10.1016/S1532-0456\(01\)00255-1](https://doi.org/10.1016/S1532-0456(01)00255-1)
137. **Coats R, Karr LL, Drewes CD.** Toxicity and neurotoxic effects of monoterpenoids in insects and earthworms. En: Hedin P, editor. *Natural occurring pest bioregulators*. Washington, D.C.: American Chemical Society; 1991. p. 305-16.
138. **Ryan MF, Byrne O.** Plant-insect coevolution and inhibition of acetylcholinesterase. *J Chem Ecol*. 1988;14:1965-75. <https://doi.org/10.1007/BF01013489>
139. **Praveena A, Sanjayan KP.** Inhibition of acetylcholinesterase in three insects of economic importance by linalol, a monoterpene phytochemical. En: Ambrose DP, editor. *Insect pest management, a current scenario, entomology research unit*. Palayamkottai, India: St. Xavier's College; 2011. p. 340-5.
140. **Felipe CF, Fonsêca KS, dos Reis Barbosa AL, Bezerra JN, Neto MA, de França Fonteles MM, et al.** Alterations in behavior and memory induced by the essential oil of *Zingiber officinale Roscoe* (ginger) in mice are cholinergic-dependent. *J Med Plants Res*. 2008;2:163-70.
141. **Yeom HJ, Kang JS, Kim GH, Park IK.** Insecticidal and acetylcholine esterase inhibition activity of Apiaceae plant essential oils and their constituents against adults of German cockroach (*Blattella germanica*). *J Agric Food Chem*. 2012;60:7194-203. <https://doi.org/10.1021/jf505927n>
142. **Kim SW, Kang J, Park IK.** Fumigant toxicity of Apiaceae essential oils and their constituents against *Sitophilus oryzae* and their acetylcholinesterase inhibitory activity. *J Asia-Pacific Entomol*. 2013;16:443-8. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2013.07.002>
143. **Seo SM, Jung CS, Kang J, Lee HR, Kim SW, Hyun J, et al.** Larvicidal and acetylcholine esterase inhibitory activity of apiaceae plant essential oils and their constituents against *Aedes albopictus*, and formulation development. *J Agric Food Chem*. 2015;63:9977-86. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03586>
144. **Yeom HJ, Jung CS, Kang J, Kim J, Lee JH, Kim DS, et al.** Insecticidal and acetylcholine esterase inhibition activity of asteraceae plant essential oils and their constituents against adults of the German cockroach (*Blattella germanica*). *J Agric Food Chem*. 2015;63:2241-8. <https://doi.org/10.1021/jf505927n>
145. **Khanikor B, Parida P, Yadav RNS, Bora D.** Comparative mode of action of some terpene compounds against octopamine receptor and acetyl cholinesterase of mosquito and human system by the help of homology modeling and docking studies. *J Appl Pharm Sci*. 2013;3:6-12. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.30202>
146. **Unnithan AR.** *In vitro* sensitivity assay of *Lantana camara* against *Aedes aegypti* with supplementary facts from GC MS and *in silico* analysis. *J Biomed Pharm Sci*. 2015;4:5-9.
147. **Enan EE.** Molecular and pharmacological analysis of an octopamine receptor from American cockroach and fruit fly in response to plant essential oils. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2005;59:161-71. <https://doi.org/10.1002/arch.20076>
148. **Enan EE.** Molecular response of *Drosophila melanogaster* tyramine receptor cascade to plant essential oils. *Insect Biochem Mol Biol*. 2005;35:309-21. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2004.12.007>
149. **Priestley CM, Williamson EM, Wafford KA, Sattelle DB.** Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA A receptors and a homo-oligomeric GABA receptor from *Drosophila melanogaster*. *Br J Pharmacol*. 2003;140:1363-72. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705542>
150. **Bloomquist JR, Boina DR, Chow E, Carlier PR, Reina M, González-Coloma A.** Mode of action of the plant-derived silphinenes on insect and mammalian GABA A receptor/chloride channel complex. *Pest Biochem Physiol*. 2008;91:17-23. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2007.12.002>
151. **Höld KM, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE.** α -Thujone (the active component of absinthe): γ -Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:3826-31. <https://doi.org/10.1073/pnas.070042397>
152. **Kumar PS, Chezhian A, Raja PS, Sathiyapriya J.** Computational selections of terpenes present in the plant *Calotropis gigantea* as mosquito larvicide's by blocking the sterol carrying protein, AeSCP-2. *Bangladesh J Pharmacol*. 2012;7:1-5. <https://doi.org/10.3329/bjpp.v7i1.8414>