

## Eco-epidemiología de las leishmaniosis Argentina

Santini MS<sup>1,3,4</sup> y Salomón OD<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-epidemias (CeNDIE)- Administración Nacional de Laboratorios e Instituto de Salud (ANLIS). Ministerio de Salud de la Nación. Dirección postal: Avenida Paseo Colón 568, 1 piso. CP. 1063 Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Medicina Tropical- INMeT. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección postal: Neuquén y Jujuy S/N. CP. 3370. Puerto Iguazú, Misiones, Argentina.

<sup>3</sup> Red de Investigación de la Leishmaniasis Argentina (REDILA)

<sup>4</sup> Programa Nacional de Leishmaniasis

### **Autor Responsable:**

Dra. Ma. Soledad Santini

Avenida Paseo Colón 568, 1 piso

1063 Buenos Aires, Argentina

\*mariasoledadsantini@gmail.com

Las leishmaniosis conforman un grupo de enfermedades parasitarias de importante incidencia mundial. Clasificada por Schmunis y López Antuñaño (1) como la segunda causa más común de enfermedades humanas causadas por protozoos, en términos de nuevos casos y defunciones.

Las mismas son causadas por protozoos trypanosomatídeos del género *Leishmania*, transmitidos a su vez por insectos flebótomos Dípteros Psychodidae. Existen distintas especies de *Leishmania* y cada una es transmitida por una o unas pocas especies de flebótomos (2).

Por sus manifestaciones clínicas, las leishmaniosis se discriminan en leishmaniosis tegumentarias (LT) (cutánea, muco-cutánea y difusa) y leishmaniosis visceral. Las diferentes sintomatologías están en relación con la especie del parásito involucrado, el estado inmune del infectado y la especie del vector transmisor que prevalece en la región.

El área endémica en la Argentina ocupa una superficie aproximada de 500 mil km<sup>2</sup> en 10 provincias, que desde el Oeste al Este son: Jujuy, Salta, Tucumán, Catamarca, Santiago de Estero, Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes y Santa Fe. Las que abarcan 7 eco-regiones: Yungas, Chaco seco, Chaco húmedo, Selva Paranaense, Esteros del Iberá, Campos y Malezas, y Espinal (3, 4). Si bien el límite sur aproximado de este área está definido hasta los 28°29' LS, las citas de captura de vectores competentes abarcan un área superior llegando hasta los 31° 35' LS (5, 6).

La LT americana es endémica y se ha registrado en Argentina desde 1916 (7). Si bien su incidencia se ve incrementada a partir de 1980, los brotes epidémicos ocurren en 1985/1987, 1997/1998 y 2002/2004 (8, 9, 10, 11) ocurriendo su dispersión desde el oeste de la Argentina hacia el este. Desde el 2002 se encuentra en un periodo inter-epidémico, ocurriendo entre 100 y 150 casos por año.

Los agentes causales de LT americana abarcan 3 complejos de especies, *Leishmania (L.) mexicana*, *L. (L.) amazonensis* y *L. (L.) venezuelensis*; el complejo (subgénero) *Viannia* braziliensis: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) peruviana* y *L. (V.) lainsoni*; y el complejo guyanensis: *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) guyanensis* (12). En Argentina, se encuentran representados los 3 complejos. Si bien de casos humanos se aislaron ejemplares de *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) braziliensis* (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), *L. (V.) braziliensis* es el principal agente de los casos de LT en nuestro país (12; 13,14, 15, 16, 17, 18).

En la Argentina varias especies de vectores fueron implicadas en la transmisión de *L. (V.) braziliensis*, como *Nyssomia neivai*, *Ny whitmani*, *Migonemia migonei* y *Evandromyia cortelezi-salessi* (11, 19, 20, 21, 22). La ecología, estacionalidad y comportamiento del vector determinan las características de los ciclos de transmisión, existiendo una fuerte relación entre la bio-región que ocupan y el tipo de respuesta epidémica que producen.

*Nyssomia neivai*, es la especie más abundante en la región de yungas así como en el chaco húmedo siendo esta la especie más abundante en situaciones de brote (23) produciendo ciclos antro-po-zoonóticos (20). En tanto que *Mg migonei* sería la principal especie responsable de transmitir *L. (V.) braziliensis* en la eco-región de chaco seco, ocasionando casos aislados de LT con ciclos zoonóticos (20). Si bien estas especies son las predominantes en distintas eco-regiones, ambas se caracterizan por colonizar ambientes modificados por el hombre, por lo cual se las cree responsables de transmisión en ambientes modificados, como son los ambientes peri-domésticos (17, 20, 21, 24).

En el extremo norte de la selva Paranaense *Ny whitmani* fue sospechado como el principal responsable de la transmisión de LT, dicha

hipótesis se sustenta a partir de la concordancia en tiempo, espacio y abundancia observada para esta especie con el área de brote (11, 25), y de registros de infección natural con *Leishmania sp.* (26, 27, 28, 29).

En cuanto a *Evandromyia cortelezi-salessi* es una especie que en general se la encuentra asociada a ambientes ocupados principalmente por *Ny. whitmani*, y siempre se la ha observado en menor proporción (11, 20, 21,25) o *Mg. migonei* en la región del chaco y *Ny. neivai* en el resto de la zona vectorial (21, 24). No obstante esta diferencia de abundancia no le quita riesgo epidemiológico dado que recientemente se han encontrado ejemplares de este complejo infectados naturalmente con *L. (V.) braziliensis* (22).

Si bien la bibliografía habla de posibles reservorios de *L. (V.) braziliensis*, como roedores y marsupiales (2, 30, 31) en nuestro país ningún animal ha cumplido con los criterios para ser incriminado como reservorio del agente etiológico de la LT.

Es necesario considerar, como en otros países de latino-américa, que en áreas recientemente deforestadas las abundancias de vectores se vieron modificadas, pudiendo provocar un aumento de contacto vector-hombre así como una buena adaptación de algunas especies de vectores a ambientes peri-domiciliarios (32, 33, 34, 35), ocurriendo en consecuencia un aumento de casos de LT, no siendo la Argentina la excepción a la regla. En este sentido, en lo que respecta a la LT en nuestro país, es importante tener en cuenta una tendencia creciente a la transmisión peridoméstica como resultado de modificaciones ambientales (11, 20, 24, 25), donde se observa un aumento progresivo de casos, como un aumento de la frecuencia de los brotes epidémicos y su distribución sucesiva en todo el territorio endémico nacional desde el NOA hacia el NEA.

El agente etiológico de la Leishmaniosis Visceral (LV) es *Leishmania infantum* (*syn. chagasi*) (2), el principal reservorio en ambientes urbanos es el perro *Canis familiaris* (36) y *Lutzomyia longipalpis* es considerado el principal vector en la región (37, 38., 39), no obstante en Argentina una segunda especie *Mg. migonei* se propone como putativa (40).

En el 2006 ocurrió en la ciudad Posadas-Misiones el primer caso autóctono humano de LV urbana, en el que coexistieron el parásito, el reservorio y el vector, confirmando la transmisión de LV en nuestro país (41). En la actualidad han ocurrido 104 casos humanos (11 óbitos) en Misiones, Corrientes, Santiago del Estero y Salta.

Estudios posteriores demostraron la rápida dispersión hacia el sur del complejo parásito *Le. infantum* (*syn. chagasi*)-vector *Lu. longipalpis*- reservorio *Canis familiaris* por el NEA (42, 43). Así la dispersión geográfica ocurrida desde las primeras citas de estos ejemplares en nuestro país hasta la actualidad incluye a Formosa, Misiones, Corrientes, Chaco, y en Entre Ríos hasta la ciudad de Chajarí (42, 43, 44, 45, 46). Siguiendo esta dispersión se debe tener en cuenta que la cita más austral de *Lu. longipalpis* en América es Salto de la República Oriental del Uruguay (47), lindante con la ciudad Argentina de Concordia-Entre Ríos, donde aún no se han observado ejemplares del vector (46). Esta presencia nos podría estar advirtiendo que la distribución de *Lu. longipalpis* ocurrida en la Argentina hasta el momento no sea la definitiva.

En los diferentes estudios llevados a cabo *Lu. longipalpis* mostró ser una especie adaptada al ambiente urbano (48, 49, 50). Su distribución en el espacio es heterogénea, áreas de alta abundancia de vectores se entremezclan con áreas de baja o nula abundancia (48) coherente con las predicciones de transmisores principales o “core transmitters” de

Woolhouse, et al. (51). Estas áreas son dinámicas en el espacio y en el tiempo (datos sin publicar), y se ven definidas principalmente por las características micro-ambientales del lugar (50). En las ciudades donde el complejo parásito-vector-reservorio está instalado se pudo observar que las proporciones de los domicilios con presencia de *Lu. longipalpis* es similar en todas las ciudades estudiadas, siendo esta proporción de aproximadamente el 31% (49).

Otra región de la Argentina donde ocurre transmisión *Le. infantum* (*syn. chagasi*) es en chaco seco, donde aún no se han encontrado ejemplares de *Lu. longipalpis*. A partir de la presencia de reservorios infectados, de la ocurrencia de casos humanos de forma esporádica, y de la ausencia del principal vector de América, Salomón y colaboradores (40) propusieron como posible vector de *Le. infantum* (*syn. chagasi*) a *Mg. migonei*, especie en la que posteriormente se observó su infección natural por *Le. infantum* (*syn. chagasi*) en focos de LV en Brasil (52).

Como se expresó más arriba *Mg. migonei* es una especie zoófila, abundante en bosques primarios y en ambientes modificados por el hombre (26). En ambientes urbanos donde también se observaron ejemplares de *Lu. longipalpis*, se observó presencia de *Mg. migonei* pero su distribución se limitó a los ambientes más periféricos de la ciudad. En este sentido y sin perder de vista la importancia de los reservorios en la transmisión de estos parásitos, se la hipotetizó como nexo entre el ciclo zoonótico y antropozoonótico de LV (49), de la misma forma que se planteó para LT (21).

Desde el Programa Nacional de Leishmaniosis se han generado recomendaciones para los distintos escenarios epidémicos: a) de colonización vectorial incipiente, b) moderada con casos de LV canina, y c) intensa con casos de LV humana. Para controlar y prevenir la continua dispersión de la leishmaniosis en

nuestro país es importante considerar todos los organismos que participan: parásito, vector y reservorio, por lo tanto las medidas deben llevarse a cabo con el objeto de prevenir y controlar la transmisión de forma integrada. En cuanto a los vectores es necesario tener en cuenta que las intervenciones con el sólo uso de insecticidas mostraron poca efectividad, permitiendo realizar bloqueos focales de cobertura reducida y de corta duración (53). En este sentido, considerando la rápida y amplia dispersión de los mismos, el aumento de casos humanos, y el aumento de dispersión y casos caninos, se refuerza la idea de trabajar la leishmaniosis como un todo, realizándose acciones de prevención y control de manera integrada sobre el ambiente, incluyendo el ambiente al conjunto de valores naturales, culturales y sociales, con el fin de trabajar sobre la salud previniendo la enfermedad, y no sobre la enfermedad mitigando los brotes epidémicos.

## Bibliografía

1. Schmunis, G. A y López Antuñaño FJ 1998. World-wide importance of parasites, p. 19–38. In F. E. G. Cox, J. P. Kreier and D. Wakelin (Eds.), *Topley & Wilson's microbiology and microbial infections*. Arnold, London, United Kingdom.
2. W.H.O. 2010. Control of the Leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. WHO technical report series No. 949. 22-26.
3. SIAN (Sistema de Información Ambiental Nacional) <http://www.ambiente.gov.ar/?aplicacion=mapoteca&idseccion=76&IdApli=2>
4. Salomon OD, Quintana MG, Mastrangelo AV, Fernández MS. 2012. Leishmaniasis and Climate Change. Case Study: Argentina *Journal Tropical Medicine* 1-12
5. Salomón OD, Orellano PW, Quintana MG, Pérez S, Sosa Estani S, Acardi SA, Lamfri M. 2006. Transmisión de Leishmaniasis Tegumentaria en la Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 66: 211-219
6. Salomón OD 2005. Phlebotominae - Flebótomos. En: Salomón OD, editor. Artrópodos de interés médico en Argentina. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano; 2005, Publicación Monográfica 6, p 67-73. En: <http://www.mundosano.org/publicaciones/monografias/pdf/monografia6.pdf>
7. Mazza S 1926. Leishmaniasis tegumentaria y visceral. Boletín. Buenos Aires. Universidad Nacional. Instituto de Clínica Quirúrgica. 13: 208-216
8. Marcolongo R, Bellegarde EJ, De Roodt AR, Ruzic AB. 1993. Investigación. Departamento Saneamiento Ambiental, Municipalidad de Concepción. Epidemiológica de Leishmaniasis en el Municipio de Concepción. Tucumán, Argentina. Documento Técnico. 36 pp.
9. Yadón ZE. 1997. Informe sobre actividades realizadas en la provincia de Tucumán. Brote epidémico de leishmaniasis, INM Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires. Documento técnico, 10 pp.
10. Villalonga JF 1998. Leishmaniosis. In S Antoni, O Raimondo (eds), *Temas de Enfermedades Infecciosas*, El Graduado, Tucumán, Argentina, p. 177-190
11. Salomón OD, Acardi SA, Liotta DJ, Fernández MS, Lestani E, López D, Mastrángelo AV, Figueroa M, Fattore G. 2009. Epidemiological aspects of cutaneous leishmaniasis in the Iguazú falls area of Argentina. *Acta Tropica* 109:5-11.
12. Córdoba Lanús E, Piñero JE, González AC, Valladares B, Lizarralde de Grosso M, Salomón OD 2005. Detection of *Leishmania braziliensis* in human paraffin-embedded tissues from Tucumán, Argentina by polymerase chain reaction *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro.100(2): 187-192.
13. Cupolillo E, Grimaldi G, Momen H. 1994. A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 50: 296-311
14. Cuba CA, Torno CO, Ledesma O, Visciarelli E, García S, Prat MI, et al. 1996. Human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Santiago del Estero,

- Argentina: identification of parasites by monoclonal antibodies and isoenzymes. *Revista do Institute of Medicine Tropical de Sao Paulo*. 38: 413-421.
15. Segura EL, Juan N, Piquen AL, Cuba-Cuba CA, Abramo-Orrego L, McMahon-Pratt D, et al. Molecular and biologic characterization of *Leishmania* parasites implicated in an epidemic outbreak in northwestern Argentina. *Parasit Res* 2000; 86: 504-508.
  16. Frank FM, Fernández MM, Caffaro CE, Cajal P, Soccol V, Taranto N, et al. 2000. Caracterización de la infección por *Leishmania spp.* en el Chaco salteño: respuesta inmune humoral, infección doble con *T. cruzi* y especies de *Leishmania* involucradas. *Medicina* (Buenos Aires). 60: 86-87.
  17. Salomón OD, Sosa Estani S, Dri L, Donnet M, Galarza R, Recalde H, Tijera A. 2002 Leishmaniosis Tegumentaria en las Lomitas, Provincia de Formosa, Argentina, 1992-2001. *Medicina* (Buenos Aires); 62: 562-568
  18. Frank FM, Fernández MM, Taranto NJ, Cajal SP, Margni RA, Castro E, Thomaz- Soccol V y Malchiodi EL. 2003. Characterization of human infection by *Leishmania spp.* in the Northwest of Argentina: immune response, double infection with *Trypanosoma cruzi* and species of *Leishmania* involved *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro 126: 31-9
  19. Salomón OD, Mocarbel NJ, Pedroni E, Colombo J, Sandillu M. 2006. Phlebotominae: Vectores de Leishmaniasis en las provincias de Santa FE y Entre Ríos, Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 66: 220-224
  20. Salomon OD., Rosa JR, Stei M, Quintana MG, Fernández MS, Visintin AM, Spinelli GR, María M Bogado de Pascual MM, Molinari ML, Morán ML, Valdez D, Bruno MR. 2008. Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) fauna in the Chaco region and Cutaneous Leishmaniasis transmission patterns in Argentina. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 103(6): 578-584
  21. Salomón, O.D., Quintana, M.G., Rosa, J.R., 2008. Ecoepidemiología de la leishmaniasis cutánea en Argentina. *Salud (i) Ciencia* 16, 514-520
  22. Rosa J, Pereira DP, Pec R, Brazil AC, Andrade Filhod JD, Salomón OD, Slezag E. 2012. Natural infection of *Cortelezzii* complex (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) with *Leishmania braziliensis* in Chaco, Argentina. *Acta Tropica*. 123(2):128-31
  23. Cordoba-Lanus E, Lizarralde de Grosso M, Piñero JE, Valladares B, Salomon OD 2006. Natural infection of *Lutzomyia neivai* with *Leishmania spp.* in northwestern argentina. *Acta Tropica*. 98: 1-5
  24. Quintana MG, Fernández MS, Salomón OD. 2012. Distribution and abundance of Phebotominae, vectors of leishmaniasis, in Argentina: Spatial and temporal analysis at different scales. *Journal of Tropical Medicine* Article ID 652803, doi:10.1155/2012/652803
  25. Fernández MS, Lestani EA, Caviac R y Salomón OD. 2012. Phlebotominae fauna in a recent deforested area with American Tegumentary Leishmaniasis transmission (Puerto Iguazú, Misiones, Argentina): Seasonal distribution in domestic and peridomestic environments. *Acta Tropica*. 122: 16-23

26. Rangel EF y Lainson R 2009. Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 104(7): 937-954
27. Leonardo, F.S., Rebêlo, J.M., 2004. A periurbanização de *Lutzomyia whitmani* em área de foco de leishmaniose cutânea, no estado de Maranhão. *Bras. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 3: 282–284
28. Oliveira-Pereira, Y.N., Rebelo, J.M., Moraes, J.L., Pereira, S.R., 2006. Diagnóstico molecular da taxa de infecção natural de flebotômíneos (Psychodidae Lutzomyia) por *Leishmania* sp na Amazônia maranhense. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 39:540–543
29. da Costa, S.M., Cechinel, M., Bandeira, V., Zannuncio, J.C., Lainson, R., Rangel, E.F., 2007. *Lutzomyia (Nyssomyia) whitmani* s.l. (Antunes & Coutinho 1939) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae): geographical distribution and the epidemiology of American cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 102:149–153
30. Grimaldi G y Tesh R. 1993. Leishmaniasis of the new world: current concepts and implications for future research. *Clinical Microbiology Reviews*. 6:230–250
31. Ready PD. 2008. Leishmaniasis emergence and climate change. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. 27:399–412
32. Walsh, J.F., Molyneux, D.H., Birley, M.H., 1993. Deforestation: effects on vector-borne disease. *Parasitology*. 106:55–75
33. Campbell-Lendrum, D.H., Pinto, M.C., Brandão-Filho, S.P., de Souza, A.A., Ready, P.D., Davies, C.R. 1999. Experimental comparison of anthropophily between geographically dispersed populations of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae). *Journal of Medical and Veterinary Entomology*. 13: 299–309
34. Rotureau, B., Joubert, M., Clyti, E., Djossou, F., Carne, B., 2006. Leishmaniasis among gold miners, French Guiana. *Emerg. Infect. Dis.* [serial on the Internet]. July 2006. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no07/05-1466.htm>.
35. Ashford R. 1996. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clinical Dermatology*. 14:523–532
36. Lainson, R. 1989. Demographic changes and their influence on the epidemiology of the American leishmaniasis, p. 85-106. In M. W. Service (Eds.), *Demography and vector-borne diseases*. CRC Press, Boca Raton, Fla.
37. Le Pont F. y Desjeux P. 1985. Leishmaniasis in Bolivia I: *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1.912) as the vector of visceral leishmaniasis in los Yungas. *Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 79:227-231.
38. Rangel, E.F., Lainson, R., 2003. Ecologia das leishmanioses. In: Rangel, E.F., Lainson, R. (Eds.), *Flebotômíneos do Brasil*. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, pp. 291–310.
39. Acardi S. A., Liotta D. J., Santini M. S., Romagosa C. M., y Salomón O. D. 2010. Detection of leishmania infantum in naturally infected lutzomyia longipalpis (diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and canis familiaris in misiones, argentina: the first report of a PCR-RFLP

- and sequencing-based confirmation assay. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro.105: 796–799
40. Salomón OD, Quintana Mg, Bezzi g, Morán MI, Betbeder E, Valdéz DV. 2010. *Lutzomyia migonei* as putative vector of visceral leishmaniasis in la Banda, Argentina. *Acta Tropica*. 113: 84-7
  41. Salomón OD, Sinagra A, Nevot MC, Barberian G, Paulin P, Estevez JO, Riarte A, Estevez J. 2008. First visceral leishmaniasis focus in Argentina. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro.103: 109-11
  42. Salomón OD, Ramos LK, Quintana MG, Acardi SA, Santini MS, Schneider A. 2009. Distribución de vectores de leishmaniasis visceral en la provincia de Corrientes. *Medicina* (Buenos Aires). 69: 625-30
  43. Salomón, O.; Fernández, M.; Santini, M.; Saavedra, S.; Montiel, N.; Ramos, M.; Rosa, J.; Szelag, E. & Martínez, M. 2011. Distribución de *Lutzomyia longipalpis* en la Mesopotamia Argentina, 2010 *Medicina* (Buenos Aires).71, 22-26
  44. Duret JP 1952. Notas sobre flebótomos argentinos. *Revista Sanidad Militar Argentina*. 51: 534-6
  45. Salomón Oscar D y Orellano Pablo W 2005. *Lutzomyia longipalpis* in Clorinda, Formosa province, an area of potential visceral leishmaniasis transmission in Argentina. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 100(5): 475-476
  46. Gould TI, Perner MS, Santini MS, Saavedra SV, Bezzi G, Maglianese MI, Antman JG, Gutierrez JA, Salomon OD 2012. Distribución de *Lutzomyia longipalpis* en las provincias de Entre Ríos, Santa Fe y Santiago del Estero, 2011 y análisis de la notificación de la leishmaniasis visceral en Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) en prensa.
  47. Salomón OD, Basmajdian Y, Fernández MS, Santini MS 2011b. *Lutzomyia longipalpis* in Uruguay: the first report and the potential of visceral leishmaniasis transmission. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro.106: 381-382
  48. Fernández Ms, Salomón OD, Cavia R, Perez AA, Acardi SA, Guccione JD 2010. *Lutzomyia longipalpis* spatial distribution and association with environmental variables in an urban focus of visceral leishmaniasis, Misiones, Argentina. *Acta Tropica*.114: 81-87.
  49. Santini MS b, Gould IT, Acosta MM, Berrozpe P, Acardi SA, Fernández MS, Gómez A y Salomon OD. 2012. Phlebotominae of sanitary interest in the Argentina-Brazil-Paraguay border area. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* (en prensa).
  50. Santini MS a, Fernández MS, Pérez AA, Sandoval AE, Salomón OD 2012. *Lutzomyia longipalpis* abundance in the city of Posadas, northeastern Argentina: variations at different spatial scales. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro.107(6): 000-000, en prensa
  51. Woolhouse ME, Dye C, Etard JF, Smith T, Charlwood JD, Garnett GP, et al. (1997) Heterogeneities in the transmission of infectious agents: implications for the design of control programs. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (USA). 94:338-342
  52. de Carvalho, M.R., Valenca, H.F., da Silva, F.J., Pita-Pereira, D., Araújo Pereira, T., Britto, C., Brazil, R.P., 2010. Natural *Leishmania infantum* infection in *Mignomyia migonei*

(Franc, a, 1920) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) the putative vector of visceral leishmaniasis in Pernambuco State, Brazil. *Acta Tropica*. 116:108–110.

53. Santini MS, Salomón OD, Acardi SA, Sandoval EA, Tartaglino LC 2010. *Lutzomyia longipalpis* behavior at an urban visceral leishmaniasis focus in Argentina. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*.52: 187-191.