

Sección 4

**ECO-EPIDEMIOLOGÍA DE
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS
POR MOSQUITOS**

Coordinadores

Luis A. **Díaz** y Darío **Vezzani**

En la presente sección se desarrollan aspectos generales y epidemiológicos sobre los virus (capítulo 13) y parásitos (capítulos 14 y 15) de importancia sanitaria transmitidos por mosquitos en Argentina. Entre los primeros existen alrededor de 50 arbovirus reportados, incluyendo miembros de las familias *Asfarviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* y *Togaviridae*. Algunos de estos son reconocidos como patógenos de gran importancia sanitaria, como por ejemplo el virus del dengue y el de la encefalitis de Saint Louis. Entre los parásitos, se destacan los

organismos unicelulares del género *Plasmodium*, agente etiológico de la malaria, y los nematodos del género *Dirofilaria*, causantes de la dirofilariosis canina. Además, en el capítulo 16 se presentan conceptos generales sobre la confección de mapas de riesgo y se compila la información disponible para nuestro país sobre mapas de riesgo de dengue, malaria, dirofilariosis, chikungunya, y encefalitis de Saint Louis. Finalmente, en el capítulo 17 se aborda el uso de modelos matemáticos en investigaciones epidemiológicas de enfermedades transmitidas por mosquitos.

Arbovirus

Marta S. Contigiani¹

Luis A. Diaz^{1,2}

Lorena I. Spinsanti¹

Laura B. Tauro¹

¹ Laboratorio de Arbovirus y Arenavirus, Instituto de Virología "Dr. Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Córdoba.

² Instituto de Investigaciones Biológicas y Tecnológicas (IIByT), Universidad Nacional de Córdoba - CONICET, Centro de Investigaciones Entomológicas de Córdoba (CIEC), FCEfyN. Córdoba, Córdoba.

martascontigia@hotmail.com
 adrian.diaz@conicet.gov.ar
 l_spinsanti@yahoo.com.ar
 lauratauro@gmail.com

Los arbovirus representan un agrupamiento ecológico de diversos virus transmitidos por artrópodos. Hasta la fecha alrededor de 50 arbovirus patógenos para animales han sido reportados, incluyendo miembros de las familias *Asfarviridae*, *Bunya-*

viridae, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* y *Togaviridae*. Una amplia diversidad de artrópodos hematófagos (mosquitos, garrapatas, flebótomos, chinches) se encargan de su transmisión y mantenimiento. El vector adquiere el virus por vía oral mientras se alimenta de la sangre del vertebrado virémico, transmitiendo el virus a un nuevo hospedador por la misma vía (inoculando saliva infectada). Sin embargo, también existen vías de transmisión alternativas a la vectorial como la transmisión venérea (entre mosquitos machos y hembras durante la reproducción) y transovárica (de la hembra infectada a su progenie). Los arbovirus pueden ser amplificados por una amplia variedad de hospedadores incluyendo aves y algunos mamíferos (roedores, primates, equinos y otros). En dichos hospedadores pueden provocar diversas manifestaciones clínicas como fiebres, fiebres hemorrágicas, encefalitis, poliartritis, etc. Los seres humanos somos capaces de modificar nuestro entorno de acuerdo a nuestras necesidades, generando cambios en la composición de las comunidades de vectores y hospedadores, influyendo en la actividad de los arbovirus, resultando en la emergencia/reemergencia de estas virosis.

Introducción

El término arbovirus (ArBoViruses = arthropod-borne viruses) no representa una asociación filogenética de virus sino un agrupamiento ecológico basado en su transmisión vectorial por artrópodos. Un total de 50 arbovirus pertenecientes a las familias *Asfarviridae* (género *Asfivirus*: virus de la Fiebre Porcina Africana (FPAV) - transmitido por garrapatas), *Bunyaviridae* (Enfermedad Ovina de Nairobi, Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV), Fiebre del Valle del Rift (FVRV), La Crosse (LACV), Cache Valley (CVV), Aino, Akabane, Main Drain, Schmollenberg), *Flaviviridae* (género *Flavivirus*: Dengue (DENV), Encefalitis Japonesa (EJV), Encefalitis del Valle de Murray, Encefalitis de Saint Louis (SLEV), Usutu, Fiebre Amarilla (YFV), West Nile (WNV), *Orthomyxoviridae* (virus

Thogoto), *Rhabdoviridae* (virus Fiebre Efímera Bovina, Estomatitis Vesicular, Cocal), *Reoviridae* (Enfermedad Equina Africana, Kasba, Lengua Azul, Enfermedad Hemorrágica del Venado, Ibaraki, Encefalitis Equina, Enfermedad Equina Peruana, Yunan) y *Togaviridae* (género *Alphavirus*: virus Chikungunya (CHIKV), Encefalitis Equina del Este (EEEV), Encefalitis Equina del Oeste (WEEV), Encefalitis Equina Venezolana (VEEV), Getah, Mayaro (MAYV), Middelburg, Sindbis y Semliki Forest) han sido identificados como patógenos para animales, incluyendo al humano (Hubálek *et al.*, 2014). A excepción del género *Asfivirus* (FPAV), todos los arbovirus son virus de RNA envueltos.

Biología de la infección viral en el artrópodo vector

Una amplia variedad de artrópodos transmiten biológicamente a los arbovirus; jejénes (*Ceratopogonidae*), chinches de la cama (*Cimicidae*), mosquitos (*Culicidae*), flebotomos (*Psychodidae*, *Phlebotominae*) y garrapatas (*Ixodidae*, *Argasidae*). El vector adquiere la infección cuando se alimenta de un hospedador virémico conteniendo una carga viral suficientemente alta para generar una infección en el

vector. Una vez en el intestino del artrópodo el virus infecta el epitelio intestinal y replica en las células epiteliales. Luego debe superar la barrera física de la lámina basal y dirigirse por medio de la hemolinfa a las glándulas salivales, donde se replica y acumula, transmitiéndose, hacia otros hospedadores mediante la inoculación de saliva infectada (Fig. 1) (Kenney y Brault, 2014).

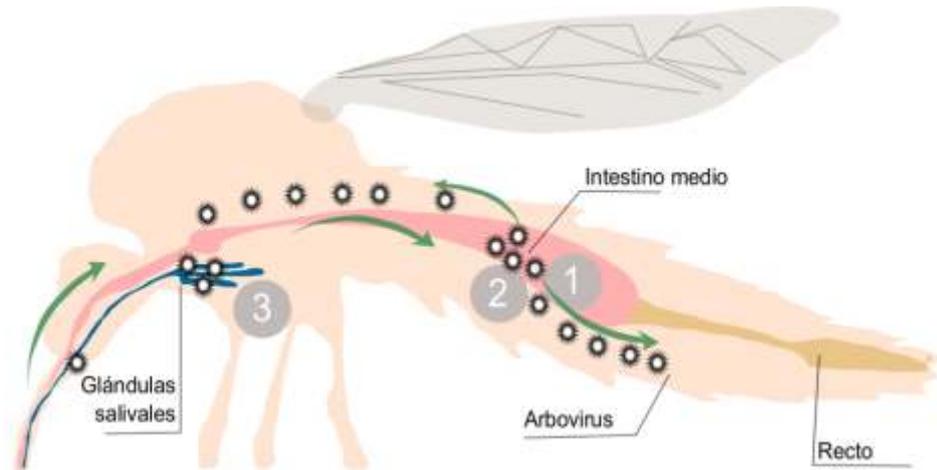


Figura 1: Proceso de infección por un arbovirus en el artrópodo vector. Los arbovirus ingresan al vector por vía oral durante el acto de alimentación. Las partículas virales incluidas en la sangre ingerida deben unirse a las células del epitelio intestinal (1: barrera de infección del intestino). Una vez infectadas, el virus replica y debe escapar del intestino atravesando la lámina basal (2: barrera de escape del intestino). Una vez fuera del tubo digestivo, las partículas virales se dispersan por todo el organismo. Para poder completar el ciclo, las partículas virales deben infectar las glándulas salivales (3) y así poder ser transmitidos vectorialmente en el próximo acto de alimentación.

El tiempo comprendido entre la infección del vector y la transmisión del virus se denomina Período de Incubación Extrínseco (PIE) y está altamente influenciado por la temperatura (mayor temperatura menor PIE). Debido a la presencia de barreras físicas y fisiológicas en el vector, no todas las partículas virales que ingresan en el mosquito alcanzan las glándulas salivales, por eso se requiere de un número mínimo de partículas virales para que la infección sea productiva y efectiva. Esta carga viral mínima se conoce como Umbral Mínimo de Infección (UMI). Se asume que altas viremias en hospedadores están asociadas con altos UMI en el vector y viceversa. La capacidad intrínseca de replicar y transmitir un arbovirus se conoce como Competencia Vectorial y

está genéticamente determinada. Por otro lado, cuando consideramos aspectos biológicos, fisiológicos y comportamentales que influyen en la dinámica poblacional del vector nos referimos a la Capacidad Vectorial (CV) (Higgs y Beatty, 2005). La CV puede definirse y cuantificarse como el número promedio de picaduras potencialmente infectivas realizadas por todos los vectores sobre un hospedador determinado en un día. Básicamente, la CV es el producto de tres componentes: alimentación, tasa de supervivencia y duración del PIE. Por lo tanto, la CV es un proceso dinámico y fluctuante que se puede estimar para un contexto particular definido por una población particular en un tiempo determinado.

Infección por arbovirus en el hospedador

Los hospedadores amplificadores son los responsables de desarrollar viremias suficientemente elevadas (superiores al UMI) para infectar a los vectores. Aves y roedores suelen ser los vertebrados

frecuentemente empleados por una amplia variedad de arbovirus pertenecientes a los géneros *Flavivirus* (EJV, SLEV, WNV) (McLean y Bowen, 1980; McLean et al., 2001; Komar et al., 1999, 2003; Hassan et al.,

2003; Reisen *et al.*, 2003) y *Alphavirus* (WEEV, EEEV, VEEV, Mayaro) (Barret y Monath, 2003; Weaver *et al.*, 2004b), respectivamente. Se cree que aves y roedores son empleados con frecuencia como hospedadores amplificadores por poseer ciclos de vida cortos y tasas de fertilidad elevadas, asegurando nuevas generaciones de susceptibles disponibles a la infección viral anualmente. De esta manera, la transmisión viral no será interrumpida por acumulación de individuos seropositivos (inmunes a una segunda infección por el arbovirus) (Karabatsos, 1985).

Para la mayoría de arbovirus, el ser humano es considerado hospedador final, en el cual el virus no amplifica de manera suficiente para escapar a través de la picadura del vector. Por lo tanto, los humanos no son necesarios para el mantenimiento viral y representa un accidente en la transmisión biológica del virus. Sin embargo, existen excepciones como CHIKV, DENV y YFV para quienes el humano representa un hospedador amplificador (Morris, 1988; Scott, 1988; Reisen y Monath, 1989).

Los arbovirus provocan, en general, en el hospedador (amplificador y terminal) una infección aguda autolimitada por el hospedador, donde luego de un período determinado de viremia la respuesta

inmune del hospedador se activa y limpia la infección viral mediante la producción de anticuerpos neutralizantes. La mayoría de las infecciones son asintomáticas pero algunas pueden provocar signos clínicos leves (fiebre, mialgias) y severos (encefalitis - SLEV, WNV-, abortos, hemorragias -YFV, DENV, CCHFV-, poliartritis -DENV, CHIKV-) (Solomon y Mallewa, 2001; Labuda y Nutall, 2004; Maclachlan, 2011; Turtle *et al.*, 2012; Oncü, 2013; Wernike *et al.*, 2014).

La vieja afirmación de que un buen hospedador amplificador no debe ser afectado por la infección del arbovirus no es completamente cierta. Los córvidos (*Corvus brachyrhynchos* Brehm) amplifican el WNV pero son altamente susceptibles provocando afección del sistema nervioso y muerte. Durante la fase aguda el ave pierde sus comportamientos anti mosquitos aumentando la probabilidad de contacto vector-hospedador. Antes de morir, los córvidos producen cargas virales muy elevadas que infectan a un número importante de mosquitos *Culex* spp. vectores (Reisen *et al.*, 2006). El virus Rift Valley, produce alta mortalidad en terneros y los VEEV producen enfermedad y muerte en equinos, en ambos casos considerados buenos amplificadores del virus respectivo (Weaver *et al.*, 2004b; Antonis *et al.*, 2013).

Hibernación

Los arbovirus son principalmente mantenidos por la transmisión vectorial entre hospedadores y vectores. En áreas templadas, las abundancias de vectores disminuyen drásticamente en la época invernal, poniendo en peligro la supervivencia de los arbovirus. Sin embargo, en ciertas regiones templadas se ha observado que los arbovirus permanecen estables en estas áreas indicando la existencia de mecanismos de hibernación. Se han postulado va-

rias estrategias de hibernación utilizadas por diversos arbovirus: transmisión transovárica y venérea con la consiguiente perpetuación viral en la población del vector, transmisión vectorial por medio de vectores alternativos como garrapatas con estabilidad poblacional en el invierno, reintroducción anual mediante aves/murciélagos y permanencia viral en mosquitos hembras no diapausantes infectadas (White *et al.*, 2005; Brown *et al.*, 2010).

Diagnóstico

Para un correcto diagnóstico de un caso sospechoso de infección por arbovirus (síndrome febril indiferenciado, afección neurológica, fiebre hemorrágica, malformaciones congénitas, abortos) es esencial conocer la situación epidemiológica de la región y ser muy estrictos con los criterios diagnósticos con el fin de identificar específicamente el agente etiológico de la infección/enfermedad (Adamo y Contigiani, 2013). El diagnóstico diferencial debe realizarse incluyendo los arbovirus y otros agentes patógenos (virus, bacterias, parásitos) que circulen en la misma región y produzcan síntomas clínicos similares.

El diagnóstico etiológico se puede realizar mediante aislamiento viral, detección de genoma viral, detección de antígenos proteicos y serología. Los primeros tres métodos se utilizan cuando se dispone de muestras del período agudo de la infección (presencia de síntomas) (Fig. 2). Por el otro lado, las técnicas de detección serológica se emplean en muestras obtenidas durante el período convaleciente. Las muestras humanas más apropiadas para aislamiento viral son el líquido cefalorraquídeo, sangre, suero o plasma, obtenidas los primeros días después del inicio de los síntomas. Las muestras deben

ser tomadas en condiciones asépticas y mantenidas en refrigeración. El aislamiento se puede realizar en sistemas *in vivo* (ratones albinos suizos lactantes) o *in vitro* (líneas celulares susceptibles: VERO, C6/36, BHK-21). La identificación viral posterior se puede realizar mediante técnicas clásicas como Neutralización, Inhibición de la Hemoaglutinación, Inmunofluorescencia y ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) (Adamo *et al.*, 2013). La amplifica-

ción genómica del virus puede realizarse mediante RT-PCR cualitativa (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) y qRT-PCR (PCR en tiempo real cuantitativa) y su posterior caracterización genética mediante secuenciación. Los métodos de metagenómica recientemente desarrollados (454, Solexa, Ion Torrent, Solid) permiten la secuenciación del genoma viral completo en cortos períodos de tiempo (Gallego y Re, 2013).

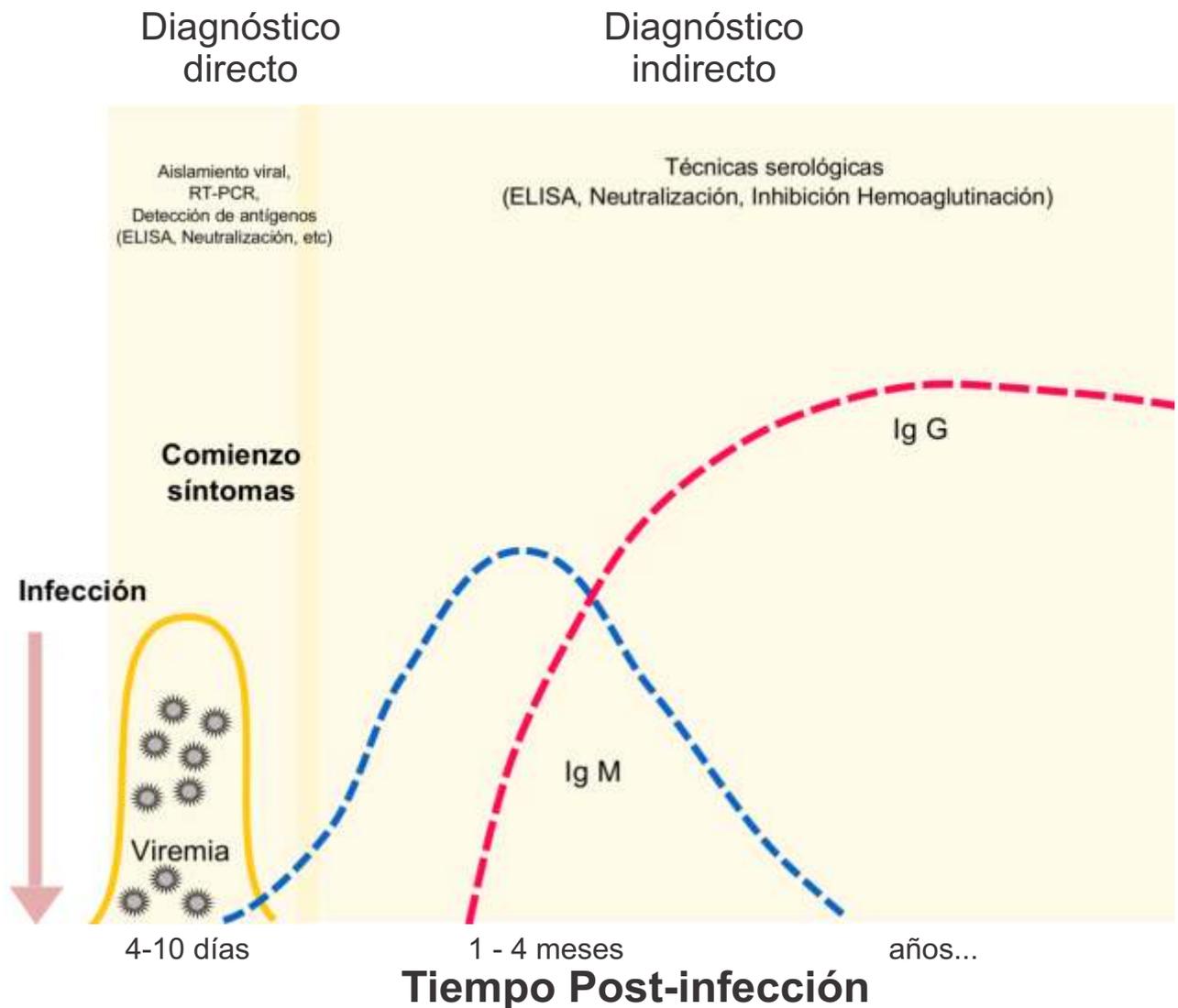


Figura 2: Dinámica temporal de la replicación viral y respuesta inmune humoral durante la infección por un arbovirus en el hospedador vertebrado. Los períodos señalados pueden variar entre virus, por lo que se presenta en la figura rangos generalizados.

Para una rápida detección de una infección reciente o aguda se utiliza la técnica de inmunoensayo de captura de IgM (MAC-ELISA). El método serológico de mayor especificidad empleado en el diagnóstico de infecciones por arbovirus (la técnica *gold standard*) es la Neutralización, la cual detecta

anticuerpos neutralizantes. Para obtener un diagnóstico serológico confirmatorio es necesario contar con dos muestras pareadas de un mismo paciente obtenidas con una diferencia al menos de 15 días. La primera muestra obtenida en el período agudo y la segunda durante el período convaleciente (Fig. 2). En

estas muestras se busca detectar seroconversión o el aumento significativo en la concentración de anticuerpos (cuatro veces o más entre muestras) (Nisalak, 2015).

Los arbovirus patógenos de importancia en salud humana y veterinaria deben ser continuamente controlados mediante un sistema de vigilancia activa que incluya vigilancia serológica y virológica

(detección de anticuerpos y/o del agente viral en hospedadores y animales centinelas), vigilancia clínico-epidemiológica (mediante el registro de toda enfermedad sospechosa de ser producida por un arbovirus) y vigilancia entomológica (recolección de mosquitos, determinación taxonómica, e identificación del agente viral mediante RT-PCR y/o aislamiento viral).

Emergencia de las infecciones por arbovirus

Las enfermedades por arbovirus están emergiendo/reemergiendo a nivel mundial. CHIKV, DENV, YFV, SLEV y WNV son algunos ejemplos de este fenómeno. La mayoría de los arbovirus permanecen silenciosos en sus ciclos de mantenimiento silvestres, sin generar mayores inconvenientes sanitarios a las poblaciones humanas. En la actualidad, varios ejemplos muestran la capacidad de los arbovirus de ingresar a los ecosistemas urbanos y generar epidemias en humanos y animales domésticos. Varios son los factores que propician esta emergencia, entre los que podemos mencionar cambios ambientales antrópicos, cambios climáticos, expansión de las poblaciones humanas a zonas silvestres que afectan a las poblaciones de vectores y hospedadores, movimientos humanos mediante transporte aéreo, tráfico de animales y mutaciones genéticas (Vasconcelos *et al.*, 2001; Weaver y Barret, 2004; Weaver y Reisen, 2010; Coffey *et al.*, 2013).

La población humana se encuentra en un proceso de expansión global construyendo viviendas y asentamientos. En la mayoría de los países en vías de desarrollo, esa expansión se realiza sin una planificación urbana y ambiental. Por ejemplo, nuevos asentamientos periurbanos no poseen servicios de agua potable y la gente genera reservorios de agua que son utilizados como sitios de cría para mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti* y *Aedes (Stegomyia) albopictus*, vectores de DENV, YFV y CHIKV, aumentando los riesgos de epidemias urbanas por estos arbovirus (Kuno, 1995).

El tráfico aéreo aumentó 136 veces entre 1950 y 2007. Esta enorme masa de viajeros y tráfico de animales asociado promueve el movimiento de potenciales vectores y hospedadores de arbovirus, incrementando las chances de introducción viral a nuevas regiones geográficas (Tatem *et al.*, 2006). Endémico para Asia y África hasta el 2004, el CHIKV ingresó al continente europeo y americano gracias al movimiento de viajeros y turistas. Los seres humanos son hospedadores amplificadores de este virus que actúan como dispersores y permiten la introducción y establecimiento de este virus en áreas con presencia de sus vectores *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (Weaver y

Forrester, 2014).

Gracias a la evolución biológica y el desarrollo sociocultural, los seres humanos modificamos nuestro ambiente de acuerdo a nuestras necesidades. Por ejemplo, la deforestación se realiza para generar áreas dedicadas a la agricultura y ganadería. Estas actividades antrópicas promueven grandes cambios en las poblaciones de vectores y hospedadores, generando la emergencia de arbovirus. La encefalitis japonesa, provocada por el virus homónimo, es original de Malasia y se dispersó rápidamente hacia otros países asiáticos. Esta expansión está íntimamente relacionada con el aumento de la población humana, los campos dedicados al cultivo de arroz y cría de cerdos (Le Flohic *et al.*, 2013). La frecuencia de casos de poliartrosis en humanos por MAYV (alfavirus) se debe al incremento de las actividades humanas en las áreas de la amazonia (Muñoz y Navarro, 2012). Así mismo, los casos de fiebre por virus Oropouche (OROV) (orthobunyavirus) están asociados a procesos de urbanización de áreas selváticas en Brasil.

Excepto los asfivirus, todos los arbovirus conocidos son virus RNA. Por lo tanto, tienen la capacidad intrínseca de mutar a altas tasas y adaptarse rápidamente a nuevos contextos biológicos y adquirir características biológicas nuevas. De esta manera, pueden “saltar de especie” de hospedador y vector o ser más virulentos/patógenos para humanos (Weaver y Barret, 2004). Por ejemplo, una cepa particular de CHIKV se adaptó a la transmisión vectorial por *Ae. albopictus* gracias a una mutación en la proteína de envoltura, permitiendo su establecimiento en nuevas áreas geográficas de Europa con presencia de este mosquito y en ausencia de *Ae. aegypti* (Weaver y Forrester, 2015). Las cepas epizooticas del VEEV que producen encefalitis en equinos y humanos emergen de subtipos enzooticos que mutan naturalmente (Weaver *et al.*, 2004a).

El proceso de emergencia en los arbovirus es un evento multicausal donde varios factores operan para el aumento de la actividad del patógeno. Por ejemplo, el SLEV emergió como patógeno humano en América del Sur, afectando la región central de Argen-

tina y sur de Brasil. Los estudios permitieron concluir que la introducción de una nueva cepa con mayor virulencia amplificó de manera extraordinaria gracias al incremento de las poblaciones de vectores

Culex quinquefasciatus y *Culex interfor* y a la disponibilidad de hospedadores amplificadores, como la paloma *Zenaida auriculata* (Des Murs) (Diaz *et al.*, 2008 b; 2011; 2012).

Aspectos ecoepidemiológicos de arbovirus de importancia local y regional

Familia *Togaviridae*

Género *Alphavirus*

El género *Alphavirus* (familia *Togaviridae*) son arbovirus asociados principalmente a mosquitos, aunque algunos han sido aislados ocasionalmente de otros artrópodos (ácaros). Un número importante de especies virales son patógenas para humanos y/o animales domésticos, provocando de acuerdo a la especie viral, diferentes síndromes clínicos, que se manifiestan desde infecciones febriles indiferenciadas hasta artritis, siendo la encefalitis una de las manifestaciones más severa (Hubálek *et al.*, 2014).

Dependiendo del área geográfica donde fueron aislados por primera vez, se los clasifica frecuentemente en alfavirus del Nuevo Mundo o del Viejo Mundo. Los del Nuevo Mundo, que principalmente causan encefalitis en humanos y equinos incluyen entre otros, a los EEEV, WEEV y VEEV; la excepción es el MAYV, asociado a enfermedad febril con rash y artralgias en humanos (similar al cuadro clínico por DENV y CHIKV). Los alfavirus del Viejo Mundo, en general se los asocia a síndrome febril con erupción y artralgia en humanos que raramente causa la muerte, como por ejemplo CHIKV, virus O'Nyong Nyong (ONNV), virus Ross River (RRV), virus Getah (GETV), virus Middelburg (MIDV), virus Semliki Forest (SFV) y virus Sindbis (SINV). Sin embargo, los virus GETV, MIDV, SFV y SINV pueden provocar síndromes neurológicos en equinos (Griffin, 2007).

Virus Encefalitis Equina del Este (EEEV)

El EEEV, altamente patógeno para humanos y equinos, tiene una amplia distribución en América. Ha sido detectado a lo largo de la costa este de Canadá y Estados Unidos, golfo de México, América Central, islas del Caribe, y América del Sur (Go *et al.*, 2014). Históricamente han ocurrido en forma intermitente epizootias equinas y epidemias humanas; observándose en la última década un incremento en la detección del virus y amplitud del área geográfica hacia estados del noreste en EE.UU. (New Hampshire, Vermont, Maine entre otros) y Canadá. Si bien en EE.UU. los casos humanos no son frecuentes, ya que la circulación ocurre principalmente en áreas escasamente pobladas, el promedio de casos anuales es

de alrededor de cinco con un rango de 0 a 15 casos. En el 2010 fue detectado un brote humano simultáneo por EEEV y VEEV en Panamá (Zacks y Paessler, 2010; Carrera *et al.*, 2013).

En América del Sur el EEEV fue aislado por primera vez de equinos en Argentina durante un brote ocurrido en 1936. Ha causado epizootias esporádicas, de diferente magnitud, afectando algunas de ellas miles de equinos de Argentina, Brasil, Venezuela y Colombia (Scott y Weaver, 1989; Sabattini *et al.*, 1998; de Novaes Oliveira *et al.*, 2014). En Argentina, el último brote registrado en equinos fue en el año 1988. En Brasil, después de alrededor de 24 años sin notificación de aislamientos de equinos en el 2009 fueron aisladas cepas de caballos con síndrome neurológico. En Argentina y Brasil, durante las epizootias, hubo evidencias serológicas de infección en humanos con altas seroprevalencias, y a pesar de la realización de una activa vigilancia, no hubo registros de casos de encefalitis. Hasta la fecha sólo se han notificado uno en Brasil en el año 1956 y dos en Trinidad en el año 1970 (Sabattini *et al.*, 1998).

En América del Norte, el virus circula en forma permanente en focos naturales entre aves (*Passer domesticus* Linneo, *Nyctanassa violacea* Linneo) y mosquitos ornitófilos (*Culiseta melanura* (Coquillett)) que crían en pantanos de agua dulce. En condiciones ecológicas que favorecen la proliferación de mosquitos puede ocurrir la transmisión epidémica a humanos y animales domésticos. Diferentes especies de mosquitos (*Aedes sollicitans* (Walker), *Culex salinarius* (Coquillett), *Aedes canadensis* (Theobald), entre otros) con preferencia por una amplia variedad de hospedadores estarían involucradas como vectores puente en el inicio de las epidemias/epizootias (Fig. 3). En el norte de EE.UU., los casos humanos y equinos son estacionales, ocurren entre fines del verano y otoño; mientras que en la región sureste pueden ocurrir durante todo el año (Weaver *et al.*, 2012; Go *et al.*, 2014). El mecanismo de mantenimiento del EEEV en climas templados no es bien conocido. En regiones tropicales del Caribe, América Central y del Sur la transmisión probablemente ocurra continuamente y diferentes especies de mosquitos estarían involucradas como vectores de los ciclos enzoóticos. Especies de mos-

quitos *Culex* del subgénero *Melanoconion*, a partir de los cuales se realizaron múltiples aislamientos, han sido implicados como vectores enzoóticos en América Central y América del Sur. Estudios de prevalencia de anticuerpos indican que pequeños mamíferos y aves actuarían como hospedadores. Además, se han encontrado murciélagos y marsupiales infectados con este virus, como así también, pero con menor frecuencia, reptiles y anfibios. En Brasil el virus fue aislado de monos, gallinas, hamsters centinelas, aves y mosquitos (*Culex* spp., *Aedes taeniorhynchus* (Wiedemann)) y caballos enfermos (de Novaes Oliveira *et al.*, 2014). En Argentina, no se ha podido determinar el vector y hospedador que intervienen en el ciclo natural.

Este virus en EE.UU. es considerado el más

patógeno de los alfavirus que provocan encefalitis en humanos con un porcentaje de mortalidad entre el 30 al 40%. El grupo etario menor a 10 años es el más susceptible a desarrollar encefalitis y la mortalidad es mayor en este grupo y en adultos mayores. Secuelas que incluyen parálisis, retardo mental entre otras, se registra en el 35% al 80% de los sobrevivientes, particularmente en niños. En equinos, el EEEV causa encefalitis cuyos signos son depresión, incoordinación progresiva, parálisis y postración. El porcentaje de mortalidad es del 80% a 90%. En Estados Unidos se ha registrado enfermedad en faisanes, pavos, como así también perros y cerdos y recientemente en el ciervo silvestre *Odocoileus virginianus* Zimmermann. Las aves en general no enferman aunque desarrollan elevadas viremias (Go *et al.*, 2014).

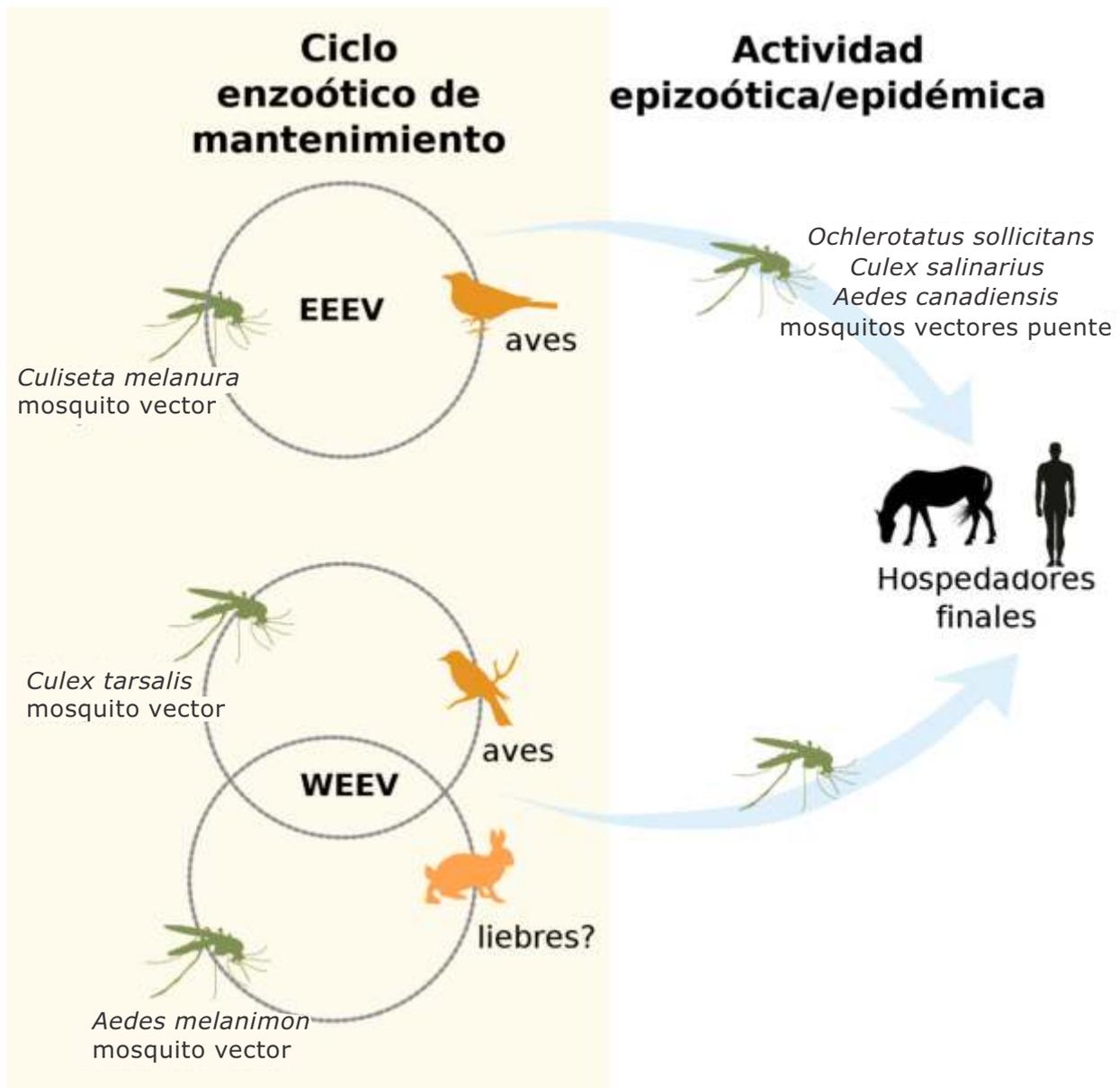


Figura 3: Ciclos de mantenimiento de los virus Encefalitis Equina del Este y Encefalitis Equina del Oeste.

Virus Encefalitis Equina del Oeste (WEEV)

El WEEV integra un complejo antigénico constituido por seis especies virales. Circula desde el círculo Ártico hasta Argentina, siendo WEEV el único virus del complejo que causa enfermedad en humanos. Para esta especie viral se han reconocido subtipos virales epizooticos (aislados de caballos enfermos y humanos) y enzoóticos (aquellos aislados de mosquitos durante períodos sin registro de epizootias). En América, además de WEEV circulan los virus Aura, Highlands J (HJV) y Fort Morgan (FMV), integrantes del complejo WEEV. EL virus Sindbis es un virus del Viejo mundo que pudo “por eventos de recombinación con EEEV” dar origen a los virus HJ, FM y WEE (Zacks y Paessler, 2010; Go *et al.*, 2014).

En el oeste de EE.UU., el ciclo de transmisión de WEEV, involucra a mosquitos *Culex tarsalis* Coquillett como vector enzoótico y epizootico/epidémico y aves paseriformes (principalmente el gorrión *P. domesticus*) como hospedador amplificador primario (Fig. 3). Los hospedadores amplificadores secundarios, de los que se alimenta frecuentemente *Cx. tarsalis*, incluyen otras aves paseriformes, pollos y posiblemente faisanes. Un ciclo de transmisión secundario al iniciado entre *Cx. tarsalis*-aves puede ocurrir entre *Aedes (Ochlerotatus) melanimon* Dyar y liebres, las que desarrollan una infección no fatal con viremia prolongada. Los humanos, equinos y otros mamíferos son hospedadores accidentales del virus. Si bien *Cx. tarsalis* es primariamente un vector ornitófilo durante la primavera-verano, muestra cambios alimenticios a mediados del verano, incrementando su alimentación sobre mamíferos. Coincidiendo el pico de casos de encefalitis en equinos y humanos con el pico de alimentación sobre mamíferos (Go *et al.*, 2014).

En algunas regiones de América del Sur, la mayoría de los mosquitos de los cuales se aisló este virus, se alimentan principalmente sobre mamíferos y es común detectar anticuerpos para este virus en pequeños mamíferos incluyendo ratas y conejos; mientras que en otras áreas se detecta con mayor frecuencia anticuerpos en aves. El mecanismo de hibernación del virus no es conocido hasta el presente. En la zona templada de Argentina, se registraron importantes epizootias equinas a partir de principios de 1900, coincidentes con las ocurridas por EEEV. Las mismas se sucedieron cada 5 a 10 años con una morbilidad entre el 1 % al 40 % entre las distintas epizootias. El brote ocurrido durante el verano de 1988-89 es el último registrado. Durante la epizootia del año 1982-83, se aislaron por primera vez cepas epizooticas a partir de mosquitos *Aedes (Ochlerotatus) albifasciatus*, *Mansonia* spp., *Anopheles albitar-*

sis y *Psorophora pallescens*. En los años que precedieron esta epizootia, se aislaron cepas enzoóticas de mosquitos *Culex (Melanoconion) ocosa*, que infectan pero no enferman a equinos y que constituye un subtipo diferente de WEEV (Sabattini *et al.*, 1998). El ciclo natural de este subtipo probablemente ocurre entre *Cx. ocosa* y roedores cricétidos en los cuales se detectó presencia de anticuerpos (Bianchi *et al.*, 1997). Para las cepas epizooticas de Argentina se pueden asumir que existen dos ciclos. Uno que se podría denominar primario o de mantenimiento del cual se desconocen sus componentes y que se correspondería al demostrado en EE.UU. entre *Cx. tarsalis* y gorriones (*P. domesticus*). El otro sería el ciclo amplificador entre *Ae. albifasciatus* y mamíferos de la familias *Cavidae* y *Leporidae* u otros mamíferos. En este ciclo las aves parecerían no intervenir ya que se ha detectado una escasa prevalencia de infección (Sabattini *et al.*, 1998). Los caballos inoculados experimentalmente demostraron ser fuente de virus y por lo tanto pueden contribuir a amplificar la circulación viral (Bianchi *et al.*, 1993). Simultáneamente a los brotes epizooticos ocurridos en Argentina, se notificaron epizootias por este virus en Brasil y Paraguay. Este virus provoca enfermedad menos severa que el EEEV (Steele y Twenhafel, 2010).

Las medidas preventivas para los alfavirus causales de encefalitis deben incluir, en los países donde hay circulación endémica o en el caso de traslados de animales a lugares endémicos, el uso de vacunas. Las vacunas disponibles son de dos tipos: vacunas a virus atenuados y vacunas a virus inactivado. Existen vacunas comerciales para los tres virus causantes de encefalitis en equinos (Go *et al.*, 2014). En Argentina la Secretaría Nacional de Agricultura y Sanidad Animal (SENASA) ha declarado obligatoria la vacunación de equinos contra estos virus, previo a un traslado o movimiento. En el país se elaboran vacunas a virus inactivado de uso veterinario que contiene ambos virus (EEEV, WEEV). En EE.UU. se prepara una vacuna similar para uso veterinario y para personal de laboratorio. Argentina, se encuentra libre de VEEV epizootico, por lo que no se permite el uso de vacunas contra este virus, ya que se considera que puede ser la causa de su posible introducción.

Virus Encefalitis Equina Venezolana (VEEV)

El complejo VEEV agrupa especies virales, por semejanzas en las características epidemiológicas y de patogenicidad en equinos, en seis subtipos (I al VI). Estos se encuentran distribuidos a lo largo de las regiones tropicales y subtropicales de América. Epidemiológicamente se clasifican en virus enzoó-

ticos y epidémicos/epizoóticos (Weaver y Reisen, 2010; Hubálek *et al.*, 2014). Los subtipos enzoóticos han sido aislados regularmente de zonas tropicales y subtropicales y pantanos en Florida (EE.UU.), México, América Central y del Sur. Realizan su ciclo biológico en nichos silvestres entre especies vectoras de *Culex* del subgénero *Melanoconion* y pequeños roedores como reservorios. Contrariamente, los virus epidémicos/epizoóticos emergen periódicamente causando brotes graves en equinos, con altas tasas de morbimortalidad. Para estos virus los vectores involucra-

dos son mosquitos de los géneros *Aedes* y *Psorophora* y los equinos pueden actuar como hospedadores amplificadores, desarrollando elevados títulos de virus en sangre (viremia). Los humanos, durante los ciclos endémicos y epizoóticos, pueden sufrir enfermedad febril y neurológica severa con riesgo para la vida (Weaver *et al.*, 2004) (Fig. 4). Debido a la elevada capacidad de estas cepas de infectar por aerosoles son consideradas potenciales agentes biológicos a ser usados en guerras y terrorismo (Hawley y Eitzen, 2001).

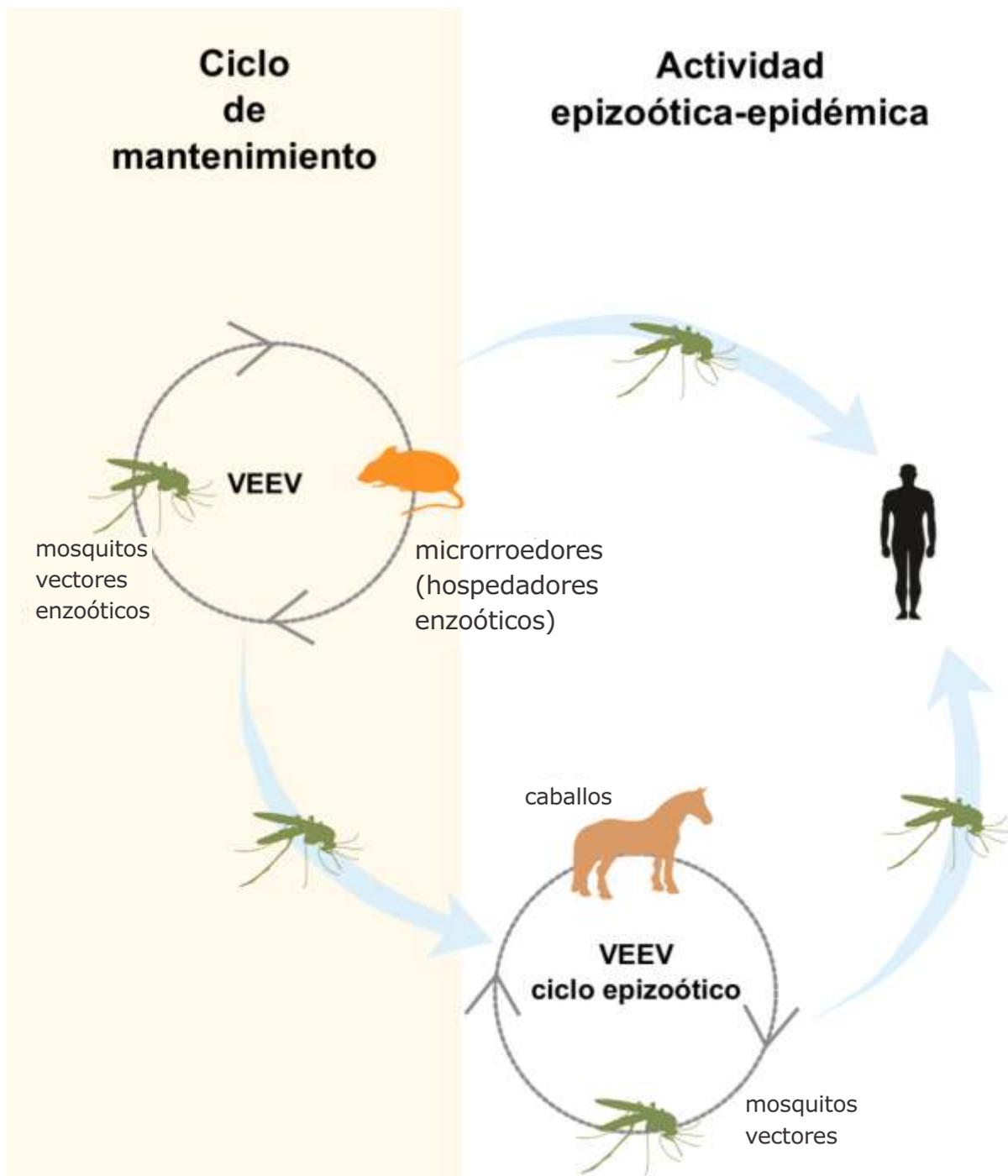


Figura 4: Ciclos de mantenimiento para cepas epizoóticas y enzoóticas del virus *Encefalitis Equina Venezolana*.

Desde el aislamiento y caracterización del VEEV en Venezuela durante una epizootia en equinos en 1938, han sido informadas epizootias y epidemias esporádicas. Entre ellas podemos destacar la ocurrida entre 1969 y 1972, afectando América del Sur y Central, México y Texas (EE.UU.) y la epizootia/epidemia ocurrida en 1995 en Colombia y Venezuela luego de más de 20 años de silencio con alrededor de 50.000 casos equinos y 75.000 casos humanos (Aguilar *et al.*, 2011).

En Argentina, hay registros de aislamientos de VEEV epizoóticos a partir de caballos enfermos que probablemente hayan sido causados por vacunas mal inactivadas producidas por laboratorios privados (Sabattini *et al.*, 1998). En relación a virus enzoóticos, se conoce desde hace más de tres décadas actividad del virus Río Negro (subtipo VI del complejo VEEV), el cual fue aislado a partir de mosquitos *Culex (Melanoconion) delpontei* y roedores del género *Akodon*, capturados en la zona subtropical de Argentina. Está asociado a la producción de enfermedad febril aguda pero por el momento sólo se lo ha reconocido como un problema de salud pública en este país (Contigiani *et al.*, 1994, Cámara *et al.*, 2003). El virus Pixuna (subtipo IV del complejo viral VEEV) aislado por primera vez en 1961 al norte de Brasil, a partir de mosquitos *Anopheles (Stethomyia) nimbus (Theobald)*, también ha sido detectado en Argentina (Pisano *et al.*, 2010 a; 2010b). La circulación de múltiples subtipos enzoóticos en una misma región (como ocurre en Argentina, Venezuela y Perú) podría provocar, por la interacción entre ellos y por mecanismos genéticos de adaptación a nuevos hospedadores, la emergencia de variedades epizoóticas/epidémicas.

Los caballos y otros équidos son altamente susceptibles al VEEV epizoótico, con una morbilidad en epizootias del 40-60 % de los animales susceptibles y una mortalidad de alrededor del 50 % de los enfermos. En humanos, las cepas enzoóticas producen en general enfermedad clínica leve, mientras que las formas clínicas de infección con virus epizoóticos pueden ser graves (Weaver *et al.*, 2004b; Taylor y Paessler, 2013).

Virus Mayaro (MAYV)

El MAYV fue aislado de humanos, primates silvestres y mosquitos en Bolivia, Brasil, Colombia, Venezuela, Perú y Trinidad, mostrando que tiene amplia distribución. La infección de humanos es común en las zonas selváticas del norte de América del Sur. También se ha detectado actividad en América Central y recientemente se han notificado infecciones humanas en México (Muñoz y Navarro, 2012).

Los casos de enfermedad clínica por MAYV en América del Sur son esporádicos y se registran en individuos con historia de actividad reciente en zonas selváticas. Esto se debe a que los vectores del MAYV son mosquitos del género *Haemagogus* que habitan en zonas selváticas, preferentemente en la copa de los árboles. Recientemente se han reportado casos importados en Europa y EE.UU. por turismo en zonas selváticas de América. El ciclo de transmisión de MAYV podría ser similar al del YFV incluyendo monos como hospedadores y mosquitos del género *Haemagogus* como vectores. Los brotes humanos ocurridos en Brasil en los años 1978 y 1991 permitieron aportar al conocimiento epidemiológico de este virus. Se detectaron anticuerpos en un alto porcentaje en monos *Callithrix Erxlebeny* se aisló virus de *Haemagogus janthinomys*. Se encontró además que puede infectar y ser transmitido por *Ae. aegypti*, aumentando la posibilidad de que ocurran brotes urbanos. En humanos produce una enfermedad febril aguda que puede confundirse con dengue o chikungunya (Lwande *et al.*, 2015).

Virus Chikungunya (CHIKV)

El CHIKV provoca una enfermedad febril aguda con artralgia y erupción de comienzo brusco que es transmitida por mosquitos del género *Aedes*. Fue descrita por primera vez durante un brote en el sur de Tanzania en 1952 y se conoce como “fiebre chikungunya”, “artritis epidémica chikungunya” o sólo “chikungunya”. Es endémico en India, sureste asiático, Filipinas y África. Estudios genéticos, permitieron identificar tres linajes diferentes para CHIKV: linaje Africano oriental, linaje Asiático y linaje África oriental y centro sur (ECSA) (Caglioti *et al.*, 2013). Los aislamientos recientes realizados en el Océano Índico, Europa e incluso en América forman un agrupamiento diferente dentro del genotipo ECSA. En el 2004 emerge en Islas del Océano Índico (Lamu, Comoros y Seychelles entre otras) donde el vector *Ae. aegypti* es el más prevalente diseminándose posteriormente a otras donde *Ae. albopictus* es el vector relevante (Islas Reunión) y provocando epidemias explosivas con millones de casos en India después de un periodo silente de más de 30 años. En las epidemias ocurridas en estas islas del Océano Índico, se detectó una mutación en el gen de la glicoproteína E1 del virus, dentro del linaje ECSA, que le confirió la capacidad para replicar con mayor eficiencia en *Ae. albopictus*, la que fue asociada como causa de la emergencia del virus epidémico (Tsetsarkin *et al.*, 2007).

A partir del 2006, se notifican casos importados por CHIKV en diferentes países de Europa,

siendo Francia e Italia los países de mayor riesgo por el número de visitantes que provienen de regiones endémicas principalmente de India. En el 2007, se informa por primera vez en Europa un brote autóctono localizado en Italia nororiental (Rezza, 2014). Por último, entre el 2006 y 2011, fueron notificados casos importados en EE.UU., Canadá, islas del Caribe, Brasil, Oceanía y Australia, asociados a viajeros provenientes de India e islas del océano Índico (Rezza, 2014). A fines del 2013 la Organización Panamericana de Salud (OPS) informa los primeros casos autóctonos de infección por CHIKV en islas de la región del Caribe (Guadalupe, Islas Vírgenes Británicas, Martinica, San Bartolomé y San Martín), llegando en el 2014 a la identificación de transmisión local en 43 países del Caribe, América central, América del norte y América del sur (Weaver, 2014; Powers, 2015). Las cepas de CHIKV responsables de las epidemias en el continente americano pertenecen al genotipo Asiático y no al ECSA como podía esperarse en base al alto número de casos importados ocurridos debido a este linaje. Según un trabajo reciente que evaluó la competencia vectorial de poblaciones autóctonas de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* colectadas en diferentes países de América del Sur y Central, ambas especies son vectores del virus. (Vega-Rúa *et al.*, 2014; 2015).

En África central y Oeste, el CHIKV se mantendría en un ciclo selvático entre primates no humanos y mosquitos selváticos *Aedes* spp., de los cuales fue reiteradamente aislado (*Aedes furcifer* Edwards, *Aedes taylori* Edwards, *Aedes luteocephalus* (Newstead), *Aedes africanus* (Theobald) y *Aedes neoafricanus* (Cornet, Valade y Dieng). En las epidemias urbanas registradas en el este de África, océano Índico, India y Europa, se asoció como vector al *Ae. albopictus*. Además de este mosquito, otras especies peridomésticas con capacidad vectorial para CHIKV, que han sido detectadas en abundancia incluyen *Aedes vittatus* (Bigot) y *Anopheles stephensi* Liston (Coffey *et al.*, 2014).

En el 2016 se confirmó por primera vez circulación autóctona de CHIKV en Argentina, en las provincias de Salta y Jujuy (MSN, 2016).

Las medidas preventivas eficaces consisten en la protección individual contra la picadura de mosquitos y el control de los vectores *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. Las personas enfermas deben ser protegidas de posibles picaduras de mosquitos (permanecer dentro del domicilio o bajo mosquiteros o colocarse repelente, durante los primeros 4-6 días de la infección), para evitar infectar nuevos vectores y amplificar la enfermedad.

Familia *Bunyaviridae*

La familia *Bunyaviridae* comprende más de 100 especies virales agrupadas en cinco géneros en base a las características genéticas, serológicas, morfológicas y bioquímicas: *Orthobunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Hantavirus* y *Tospovirus* (International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2014). El nombre de esta familia deriva de Bwamba (Uganda, África del Sur), lugar donde fue aislado por primera vez el virus Bunyamwera (BUNV), prototipo de la familia, a partir de mosquitos *Aedes* sp. Se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo y una gran parte de ellos tienen importancia sanitaria debido a que producen enfermedad tanto en humanos como en animales domésticos y silvestres. Los tres primeros géneros infectan animales y son transmitidos por artrópodos. La forma de transmisión de los diferentes miembros de estos géneros es diversa; sin embargo, dentro de cada uno es bastante similar (Plyusnin *et al.*, 2012). En general, los orthobunyavirus son transmitidos por mosquitos, mientras que los nairovirus lo son por garrapatas y los phlebovirus por flebótomos. El ICTV del 2014 identifica 48 especies en el género *Orthobunyavirus*, siete especies en el género *Nairovirus* y 10 en el género *Phlebovirus*.

Son virus envueltos con una cápside helicoidal de forma oval o esférica de 80 a 120 nanómetros (nm) de diámetro; su genoma está constituido por RNA de cadena simple de polaridad negativa, dividido en tres segmentos: S (pequeño), M (mediano) y L (grande) (Briese *et al.*, 2013).

Género *Orthobunyavirus* Serogrupo *Bunyamwera*

Virus Bunyamwera (BUNV)

El BUNV, fue aislado originalmente a partir de *Aedes* sp. en 1943 en Uganda (África) durante un brote de YFV. En América del Norte, una cepa de este virus, el CVV, fue aislada por primera vez en 1956 a partir de mosquitos *Culiseta inornata* (Williston). Numerosas cepas han sido recuperadas de distintas especies de mosquitos de los géneros *Culiseta*, *Ochlerotatus*, *Anopheles*, *Psorophora* y *Culex*, como también a partir de animales (caballos, vacas, ovejas, reno y tortuga) (Schmaljohn y Nichol, 2007). Se han detectado anticuerpos neutralizantes en humanos y animales domésticos (vacas, caballos, cabras y ovejas) y silvestres (alces, venados, caribúes, liebres, aves y ratones) desde Alaska hasta Argentina (Tauro *et al.*, 2009). BUNV es considerado agente etiológico de síndrome febril, patologías nerviosas en humanos

(encefalitis, meningitis) y defectos del sistema nervioso central. El BUNV se lo encuentra principalmente en EE.UU. asociado a la producción de enfermedad neurológica, malformaciones congénitas nerviosas y/o músculo esqueléticas, abortos y muerte en animales domésticos y silvestres, principalmente en rumiantes (Edwards, 1994). Actualmente no existen vacunas o tratamientos para proteger a los animales de la infección por BUNV.

En Argentina, BUNV fue el primer orthobunyavirus reconocido. Cepas de este virus fueron aisladas a partir de mosquitos *Ae. albifasciatus* en la provincia de Córdoba (1964-1965) y en la provincia de Santa Fe (1982). Durante los años 2008 y 2009 se detectó en mosquitos de las especies *Aedes scapularis*, *Ae. albifasciatus* y *Cx. quinquefasciatus* colectadas en el centro y noreste de la provincia de Córdoba (Tauro et al., 2015a). Durante el año 2013, el BUNV, fue aislado a partir de dos equinos muertos con encefalitis y de un aborto equino en la provincia de Santa Fe (Tauro et al., 2015b). En distintas provincias del país se detectaron anticuerpos neutralizantes en humanos sanos y con síndrome neurológico y/o febril indiferenciado; como asimismo en animales domésticos (vacas, caballos, cabras y ovejas) y silvestres (aves y roedores) (Tauro et al., 2009). Durante el año 2009, en la ciudad de Córdoba se detectó el primer caso de síndrome febril en humanos por BUNV, siendo este el primer registro tanto para Argentina como para América del Sur (Tauro et al., 2012b).

Serogrupo Simbu *Virus Oropouche* (OROV)

El OROV produce infección febril aguda, acompañada por cefalea, mialgias, artralgia, entre otras manifestaciones que duran de 2 a 7 días. Fue aislado por primera vez a partir de un trabajador rural en Trinidad en 1955. Ha sido aislado de humanos, monos, edentados, mosquitos y culicoides. Este virus está asociado a varias epidemias importantes de enfermedad febril en la región amazónica de Brasil, Panamá y Perú, considerándose una de las mayores virosis emergentes para las áreas tropicales de América Central y Sur. Las altas prevalencias de anticuerpos detectados en habitantes de las regiones forestales y rurales del Amazonas sugieren una circulación endémica de este virus. En el Amazonas brasileiro, OROV es el segundo arbovirus más común después de DENV. Hay registros de su actividad en provincias del norte de Argentina. Distintos estudios han evidenciado que OROV es mantenido en la naturaleza por medio de un ciclo enzoótico en el cual los monos, perezosos y aves son los vertebrados hospedadores y sin vector conocido, y un ciclo epidé-

mico urbano en el cual el humano genera viremias lo suficientemente altas para infectar a *Culicoides paraensis* (Goeldi), principal vector urbano involucrado en las epidemias. OROV también fue aislado de *Cx. quinquefasciatus*, *Coquillettidia venezuelensis* y *Aedes (Ochlerotatus) serratus* (Pinheiro et al., 1981; Vasconcelos et al., 2011; Briese et al., 2013).

Serogrupo California *Virus California Encefalitis* (CEV)

El CEV, prototipo del serogrupo, fue aislado en California en 1943 a partir de mosquitos *Aedes dorsalis* y *Cx. tarsalis*. Este virus produce encefalitis en humanos. Anticuerpos contra este virus han sido detectados en conejos, liebres, ardillas, caballos y vacas. Además de América del Norte, este virus ha sido detectado en Rusia.

Virus La Crosse (LCV)

El LCV es el más patógeno de todos los virus que componen este serogrupo y es el de mayor importancia epidemiológica en los EE.UU. Es transmitido principalmente por *Aedes (Ochlerotatus) triseriatus* (Say), especie en la cual se ha observado la transmisión transovárica del virus como estrategia de hibernación (Hollidge et al., 2010). Recientemente este virus también fue aislado de *Ae. albopictus*. Especies de mamíferos como las ardillas (*Sciurus carolinensis* Gmelin), marmotas (*Tamias striatus* (Linnaeus)) y zorros actuarían como hospedadores amplificadores de LCV. En EE.UU. la infección por LCV es considerada como una de las principales causas de encefalitis y en menor medida meningitis en niños; mientras que en adultos, este virus solo causa un leve cuadro febril sin compromiso neurológico. La mayoría de los casos ocurren en la planicie de los ríos Mississippi y Ohio, particularmente en áreas rurales o áreas de esparcimiento y recreación (Leishnam y Juliano, 2012).

Virus Jamestown Canyon (JCV)

El JCV se encuentra ampliamente distribuido en América del Norte y es otro de los orthobunyavirus responsable de casos de encefalitis en humanos en EE.UU. A diferencia de LCV este virus causa enfermedades más graves en adultos. Fue aislado de *Culiseta inornata* colectados en California en 1961. Es transmitido principalmente por la picadura de esta especie de mosquitos y por varias especies de *Ochlerotatus*, en los cuales fue observada la transmisión transovárica. El venado blanco *Odocoileus virginianus* (Zimmermann) es el hospedador amplificador en

el ciclo natural de este virus. Recientemente este virus fue aislado a partir de lesiones vesiculares en caballos (Pastula *et al.*, 2015).

Virus Guaroa (GROV)

El GROV fue aislado por primera vez a partir de un humano sin signos de enfermedad en Colombia en 1959. Subsecuentemente numerosas cepas de éste virus han sido recuperadas de pacientes febriles en Brasil y de mosquitos en Colombia, Panamá y Brasil. La mayor parte de los aislamientos han sido realizados a partir de *Anopheles neivai* Howard, Dyar y Knab por lo que se considera a esta especie como el potencial vector de GROV en la naturaleza. Distintos estudios sugieren que GROV se encuentra ampliamente distribuido en Centro y Sudamérica ya que se han detectado anticuerpos en humanos en Brasil, Argentina, Perú y Guatemala (Groseth *et al.*, 2015).

Género *Phlebovirus*

Los virus pertenecientes a este género presentan una amplia distribución en todo el mundo a excepción de Australia y son los más diversos en cuanto a los artrópodos vectores involucrados en su ciclo natural. La mayoría son transmitidos por pequeños dípteros de los géneros *Phlebotomus* Loew, *Lutzomyia* França y *Sergentomyia* França y Parrot. Aún no han sido registrados phlebovirus de importancia médica y veterinaria en la región pero creemos importante incluir estos phlebovirus de importancia global.

Virus Fiebre del Valle del Rift (RVFV)

El RVFV se caracteriza por producir grandes y explosivas epidemias, tanto en toda África como en la península arábiga. Afecta principalmente a rumiantes (cabras, ovejas, vacas y camélidos) y humanos. En los rumiantes, particularmente ovejas, la infección por el RVFV se caracteriza por una alta tasa de aborto, alta tasa de mortalidad (~ 70 %) en los animales jóvenes y mortalidad significativa (20-30 %) en los animales adultos. En humanos puede provocar hepatitis, retinitis, encefalitis y fiebre hemorrágica. En la naturaleza, el RVFV es transmitido principalmente por distintas especies de *Aedes*, *Culex* y *Anopheles*. Los rumiantes actúan como hospedadores amplificadores en los ciclos epizooticos/epidémicos transmitiendo el virus a otros culícidos provocando así la amplificación como también la dispersión del virus. Actualmente hay una vacuna a

virus atenuado que ha demostrado ser segura tanto para animales adultos como jóvenes y muy efectiva en ovejas, vacas y monos. Sin embargo, no puede ser utilizada en individuos preñados ya que tiene efecto teratogénico sobre el feto (Horne y Vanlandingham, 2014).

Virus de la Fiebre Nápoles (NFV)

Son numerosas las cepas de NFV responsables de la mayor parte de los casos de síndrome febril producidos por flebótomos en Europa y Asia. Una de las de mayor impacto sanitario, es la previamente denominada virus Toscana, la cual fue aislada a partir de *Phlebotomus perniciosus* Newstead en Italia en 1971. Su distribución es muy amplia abarcando los países de Italia, Francia, España, Eslovenia, Turquía, Portugal, Suecia y Grecia. Es transmitido por *P. perniciosus* y *Phlebotomus perfiliewi* Parrot, los cuales también actúan como reservorios. La transmisión transovárica ha sido demostrada mediante estudios de laboratorio como también por aislamiento del virus en *Phlebotomus* spp. machos. En los humanos, la mayoría de las veces, la infección por este virus consiste en una enfermedad febril leve a moderada, en algunos casos con compromiso neurológico (meningitis aséptica) (Horne y Vanlandingham, 2014).

Phlebovirus en América

En América es poco lo que se conoce sobre la epidemiología y ecología de los virus pertenecientes a este género. De los distintos virus recuperados en Centro y Sudamérica, *Punta Toro* (PTV) y *Candiru* (CANV) están asociados a la producción de síndrome febril en humanos. El PTV fue aislado en Panamá y Colombia a partir de flebótomos y humanos (Palacios *et al.*, 2015).

Género *Nairovirus*

Los nairovirus, presentan una distribución mundial y son transmitidos casi de manera exclusiva por garrapatas; sin embargo, unos pocos representantes han sido recuperados de culicoides, mosquitos y moscas (vector mecánico).

Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV)

El virus CCHFV es el agente viral de mayor importancia sanitaria dentro del género *Nairovirus*. Este virus se encuentra presente a lo largo de muchas regiones geográficas de Asia, África y Europa las cuales se corresponden con la distribución del artró-

podo vector que son las garrapatas ixodidae del género *Hyalomma*. Si bien el virus ha sido aislado de más de 30 especies diferentes de garrapatas, se considera como vector principal a la especie *Hyalomma turanicum* Pomerantsev, en la cual se ha visto que ocurre la transmisión transovárica, transtadial y venérea del virus. Los animales domésticos y silvestres que actúan como hospedadores de las garrapatas suelen desarrollar viremias significativas y anticuerpos sin una clínica apreciable (Horne y Vanlandingham, 2014).

Familia *Flaviviridae*

Género *Flavivirus*

La familia *Flaviviridae* está integrada por cuatro géneros: *Flavivirus*, *Hepacivirus*, *Pestivirus* y *Pigivirus*. El término “flaviviridae” hace referencia al YFV, prototipo de la familia (del latín *flavus*: amarillo). El género *Flavivirus* contiene 53 especies virales (ICTV, 2014). Todos los *Flavivirus* están estrechamente relacionados desde el punto de vista antigénico, hecho responsable de las frecuentes reacciones serológicas cruzadas, las cuales se exageran en las infecciones secuenciales/secundarias, dificultando el diagnóstico etiológico específico, especialmente en regiones donde dos o más flavivirus son prevalentes (Pierson y Diamon, 2013).

Las infecciones provocadas por flavivirus se encuentran entre las enfermedades transmisibles con mayor incidencia en el mundo. La mayoría de ellas se manifiestan clínicamente como un síndrome febril que puede estar o no acompañado de diversos síntomas. La severidad de estas infecciones es variable con casos asintomáticos y otros que pueden llegar a ser letales. Algunos de los más importantes desde un punto de vista clínico son: los 4 serotipos del DENV en las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, YFV en África, Centro y Sudamérica, EJV en Asia y Australia, virus de la Encefalitis Transmitido por Garrapatas (TBEV) en regiones templadas de Europa y Asia, SLEV desde el sur de Canadá hasta Argentina, virus Zika (ZIKV) de origen africano y de reciente emergencia en Latinoamérica, Polinesia y Micronesia y WNV en África, Centro de Europa, Asia y América (Pierson y Diamon, 2013).

Virus Dengue (DENV)

El dengue es una enfermedad endemo-epidémica causada por un virus que se transmite a través de la picadura del mosquito *Ae. aegypti*. Existen cuatro serotipos del DENV: 1, 2, 3, 4 y cada uno de ellos tiene distintos genotipos. Recientemente se ha detectado un nuevo serotipo (5) transmitido entre

primates no humanos en Borneo, Malasia (Normile, 2013). La inmunidad es serotipo-específica por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga). Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. El mosquito vector *Ae. aegypti* tiene hábitos domiciliarios, por lo que la transmisión es predominantemente doméstica. En otros continentes, otras especies de mosquitos del mismo género como *Ae. albopictus* han sido involucradas en el ciclo de transmisión del dengue. En Argentina, *Ae. albopictus* se encontró en la provincia de Misiones, pero no asociado aún a la transmisión del virus (Schweigmann et al., 2004; Vezzani y Carbajo, 2008).

Las personas infectadas presentan viremia desde un día antes y hasta cinco o seis días posteriores a la aparición de la fiebre. La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente o puede causar una enfermedad de variada intensidad. Luego de un período de incubación que puede ser de 5 a 7 días (se han observado casos con un período de incubación de hasta 14 días), pueden aparecer manifestaciones clínicas, aunque una alta proporción de las personas infectadas cursarán de manera asintomática. Las infecciones sintomáticas pueden variar desde formas leves de la enfermedad, que solo se manifiestan con un cuadro febril agudo, de duración limitada (2 a 7 días) a otros cuya fiebre se asocia a intenso malestar general, cefalea, dolor retro ocular, dolor muscular y dolores articulares. En no más del 50 % de los casos estos síntomas pueden acompañarse de un exantema en la mayoría de los casos pruriginoso, no patognomónico. Algunos casos de dengue pueden evolucionar a formas graves en las que hay manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma debida al aumento de la permeabilidad vascular (lo que ocasiona un incremento del hematocrito) y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico) lo que puede llevar a un cuadro de shock. Los casos de dengue grave son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro. Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. No obstante, también la infección primaria puede asociarse a dengue grave, en relación a virulencia de la cepa o a otros factores del hospedador

(MSN, 2013a).

A nivel mundial el número de casos de dengue se ha incrementado 30 veces en las últimas cinco décadas (Lam *et al.*, 2012). En América, durante los últimos 28 años, ha tenido una tendencia ascendente con picos epidémicos que se repiten cada 3 a 5 años casi de manera estable. El país con mayores tasas de incidencia es Brasil, que ha llegado, en ocasiones, a acumular casi el 80 % de los casos de dengue de las Américas. Le siguen la región Andina y Centroamérica.

En Argentina el virus DEN se introdujo desde el Paraguay y la primera epidemia registrada tuvo lugar en el año 1916 en las provincias de Corrientes y Entre Ríos durante la cual afectó el 50 % de la población mesopotámica de aquella época (Gaudino, 1916). Durante 82 años no se documentaron casos por este virus en el territorio nacional hasta la reintroducción del mosquito vector *Ae. aegypti*. Desde su reemergencia en 1997, se registraron brotes todos los años excepto en 2001 y 2005. En 1998 se produce el primer brote autóctono en Salta con un total de 330 casos confirmados y en 2000 en Misiones y Formosa (Aviles *et al.*, 2003). Un estudio serológico realizado en la región noreste del país indica una prevalencia de infección baja en población general en las provincias de Misiones (1 %), Corrientes (2,3 %), Chaco (5,5 %) y Formosa (0 %) (Gorodner *et al.*, 2000).

Desde su reintroducción hasta el 2007 se habían reportado un total de 4.700 casos de dengue clásico abarcando principalmente las provincias del norte y detectándose los serotipos DENV1, DENV2 y DENV3 (Vezzani y Carbajo, 2008). La mayor epidemia se registró en el primer semestre del 2009 con más de 26.000 casos por DENV1 (MSN, 2009). Durante 2010 se reportaron un total de 800 casos en la provincia de Misiones y casos autóctonos aislados en las provincias de Chaco, Jujuy, Salta, Santa Fe, Santiago del Estero y Buenos Aires (MSN, 2010b). A partir de aquí prácticamente todos los años se detectan casos autóctonos de dengue en Argentina: 81 casos por DENV1 y DENV2 en Santa Fe y Salta en 2011 (MSN, 2011) y 109 por DENV2 y DENV3 en La Rioja, Buenos Aires y Salta en 2012 (MSN, 2012). Durante el año 2013 se registró un período de brote con 2.732 casos autóctonos por dengue en 17 localidades de siete provincias (Buenos Aires, Chaco, Córdoba, Corrientes, Formosa, Misiones, Salta) con circulación de los serotipos DEN1, DEN2 y DEN4 (MSN, 2013b). En el año 2014 fueron confirmados 490 casos en las provincias de Buenos Aires (dos casos autóctonos), Córdoba (cuatro casos autóctonos) y Salta (457 casos autóctonos), detectándose la circulación de DENV4 y DENV1 (MSN, 2014). En el

primer semestre del 2015 se identificaron tres zonas con circulación autóctona de DENV: Córdoba capital con notificación de 235 casos autóctonos confirmados por DENV4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) con 18 casos confirmados por DENV1 y provincia de Buenos Aires con 24 casos confirmados por DENV1. Desde la segunda mitad de 2015 se detectó una epidemia por DENV1 con epicentro en las provincias de Formosa y Misiones (MSN, 2015). Hasta abril del corriente año (2016) se han registrado en nuestro país cerca de 28.000 casos de dengue probables y confirmados. Las provincias con mayor número de casos fueron Misiones, Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Formosa, Chaco, Salta y la ciudad autónoma de Buenos Aires. El serotipo predominante fue el DENV1, aunque también hubo casos de DENV4 (MSN, 2016). Para un mayor detalle comentado sobre la última epidemia de Dengue registrada en Argentina y la comunicación generada invitamos a leer el capítulo 26 “*La comunicación en tiempos de dengue*”.

Si bien Argentina ha reportado frecuentemente brotes epidémicos de dengue, el mismo no se ha convertido en una endemia sino que requiere de la introducción anual del virus desde otros países con circulación endémica del DENV. Sin embargo, se evidencian en el país todas las condiciones biológicas y socio-ambientales necesarias para la transmisión y mantenimiento del DENV. La presencia del vector se ha reportado en la mayoría de las provincias con clima templado y subtropical del país (Zanotti *et al.*, 2015). Estudios de competencia vectorial han corroborado que poblaciones de *Ae. aegypti* colectadas en Buenos Aires, Corrientes y Salto (Uruguay) son altamente susceptibles de infectarse y competentes en la transmisión del DENV (Lourenço de Oliveira *et al.*, 2013). Dicha situación eco-epidemiológica requiere un sistema de vigilancia altamente sensible para captar cada caso sospechoso y ejercer acciones de bloqueo tendientes a minimizar el riesgo de transmisión.

Virus Fiebre Amarilla (YFV)

La Fiebre Amarilla (FA) es una enfermedad zoonótica endémica de las zonas selváticas de África, América Central y Sur. Presenta dos ciclos de transmisión. La primera es la forma urbana en la cual el hospedador principal es el hombre y el vector el mosquito *Ae. aegypti*; el hombre infectado experimenta altos niveles de viremia siendo infeccioso para los mosquitos desde 1-2 días antes del inicio de la fiebre y hasta 3-5 días después. La segunda variante es un ciclo selvático donde el hospedador principal lo constituyen los monos y los vectores son mosqui-

tos del género *Haemagogus* y *Sabethes* en Sudamérica y *Ae. africanus* en África (Gardner y Ryman, 2010). El mono infectado sirve de fuente de virus para infectar un elevado número de mosquitos, favoreciendo la transmisión a otros monos. El hombre es infectado por mosquitos virémicos cuando penetra accidentalmente en el ciclo selvático mono-mosquito-mono. La infección con este virus produce alta mortalidad en monos, especialmente del género *Alouatta* (mono aullador) y *Ateles* (mono araña; no se encuentra en Argentina), hecho que sugiere que la enfermedad es nueva en América (Moreno et al., 2015). Otros géneros de monos y especialmente los africanos se infectan, pero no mueren. La última ola amarílica reportada en monos tuvo lugar en el cono sur de Sudamérica en los años 2008-2009 afectando las poblaciones silvestres de mono aullador de Argentina, Brasil y Paraguay (Holzmann et al., 2010; de Almeida et al., 2012).

En el hombre el espectro clínico varía desde una enfermedad febril no específica a una enfermedad con desenlace fatal. Los casos leves presentan síntomas difíciles de distinguir de otras enfermedades virales agudas. En alrededor del 85 % de los casos la enfermedad es autolimitada. La FA grave (10-20 % de los casos) se presenta con insuficiencia hepática, fallo renal, coagulopatía y shock, con una tasa de letalidad entre el 20 % al 50 %, siendo más elevada en niños y adultos mayores.

En la actualidad la enfermedad sólo está presente en algunas regiones de África y Sudamérica. En América del Sur los brotes son limitados y esporádicos, y se producen en zonas selváticas y boscosas en 13 países latinoamericanos, encontrándose las zonas de mayor riesgo en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela. Los más afectados son los hombres jóvenes, no vacunados, que ingresan a la zona selvática por su trabajo, exponiéndose a los vectores infectados. En esta región del mundo, el mayor peligro lo representa la reinfestación de muchas ciudades por el mosquito *Ae. aegypti*, lo que conlleva el riesgo de que se renueve la transmisión de la FA urbana. El último brote de FA urbana ocurrió en 1942 en Brasil y el último caso de FA urbana confirmado fue reportado por Trinidad y Tobago en 1954 (Monath y Vasconcelos, 2015). La OPS alertó en 2009 sobre el aumento de la circulación del YFV en América Latina, observándose mayor incidencia de enfermedad en los monos. Esta situación afecta sobre todo a regiones de Argentina, Brasil, Colombia, Venezuela y Trinidad y Tobago. Entre los años 2000-2008, se confirmaron a nivel mundial 1.015 casos (tasa de letalidad del 51,1 %). En Argentina cabe recordar la epidemia de FA urbana en 1871, en la provincia de Buenos Aires, con más de

10.000 casos humanos. La enfermedad fue traída por los soldados que regresaban de la Guerra de la Triple Alianza en Paraguay. En cuanto a la FA selvática, el primer brote ocurrió en Misiones y Corrientes en 1966. Durante el mes de enero de 2008 se confirmó en la provincia de Misiones una epizootia en monos *Alouatta caraya* (Humboldt) y 8 casos humanos (ninguno con antecedentes de vacunación). Se consideran zonas de riesgo a todos aquellos departamentos limítrofes con los países de Brasil, Bolivia y Paraguay.

Una de las medidas utilizadas para su control y prevención es la vacuna a virus vivo atenuado YF17D de aplicación subcutánea, la cual induce una respuesta inmune eficaz y de larga duración (MSN, 2010a).

Virus St. Louis encephalitis (SLEV)

Este virus se encuentra sólo en el continente americano, donde circula desde el sur de Canadá hasta Argentina. En EE.UU. ha sido una de las principales causas de epidemias de encefalitis por arbovirus hasta la introducción del WNV en el año 1999, no así en el resto de América. El SLEV es mantenido en la naturaleza a través de la transmisión vectorial por diferentes especies de *Culex* spp. y aves hospedadoras. Los humanos y otros mamíferos son excluidos del ciclo básico de transmisión a causa de que los títulos de viremia son insuficientes para infectar mosquitos vectores. En EE.UU., donde los ciclos de transmisión del SLEV son bien conocidos, intervienen como vectores *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. tarsalis* y *Culex nigripalpus* (Theobald) y como hospedadores al carpodaco común *Haemorrhous mexicanus* (Müller), el gorrión (*P. domesticus*) y la paloma huilota (*Zenaida macroura*) (Reisen, 2003) (Fig. 5). El SLEV es endémico en Argentina y su distribución geográfica es muy amplia. Desde el año 1963 hasta el 2005, un total de 12 cepas fueron aisladas a partir de mosquitos *Culex* spp., roedores y humanos. Con respecto al ciclo de transmisión, diversos estudios realizados en Córdoba, han demostrado que *Cx. quinquefasciatus* es el principal vector del SLEV (Diaz et al., 2013), mientras que especies columbiformes como la paloma Torcacita (*Columbina picui* (Temminck)) y Torcaza (*Z. auriculata*) serían los hospedadores en ambientes rurales y urbanos (Diaz et al., 2008b; Diaz et al., 2016a). Otras especies de aves, como horneros (*Furnarius rufus* (Gmelin)) y benteveos (*Pitangus sulphuratus* (Linneo)) también podrían funcionar como hospedadores de mantenimiento del virus (Diaz et al., 2016b). Durante períodos enzoóticos, otras especies de mosquitos (*Ae. aegypti*, *Ae. albifasciatus*, *Ae. scapularis*, *An. albitar-*

sis, *Culex apicinus*, *Cx. interfor*, *Cx. quinquefasciatus*, *Psorophora* sp.) se han detectado infectadas por el SLEV (Diaz et al., 2012). Los períodos de mayor actividad viral se concentran a fines del verano e

inicios de otoño (Febrero - Marzo) comenzando la circulación en los meses de Noviembre - Diciembre (primavera) (Diaz, 2009).

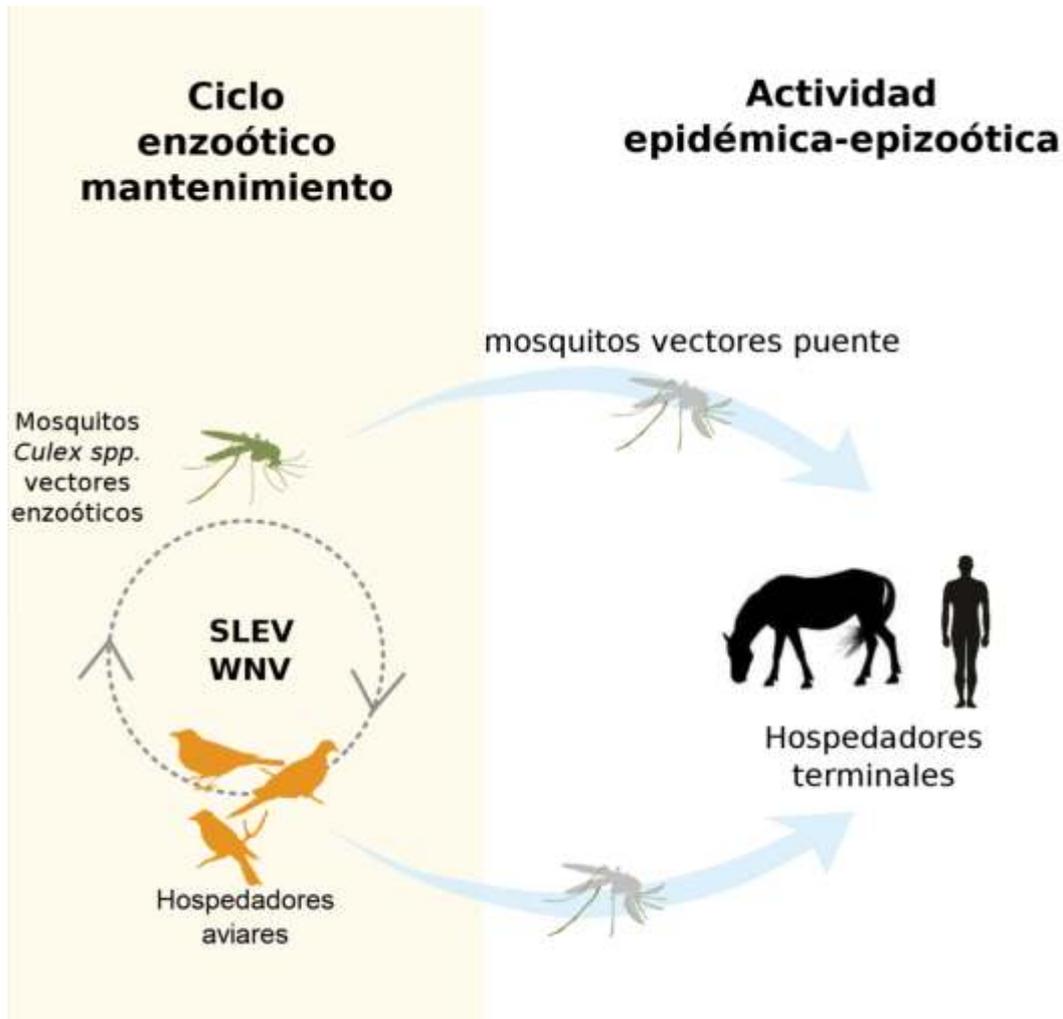


Figura 5: Ciclos biológicos de mantenimiento y amplificación para los flavivirus *Encefalitis St. Louis* y *West Nile*.

Las manifestaciones clínicas resultantes de la infección con SLEV pueden agruparse en tres síndromes: encefalitis (incluyendo meningoencefalitis y encefalomielitis), meningitis y cefalea febril. La mayoría de las infecciones no producen enfermedad clínica, y los individuos infectados raramente experimentan más que un malestar general de corta duración con recuperación espontánea. La severidad de la enfermedad se incrementa con la edad, siendo las personas mayores de 60 años las más susceptibles. Para Argentina, la seroprevalencia en humanos oscila entre un 10 % a más del 50 % dependiendo del lugar geográfico. El registro de casos clínicos fue

escaso hasta la década del 2000 donde el SLEV comienza a emerger como agente etiológico de encefalitis con la ocurrencia en la provincia de Córdoba del primer brote por SLEV notificado en Sudamérica (Spinsanti et al., 2008). En los años siguientes, y como resultado de una vigilancia más intensificada, se notificaron brotes de distinta magnitud y casos aislados en otras provincias como Entre Ríos, Santa Fe, Buenos Aires, y San Juan (Fabbri et al., 2011; Seijo et al., 2011). Durante el año 2015 se registraron un total de 7 casos (Buenos Aires, Córdoba y San Luis) (MSN, 2015). Las causas de esta emergencia en la zona central de Argentina podrían estar asocia-

das con la introducción y circulación de una nueva cepa con mayor potencial virémico y patogénico (Díaz *et al.*, 2011; 2012; Rivarola *et al.*, 2014) como así también a los aumentos en las poblaciones de la paloma torcaza (*Z. auriculata*), hospedadora del SLEV.

Virus West Nile (WNV)

El WNV fue aislado de un individuo enfermo en el distrito de West Nile, Uganda, África. Está ampliamente distribuido en África, Europa, y Asia y desde 1999 se ha introducido en el continente americano. Los estudios moleculares, basados en el análisis de secuencias nucleotídicas, indican la existencia de al menos cinco linajes diferentes (May *et al.*, 2011). Los agrupamientos filogenéticos no se correlacionan con la distribución geográfica indicando la existencia de un movimiento importante de cepas virales, que podrían estar siendo intercambiadas por el flujo migratorio de aves. Por otro lado, la mayoría de las epidemias importantes de encefalitis en humanos fueron ocasionadas por cepas del WNV pertenecientes al linaje 1 y recientemente al linaje 2 principalmente en Europa (Donadieu *et al.*, 2013; Chancey *et al.*, 2015). El WNV tiene un rango muy amplio de hospedadores y vectores; ha sido aislado de más de 300 especies de aves, muchas de las cuales desarrollan enfermedad neurológica fatal (Chancey *et al.*, 2015). El WNV es mantenido en la naturaleza a través de un ciclo biológico de transmisión entre mosquitos vectores *Culex* spp. y aves Paseriformes como hospedadores. El hombre y otros vertebrados como el caballo pueden infectarse de forma accidental, pero por su reducida viremia, no intervienen en la propagación del virus. En los EE.UU., donde los aspectos ecológicos del virus han sido más estudiados, las especies de mosquitos más importantes son *Cx. pipiens*, *Cx. restuans* Theobald, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. nigripalpus* y *Cx. tarsalis* (Turell *et al.*, 2005). Otras como *Ae. albopictus* y *Aedes vexans* (Meigen) son consideradas vectores potenciales. En cuanto a los hospedadores, las principales especies son el zorzal americano (*Turdus migratorius* (Linneo)), el cardenal norteño (*Cardinalis cardinalis* (Linneo)), el gorrión (*P. domesticus*), el arrendajo azul (*Cyanocitta cristata* (Linneo)), la calandria norteña (*Mimus polyglottos* (Linneo)), arrendajo del oeste (*Aphelocoma californica* (Vigors)), el cuervo americano (*C. brachyrhynchos*) y la urraca de pico negro (*Pica hudsonia* (Sabine)) (Kilpatrick *et al.*, 2007) (Fig. 5). La transmisión vertical del mosquito hembra infectado a su descendencia también contribuye al mantenimiento del virus, como un mecanismo de hibernación importante principalmente en

áreas templadas (Anderson y Main, 2006). Por otra parte, se han demostrado vías alternativas de transmisión a través de transfusiones de sangre, trasplante de órganos, vía intrauterina, lactancia y por accidentes con agujas infectadas. Todos los componentes sanguíneos se infectan, por lo tanto es necesario el control en bancos de sangre para este virus (Lanteri *et al.*, 2014).

Las epidemias por WNV ocurren en la actualidad de manera regular en Europa y en la cuenca del Mediterráneo (Rizzoli *et al.*, 2015). En EE.UU., desde 1999, se han reportado más de 30.000 personas afectadas por el WNV (Roehrig, 2013). En Latinoamérica, el comportamiento eco-epidemiológico de este virus ha sido muy diferente. Los casos humanos y mortandad de aves/equinos han sido escasos y esporádicos, sin detectarse ninguna epidemia/epizootia de magnitud al presente. En Argentina, se registró su presencia en 2006, cuando 3 caballos murieron de encefalitis causada por este virus en establecimientos rurales de la provincia de Buenos Aires y Entre Ríos (Morales *et al.*, 2006). Sin embargo, los estudios de seroprevalencia en poblaciones silvestres de aves del centro-norte de Argentina demostraron su actividad en 2004 (Díaz *et al.*, 2008a). En 2010 se detectó un pequeño brote en equinos en la localidad de Vicuña Mackenna (provincia de Córdoba). Otros estudios serológicos han demostrado infección en equinos de diferentes provincias (Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires, Santiago del Estero) (Tauro *et al.*, 2012a). Son pocos los datos disponibles respecto a la actividad del WNV en humanos, sin embargo en los últimos años se han registrado casos aislados de encefalitis y síndromes febriles por este virus en las provincias de Buenos Aires, Chaco, Córdoba, Entre Ríos, Formosa, Santa Fe y Santiago del Estero. En el año 2016 se notificó un caso de meningoencefalitis en la ciudad de San Nicolás, Buenos Aires (MSN 2016). Debido a la reciente introducción y a la falta de investigaciones en cuanto a vectores y hospedadores, la eco-epidemiología del WNV en Argentina como en el resto de América (a excepción de los EE.UU.) es completamente desconocida.

Virus Zika (ZIKV)

El ZIKV fue aislado por primera vez en 1947 de un mono en la selva Zika (Kampala, Uganda), sin embargo cinco años después fue aislado en humanos de Uganda y Tanzania. Su actividad fue registrada en África (Burkina Faso, Camerún, República Centroafricana, Egipto, Etiopía, Gabón, Costa de Marfil, Kenia, Nigeria, Senegal, Sierra Leona, Somalia, Tanzania, Uganda), Asia (India, Indonesia, Mala-

sia, Filipinas, Tailandia, Vietnam) y Oceanía e Islas del Pacífico (Micronesia/Islas Yap, Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, Islas Cook e Islas de Pascuas) (loos *et al.*, 2014). Los primeros casos por ZIKV en continente americano se detectaron a principios de 2014 en Brasil. El ZIKV recibió poca atención hasta su emergencia en 2007 cuando provocó una epidemia de casos febriles en las Islas Yap (Duffy *et al.*, 2009) y una epidemia aún mayor en la Polinesia Francesa en 2013, donde se lo asoció con un incremento de casos del Síndrome de Guillain-Barré y casos de microcefalia (Cao-Lormeau *et al.*, 2014). Su potencial patógeno y epidémico se está revelando en la actualidad en los estados del nordeste brasileño con el alarmante incremento de casos de microcefalia. En el estado de Pernambuco, uno de los estados mas afectados, se registró un aumento de 77 veces en los casos de microcefalia con respecto a años previos a la introducción del virus (ECDC, 2015). Si bien no corroborada la causalidad de la infección viral con respecto a la microcefalia varias evidencias la sugieren: aislamiento de ZIKV en fetos abortados, madres infectadas que dieron a luz niños con microcefalia, transmisión trasplacentaria del virus y co-ocurrencia espacial y temporal entre actividad viral y casos de microcefalia (Tetro, 2016).

Debido a que es un virus de importancia epidemiológica reciente, la ecología y biología de este virus es poco conocida. El mantenimiento en nichos selváticos se cree que ocurre principalmente a través de transmisión vectorial de mosquitos *Aedes* (*Ae. aegypti*, *Ae. africanus*, *Ae. albopictus*, *Ae. apico-*

argenteus (Theobald), *Ae. furcifer* Edwards, *Ae. luteocephalus*, *Ae. polynesiensis* Marks, y *Ae. vittatus* (Bigot) y primates u otros mamíferos (Hayes, 2009). Numerosas evidencias ecológicas, epidemiológicas y experimentales apuntan a *Ae. aegypti* como el principal vector urbano en países asiáticos. Durante la epidemia en las Islas Yap, *Aedes hensilli* Farner fue el mosquito predominante en las colectas entomológicas. Sin embargo, el ZIKV no logró ser aislado de mosquitos durante la epidemia (Duffy *et al.*, 2009). Anticuerpos contra ZIKV han sido detectados en una gran variedad de animales como mamíferos grandes (primates, zebras, elefantes) y roedores.

La infección por ZIKV en humanos provoca sintomatología similar a aquella causada por DENV y CHIKV, diferenciándose por la alta frecuencia de conjuntivitis, poco dolor articular y baja fiebre (<38 °C). Los síntomas aparecen luego de un período de incubación de unos pocos días (2-12 días) luego de la picadura del vector (Duffy *et al.*, 2009; loos *et al.*, 2014; Oehler *et al.*, 2014). Durante la epidemia de ZIKV en Polinesia Francesa fueron notificados 72 casos severos con síntomas de alteración neurológica, entre ellos, 40 fueron diagnosticados como Síndrome de Guillain-Barré (Oehler *et al.*, 2014). Como se mencionó anteriormente, en la actualidad se está estudiando el nexo entre casos de microcefalia en recién nacidos y la infección trasplacentaria por ZIKV (Schuler-Faccini *et al.*, 2016).

En Argentina se confirmó 1 caso de transmisión local (Córdoba) y 17 casos importados (MSN, 2016).

Bibliografía

1. Adamo MP y Contigiani MS. 2013. Introducción a los métodos de diagnóstico virológico. En: Adamo MP y Contigiani MS, eds. *Virología Médica in vivo*. Córdoba, Argentina: Editorial Brujas. pp. 65-72.
2. Adamo MP, Aguilar JJ, Contigiani MS, Isa MB. 2013. Métodos clásicos de diagnóstico virológico. En: Adamo MP y Contigiani MS, eds. *Virología Médica in vivo*. Córdoba, Argentina: Editorial Brujas. pp. 73-88.
3. Aguilar PV, Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R, Ferro C, Haddow AD, Weaver SC. 2011. Endemic Venezuelan equine encephalitis in the Americas: hidden under the dengue umbrella. *Future Virol.* 6: 721-740.
4. Anderson JF, Main AJ. 2006. Importance of vertical and horizontal transmission of West Nile virus by *Culex pipiens* in the Northeastern United States. *J Infect Dis.* 194: 1577-1579.
5. Antonis AF, Kortekaas J, Kant J, Vloet RP, Vogel-Brink A, Stockhofe N, Moormann RJ. 2013. Vertical transmission of Rift Valley fever virus without detectable maternal viremia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 13: 601-606.
6. Aviles G, Paz MV, Rangeon G, Ranaivoarisoa MY, Verzeri N, Roginski S, Baroni P, Enria D. 2003. Laboratory surveillance of dengue in Argentina, 1995-2001. *Emerg Infect Dis.* 9: 738-742.
7. Barrett AD, Monath TP. 2003. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. *Adv Virus Res.* 61: 291-315.
8. Bianchi TI, Aviles G, Monath TP, Sabattini MS. 1993. Western equine encephalomyelitis: virulence markers and their epidemiologic significance. *Am J Trop Med Hyg.* 49: 322-328.
9. Bianchi TI, Avilés G, Sabattini MS. 1997. Biological characteristics of an enzootic subtype of western equine encephalomyelitis virus from Argentina. *Acta Virol.* 41:13-20.
10. Briese T, Calisher CH, Higgs S. 2013. Viruses of the family Bunyaviridae: are all available isolates reassortants?. *Virology.* 446: 207-16.
11. Brown CR, Strickler SA, Moore AT, Knutie SA, Padhi A, Brown MB, Young GR, O'Brien VA, Foster JE, Komar N. 2010. Winter ecology of Buggy Creek virus (*Togaviridae, Alphavirus*) in the Central Great Plains. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10: 355-363.
12. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordini L. 2013. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol.* 36: 211-227.
13. Cámara A, Díaz G, Vega V, Basualdo M, Contigiani M. 2003. Seroprevalence of antibodies to Venezuelan equine encephalitis complex (subtypes IAB and VI) in humans from General Belgrano Island, Formosa, Argentina. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 45: 201-204.
14. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, Sall AA, Musso D. 2014. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 20: 1085-1086.
15. Carrera JP, Forrester N, Wang E, Vittor AY, Haddow AD, López-Vergès S, Abadía I, Castaño E, Sosa N, Báez C, Estripeaut D, Díaz Y, Beltrán D, Cisneros J, Cedeño HG, Travassos da Rosa AP, Hernandez H, Martínez-Torres AO, Tesh RB, Weaver SC. 2013. Eastern equine encephalitis in Latin America. *N Engl J Med.* 369:732-744.
16. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. 2015. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int.* 376230.
17. Coffey LL, Forrester N, Tsetsarkin K, Vasilakis N, Weaver SC. 2013. Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease. *Future Microbiol.* 8:155-176.
18. Coffey LL, Failloux AB, Weaver SC. 2014. Chikungunya virus-vector interactions. *Viruses.* 11: 4628-4663.
19. Contigiani MS, de Basualdo M, Cámara A, Ramírez A, Díaz G, González D, Medeot S, Osuna D. 1993. Presence of antibodies against Venezuelan equine encephalitis virus subtype VI in patients with acute febrile illness. *Rev Argent Microbiol.* 14: 212-220.
20. de Almeida MA, Dos Santos E, da Cruz Cardoso J, da Fonseca DF, Noll CA, Silveira VR, Maeda AY, de Souza RP, Kanamura C, Brasil RA. 2012. Yellow fever outbreak affecting *Alouatta* populations in southern Brazil (Rio Grande do Sul State), 2008-2009. *Am J Primatol.* 74: 68-76.
21. de Novaes Oliveira R, Iamamoto K, Silva ML, Achkar SM, Castilho JG, Ono ED, Lobo RS, Brandão PE, Carnieli P Jr, Carrieri ML, Kotait I, Macedo CI. 2014. Eastern equine encephalitis cases among horses in Brazil between 2005 and 2009. *Arch Virol.* 159: 2615-2620.
22. Díaz LA, Albrieu Llinás G, Vázquez A, Tenorio A, Contigiani MS. 2012. Silent circulation of St. Louis encephalitis virus prior to an encephalitis outbreak in Córdoba, Argentina (2005). *Plos Negl Trop Dis.* 6: e1489.
23. Díaz LA, Flores FS, Beranek M, Rivarola ME, Almirón WR, Contigiani MS. 2013. Transmission of endemic St Louis encephalitis virus strains by local *Culex quinquefasciatus* populations in Córdoba, Argentina. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 107: 332-334.
24. Díaz LA, Flores FS, Quaglia IA y Contigiani MS. 2016a. Evaluation of Argentinean birds species as amplifying hosts for St. Louis encephalitis virus. En prensa.
25. Díaz LA, Quaglia AI, Konigheim BS, Boris AS, Aguilar JJ, Komar N y Contigiani MS. 2016b. Activity patterns of St. Louis encephalitis and West Nile viruses in free ranging birds during a human encephalitis outbreak in Argentina. *Plos One.* 11: e0161871.
26. Díaz LA, Komar N, Visintin A, Dantur Juri MJ, Stein M, Lobo Allende R, Spinsanti L, Konigheim B, Aguilar J, Laurito M, Almirón W, Contigiani M. 2008a. West Nile virus in birds, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 14: 689-691.
27. Díaz LA, Nemeth NM, Bowen RA, Almirón WR, Contigiani MS. 2011. Comparison of Argentinean Saint Louis encephalitis virus non-epidemic and epidemic strain infections in an avian model. *Plos Negl Trop Dis.* 5: e1177.
28. Díaz LA, Occelli M, Almeida FL, Almirón WR, Contigiani MS. 2008b. Eared dove (*Zenaida auriculata*, Columbidae) as host for St. Louis encephalitis virus (*Flaviviridae, Flavivirus*). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8: 277-282.
29. Díaz LA. 2009. Patrones de actividad y estacionalidad del virus St. Louis encephalitis en Córdoba, Argentina. Tesis en Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba. pp. 167.
30. Donadieu E, Bahuon C, Lowenski S, Zientara S, Croupier M, Lecollinet S. 2013. Differential virulence and pathogenesis of West Nile viruses. *Viruses.* 5: 2856-2880.
31. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. 2009. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 360: 2536-2543.
32. Edwards JF. 1994. Cache Valley Virus. *Vet Clin North Am.* 10: 515-254.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. 2015. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm.
34. Fabbri CM, Morales MA, Luppó VC, Cappato Berger F, Salanito B, Manrique M, Enria D. 2011. Brote de encefalitis de San Luis en la provincia de San Juan, Argentina, 2011. *Rev Arg Microb.* 43: 89.
35. Gallego S, Re V. 2013. Técnicas moleculares de diagnóstico virológico: amplificación de ácidos nucleicos. En: Adamo MP y Contigiani MS Eds. *Virología médica In Vivo*. Córdoba, Argentina: Editorial Brujas. pp. 89-98.
36. Gardner CL, Ryman KD. 2010. Yellow fever: a reemerging threat. *Clin Lab Med.* 30: 237-260.
37. Gaudino NM. 1916. Dengue. *Revista de Sanidad Militar Argentina.* 15: 617-627.
38. Go YY, Balasuriya UB, Lee CK. 2014. Zoonotic encephalitis caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res.* 1: 58-77.
39. Gorodner JO, Seijo A, Payes MF, Robles B, Basualdo C, Pacce M, Botinelli O, Alonso JM, Boffi R. 2000. Circulación de virus dengue en el nordeste argentino. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes.* Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/cyt/2000/cyt.htm>.
40. Griffin DE. 2007. Alphaviruses. En: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 5th Edition. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. pp. 1024-1067.
41. Groseth A, Wollenberg KR, Mampilli V, Shupert T, Weisend C, Guevara C, Kochel TJ, Tesh RB, Ebihara H. 2015. Spatiotemporal analysis of Guaroa virus diversity, evolution, and spread in South America. *Emerg Infect Dis.* 21: 460-463.
42. Hassan HK, Cupp EW, Hill GE, Katholi CR, Klingler K, Unnasch TR. 2003. Avian host preference by vectors of eastern equine encephalomyelitis virus. *Am J Trop Med Hyg.* 69: 641-647.
43. Hawley RJ, Eitzen EM Jr. 2001. Biological weapons - a primer for microbiologists. *Annu Rev Microbiol.* 55: 235-253.
44. Hayes EB. 2009. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 15: 1347-1350.
45. Higgs S y Beaty BJ. 2005. Natural cycles of vector-borne pathogens. En: Marquardt W. eds. *Biology of disease vectors*. EE.UU: Academic Press. pp. 167-186.
46. Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. 2010. Arboviral encephalitis: transmission, emergence, and pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 5: 428-442.
47. Holzmann I, Agostini I, Areta JI, Ferreyra H, Beldomenico P, Di Bitetti MS. 2010. Impact of yellow fever outbreaks on two howler monkey species (*Alouatta guariba clamitans* and *A. caraya*) in Misiones, Argentina. *Am J Primatol.* 72: 475-480.
48. Horne KM, Vanlandingham DL. 2014. Bunyavirus-vector interactions. *Viruses.* 6: 4373-4397.

49. Hubálek Z, Rudolf I, Nowotny N. 2014. Arboviruses pathogenic for domestic and wild animals. *Adv Virus Res.* 89: 201-275.
50. International Committee on Taxonomy of Viruses. 2014. Disponible en: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>.
51. Ios S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. 2014. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 44: 302-307.
52. Karabatsos N. 1985. International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates. Am Soc of Trop Med Hyg. San Antonio, Texas, USA.
53. Kenney JL, Brault AC. 2014. The role of environmental, virological and vector interactions in dictating biological transmission of arthropod-borne viruses by mosquitoes. *Adv Virus.* 89: 39-83.
54. Kilpatrick AM, Ladeau SL, Marra PP. 2007. The ecology and impact of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Auk.* 124: 1121-1136.
55. Komar N, Dohm DJ, Turell MJ, Spielman A. 1999. Eastern equine encephalitis virus in birds: relative competence of European starlings (*Sturnus vulgaris*). *Am J Trop Med Hyg.* 60: 387-391.
56. Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler D, Davis B, Bowen R, Bunning M. 2003. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 9: 311-322.
57. Kuno G. 1995. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev.* 17: 321-335.
58. Labuda M, Nuttall PA. 2004. Tick-borne viruses. *Parasitology.* 129 (Suppl): S221-245.
59. Lam SK, Burke D, Gubler D, Méndez-Gálvan J, Thomas L. 2012. Call for a World Dengue Day. *The Lancet.* 379: 411-412.
60. Lanteri MC, Lee TH, Wen L, Kaidarova Z, Bravo MD, Kiely NE, Kamel HT, Tobler LH, Norris PJ, Busch MP. 2014. West Nile virus nucleic acid persistence in whole blood months after clearance in plasma: implication for transfusion and transplantation safety. *Transfusion.* 54: 3232-3241.
61. Le Flohic G, Porphyre V, Barbazan P, Gonzalez JP. 2013. Review of climate, landscape, and viral genetics as drivers of the Japanese encephalitis virus ecology. *Plos Negl Trop Dis.* 7: e2208.
62. Leisnham PT, Juliano SA. 2012. Impacts of climate, land use, and biological invasion on the ecology of immature *Aedes* mosquitoes: implications for La Crosse emergence. *Ecohealth.* 9: 217-228.
63. Lourenço de Oliveira R, Rua AV, Vezzani D, Willat G, Vazeille M, Mousson L, Failloux AB. 2013. *Aedes aegypti* from temperate regions of South America are highly competent to transmit dengue virus. *BMC Infect Dis.* 13: 610.
64. Lwande OW, Obanda V, Bucht G, Mosomtai G, Otieno V, Ahm C, Evander M. 2015. Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans. *Infect Ecol Epidemiol.* 5:29853.
65. Maclachlan NJ. 2011. Bluetongue: history, global epidemiology, and pathogenesis. *Prev Vet Med.* 102: 107-111.
66. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. 2011. Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J Virol.* 85:2964-2974.
67. McLean RG, Bowen GS. 1980. Vertebrate hosts. En: Monath TP, eds. *St. Louis encephalitis.* American Public Health Association: Washington DC. pp. 381-450.
68. McLean RG, Ubico SR, Docherty DE, Hansen WR, Sileo L, McNamara TS. 2001. West Nile virus transmission and ecology in birds. *Ann NY Acad Sci.* 951: 54-57.
69. Ministerio de Salud de la Nación. 2009. Boletín de notificación de casos de dengue al 11 de junio de 2009. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/cofesa/2009/acta-02-09/anexo-5-resumen-plan-dengue-02-09.pdf>.
70. Ministerio de Salud de la Nación. 2010a. Enfermedades Infecciosas-Fiebre Amarilla- Guía para el Equipo de Salud N°1 2da.edición. ISSN 1852-1819. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-fiebre-amarilla.pdf>.
71. Ministerio de Salud de la Nación. 2010b. Situación de Dengue en Argentina. Parte de prensa N° 23, con actualización de datos al 30/05/2010. 2010. Disponible en: <http://www.cienciasdelasalud.edu.ar/Dengue-informes/Dengue30052010.pdf>.
72. Ministerio de Salud de la Nación. 2011. Casos de Dengue grave en Bolivia y Paraguay y brotes limitados de dengue en Argentina. Disponible en: http://www.hospitalitaliano.org.ar/intranet/alertas_sanitarias/contenidos/imprimir_noticia.php?pid_curso=8706.
73. Ministerio de Salud de la Nación. 2012. Actualización de la situación de vigilancia de dengue en la República Argentina al 08-06-2012. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/dengue/images/stories/partes_dengue/parte74.pdf.
74. Ministerio de Salud de la Nación. 2013a. Enfermedades Infecciosas -Dengue-Diagnóstico de Dengue. Guía para el equipo de salud N°2 (3ra.edición). ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X (en línea). Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>.
75. Ministerio de Salud de la Nación. 2013b. Boletín integrado de Vigilancia. Nro. 200. SE52. 2013. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin%20Integrado%20De%20Vigilancia%20N200-SE52.pdf>.
76. Ministerio de Salud de la Nación. 2014. Boletín integrado de Vigilancia. Nro. 240. SE53. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N240-SE53.pdf>.
77. Ministerio de Salud de la Nación. 2015. Boletín integrado de Vigilancia. Nro. 290. SE51. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_n290-se51.pdf.
78. Ministerio de Salud de la Nación. 2016. Boletín integrado de Vigilancia. Nro. 306. Se16. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N306-SE16.pdf>.
79. Monath TP, Vasconcelos PF. 2015. Yellow fever. *J Clin Virol.* 64: 160-173.
80. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, Garcia JB, Vissani A, Trono K, Gutierrez G, Pigretti S, Menchaca H, Garrido N, Taylor N, Fernandez F, Levis S, Enria D. 2006. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. *Emerg Infect Dis.* 12: 1559-1561.
81. Moreno ES, Agostini I, Holzmann I, Di Bitetti MS, Oklander LI, Kowalewski MM, Beldomenico PM, Goenaga S, Martínez M, Lestani E, Desbiez ALJ, Miller P. 2015. Yellow fever impact on brown howler monkeys (*Alouatta guariba clamitans*) in Argentina: a metamodelling approach based on population viability analysis and epidemiological dynamics. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 110: 865-876.
82. Morris CD. 1988. Eastern equine encephalomyelitis. En: Monath TP, eds. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol 3. Boca Raton, FL: CRC Press. pp. 1-20.
83. Muñoz M, Navarro JC. 2012. Mayaro: a reemerging Arbovirus in Venezuela and Latin America. *Biomedica.* 32: 286-302.
84. Nisalak A. 2015. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 46: 55-76.
85. Normile D. 2013. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science.* 342: 415.
86. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghanache F. 2014. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome— case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 19: 20720.
87. Oncü S. 2013. Crimean-Congo hemorrhagic fever: an overview. *Virology.* 28: 193-201.
88. Palacios G, Tesh R, Travassos da Rosa A, Savji N, Sze W, Jain K, Serge R, Guzman H, Guevara C, Nunes MR, Nunes-Neto JP, Kochei T, Hutchison S, Vasconcelos PF, Lipkin WI. 2011. Characterization of the Candiru antigenic complex (Bunyaviridae: Phlebovirus), a highly diverse and reassorting group of viruses affecting humans in tropical America. *J Virol.* 85: 3811-3820.
89. Pastula DM, Hoang Johnson DK, White JL, Dupuis AP 2nd, Fischer M, Staples JE. 2015. Jamestown Canyon Virus Disease in the United States 2000-2013. *Am J Trop Med Hyg.* 93: 384-389.
90. Pierson TC and Diamond MS. 2013. Flaviviruses. En: Knipe DM. y Howley P, eds. *Field Virology.* Nueva York, EEUU: Wolter Kruger and Lipincott. pp. 747-749.
91. Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Ishak R, Freitas RB, Gomes ML, LeDuc JW, Oliva OF. 1981. Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg.* 30: 149-160.
92. Pisano MB, Dantur MJ, Ré VE, Díaz LA, Farías A, Sánchez Seco MP, Tenorio A, Almirón WR, Contigiani MS. 2010a. Cocirculation of Rio Negro Virus (RNV) and Pixuna Virus (PIXV) in Tucumán province, Argentina. *Trop Med Int Health.* 7: 865-868.
93. Pisano MB, Ré VE, Díaz LA, Farías A, Stein M, Sanchez-Seco MP, Tenorio A, Almirón WR, Contigiani MS. 2010b. Enzootic activity of pixuna and Rio Negro viruses (Venezuelan Equine Encephalitis complex) in a neotropical region of Argentina. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2: 199-201.
94. Plyusnin A, Beaty BJ, Elliott RM, Goldbach R, Kormelink R, Lundkvist A, Tesh RB. 2012. Bunyaviridae. En: King AMQ, Adams ML, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. *Virus taxonomy: ninth report of the International*

- Committee on Taxonomy of Viruses. London, United Kingdom: Elsevier Academic Press. pp. 725-741.
95. Powers AM. 2015. Risks to the Americas associated with the continued expansion of chikungunya virus. *J Gen Virol.* 96 (Pt 1): 1-5.
96. Reisen WK, Barker CM, Carney R, Lothrop HD, Wheeler SS, Wilson JL, Madon MB, Takahashi R, Carroll B, Garcia S, Fang Y, Shafii M, Kahl N, Ashtari S, Kramer V, Glaser C, Jean C. 2006. Role of corvids in epidemiology of west Nile virus in southern California. *J Med Entomol.* 43: 356-367.
97. Reisen WK, Chiles RE, Martinez VM, Fang Y, Green EN. 2003. Experimental infection of California birds with western equine encephalomyelitis and St. Louis encephalitis viruses. *J Med Entomol.* 40: 968-982.
98. Reisen WK. 2003. Epidemiology of St. Louis encephalitis virus. *Adv Virus Research.* 61: 139-183.
99. Reisen WK, Monath TP. 1989. Western equine encephalomyelitis. En: Monath TP, eds. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol 3. Boca Raton, FL: CRC Press. pp. 89-137.
100. Rezza G. 2014. Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naïve areas. *Pathog Glob Health.* 108: 349-355.
101. Rivarola ME, Tauro LB, Llinás GA, Contigiani MS. 2014. Virulence variation among epidemic and non-epidemic strains of Saint Louis encephalitis virus circulating in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 109: 197-201.
102. Rizzoli A, Jimenez-Clavero MA, Barzon L, Cordioli P, Figuerola J, Koraka P, Martina B, Moreno A, Nowotny N, Pardigon N, Sanders N, Ulbert S, Tenorio A. 2015. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Euro Surveill.* 20: 21135.
103. Roehrig JT. 2013. West Nile virus in the United States - a historical perspective. *Viruses.* 5: 3088-3108.
104. Sabattini MS, Avilés G, Monath TP. 1998. Historical, epidemiological and ecological aspects of arboviruses in Argentina: Togaviridae, Alphavirus. En: Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa JFS, eds. *Overview of arbovirology in Brazil and neighbouring countries.* Belém: Instituto Evandro Chagas. pp. 135-152.
105. Schmaljohn CS y Nichol ST. 2007. Bunyaviridae. En: Knipe DM y Howley PM, eds. *Fields Virology*, 5th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 1741-1789.
106. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Sero CL, Sanseverino MT, Brazilian Medical Genetics Society-Zika Embryopathy Task Force. 2016. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep.* 65: 59-62.
107. Schweigmann N, Vezzani D, Orellano P, Kuruc J, Boffi R. 2004. *Aedes albopictus* in an area of Misiones, Argentina. *Rev Saude Pública.* 38: 136-138.
108. Scott TW. 1988. Vertebrate host ecology. En: Monath TP, eds. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol 3. CRC Press: Boca Raton, FL. pp. 257-280.
109. Scott TW, Weaver SC. 1989. Eastern equine encephalomyelitis virus: epidemiology and evolution of mosquito transmission. *Adv Virus Res.* 37: 277-328.
110. Seijo A, Morales A, Poustis G, Romer Y, Efron E, Vilora G, Lloveras S, Giamperetti S, Puente T, Monroig J, Luppo V, Enría D. 2011. Epidemia de St. Louis encephalitis virus en el area metropolitana de Buenos Aires. *Medicina.* 71: 211-217.
111. Solomon T, Mallewa M. 2001. Dengue and other emerging flaviviruses. *J Infect.* 42: 104-115.
112. Spinsanti LI, Diaz LA, Glatstein N, Arselán S, Morales MA, Fariás AA, Fabbri C, Aguilar JJ, Ré V, Frías M, Almirón WR, Hunsperger E, Siirin M, Da Rosa AT, Tesh RB, Enría D, Contigiani M. 2008. Human outbreak of St. Louis encephalitis detected in Argentina, 2005. *J Clin Virol.* 42: 27-33.
113. Steele KE, Twenhafel NA. 2010. Pathology of animal models of alphavirus encephalitis. *Vet Pathol.* 5: 790-805.
114. Tatem AJ, Hay SI, Rogers DJ. 2006. Global traffic and disease vector dispersal. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103: 6242-6247.
115. Tauro LB, Diaz LA, Almirón WR, Contigiani MS. 2009. Infection by Bunyamwera virus (Orthobunyavirus) in free ranging birds of Cordoba city (Argentina). *Vet Microbiol.* 139: 153-155.
116. Tauro L, Marino B, Diaz LA, Lucca E, Gallozo D, Spinsanti L, Contigiani M. 2012a. Serological detection of St. Louis encephalitis virus and West Nile virus in equines from Santa Fe, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 107: 553-556.
117. Tauro LB, Venezuela RF, Spinsanti LI, Konigheim BS, Contigiani MS. 2012b. First case of human infection with a Bunyamwera serogroup virus in Argentina. *J Clin Virol.* 54: 98-99.
118. Tauro LB, Batallan GP, Rivarola ME, Visintin A, Berrón CI, Sousa EC Jr, Diaz LA, Almiron WR, Nunes MR, Contigiani MS. 2015a. Detection of Orthobunyavirus in mosquitoes collected in Argentina. *Med Vet Entomol.* 29: 338-343.
119. Tauro LB, Rivarola ME, Lucca E, Mariño B, Mazzini R, Cardoso JF, Barrandeguy ME, Teixeira Nunes MR, Contigiani MS. 2015b. First isolation of Bunyamwera virus (Bunyaviridae family) from horses with neurological disease and an abortion in Argentina. *Vet J.* 206: 111-114.
120. Taylor KG, Paessler S. 2013. Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Vet Microbiol.* 167: 145-150.
121. Tetro JA. 2016. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence?. *Microbes Infect.* 18: 167-168.
122. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. 2007. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *Plos Pathog.* 3: e201.
123. Turell MJ, Dohm DJ, Sardelis MR, Oguinn ML, Andreadis TG, Blow JA. 2005. An update on the potential of north American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile Virus. *J Med Entomol.* 42: 57-62.
124. Turtle L, Griffiths MJ, Solomon T. 2012. Encephalitis caused by flaviviruses. *QJM.* 105: 219-223.
125. Vasconcelos HB, Nunes MR, Casseb LM, Carvalho VL, Pinto da Silva EV, Silva M, Casseb SM, Vasconcelos PF. 2011. Molecular epidemiology of Oropouche virus, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 7: 800-6.
126. Vasconcelos PF, Travassos da Rosa AP, Rodrigues SG, Travassos da Rosa ES, Dégallier N, Travassos da Rosa JF. 2001. Inadequate management of natural ecosystem in the Brazilian Amazon region results in the emergence and reemergence of arboviruses. *Cad Saúde Públ.* 17: 155-164.
127. Vega-Rúa A, Zouache K, Girod R, Failloux AB, Lourenço-de-Oliveira R. 2014. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *J Virol.* 88: 6294-6306.
128. Vega-Rúa A, Lourenço-de-Oliveira R, Mousson L, Vazeille M, Fuchs S, Yébakima A, Gustave J, Girod R, Dusfour I, Leparç-Goffart I, Vanlandingham DL, Huang YJ, Lounibos LP, Mohamed Ali S, Nougairede A, de Lamballerie X, Failloux AB. 2015. Chikungunya virus transmission potential by local *Aedes* mosquitoes in the Americas and Europe. *Plos Negl Trop Dis.* 9: e0003780.
129. Vezzani D, Carbajo AE. 2008. *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and dengue in Argentina: current knowledge and future directions. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 103: 66-74.
130. Weaver SC, Anishchenko M, Bowen R, Brault AC, Estrada-Franco JG, Fernandez Z, Greene I, Ortiz D, Paessler S, Powers AM. 2004a. Genetic determinants of Venezuelan equine encephalitis emergence. *Arch Virol.* Suppl 18: 43-64.
131. Weaver SC, Ferro C, Barrera R, Boshell J, Navarro JC. 2004b. Venezuelan equine encephalitis. *Annu Rev Entomol.* 49: 141-174.
132. Weaver SC, Barrett AD. 2004. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol.* 2: 789-801.
133. Weaver SC, Reisen WK. 2010. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.* 85: 328-345.
134. Weaver SC, Winegar R, Manger ID, Forrester NL. 2012. *Alphaviruses: population genetics and determinants of emergence.* *Antiviral Res.* 3: 242-257.
135. Weaver SC. 2014. Arrival of *Chikungunya* virus in the New World: prospects for spread and impact on public health. *Plos Negl Trop Dis.* 8: e2921.
136. Weaver SC, Forrester NL. 2015. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res.* 120: 32-39.
137. Wernike K, Conraths F, Zanella G, Granzow H, Gache K, Schirmer H, Valas S, Staubach C, Marianneau P, Kraatz F, Höreth-Böntgen D, Reimann I, Zientara S, Beer M. 2014. Schmallenberg virus-two years of experiences. *Prev Vet Med.* 116: 423-434.
138. White DM, Wilson WC, Blair CD, Beaty BJ. 2005. Studies on overwintering of bluetongue viruses in insects. *J Gen Virol.* 86: 453-462.
139. Zacks MA, Paessler S. 2010. Encephalitic alphaviruses. *Vet Microbiol.* 140: 281-286.
140. Zanotti G, De Majo MS, Alem I, Schweigmann N, Campos RE, Fischer S. 2015. New records of *Aedes aegypti* at the southern limit of its distribution in Buenos Aires province, Argentina. *J Vector Ecol.* 40: 408-411.

Malaria en Argentina

María Julia **Dantur Juri**¹
Mario **Zaidenberg**²

¹Unidad Ejecutora Lillo (CONICET - FML) y Unidad de Microscopía Espectral (Universidad Nacional de Tucumán-Sistema Provincial de Salud). Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán. San Miguel de Tucumán, Tucumán.

²Coordinación Nacional de Control de Vectores, Ministerio de Salud de la Nación. Salta, Salta.

juliadantur@yahoo.com.ar
mozaidenberg@gmail.com

El paludismo, también conocido como malaria o fiebre palustre es una enfermedad parasitaria que afecta a millones de personas en el mundo. Su amplia distribución geográfica, en alrededor de 100 países tropicales y subtropicales, abarcando América Central y Sudamérica, islas del Caribe, África, India, Sureste y Este Medio de Asia y Oceanía, la

posicionan como una enfermedad difícil de controlar y más aún de erradicar. Es causada por un parásito unicelular del género *Plasmodium*, que es transmitido de persona a persona por la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles* (Diptera: Culicidae: Anophelinae).

Son numerosas las causas que contribuyeron y contribuyen a que programas de control de malaria hayan fracasado. Entre ellas se pueden citar: problemas administrativos y financieros (que influyeron sobre el desarrollo y la continuidad de los programas de control, llegando a ser interrumpidos sin éxito alguno), problemas técnicos (relacionados con el uso de los insecticidas en las fases inmadura y adulta de los anofelinos y con los cambios fisiológicos en los adultos ante resistencia fisiológica o biológica a los productos anti-maláricos) y por último, los problemas sociales y económicos (con la consiguiente falta de trabajo o desempleo y la migración de las personas a lugares que les brindan dicha oportunidad).

La historia del paludismo en Argentina comprende un período de más de 100 años de evolución hasta la actualidad. A lo largo de este tiempo, los estudios realizados siguieron diferentes líneas de investigación, respondiendo a los escenarios presentes en cada momento. La historia de la enfermedad y de sus vectores se presenta dividida en cuatro etapas, cada una caracterizada por propios enfoques.

Situación actual y tendencias a nivel mundial

A nivel mundial, la malaria afecta a millones de personas. Estimativamente, unos 3,3 billones de personas en 97 países y territorios se encuentran en riesgo de ser infectadas y desarrollar la enfermedad, y 1,2 billones se encuentran en riesgo elevado de contagiarse (>1 en 1.000 de posibilidad de contagiarse de malaria en un año). Durante el año 2014 ocurrieron 198 millones de casos de malaria y 584.000 muertes, lo cual representa una disminución en la incidencia de la enfermedad y de la tasa de mortalidad desde el año 2000 de 30 % y 47 %, respectivamente. El 90 % de todas las muertes por malaria ocurrieron en África, siendo los niños menores de 5 años los que más la padecieron, representando el 78 % de todas las muertes (WHO, 2014).

En 2013, dos países reportaron cero casos autóctonos por primera vez (Azerbaijan y Sri Lanka), y otros diez lograron mantener en cero los casos de malaria (Argentina, Armenia, Iraq, Georgia, Kirguistán, Marruecos, Omán, Paraguay, Turkmenistán y Uzbekistán). Otros cuatro países reportaron anualmente menos de diez casos autóctonos (Argelia, Cabo Verde, Costa Rica y El Salvador) (WHO, 2014).

Los 55 países que registraron disminuciones mayores al 75 % de los casos de incidencia representaron sólo 13 millones (6 %) del total de casos estimados de 227 millones en el año 2000. Sólo cinco países con más de 1 millón de casos estimados en 2000 (Afganistán, Bangladesh, Brasil, Camboya y Papúa Nueva Guinea) son proyectados para lograr

una reducción del 75 % o más en la incidencia de casos de malaria. Esto se debe parcialmente a que el progreso ha sido más rápido en los países con un menor número de casos, pero también a causa de la

menor calidad de los datos de vigilancia en países con un mayor número de casos estimados, sobre todo en el África Sub-Sahariana (WHO, 2014).

Situación actual y tendencias en América

En la Región de las Américas, alrededor de 120 millones de personas viven en 21 países con algún riesgo de transmisión de la malaria, de los cuáles 25 millones viven en áreas de alto riesgo. El número de casos confirmados de malaria en la región se redujo de 1,2 millones en 2000 a 427.000 en 2013. Tres países sumaron el 72 % de los casos en 2013, Brasil (42 %), Venezuela (18 %) y Colombia (12 %). Se observaron reducciones mayores al 75 % en la incidencia de los casos de malaria en 13 de los 21 países y áreas con transmisión continua entre 2000 y 2013 (Argentina, Belice, Bolivia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Paraguay, Surinam y Guayana Francesa). Brasil y Colombia están en camino de lograr una disminución del 75 % en la incidencia de casos en 2015. República Dominicana, Panamá y Perú muestran una disminución entre 50-75 % de la incidencia de casos en 2015 (WHO, 2014).

Los aumentos en el número de casos entre 2000 y 2013 se registraron en Guyana Francesa y en Venezuela. En Haití, el número de casos de malaria reportados aumentó, pero no está claro si el aumento es real, o es simplemente debido a cambios en la medida de pruebas diagnóstico y presentación de

informes. En América se reportaron 82 muertes debido a la malaria en 2013, representando una disminución de 79 % en comparación con los casos del año 2000. Brasil representa la mitad de las muertes por malaria en la región (WHO, 2014).

Argentina, que está en la fase de eliminación, ha informado cero casos autóctonos desde 2011, y ha iniciado un proceso de certificación de eliminación de la malaria. Paraguay, que se encuentra en la fase de pre-eliminación, ha informado cero casos autóctonos y 11 casos importados desde 2012. Costa Rica reportó dos casos (uno debido a *Plasmodium vivax* Grassi y Feletti y otro a *Plasmodium malariae* Grassi y Feletti) y cuatro casos importados en el 2013. Se espera que Costa Rica y Paraguay lleguen a la fase de eliminación junto a la Argentina. Otros cuatro países incluidos en la fase de pre-eliminación que reportaron menos de 1.000 casos en total fueron Belice, Ecuador, El Salvador y México. Belice, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua y Panamá se han unido a una iniciativa regional que tiene como objetivo eliminar la malaria para 2020 (WHO, 2014).

Breve historia de la malaria, sus mosquitos vectores y su control en Argentina.

Primera etapa: 1891- 1939

Esta primera etapa, comprendida entre 1891-1939, estuvo enfocada principalmente a las obras de ingeniería ambiental tendientes a controlar la enfermedad y frenar su avance en las provincias en las que se encontraban casos reportados (Zaidenberg, 2015). A comienzos de 1900, los trabajos de Paterson (1911) y los de Cantón (1891; 1893) dieron inicio el estudio de la enfermedad en el país, el primero en la provincia de Jujuy (departamento San Pedro) y el segundo tanto en Tucumán como en varias provincias del norte.

Entre 1900 y 1903 se produjo un brote de malaria en Santiago del Estero debido a la desviación del río Dulce. Álvarez (1923), quién trabajó durante esta epidemia, reportó que la construcción de la represa dio lugar a que brazos del río pasaran frente a la ciudad, creando hábitats favorables para

los mosquitos e instalándose así un foco de malaria que se expandió por toda la ciudad y los departamentos cercanos con características alarmantes en su intensidad y dispersión. La tasa de infección de malaria alcanzó un 77,2 % (de 11.409 habitantes, 8.243 se enfermaron). El control de la enfermedad se llevó a cabo mediante el drenaje de los pantanos y la plantación de cientos de *Eucalyptus* sp. en las cercanías de lo que definieron como áreas foco. A esto se sumó la administración de quinina a las personas que presentaban síntomas (Zaidenberg, 2015). En medio de esta epidemia, Delfino (1902) citó en su artículo “Desarrollo y caracteres del paludismo en la ciudad de Santiago del Estero”, la presencia de mosquitos similares a los anofelinos, en los cuáles pudo visualizar gametocitos y cigotos de *Plasmodium* sp.

Autran (1907) citó las especies de mosquitos

conocidas hasta entonces y destacó la importancia de las enfermedades que transmitían, entre las que aparecía la malaria en el noroeste argentino. En 1911, se reglamentó la ley 5.195 de defensa contra la malaria, modelo de ley para el control de una epidemia. Ese mismo año, García en su trabajo “Notas de clínica hematológica” citó la gran cantidad de enfermos de malaria en Tucumán, observando en muestras a los parásitos causantes de la enfermedad, *P. vivax*, *P. malariae*, *Plasmodium falciparum* Welch e incluso casos de infecciones mixtas.

Paterson (1911) con “Las fiebres palúdicas en Jujuy” citó a *Anopheles (Anopheles) pseudo-punctipennis* como el principal vector de la malaria en el noroeste de Argentina. Por su parte, el autor llevó a cabo un estudio sobre la historia de la enfermedad en la región, teniendo en consideración datos desde 1876, cuando se realizaron las primeras plantaciones de café y caña de azúcar en las localidades de San Pedro, Ledesma y Calilegua. Paterson

hizo referencia a que las fiebres palúdicas denominadas “chucho” afectaron tanto a los trabajadores de las tierras como a los empleados de la compañía. Para tratar de disminuir la cantidad de casos de malaria, se implementaron medidas de ingeniería sanitaria tales como la eliminación de las algas presentes en los sitios de cría de las larvas de mosquitos anofelinos, las cuales, al volver a aparecer en los cuerpos de agua, generaba sistemáticamente un rebrote de la enfermedad (Zaidenberg, 2015). Lahille (1912) y Neiva y Barbará (1916) realizaron importantes aportes al conocimiento de los mosquitos en general y del género *Anopheles* en particular, relacionándolos a estos últimos con la transmisión de la malaria.

De 1915 a 1935 se establecieron oficinas regionales para frenar el avance de la enfermedad en las provincias endémicas del noroeste del país (Fig. 1).



Figura 1: Clasificación de las áreas maláricas presentes en las provincias endémicas del noroeste del país (modificada de Carter, 2012).

Así como se mencionó para Santiago del Estero, en las provincias afectadas además se llevaron a cabo proyectos de saneamiento ambiental con obras de ingeniería tales como el drenaje o canalización de los cuerpos de agua y su relleno con tierra y plantaciones de *Eucalyptus* y se crearon establecimientos denominados “áreas de salud humana” donde se distribuía quinina entre las personas expuestas a la enfermedad (Zaidenberg, 2015).

Bachmann (1921) describió las características fisiográficas y ecológicas de una localidad en Tucumán en la cual se ejecutó un plan de lucha contra la malaria. Unos años después, Petrochi (1924) citó las características morfológicas de los anofelinos y las diferencias en cuanto a las patas, los palpos y las manchas alares en las hembras. Las condiciones parasitológicas, epidemiológicas y entomológicas en el norte argentino fueron estudiadas por Mühlens *et al.* (1925). El noroeste de Argentina era considerado como la región más vulnerable con respecto a la malaria, pudiendo distinguirse una “malaria trópica” (producida por *P. falciparum*), una terciana (producida por *P. vivax*) y una cuartana (producida por *P. malariae*), llegando a coexistir las tres. El vector incriminado en la transmisión de la enfermedad, *An. pseudopunctipennis*, era encontrado mayormente en el interior de las viviendas.

Shannon y del Ponte (1927) estudiaron la transmisión de la malaria y los vectores incriminados en el noreste argentino. Citaron la presencia de *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis*, *Anopheles (Nyssorhynchus) argyritarsis* y *Anopheles (Nyssorhynchus) tarsimaculatus*. Con respecto a la enfermedad, resaltaron que tanto el efecto de la tala indiscriminada de los árboles como las migraciones de la población a lo largo del río Paraná, actuaban como agentes favorecedores de su mantenimiento. A su vez, ellos sugirieron que la transmisión de la malaria en el área podía deberse a una invasión de *An. pseudopunctipennis* desde el río Bermejo o lo que parecía más probable, que un crecimiento del Alto Paraná haya favorecido la presencia de otros vectores de la enfermedad (Zaidenberg, 2015). En rela-

ción a *An. pseudopunctipennis*, la describen como una especie cuyos hábitats larvales se encontraban en el pie de montaña, variando desde charcos y acequias hasta los ríos de montaña con una corriente de agua marcada. En todos los casos, era notoria la presencia de algas verdes como determinante de la mayor abundancia de las formas inmaduras de esta especie (ver Capítulo 8).

Shannon y del Ponte en 1927 diferenciaron epidemiológicamente dos áreas, una ubicada en el noroeste del país (la más importante y extensa) incluyendo a las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán, y pequeñas áreas de Catamarca, La Rioja, San Luis, Córdoba y Santiago del Estero (Carter, 2012). La otra área, de menor importancia, se encontraba comprendida entre los ríos Bermejo, Paraná y Paraguay en las provincias de Corrientes, Santa Fe, Chaco, Formosa y Misiones. En esta última área no se encontraba reportado *An. pseudopunctipennis*, asumiendo que otras especies del subgénero *Anopheles (Nyssorhynchus)* como *An. albitarsis* y *An. argyritarsis* podrían estar relacionados con la transmisión de la enfermedad. Shannon y Davies en 1927, estudiaron en una localidad de Tucumán, el comportamiento de *An. pseudopunctipennis* durante la estación seca y la caracterización de los criaderos de las formas inmaduras en las diferentes estaciones climáticas. (Carter, 2012).

En 1937, Alvarado creó e instaló la Dirección General de Paludismo en Tucumán. Identificó la población y superficie que correspondían a la zona endémica palúdica del noroeste argentino y llevó a cabo diferentes intervenciones (Cuba Cuba *et al.*, 2012). El plan de control de la malaria incluía un plan de vigilancia de foco a fin de eliminar los hábitats larvales ubicados a una distancia de cuatro kilómetros de las áreas protegidas. Después de observaciones de campo, Alvarado detalló que las larvas de esta especie necesitaban cuerpos de agua corriente, expuestos al sol, con ausencia de vegetación acuática vertical, y con la presencia de algas del género *Spirogyra* Link.

Segunda etapa: 1940-1949

Durante esta etapa, una serie de estudios epidemiológicos caracterizó la situación de la malaria en el país, diferenciando entre el área palúdica del noroeste en relación a la del noreste. El área palúdica del noroeste cubría una superficie de 120.000 km²,

incluyendo las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, La Rioja, Santiago del Estero, Córdoba y San Juan (Fig. 2). El vector presente en esta área era *An. pseudopunctipennis*, dándole una marcada endemidad a la enfermedad.

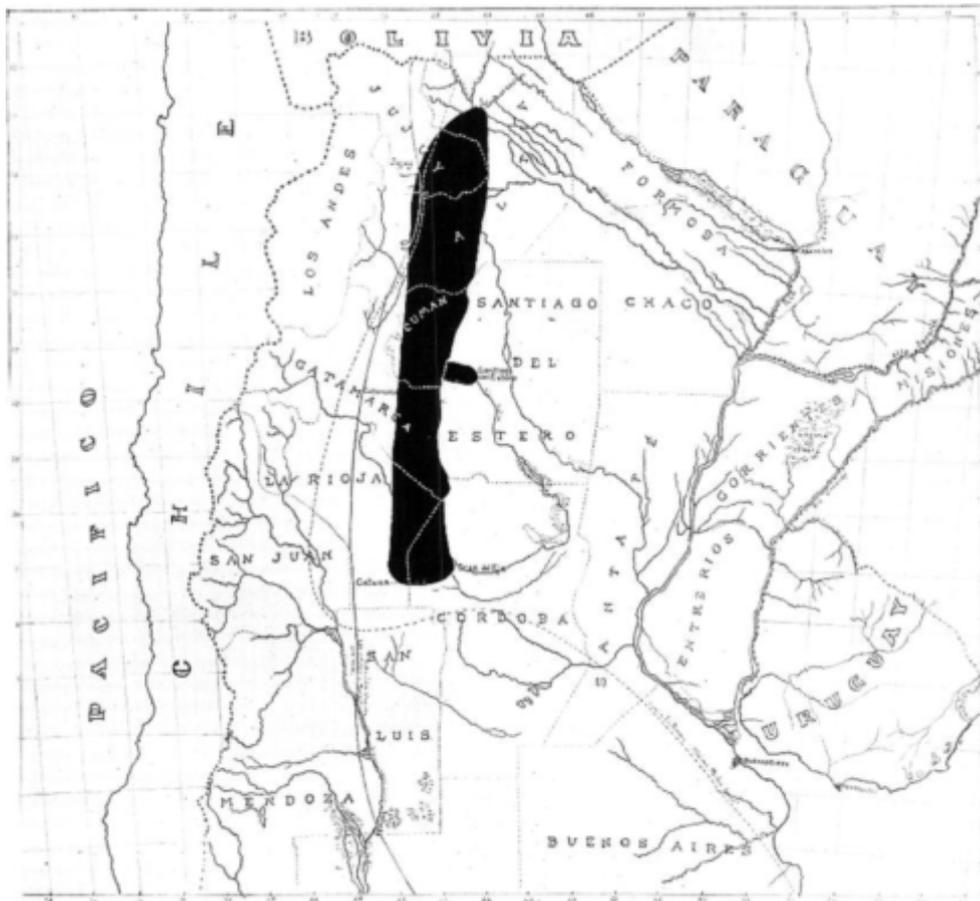


Figura 2: Distribución geográfica de *An. pseudopunctipennis* en el país durante 1927 (extraído y modificado de Alvarado, 1938).

El noreste del país se caracterizaba por brotes epidémicos con pequeños focos de la enfermedad en las provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa y Santa Fe, cubriendo un área de aproximadamente 120.000 km², siendo *An. darlingi* el vector identificado (Zaidenberg, 2015).

En relación a los estudios entomológicos, Lifshitz *et al.* (1946) reportaron para el noreste del país, la presencia de dos especies de importancia epidemiológica, *An. albitarsis* y *An. darlingi*, siendo esta última más domiciliaria y antropofílica. Los autores encontraron ambas especies dentro de viviendas ubicadas en Curuzú Cuatiá, Yapeyú, Pueblo Galarza, Estancia San Solano y Colonia Pellegrini (provincia de Corrientes). Por su parte, *An. albitarsis* fue implicado como vector de la malaria en algunos brotes en las provincias de Chaco, Santa Fe y Corrientes, entre 1939 y 1940.

En Puerto Bemberg, Eldorado, y San Pedro (Misiones) fue reportada la presencia de *An. darlingi*. En 1946, durante un brote epidémico de malaria que se extendía desde Puerto Iguazú hasta Posadas, capturaron especímenes de esta especie infectados con *Plasmodium* sp. en Puerto Iguazú, Iguazú Cué,

Puerto Bemberg y Eldorado (Lifshitz *et al.*, 1946).

En 1947 la División de Paludismo y Enfermedades Tropicales, con el Dr. Alvarado como Director, desarrolló un nuevo plan con la utilización extensiva de rociamiento de DDT (dicloro difenil tricloroetano) en viviendas del área endémica y en otras donde los casos aparecían temporalmente, cubriendo una superficie de 120.000 km². La estrategia estuvo planificada en relación a los hábitos antropofílicos y endofágicos del vector *An. pseudopunctipennis*. Esta programación se cumplió a pesar de las dificultades geográficas, logísticas y operativas. Los tratamientos con DDT fueron llevados a cabo por 70 brigadas móviles cubriendo un área de 150.000 km². Cada brigada fue capaz de rociar un promedio de 3.500 viviendas por año, trabajando en áreas rurales o urbanas. En la primera campaña los rociamientos se concretaron cada tres meses, el segundo año cada cuatro meses y el tercer año, cada cinco meses. Este esquema dependió de las variables epidemiológicas y de las variables climáticas, para asegurar un mejor resultado. En 1947, durante el primer año de campaña, se alcanzó a cubrir aproximadamente un 40 % del área malarica, y en el segundo año un 80 %, realizan-

do estas estimaciones basadas en la población expuesta al contagio de la enfermedad.

Argentina fue el primer país de América en utilizar el rociamiento con DDT como procedimiento rutinario durante un período de dos años. Desde enero de 1949 hasta julio del mismo año se registraron 802 casos en toda el área endémica, reduciéndose así el área endémica donde se producía la transmisión de la enfermedad (Zaidenberg, 2015).

A finales de 1949, el Dr. Alvarado reportó que si bien el área endémica para malaria había sido eliminada, la lucha continuaba con el rociamiento sistemático de todas las viviendas del área endémica cada cuatro meses. A este trabajo se sumó el monitoreo de los sitios de cría de las formas inmaduras, la evaluación entomológica en las viviendas y la detección de pacientes sospechosos para malaria (Zaidenberg, 2015).

Tercera etapa: 1950-1990

La estrategia propuesta desde la década anterior consistió principalmente en establecer un programa de vigilancia epidemiológica. Las actividades de vigilancia se llevaron a cabo durante esta fase en las zonas de riesgo que quedaron del área endémica original. Las actividades planteadas incluían censos de las familias, detección de casos febriles, toma de muestras de gota gruesa/extendido y la evaluación entomológica de cada sitio.

Cuando se sospechaba que una persona podía tener malaria, se le tomaba una muestra de sangre a la persona, a los integrantes de su familia y a los vecinos de las viviendas cercanas. Las muestras eran procesadas en los laboratorios de las bases, y en el caso de confirmar los casos, se completaba una ficha epidemiológica del afectado administrándole una medicación estandarizada. A su vez, la vivienda de la persona y sus vecinas eran rociadas con insecticidas piretroides de acción residual (Zaidenberg, 2015).

Por su parte, Bejarano (1951) describió las áreas palúdicas presentes en Argentina relacionándolas con los principales vectores presentes en cada una de ellas. Citó a *An. pseudopunctipennis* para el área palúdica de montaña en relación con las características fisiográficas y fitogeográficas del ambiente. A su vez, relacionó las variables climáticas con la abundancia del vector y con los brotes maláricos; así la época de transmisión de la malaria se iniciaba en noviembre o diciembre, siendo su duración hasta mayo o junio, pudiendo prolongarse en los inviernos benignos.

Desde la década de 1950 el número de casos comenzó a disminuir, con años epidémicos relacionados con la situación de los países limítrofes (Fig. 3). Esta continuidad y progresión del Plan produjo un descenso radical del número de casos, reduciéndose en las décadas de 1960 y 1970 a un promedio de 212 y 285 casos (Cuba Cuba *et al.*, 2012). Esta situación desmejoró posteriormente, presentándose picos epidémicos sobre la endemia en el noroeste.

Bejarano (1972) redefinió las zonas maláricas presentes en la Argentina, citando nuevamente a *An. pseudopunctipennis* como el principal vector en el noroeste del país y presentando a la enfermedad como endémica con un recrudescimiento epidémico entre los meses de septiembre - octubre de un año y mayo - junio del año siguiente.

La ocurrencia de los casos de malaria durante este período fue debida principalmente a la migración de la población en la frontera entre Argentina y Bolivia. Una serie de factores tanto bio-ecológicos (clima subtropical) como socio-económicos y entomológicos (con la presencia del vector implicado) determinaron esta situación.

Durante 1980-1990, los movimientos poblacionales en ambos lados del borde de la frontera eran intensos, con una migración principal norte-sur cuyos fines eran laborales, que involucraba a grupos familiares que trabajaban en la cosecha del algodón, de la caña de azúcar y de otros vegetales (Zaidenberg, 2015). Por su parte, había una migración importante entre las localidades ubicadas entre ambas fronteras, por ejemplo entre Bermejo (Bolivia) y Aguas Blancas (Argentina) y entre Yacuiba (Bolivia) y Salvador Mazza (Argentina), ubicadas en el área endémica de malaria, debida al comercio de productos como ropa, utensilios para la casa como así también en relación a tráfico de drogas (Zaidenberg, 2015).

En relación al área noreste del país, Puerto Iguazú es un área malárica residual. Sus límites con localidades de Brasil y Paraguay hacen que la zona sea conocida como la Triple Frontera. También se observó un patrón de migración poblacional importante entre localidades fronterizas de los tres países en relación al turismo, comercio y tráfico ilegal. De acuerdo a reportes de los Ministerios de Salud del Estado de Paraná (Brasil) y el SENEPA de Paraguay, no se registraron casos autóctonos de malaria en dichos años en ambos bordes (Zaidenberg, 2015).

TOTAL DE CASOS REGISTRADOS DE MALARIA EN LA REPUBLICA ARGENTINA
DESDE 1959 A 1998

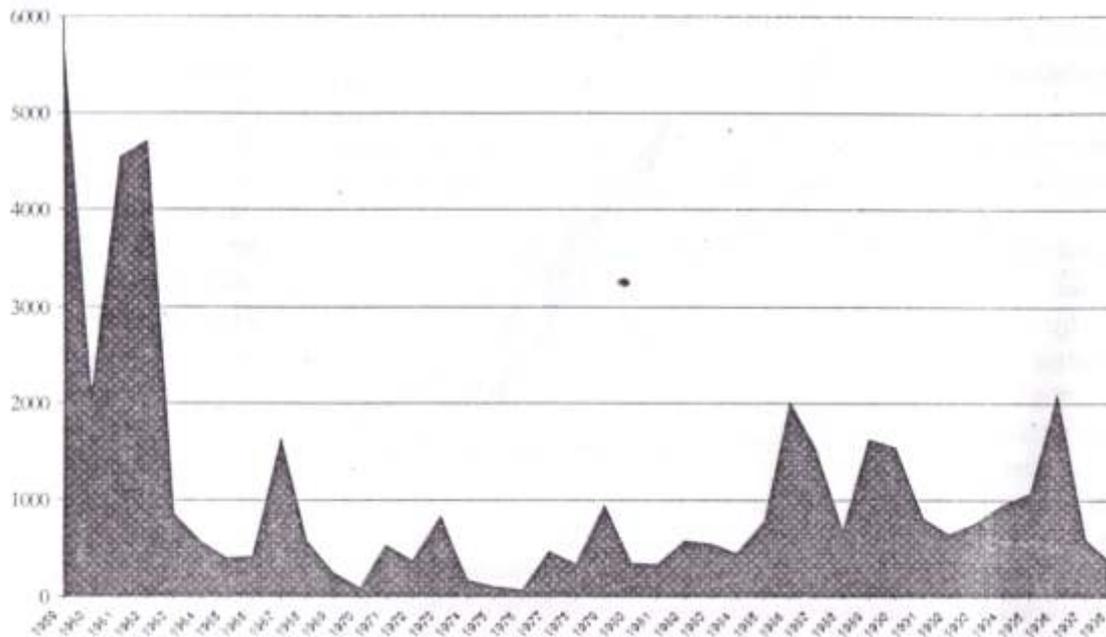


Figura 3: Fluctuación de los casos de malaria en el país desde 1959 a 1998 (extraído del Programa Nacional de Paludismo, Cuba Cuba et al., 2012).

Cuarta etapa: 1990-actualidad

Desde el trabajo de Bejarano (1972) hasta la década del 90' hubo un vacío en el estudio de los diferentes aspectos tanto epidemiológicos de la enfermedad como biológicos de sus vectores.

El trabajo de Burgos et al. (1994) hizo referencia al efecto de las variaciones de los factores climáticos sobre el área de distribución geográfica de las especies de *Anopheles*. De acuerdo a los autores, ante un incremento global de la temperatura el área de distribución se extendería y ocurrirían nuevos brotes de malaria. El noroeste de Argentina se vería afectado por un proceso de desertización que cambiaría la distribución geográfica de *An. pseudopunctipennis* y por ende, de los brotes de la enfermedad. *An. pseudopunctipennis* se extendería geográficamente a las provincias de Córdoba y San Luis, debido a la presencia de condiciones ecológicas óptimas para la cría de las formas inmaduras. Por su parte, Curto et al. (2003) al estudiar también la relación existente entre la distribución geográfica de la malaria y la de *An. pseudopunctipennis* en Argentina, concluyeron a diferencia del trabajo anterior, que la

distribución geográfica tanto del vector como de la enfermedad se vería reducida al noroeste del país, citando por último, entre los factores que favorecerían esta situación, a los cambios producidos en el ambiente.

Casi al mismo tiempo, a principios del 2000, comenzaron una serie de investigaciones enfocadas en el estudio de aspectos bionómicos de las formas adultas e inmaduras de mosquitos anofelinos en el noroeste de la Argentina, haciendo referencia a la distribución y a la abundancia estacional y espacial de las especies (Dantur Juri et al., 2003; 2005; 2010a; 2010b; 2014; 2015) (ver Capítulo 8). Además, se estudió la presencia y abundancia del principal vector, *An. pseudopunctipennis*, en relación con la aparición de los casos de malaria en la localidad de Aguas Blancas, frontera con Bolivia. Se reportó como información de suma importancia, la aparición de un pico de casos de malaria en dicha localidad tres meses después a la mayor abundancia de *An. pseudopunctipennis* (Dantur Juri et al., 2009) (Fig. 4).

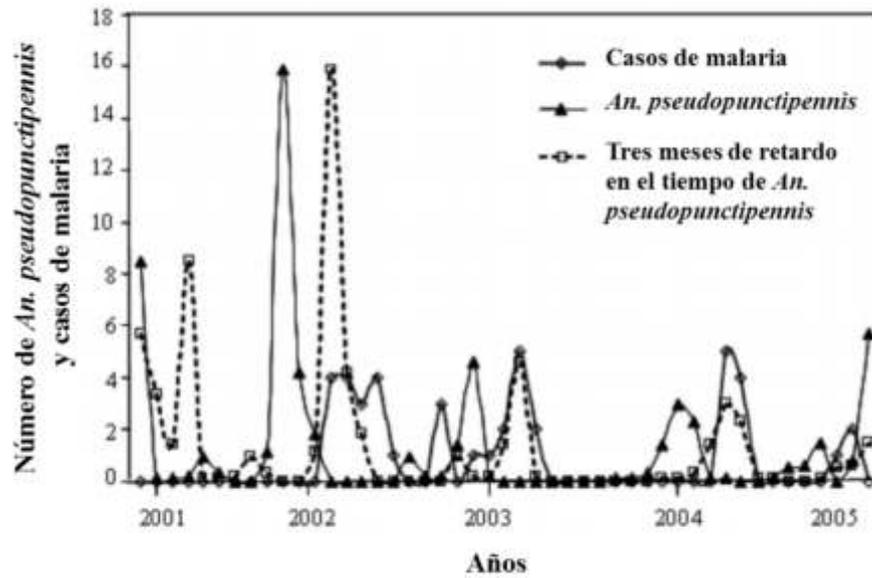


Figura 4: Fluctuación en el número de casos de malaria y la abundancia de especímenes adultos de *An. pseudopunctipennis* con tres meses de retardo en el tiempo para Blancas, entre noviembre de 2001 y marzo de 2006 (extraído y modificado de Dantur Juri *et al.*, 2009).

Se realizó una revisión de muestras de sangre de personas con diagnóstico de malaria de diversas localidades situadas en el noroeste de Argentina, diagnosticadas con la enfermedad entre 1983 y 2001, observándose un sólo caso de coinfección de *P. vivax* con el nematode *Mansonella ozzardi* (Monson, 1897) en una persona con síntomas de malaria que vivía en una localidad cercana a la frontera Argentina / Bolivia. Se observaron los trofozoítos de *P. vivax* junto con las microfilarias de *M.*

ozzardi (Fig. 5) (Dantur Juri *et al.*, 2013). La relación entre el parásito que causa la malaria y las microfilarias, el efecto potencial del tratamiento de la malaria en el desarrollo de *M. ozzardi* y el posible impacto de esta microfilaria en la inmunidad de una persona frente a una infección de *P. vivax* son aspectos desconocidos. Con este resultado se espera que futuros estudios involucren la interacción entre los parásitos y el riesgo potencial al que los seres humanos se encuentran expuestos.

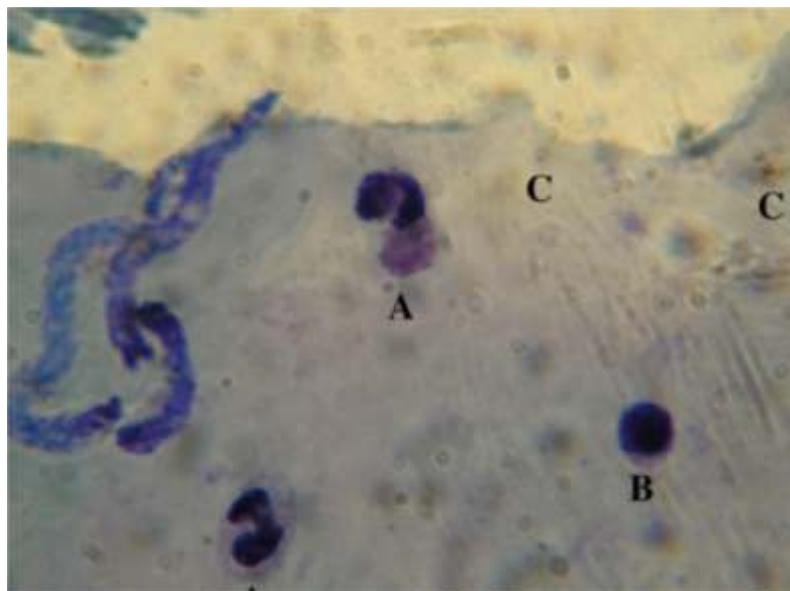


Figura 5: Análisis microscópico de frotis teñidos con Giemsa de un paciente infectado con *Plasmodium vivax* y microfilarias de *Mansonella ozzardi* (A = neutrófilos, B = linfocitos y C = trofozoítos) (extraído de Dantur Juri *et al.*, 2013).

En la etapa anterior y durante esta etapa, el control de la enfermedad fue sostenible, manteniendo un nivel de actividad que aseguraba un bajo nivel de transmisión. Debido a restricciones presupuestarias por la reasignación de fondos para enfrentar la emergencia o re-emergencia de otras enfermedades, fueron restringidos los recursos disponibles para trabajar en las actividades necesarias de control de malaria. El área malárica persistente quedó reducida a áreas de las provincias de Salta, Jujuy y Tucumán en el noroeste del país, y Misiones en el noreste. La endemidad fue mantenida por el flujo migratorio en el borde de Argentina y Bolivia (Zaidenberg, 2015). En consecuencia de las restricciones del control vectorial, desde 1990 se observó una tendencia creciente de los casos (Fig. 6) (OMS, 1990).

Esta tendencia creciente fue observada para

ambos países (Argentina y Bolivia), razón por la cual se decidió trabajar en conjunto en el denominado programa AR-BOL. Así en 1996, la campaña duró 45 días e incluyó actividades de vigilancia, de rociamiento con insecticidas en las viviendas, detección de personas con fiebre, muestreo y administración de drogas para el tratamiento de la malaria. Como resultados obtenidos se detectaron un poco más de 5.000 personas enfermas de malaria, 7.000 muestras hematológicas fueron tomadas y más de 110 localidades fueron sistemáticamente rociadas con insecticidas residuales. Las actividades se llevaron a cabo durante septiembre y octubre, antes de la estación lluviosa, teniendo en consideración que esta época representa la de mayor abundancia de anofelinos. Luego de estas intervenciones de 1996, los casos disminuyeron a 592 en 1997 a 209 casos en el 2006 (Figura 7) (Cuba Cuba *et al.*, 2012).

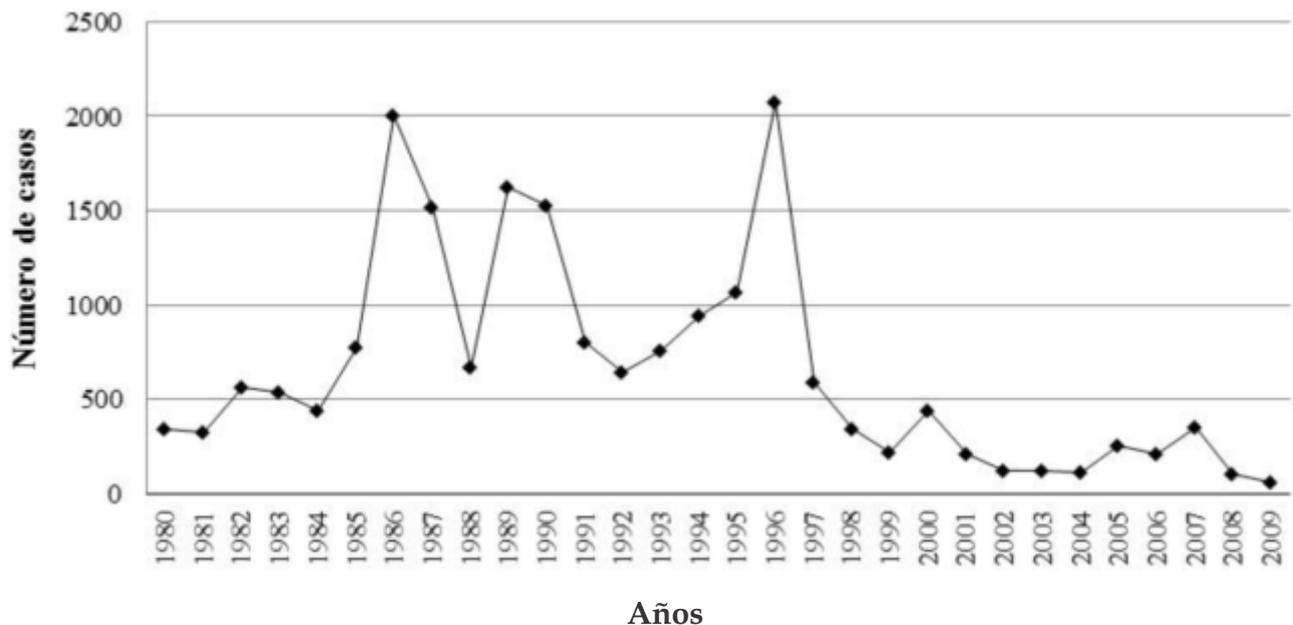


Figura 6: Número de casos de paludismo reportado en la Argentina, 1980-2009 (extraído del Programa Nacional de Paludismo, Cuba Cuba *et al.*, 2012).

Las actividades del operativo AR-BOL se repitieron de manera bianual o trienal utilizando la misma metodología, disminuyendo así la incidencia de los casos de malaria. Desde el año 2008, los

casos reportados de malaria continuaron disminuyendo (Fig. 7), siendo solamente importados del exterior (de Bolivia) (Zaidenberg, 2015).

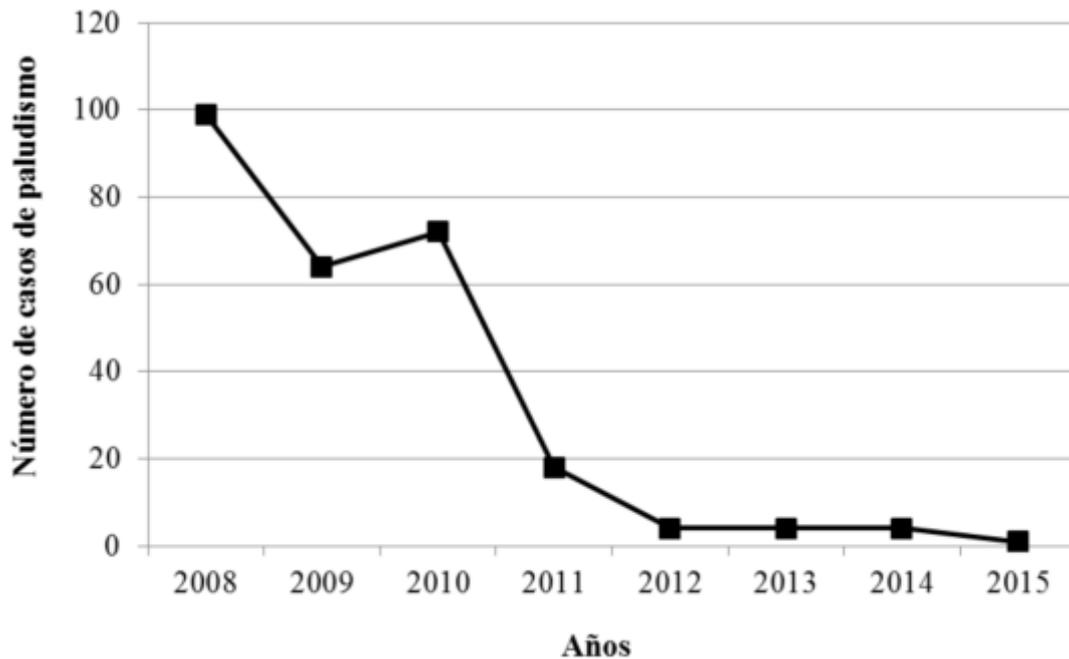


Figura 7: Casos de malaria en la Argentina, período 2008-2015 (extraído del Programa Nacional de Paludismo, Cuba Cuba *et al.*, 2012).

Por su parte, todas las actividades desde el año 2008 hasta la actualidad, se encuentran enfocadas a la eliminación de la transmisión autóctona de la malaria, llevando a cabo investigaciones sobre los hábitats larvales de los anofelinos con su correspondiente georreferenciamiento, con la colocación de trampas para los mosquitos adultos, y evaluando productos para la prevención y el control de vector.

A fines de 2008, el área endémica fue dividida en estratos siguiendo como criterio el registro de la localidad donde fueron reportados los últimos casos de malaria. Los estratos representan áreas de riesgo, definiéndose las áreas o estratos 1 y 2. El área 1 tenía bajo riesgo epidemiológico, pero aún así era el más alto riesgo del país, manteniéndose el índice parasitario anual en 0,01 % y la aparición de casos casual. El área o estrato 2 tenía un índice parasitario similar, sin reporte de casos autóctonos e incluía un área de vigilancia exclusivamente (Zaidenberg, 2015).

El área 1 se encuentra ubicada en los departamentos San Martín y Orán de la provincia de Salta. Las actividades llevadas a cabo en dicha área incluyeron e incluyen actualmente, evaluaciones entomológicas, detección de febriles, toma de muestras de sangre de personas asintomáticas viviendo en el área de riesgo, y la aplicación anual de insecticidas piretroides (de septiembre a diciembre) durante los meses de riesgo entomológico. El área 2, de exclusiva vigilancia, no reporta casos autóctonos por los menos desde hace siete años, y comprende un área de la ciudad de Jujuy, con localidades de los departamentos El Carmen, Palpalá, General Belgrano, San Pedro y Ledesma (provincia de Jujuy), el departamento Anta (provincia de Salta) y la municipalidad de Puerto Iguazú (provincia de Misiones) (Fig. 8). En esta área se realizan actividades de monitoreo que incluyen visitas a centros de salud y laboratorios, a fin de registrar la aparición de algún febril (Zaidenberg, 2015).



Figura 8: Estratos 1 y 2 del área endémica para paludismo de la Argentina (extraído de Zaidenberg, 2015).

La Argentina mediante el Programa Nacional de Paludismo, sigue los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud para lograr la certificación de la eliminación de la transmisión de malaria. Incluidos en dichos lineamientos se encuentran diversas actividades que varían de acuerdo al estrato de que se trate. Así por ejemplo para el estrato 1, las actividades que se plantearon fueron las siguientes:

- Realizar una vigilancia sistemática, siendo el área visitada por técnicos del Ministerio una vez por mes, tomando muestras de sangre al menos al 10 % de la población visitada.
- Intensificar la relación con los servicios de los sistemas de atención primaria de la salud.
- Llevar a cabo reuniones no sólo con médicos sino también con bioquímicos y enfermeros, enfocadas a la detección de casos de malaria.
- Dictar cursos de microscopía tanto a técnicos como bioquímicos enfocados a la detección del parásito causante de malaria.
- Dictar cursos sobre aspectos entomológicos de los mosquitos anofelinos con salidas al campo para la realización de la práctica (Fig. 9 y el posterior procesamiento de los ejemplares (Fig. 10).



Figura 9: Recolección de formas adultas e inmaduras de anofelinos en diferentes localidades del departamento San Martín, provincia de Salta.



Figura 10: Procesamiento de los ejemplares capturados en la Base Operativa de Tartagal del Ministerio de Salud de la Nación.

Todas estas actividades comenzaron a desarrollarse desde los años 2010-2011. Los estudios epidemiológicos se enfocaron en la detección de casos asintomáticos de malaria así como también en la detección de la circulación del parásito en ejemplares anofelinos. Los resultados preliminares muestran que tanto las muestras de humanos como la de

los especímenes de *An. pseudopunctipennis* y de *An. argyritarsis*, analizados mediante técnicas moleculares, fueron negativos para *P. vivax*. De esta manera y de acuerdo a la OMS (2015) se continúa en la fase de eliminación de la transmisión autóctona de la enfermedad, pudiendo pasar en breve a ser un país libre de transmisión de la malaria.

Bibliografía

- Alvarado CA. 1938. Métodos de lucha antipalúdica en la República Argentina. Informe presentado en la Décima Conferencia Sanitaria Panamericana por el Dr. Miguel Sussini, presidente del DNH. Boletín Sanitario del DNH 3. 891-904.
- Álvarez A. 1923. Paludismo. El saneamiento de la ciudad de Santiago del Estero. Memoria presentada en la Primera Conferencia Panamericana de la Cruz Roja. Doctor Atenor Álvarez. Buenos Aires, Talleres S.A. Casa Peuser.
- Autran E. 1907. Los mosquitos argentinos. Examen sumario sistemático de los Culicidos argentinos (Trabajo del Museo de Farmacia de la Facultad de Medicina, N° 16). An Dep Nac Hig. 14: 1-38.
- Bachmann A. 1921. Programa de lucha para llevar a cabo en Famallá contra el *Anopheles*. An Dep Nac Hig. 5: 117-137.
- Bejarano JFR. 1959. Áreas palúdicas de la República Argentina. Primeras Jornadas Entomoepidemiológicas Argentinas. 1° parte: 275-304.
- Bejarano JFR. 1972. Fluctuación coriológica de *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* Root, 1926 (Diptera: Culicidae). Rev Soc Entomol Argent. 34: 11-18.
- Burgos JJ, Curto de Casas SI, Carcavallo RU, Galíndez-Girón GI. 1994. Global climate change influence in the distribution of some pathogenic complexes (Malaria and Chagas disease) in Argentina. Entomol Vect. 1: 69-78.
- Cantón E. 1891. El paludismo y su geografía médica en la República Argentina. Buenos Aires: Imp. La Universidad. 283 pp.
- Cantón E. 1893. Profilaxia del paludismo y provisión de aguas corrientes a varias provincias argentinas. An Círculo Méd Arg. 16: 365.
- Carter ED. 2012. Enemy in the blood. Malaria, Environment, and Development in Argentina. University of Alabama Press. Tualoosa, Alabama.
- Cuba C, Ripoll C, Zaidenberg MO. 2012. Módulo VII: Paludismo. Documentos institucionales, materiales didácticos. Ministerio de Salud de la Nación. 44 pp. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000174cnt-10-2-3-3-K-Paludismo.pdf>
- Curto SI, Carbajo AE, Boffi R. 2003. Aplicación de Sistemas de Información Geográfica en Epidemiología. Caso de estudio: Malaria en la Argentina (1902-2000). GAEA, Sociedad Argentina de Estudios Geográficos. 2003: 239-248.
- Dantur Juri MJ, Almirón WR, Claps GL. 2010b. Population fluctuation of *Anopheles* (Diptera: Culicidae) in forest and forest edge habitats in Tucumán province, Argentina. J Vector Ecol. 35: 28-34.
- Dantur Juri MJ, Claps GL, Santana M, Zaidenberg M, Almirón WR. 2010a. Abundance patterns of *Anopheles pseudopunctipennis* and *Anopheles argyritarsis* in northwestern Argentina. Acta Trop. 115: 234-241.
- Dantur Juri MJ, Estallo E, Almirón W, Santana M, Sartor P, Lamfri M, Zaidenberg M. 2015. Satellite-derived NDVI, LST, and climatic factors driving the distribution and abundance of *Anopheles* mosquitoes in a former malarious area in northwest Argentina. J Vector Ecol. 40: 36-45.
- Dantur Juri MJ, Galante GB, Zaidenberg M, Almirón WR, Claps GL, Santana M. 2014. Longitudinal study of the species composition and spatio-temporal abundance of *Anopheles* larvae in a malaria risk area in Argentina. Flor Entomol. 97: 1167-1181.
- Dantur Juri MJ, Veggiani Aybar CA, Ortega ES, Galante GB, Zaidenberg MO. 2013. *Plasmodium vivax* and *Mansonella ozzardi* co-infection in north-western Argentina. Mal J. 12: 248.
- Dantur Juri MJ, Zaidenberg M, Almirón WR. 2003. Fluctuación estacional de *Anopheles (Anopheles) pseudopunctipennis* (Diptera: Culicidae) en un área palúdica de Salta, Argentina. Entomol Vect. 10: 457-468.
- Dantur Juri MJ, Zaidenberg M, Almirón WR. 2005. Distribución espacial de *Anopheles (Anopheles) pseudopunctipennis* (Diptera: Culicidae) en un área palúdica de las Yungas de Salta, Argentina. Rev Saúde Pública. 39: 565-570.
- Dantur Juri MJ, Zaidenberg M, Claps GL, Santana M, Almirón WR. 2009. Malaria transmission in two localities in north-western Argentina. Mal J. 8: 18.
- Delfino JC. 1902. Desarrollo y caracteres del paludismo en la ciudad de Santiago del Estero. An Depto Nac Higiene. 345.
- García PJ. 1911. Factores de éxito de la campaña antipalúdica. An Depto Nac Higiene. 18: 15-19.
- Lahille F. 1912. Sobre un *Anopheles*, una *Stegomyia* y la notación de las nervaduras alares de los mosquitos. An Mus Nac B Aires. 23: 253-263.
- Lifshitz J, Umana CA, Vergara JJ, Heredia RL. 1946. Anal del Instituto de Medicina Regional. Universidad Nacional de Tucumán. 349 pp.
- Mühlens P, Dios RL, Petrocchi J, Zuccarini JA. 1925. Paludismo en el Norte Argentino. Rev Inst Bacteriol Dep Nac Hig. 4: 207-289.
- Neiva A, Bárbara B. 1916. Estudio de algunos anofelinos argentinos y su relación con la malaria. Prensa Méd Argent. 2: 257-259.
- Organización Mundial de la Salud. 1990. Las condiciones de la salud en las Américas. 1: 152-174.
- Organización Mundial de la Salud. 2015. Paludismo. Nota descriptiva N° 94. Ginebra. Suiza. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/es/>
- Paterson GC. 1911. Las fiebres palúdicas en Jujuy. An Depto Nac Hig. 18: 29-57.
- Petrocchi J. 1924. Las especies argentinas del género *Anopheles*. Physis 7: 139.
- Shannon RC, Davis NC. 1927. Condiciones de reproducción de *Anopheles pseudopunctipennis* en la provincia de Tucumán durante la estación seca. Rev Inst Bacteriol Dep Nac Hig. 7: 662-678.
- Shannon RC, Del Ponte E. 1927. Informe sobre una investigación preliminar sobre *Anopheles* del río Alto Paraná en la Argentina. Rev Inst Bacteriol. 4: 706-723.
- World Health Organization. 2008. World Malaria Report 2008. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva. 190 pp.
- World Health Organization. 2014. World Malaria Report 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva. 227 pp.
- Zaidenberg MO. 2015. The path to Malaria elimination in Argentina. LAP Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Deutschland/Germany. 71 pp.

Actualización sobre Dirofilariasis en Argentina y el contexto en America

Darío Vezzani¹
Diego F. Eiras²

¹ECOSISTEMAS, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNICEN) y CONICET. Tandil, Buenos Aires.

²Laboratorio DIAP, Banfield, Buenos Aires. Departamento de Epizootiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Veterinaria, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Buenos Aires

dvezzani@gmail.com
bpleiras@gmail.com

La dirofilariasis es una zoonosis parasitaria producida por nematodos del género *Dirofilaria* transmitidos por mosquitos. Entre las 27 especies reconocidas como válidas, 12 se encuentran documentadas en América, siendo *Dirofilaria immitis* la de ma-

yor importancia y distribución geográfica, además de la única confirmada en Argentina. Este parásito, que afecta principalmente al perro y accidentalmente al hombre, ha sido detectado en todos los países de América con excepción de Chile, Uruguay y la Guyana Francesa. Sin embargo, solo se dispone información sobre sus vectores en cuatro países del continente. En Argentina, la dirofilariasis canina se encuentra presente en Salta, Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes, Entre Ríos, Santa Fe, Santiago del Estero, Córdoba, Mendoza y Buenos Aires; además existen registros aislados en San Juan (caso humano) y La Pampa (fauna silvestre). Solo seis casos humanos (cuatro pulmonares y dos subcutáneos) y algunas infecciones en coatí, aguará guazú y gato montés fueron descriptas en nuestro país. De las 43 especies de mosquitos incriminadas como vectores de *D. immitis* en América, 12 se encuentran en nuestro país y podrían considerarse potenciales vectores. Hasta el presente, solo *Aedes aegypti* y *Culex pipiens* s.l. han sido encontrados con infección natural en Argentina.

Introducción

Los nematodos, comúnmente conocidos como gusanos redondos, son un grupo de helmintos muy diverso, que incluye tanto especies acuáticas y terrestres de vida libre como parásitos de animales y plantas. Las estimaciones en el número de especies descriptas varían entre 12.000 y 80.000, y se calcula que el número total de especies supera el medio millón (Chapman, 2009). A pesar de tal nivel de incertidumbre, existe consenso de que aproximadamente un tercio de las especies conocidas son parásitos de vertebrados (Anderson, 2000). Entre los nematodos parásitos, algunos transmitidos por mosquitos son de gran importancia médica y/o veterinaria. Los ejemplos mejor conocidos son los filáridos de los géneros *Wuchereria*, *Brugia* y *Dirofilaria*. En Argentina, entre los nematodos transmitidos por mosquitos solo se han registrado especies del género *Dirofilaria*, y sobre éstas se centrará el presente capítulo.

El género *Dirofilaria* pertenece al Orden Spirurida, Familia Onchocercidae, y actualmente consiste en 27 especies válidas y 15 cuestionables (Canestri Trotti et al., 1997; Dantas-Torres y Otranto, 2013). Nombres potenciales de supuestas nuevas

especies son sugeridas con cierta frecuencia, como por ejemplo "*Dirofilaria hongkongensis*" de Japón (To et al., 2012). Sin embargo, considerando el actual número de especies dudosas dentro del género, cualquier sugerencia de una nueva especie que no incluya una descripción genética y morfológica completa podría ser prematura (Dantas-Torres y Otranto, 2013). Los hospedadores definitivos son mamíferos, principalmente primates y carnívoros. Los gusanos adultos se desarrollan generalmente en el tejido subcutáneo con excepción de *Dirofilaria immitis* Leidy que se desarrolla en arterias pulmonares, aunque las localizaciones ectópicas se describen con relativa frecuencia en varias especies. Los hospedadores intermediarios que actúan como vectores de *Dirofilaria* son los mosquitos, excepto en el caso de *Dirofilaria ursi* Yamaguti, transmitida por simúlidos. El desarrollo larval de estos nematodos ocurre en los túbulos de Malpighi del insecto, existiendo también una excepción para *Dirofilaria corynoides* (von Linstow), que se desarrolla en los cuerpos grasos (Anderson, 2000). El hombre es un hospedador accidental y los primeros registros de dirofilariasis humana se

remontan 400 años atrás (Orihel y Eberhard, 1998). Al menos siete especies pueden infectar al hombre: *Dirofilaria repens* Railliet y Henry, *D. immitis*, *Dirofilaria striata* Molin, *Dirofilaria tenuis* Chandler, *D. ursi*, *Dirofilaria magnilarvata* Price, y *Dirofilaria spectans* Freitas y Lent (Canestri Trotti *et al.*, 1997; Orihel y Eberhard, 1998; Dantas-Torres y Otranto, 2013). Sin embargo, a nivel mundial *D. repens* y *D. immitis* son particularmente importantes, no solo por el potencial zoonótico de estas especies, sino también por el daño que generan en los animales de compañía (principalmente en el perro), las elevadas prevalencias y su amplia distribución (McCall *et al.*, 2008; Simón *et al.*, 2012; Genchi *et al.*, 2014).

La distribución geográfica de *D. repens* está restringida a Europa, África y Asia (Canestri Trotti *et al.*, 1997; Dantas-Torres y Otranto, 2013). Si bien existen algunos registros aislados de ejemplares

similares a *Dirofilaria repens* en Chile, Brasil y Argentina, la identificación del parásito es considerada cuestionable (Vezzani *et al.*, 2006; Dantas-Torres y Otranto, 2013). *D. repens* es la responsable de la mayoría de los casos humanos de infecciones subcutáneas y oculares en el viejo mundo (Simón *et al.*, 2009; 2012). Además, los casos pulmonares humanos en Europa, históricamente asociados a *D. immitis*, han sido recientemente reevaluados y también podrían deberse a *D. repens* (Pampiglione *et al.*, 2009). Por su parte, *D. immitis* tiene una distribución cosmopolita y se le atribuyen unos cientos de casos de dirofilariasis pulmonar humana en América (Simón *et al.*, 2009; 2012). Hasta el presente, *D. immitis* es la única especie del género que ha sido documentada fehacientemente en el hombre, en animales domésticos y salvajes, y en mosquitos en Argentina.

***Dirofilaria immitis*: generalidades**

Esta especie cosmopolita es el agente etiológico indiscutido de la dirofilariasis canina en América, y es conocida comúnmente como gusano del corazón del perro. En realidad, este es un parásito del sistema vascular, y su hallazgo en el ventrículo derecho es una consecuencia *postmortem* (Theis, 2005). Su ciclo de vida completo dura entre siete y nueve meses, lo que resulta relativamente largo en comparación con la mayoría de los nematodos parásitos. Los gusanos machos miden de 12 a 16 cm y las hembras de 18 a 27 cm; para una descripción taxonómica de la especie ver Furtado *et al.* (2010). Los adultos se alojan principalmente en las ramas de la arteria pulmonar donde pueden vivir hasta siete años. Con cargas parasitarias crecientes también pueden hallarse gusanos adultos en el atrio derecho y la vena cava caudal y más raramente en otros vasos sanguíneos. Las hembras son vivíparas y producen microfilarias (larva 1) de aproximadamente 300 micras de longitud que pueden vivir alrededor de dos años en la sangre del perro. Los mosquitos que actúan como hospedadores intermediarios, y vectores, ingieren las microfilarias circulantes junto con la sangre del perro infectado. Durante las primeras 24 hs las microfilarias se encuentran en el estómago del mosquito y son idénticas a las que se observan en la sangre del perro. Luego migran a los túbulos de Malpighi, donde primero se acortan y adquieren una forma de salchicha cercana a las 150 micras. El tiempo de desarrollo hasta larva 3 depende principalmente de la temperatura, siendo aproximadamente de 8 días a 30 °C y de un mes a 18 °C. Durante ese periodo, aumentan de tamaño hasta unas 1.100 micras. Luego penetran en la cavidad corporal y se alojan en los espacios cefálicos y en la proboscis del insecto, llegando a su forma infectante (larva 3) de

aproximadamente 1.300 micras. La infección del perro tiene lugar cuando el mosquito realiza una nueva ingesta de sangre y las larvas 3 salen por la proboscis y penetran activamente la piel a través del orificio dejado por la picadura; no son inyectadas por el mosquito como erróneamente se ha descrito en la literatura. Inmediatamente se alojan en tejido subcutáneo donde mudan a larvas 4, y luego migran a los músculos torácicos y abdominales donde, unas semanas después, vuelven a mudar a juveniles (adultos inmaduros). Finalmente, entran en el sistema circulatorio del hospedador y migran a las arterias pulmonares, donde completan su desarrollo como adultos. El periodo de prepatencia es de 120-180 días (Taylor, 1960; Theis, 2005; McCall *et al.*, 2008; Ledesma y Harrington, 2011; Simón *et al.*, 2012).

La enfermedad en el perro se clasifica de acuerdo con la gravedad de las manifestaciones clínicas, los hallazgos clínico-patológicos y las lesiones observables en la radiografía torácica del paciente infectado. Cuando el número de parásitos es bajo, la infección transcurre de modo asintomático (estadio I). Con cargas parasitarias mayores los gusanos adultos pueden obstruir las arterias pulmonares, manifestándose tos crónica, pérdida de vitalidad y peso, insuficiencia cardiaca de grado variable y ascitis (estadios II y III). El estadio IV de la enfermedad (síndrome de la vena cava o síndrome hepático agudo) resulta una verdadera emergencia veterinaria cuando una gran cantidad de gusanos adultos obstruyen la entrada de la vena cava al corazón. Para una descripción completa de los síntomas clínicos, diagnósticos y tratamientos en el perro ver Theis (2005), McCall *et al.* (2008) y Simón *et al.* (2012).

Además del perro, existe un amplio registro

de infecciones en otros animales, incluyendo gatos domésticos (*Felis catus* Linnaeus), pumas (*Puma concolor* Linnaeus), ocelotes (*Leopardus pardalis* Linnaeus), lobos (*Canis lupus* Linnaeus), zorros (*Urocyon cinereoargenteus* Schreber), coyotes (*Canis latrans* Say), leones marinos (*Zalophus californianus* Lesson), focas (*Phoca vitulina* Linnaeus), caballos (*Equus caballus* Linnaeus), coatíes (*Nasua nasua* Linnaeus), conejos (*Oryctolagus cuniculus* Linnaeus), pandas (*Ailuropoda melanoleuca* David), osos (*Ursus americanus* Pallas), y pingüinos (*Spheniscus humboldti* Meyen) (Anderson, 2000; Sano et al., 2005; McCall et al., 2008). En general, los felinos no tienen microfilarias circulantes y no se los considera reservorio. Por el contrario, los cánidos salvajes suelen ser microfilarémicos y pueden desempeñar un rol importante como especies centinelas y participar en los ciclos de transmisión. En el hombre, la dirofilariasis por *D. immitis* es relativamente frecuente en América y rara en Europa, por lo cual se ha especulado que existen variedades de la especie con diferente virulencia o capacidad infectiva (Pampiglione et al., 2009; Dantas-Torres y Otranto, 2013). La mayor parte de las infecciones son asintomáticas y la forma más frecuente es la dirofilariasis pulmonar. La lesión con forma de moneda (que suele confundirse con un tumor maligno), se descubre al practicarse un examen radiológico por otros motivos. En los casos sintomáticos se observa tos, algunos síntomas de neumonitis y otros signos inespecíficos como mialgias (Orihel y Eberhard, 1998; McCall et al., 2008; Simón et al., 2012; Genchi et al., 2014). Para una descripción completa de los casos humanos registrados en Estados Unidos ver Theis (2005). Además de la localización pulmonar, *D. immitis* ha sido encontrado en tejido craneal, hepático, intraocular y mesentérico, y arterias testiculares (Simón et al., 2012).

Alrededor de 70 especies de mosquitos de los géneros *Aedes*, *Culex*, *Culiseta* Felt, *Anopheles*, *Mansonia*, *Coquillettidia* y *Psorophora* son suscepti-

bles a *D. immitis* y capaces de sostener su desarrollo hasta larva 3 infectante (Ludlam et al., 1970; Simón et al., 2012). Además, algunas especies de otros géneros han sido encontradas portando únicamente larvas 1 o 2 del parásito; por ej. *Wyeomyia* (Labarthe et al., 1998). Las especies incriminadas como potenciales vectores son diferentes en distintas regiones del mundo, e incluso la susceptibilidad difiere entre poblaciones de la misma especie. Muchas especies solo fueron infectadas experimentalmente (ej. *Aedes albifasciatus*) y, entre las que se hallaron naturalmente infectadas, solo en algunos casos se halló la forma infectante en la proboscis del insecto. Más aún, estos casos tampoco demuestran que el parásito pueda completar el ciclo de transmisión en una futura picadura del mosquito. Uno de los principales motivos por el que existen escasos registros de vectores en condiciones naturales, es el bajo porcentaje de mosquitos hallados infectados (Tabla 1). Los estudios de campo en distintas regiones sugieren que los valores de infección en el vector son inferiores al 5 %, con muy pocas excepciones. Un problema adicional que ha dificultado las investigaciones de los potenciales vectores ha sido la identificación de las larvas de *D. immitis* recuperadas a partir de mosquitos colectados a campo. En muchos casos, estas identificaciones tienen un carácter presuntivo (ej. Vezzani et al., 2006) y el desarrollo de técnicas moleculares específicas para larvas de filáridos ha permitido elevar el grado de certeza de muchas especies incriminadas como potenciales vectores (McCall et al., 2008). Además de la capacidad para desarrollar el parásito hasta el estadio infectante, otros factores ecológicos deben ser considerados para incriminar a una especie de mosquito en la transmisión, como ser su hábitat (ej. urbano, rural, silvestre), abundancia estacional, tamaño poblacional, longevidad, rango de vuelo, actividad circadiana y preferencia alimentaria (Ludlam et al., 1970; Ledesma y Harrington, 2011; Dantas-Torres y Otranto, 2013).

Tabla 1. Prevalencia de *Dirofilaria immitis* en distintas especies de mosquitos encontradas con infección natural en estudios de campo.

	% de mosquitos infectados	País	Referencia
<i>Aedes aegypti</i>	2,2*	Argentina	Vezzani et al. (2011b)
	0,2	Argentina	Vezzani et al. (2006)
<i>Aedes albopictus</i>	1,3	Taiwan	Wu et al. (1997)
	3,7	Taiwan	Lai et al. (2001)
	2,1*	EEUU	Licitra et al. (2010)
	1,6*	EEUU	Paras et al. (2014)
<i>Aedes polynesiensis</i> Marks	1,1 y 1,8*	Polinesia	Chambers et al. (2009)
<i>Aedes vexans</i> Meigen	0,4*	Turquía	Yildirim et al. (2011)
	2,2*	EEUU	Huang et al. (2013)
	1,9*	EEUU	McKay et al. (2013)
<i>Aedes melanimon</i> Dyar	4,6*	EEUU	Huang et al. (2013)
<i>Aedes scapularis</i>	1,8	Brasil	Labarthe et al. (1998)
<i>Aedes taeniorhynchus</i> Wiedemann	3	Brasil	Labarthe et al. (1998)

	% de mosquitos infectados	País	Referencia
	6,2	Mexico	Manrique-Saide <i>et al.</i> (2010)
<i>Anopheles crucians</i> Wiedemann	1,3*	EEUU	Licitra <i>et al.</i> (2010)
<i>Anopheles maculipennis</i> Meigen	10,5*	Italia	Cancrini <i>et al.</i> (2006)
<i>Anopheles punctipennis</i> Say	0,8*	EEUU	Licitra <i>et al.</i> (2010)
<i>Anopheles quadrimaculatus</i> Say	1,4*	EEUU	McKay <i>et al.</i> (2013)
<i>Culex pipiens</i>	0,3*	Italia	Cancrini <i>et al.</i> (2006)
	0,1*	Turquía	Yildirim <i>et al.</i> (2011)
	3,7	EEUU	Huang <i>et al.</i> (2013)
<i>Culex quinquefasciatus</i>	0,9	Brasil	Labarthe <i>et al.</i> (1998)
	4,3	Taiwan	Lai <i>et al.</i> (2001)
	4,3	Taiwan	Wu <i>et al.</i> (1997)
	2,1	EEUU	McKay <i>et al.</i> (2013)
<i>Culex pipiens</i> (complejo)	0,3	Argentina	Vezzani <i>et al.</i> (2006)
	0,7*	Argentina	Vezzani <i>et al.</i> (2011b)
<i>Culex declarator</i>	0,3	Brasil	Labarthe <i>et al.</i> (1998)
<i>Culex saltanensis</i>	5,9	Brasil	Labarthe <i>et al.</i> (1998)
<i>Culex tarsalis</i> Coquillett	1,9*	EEUU	Huang <i>et al.</i> (2013)
<i>Culiseta incidens</i> Thomson	2,8*	EEUU	Huang <i>et al.</i> (2013)
<i>Culiseta inornata</i> Williston	2,6*	EEUU	Huang <i>et al.</i> (2013)
<i>Psorophora columbiae</i> Dyar y Knab	1,7*	EEUU	Paras <i>et al.</i> (2014)
<i>Wyeomyia bourrouli</i> Lutz	2,3	Brasil	Labarthe <i>et al.</i> (1998)

* Prevalencia mínima asumiendo un solo individuo positivo por pool testeado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés *polymerase chain reaction*).

El contexto en América

Dirofilaria immitis es el responsable indiscutido tanto de la dirofilariasis canina como de la dirofilariasis pulmonar humana en América, y la gran mayoría de los registros en animales domésticos, silvestres y humanos corresponden a esta especie. Sin embargo, al menos otras 11 especies del género están bien documentadas en fauna silvestre del continente: *Dirofilaria freitasi* Machado de Mendonca, *Dirofilaria lutrae* Orihel y Beaver, *Dirofilaria cancrivori* Eberhard, *Dirofilaria acutuscula* Molin, *Dirofilaria macrodemos* Eberhard, *Dirofilaria panamensis* Eberhard, *Dirofilaria subdermata* Monnig, *D. tenius*, *D. ursi*, *D. striata* y *D. spectans* (Canestri Trotti *et al.*, 1997; Vicente *et al.*, 1997). Las últimas cuatro han sido encontradas además infectando al hombre: infección subcutánea por *D. tenius* y *D. ursi*, ocular por *D. striata*, y en arterias de la mano por *D. spectans* (Orihel y Eberhard, 1998; Dantas-Torres y Otranto, 2013). Sobre ninguno de estos parásitos existe información acerca de las especies de mosquito que actúan como vectores (*D. ursi* es transmitido por simúlidos), y probablemente el número de especies de *Dirofilaria* potencialmente zoonóticas está subestimado en el continente. Además de estas especies de reconocida validez, un estudio reciente de López *et al.* (2012) sugiere la presencia de una potencial nueva especie en caninos de Chile, a la cual describen morfológica y molecularmente cercana a *D. repens*.

La dirofilariasis pulmonar humana por *D. immitis* está documentada solo en seis países del continente. La mayoría de los casos (110) corresponden al sudeste de Estados Unidos donde las prevalencias caninas son muy elevadas (Theis, 2005). En Brasil, principalmente en Río de Janeiro, San Pablo y Florianópolis, existen otros 50 registros, y apenas unos pocos casos aislados están documentados en Costa Rica, Venezuela, Colombia y Argentina (Vezzani *et al.*, 2006; Simón *et al.*, 2012; Dantas-Torres y Otranto, 2013; Rojas *et al.*, 2015). Considerando que la dirofilariasis canina está distribuida en casi todos los países del continente y el carácter benigno de la infección en el hombre, es muy probable que el número de casos humanos y de países con registros esté ampliamente subestimado. Más aún, existen confirmaciones por técnicas moleculares de localizaciones extrapulmonares de *D. immitis* en el hombre, como ser ejemplares inmaduros en hígado y arteria testicular (McCall *et al.*, 2008). Estos casos probablemente son aún más difíciles de atribuir a *D. immitis* y pasan desapercibidos en regiones donde la enfermedad es desconocida hasta el momento.

Respecto a la dirofilariasis canina, la información existente hasta el 2006 en Sudamérica fue compilada en Labarthe y Guerrero (2005) y Vezzani *et al.* (2006). Básicamente, la infección en el perro está ampliamente distribuida y bien documentada durante las últimas décadas en Brasil, Argentina, Perú y

Colombia. Además, algunos registros históricos sugieren su presencia en Venezuela, Surinam, Guayana y Paraguay. Más recientemente, la dirofilariasis canina por *D. immitis* fue confirmada en Venezuela (Guilarte *et al.*, 2011), Bolivia (Bronson *et al.*, 2008) y Ecuador, tanto en el archipiélago de Galápagos como en territorio continental (Levy *et al.*, 2008; Olaya Martínez, 2015). Actualmente, Guyana Francesa, Uruguay y Chile siguen sin reportar la presencia de *D. immitis*. En Chile se han realizado varios estudios pero los resultados han sido negativos (Vezzani *et al.*, 2006; López *et al.*, 2012). Por su parte, Uruguay tiene las condiciones adecuadas para la presencia de *D. immitis*, principalmente temperatura, presencia de vectores potenciales y proximidad a regiones endémicas en países vecinos (Cuervo *et al.*, 2013a); sin embargo, tampoco hubo registros hasta el momento, ya sea por ausencia del parásito o de su búsqueda. Hacia el norte del continente, existen reportes prácticamente en todos los países del Caribe y América Central (Kozek *et al.*, 1995; Rojas *et al.*, 2015), México (Labarthe y Guerrero, 2005), Estados Unidos (Wang *et al.*, 2014) y Canadá (Klotins *et al.*, 2000). Al igual que lo descrito en distintas regiones de Europa, la prevalencia canina en América es extremadamente variable a nivel local. Por ejemplo, un estudio de gran magnitud realizado recientemente en Brasil describe rangos de prevalencia canina tan amplios y diversos entre localidades de una misma región como 2,1-31,8% en el sur, 2,8-62,2% en el sudeste, y 20-49,5% en el noreste (Labarthe *et al.*, 2014). De modo similar, los relevamientos realizados por el Consejo para los Parásitos de los Animales de Compañía (*Companion Animal Parasite Council* en inglés) muestran un mapa de Estados Unidos totalmente fragmentado en rangos de prevalencias tan disímiles como 0,3-0,4% y 5-100% (Wang *et al.*, 2014). Este escenario se repite en cada región donde existen suficientes datos para ser analizados espacialmente, sugiriendo que la prevalencia canina está fuertemente influenciada por diversos factores locales. Por ejemplo, en Estados Unidos, según Wang *et al.* (2014) los factores claves identificados son el ingreso medio de los pobladores, la temperatura anual, la elevación, la presencia de 3 especies de mosquitos vectores, y la interacción entre dichos factores.

Respecto de las especies de mosquitos incriminadas como vectores de *D. immitis*, la información en el continente es muy escasa en comparación con la existente para las poblaciones caninas infectadas. Solo hay datos publicados para Estados Unidos, Mé-

xico, Brasil y Argentina. Sin duda alguna, es en el primero de estos países donde se han desarrollado la mayor cantidad de investigaciones. Una extensa revisión de 28 estudios compilados por Ledesma y Harrington (2011) indica que al menos 24 especies de mosquitos han sido encontradas naturalmente infectadas con larvas 3 infectivas en el territorio estadounidense. Basándose en las abundancias poblacionales de los mosquitos en los estados con mayor prevalencia de dirofilariasis canina, estos autores sugieren como mejores vectores potenciales a *Aedes albopictus*, *Aedes canadensis* Theobald, *Aedes trivittatus* Coquillett, *Aedes vexans*, *Anopheles crucians*, *Anopheles punctipennis*, *Anopheles quadrimaculatus* y *Culex quinquefasciatus*. Posteriormente, otros autores detectaron en distintas regiones entre 7 y 15 especies naturalmente infectadas, señalando como mejores candidatos a *Culex pipiens* y *Culex tarsalis* en el oeste (Huang *et al.*, 2013), y a *Ae. vexans*, *An. quadrimaculatus*, *Ae. albopictus* y *Psorophora columbia* en el centro del país (McKay *et al.*, 2013; Paras *et al.*, 2014). En México, nueve especies fueron encontradas naturalmente infectadas con el parásito; *Aedes taeniorhynchus* Wiedemann, *An. crucians*, *Cx. quinquefasciatus*, *Aedes sollicitans* Walker, *Anopheles albimanus*, *Anopheles pseudopunctipennis*, *Culex coronator*, *Aedes aegypti*, y *Aedes scapularis* (Manrique-Saide *et al.*, 2008; 2010). Sin embargo, solo en las dos primeras se detectaron larvas infectantes en cabeza y de éstas, *Ae. taeniorhynchus* fue incriminado como el vector principal dada las elevadas tasas de infección observadas. La información disponible para Brasil fue compilada por Vezzani *et al.* (2006) y, hasta nuestro conocimiento, posteriormente solo se realizaron dos nuevas investigaciones (De Carvalho *et al.*, 2008; Ogawa *et al.*, 2013). Básicamente, en Brasil ocho especies fueron señaladas como potenciales vectores en distinto grado. De estas, *Ae. taeniorhynchus*, *Ae. scapularis*, y *Cx. quinquefasciatus* fueron encontradas naturalmente infectados con larvas 3; *Aedes fluviatilis*, *Ae. scapularis*, *Cx. quinquefasciatus*, y *Ae. aegypti* fueron infectados experimentalmente; mientras que *Culex declarator*, *Culex saltanensis*, y *Wyeomyia bourrouli* solo fueron hallados con larvas no infectivas. En resumen, a lo largo del continente americano existe un gran número de especies de distintos géneros que han sido incriminados como vectores, y la información disponible sugiere que el vector principal suele ser distinto a nivel local.

Situación en Argentina

El estado del conocimiento hasta 2006 sobre *D. immitis* en perros, fauna silvestre, humanos y mosquitos en Argentina fue compilada por Vezzani *et al.* (2006). Las publicaciones posteriores corresponden a Vezzani y Carbajo (2006), Notarnicola y Navone (2007), Rosa *et al.* (2008; 2010), Vezzani *et al.* (2011a; 2011b), Uhart *et al.* (2012), Cuervo *et al.* (2013a; 2013b; 2014; 2015) y Orozco *et al.* (2014).

El primer registro formal de *D. immitis* en el país corresponde a Mazza y Romaña en el norte de Santa Fe en 1931. A pesar que dicha identificación de la especie fue la única hasta 1983, varios autores describieron entre 1926 y 1950 microfilarias no identificadas (o identificadas erróneamente como *D. repens*) en perros de Salta, Jujuy, Tucumán y Buenos Aires. Algunas de estas descripciones fueron luego desestimadas y probablemente hayan sido ejemplares de *Acanthocheilonema reconditum* Grassi (transmitido por pulgas) o algún otro filárido silvestre desconocido. A partir de 1983, varios estudios estimaron las prevalencias de *D. immitis* en perros de Santa Fe, Corrientes, Buenos Aires, Formosa, Chaco, Misiones y Entre Ríos. Al igual que lo observado en otros países, los rangos de prevalencias difieren mucho entre provincias e incluso entre localidades de la misma provincia, siendo 8 % la estimación más plausible a nivel nacional, y 74 % el mayor valor observado para un ambiente rural en Formosa (Vezzani *et al.*, 2006).

Durante la última década, nuevos estudios han aportado información muy valiosa que permite ampliar la distribución geográfica del parásito hacia el noroeste, centro, y centro-oeste del país. El primero corresponde a Salta, donde se encontraron ocho perros positivos a *D. immitis* entre los 104 estudiados (Rosa *et al.*, 2008); solo existía en la provincia un registro aislado del parásito infectando a un coatí en 1926. El segundo estudio reporta un 2 % de prevalencia en Córdoba pero no informan el número de animales involucrados ni los detalles metodológicos (Rosa *et al.*, 2010). También próximo al centro del país, fue detectado un 58 % (n = 107) de prevalencia por serología en perros domésticos de ambientes rurales del sudeste de la provincia de Santiago del Estero (Orozco *et al.*, 2014). Cuervo *et al.* (2013b) confirmó mediante técnicas morfológicas y moleculares la presencia de *D. immitis* en las provincias de San Juan (caso humano sin historia de viaje) y Mendoza (caso canino), y en esta última detectó posteriormente una bajísima prevalencia canina (3/850 = 0,3 %). Sin embargo, en una localidad rural del norte de la provincia de Mendoza los mismos investigadores registraron mediante la técnica de Knott modificada una de las mayores prevalencias en el país

(33/64 = 51,6 %; Cuervo *et al.*, 2014). Estos últimos estudios son de gran importancia ya que amplían considerablemente la distribución geográfica hacia el límite oeste del territorio, en una región árida. Los registros más al sur que existen de *D. immitis* en perros corresponden a los alrededores de La Plata y probablemente sea este el límite sur de distribución del parásito. Sin embargo, existe un registro aislado más al sur que corresponde a una infección en gato montés, *Leopardus geoffroyi* d'Orbigny y Gervais, en la provincia de La Pampa (Uhart *et al.*, 2012). Actualmente, la dirofilariasis canina se extiende en 11 provincias: Salta, Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes, Entre Ríos, Santa Fe, Santiago del Estero, Córdoba, Mendoza y Buenos Aires. La presencia de *D. immitis* en San Juan y La Pampa debería ser confirmada mediante su búsqueda en perros. Además, dado el escenario de distribución conocido y los mapas teóricos elaborados (Vezzani y Carbajo, 2006; Cuervo *et al.*, 2013a; 2015), es muy probable que también este presente en Jujuy, Tucumán, Catamarca, La Rioja y San Luis.

Respecto de los factores claves que determinarían la prevalencia canina, el conjunto de valores registrados en el país parecería sugerir que las poblaciones caninas rurales son las que presentan mayor riesgo; los estudios en comunidades rurales de Mendoza, Formosa y Santiago del Estero registraron valores superiores al 50 %. A una escala de mayor detalle, un estudio que incluyó más de 19.000 muestras de sangre canina del Gran Buenos Aires sugirió que dentro del ambiente urbano, los niveles intermedios de urbanización son los que presentan la mayor prevalencia en el límite sur de distribución del parásito (Vezzani *et al.*, 2011a). En el mismo estudio, se observó que la prevalencia anual en la región sufrió una disminución del 3,90 % en 2001 a 1,17 % en 2006, y se analizaron algunos factores de riesgo asociados a la infección. Al igual que lo reportado en distintos países, la prevalencia canina mostró una gran heterogeneidad espacial, siendo positivas 32 localidades de las 65 evaluadas con valores de 0,2 % a 6,7 %.

Solo seis casos de dirofilariasis humana son conocidos en Argentina. Los cuatro casos pulmonares fueron atribuidos a *D. immitis* por técnicas histológicas y corresponden a las provincias de Buenos Aires y Corrientes. El quinto caso es de nódulos subcutáneos en tórax y cabeza, también en la provincia de Buenos Aires, pero la especie no fue identificada (Vezzani *et al.*, 2006). Finalmente, el caso más reciente, reportado por Cuervo *et al.* (2013b) en una zona rural de San Juan corresponde a tejido subcutáneo de la órbita ocular y fue confirmado por técni-

cas moleculares como *D. immitis*.

Al igual que con los casos humanos, la detección de *D. immitis* en fauna silvestre de nuestro país sigue siendo muy escasa y esporádica. A los siete ejemplares de coatí (*Nasua solitaria* Linnaeus) infectados en Salta y Formosa (Vezzani et al., 2006) se suma el registro de un ejemplar de gato montés (*Leopardus geoffroyi*; n = 35) en Lihue Calel, La Pampa (Uhart et al., 2012), y dos ejemplares de aguará guazú (*Chrysocyon brachyurus* Illiger; n = 3) en Santiago del Estero (Orozco et al., 2014).

Ninguna otra especie del género ha sido confirmada hasta ahora en Argentina y de modo general está asumido que *D. immitis* es la única especie, al menos en perros. Sin embargo, en un estudio realizado en 2011-2013 en la ciudad de Neuquén se detectaron ocho perros microfilarémicos negativos a *D. immitis* por serología y PCR. En los estudios morfométricos de las microfilarias se obtuvo una media de 370 micras de largo y 7,1 micras de ancho, valores muy lejanos a *D. immitis*. Respecto de la especie a la que pertenecen las microfilarias de estos hallazgos, en los ensayos moleculares (PCR seguida de secuenciación) no se han obtenido homologías superiores al 97 % con otros filáridos hasta el momento (datos no publicados; Vezzani D, Moré G, Eiras DF). Más estudios son necesarios para avanzar sobre la identificación de este filárido del extremo norte de nuestra patagonia.

Los aspectos relacionados con las especies de mosquitos que actúan como vectores de *D. immitis* en Argentina son sin duda los menos explorados. Durante la década del 40, en una serie de experimentos se logró infectar y sostener el desarrollo del parásito hasta larvas 3 en *Mansonia titillans*, *Ae. albifasciatus* y *Psorophora cyanescens*. Luego, en los 90' varios estudios de campo en áreas naturales de la provincia de Buenos Aires (Punta Lara)

encontraron ejemplares de *Ae. albifasciatus*, *Ae. crinifer*, *Culex dolosus* y *Psorophora ferox* con larvas pertenecientes a la familia Onchocercidae en el hemocole; *Ae. crinifer* también en túbulos de Malpighi. Este último podría pertenecer presuntamente a *D. immitis* o a alguna especie de *Dirofilaria* silvestre (Vezzani et al., 2006). Otra búsqueda más reciente de mosquitos infectados en Quilmes y La Plata arrojó resultados negativos entre los 412 ejemplares de *Ae. albifasciatus*, *Cx. pipiens*, *Psorophora albigena*, *Ae. aegypti* y *Ae. crinifer* estudiados (Notarnicola y Navone, 2007). Hasta el presente, solo *Ae. aegypti* y *Cx. pipiens* s.l. han sido encontrados infectados naturalmente con *D. immitis*, pero en muy bajos porcentajes (Tabla 1) y solo con larvas no infectivas en los túbulos de Malpighi (Vezzani et al. 2006, 2011b). Entre ambos estudios se colectaron y examinaron 2.833 ejemplares de 20 especies de mosquitos en ambientes urbanos del Gran Buenos Aires, estando representado el 70 % de las capturas por *Ae. aegypti*, *Cx. pipiens* y *Ae. albifasciatus*. En otras palabras, las especies señaladas como vectores fueron simplemente las más abundantes a nivel local. Esto podría sugerir, como fue mencionado para otros países de América, que las especies implicadas en la transmisión difieran a lo largo y ancho de la Argentina, e incluso de la provincia de Buenos Aires si se incluyesen los ambientes rurales en futuros estudio.

De la información compilada para otros países del continente surge que, de 43 especies de mosquitos incriminadas como vectores por haberse encontrado naturalmente infectadas por *D. immitis*, hay 12 que se encuentran en Argentina y podrían considerarse *a priori* como potenciales vectores en nuestro país. Además, se sumarían a dicha lista aquellas infectadas experimentalmente en Brasil y Argentina (Tabla 2).

Tabla 2. Potenciales vectores de *Dirofilaria immitis* en Argentina en base a la información compilada para América; ver referencias en la sección "contexto en América".

	Estados Unidos	México	Brasil	Argentina
<i>Aedes aegypti</i>		L1-2	EX	L1-2
<i>Aedes albopictus</i>	L3			
<i>Aedes scapularis</i>		L1-2	L3, EX	
<i>Aedes fluviatilis</i>			EX	
<i>Aedes albifasciatus</i>				EX
<i>Aedes crinifer</i>				L1-2*
<i>Culex pipiens</i>	L3			L1-2**
<i>Culex quinquefasciatus</i>	L3	L1-2	L3, EX	L1-2**
<i>Culex saltanensis</i>			L1-2	
<i>Culex coronator</i>		L1-2		
<i>Psorophora ferox</i>	L3			
<i>Psorophora ciliata</i>	L3			
<i>Psorophora cyanescens</i>	L3			EX
<i>Anopheles pseudopunctipennis</i>		L1-2		
<i>Mansonia titillans</i>				EX

L1-2: solo se hallaron estadios no infectivos de *D. immitis*.
 L3: se hallaron estadios infectivos de *D. immitis*.
 EX: infección experimental.
 * *Dirofilaria* sp. en túbulos de Malpighi.
 ** No se diferenciaron *Cx. pipiens* y *Cx. quinquefasciatus*.

Consideraciones finales y direcciones futuras

La dirofilariasis en Argentina es endémica al menos en 11 provincias y espacialmente muy heterogénea. Si bien es cierto que es uno de los pocos países del continente donde se han realizado estudios relacionados tanto con la prevalencia canina como con los casos humanos, en fauna silvestre y sobre sus vectores, también resulta evidente que dichos datos están fragmentados y presentan grandes vacíos de información en varios de sus aspectos ecoepidemiológicos. Tanto los valores de prevalencia canina como las especies de mosquitos que actúan como vectores varían localmente a través de todo el continente. En este sentido, todo estudio a nivel local aporta información valiosa para la construcción del rompecabezas que parecería ser la dirofilariasis. Sin embargo, son necesarias investigaciones de mayor amplitud y que abarquen distintas regiones climáticas así como también incluyendo ambientes urbanos, rurales y silvestres, tanto para el estudio de la infección en el perro como de los mosquitos que transmiten el parásito.

Una de las mayores dificultades que presenta la temática en toda América es la identificación de los filáridos, particularmente en humanos y mosquitos. En muchos casos humanos la identificación es presuntiva en base a la localización del parásito, pero existe suficiente evidencia acumulada sobre localizaciones ectópicas que permite cuestionar la validez de dichos registros si no se comprueban mediante metodologías más específicas. Respecto de las espe-

cies de mosquitos involucradas en la transmisión, la identificación de un filárido en los túbulos de Malpighi permite tener la certeza de que se trata de una especie del género *Dirofilaria*. Sin embargo, para identificar cualquiera de los estadios del parásito en el vector es imprescindible el uso de técnicas moleculares.

Entre las principales prioridades respecto a futuras investigaciones de la dirofilariasis en Argentina se destacan:

- confirmar la presencia del parásito en San Juan y La Pampa mediante su búsqueda en la población canina,
- evaluar su presencia en Jujuy, Tucumán, Catamarca, La Rioja y San Luis, donde presumiblemente debería estar presente,
- realizar un relevamiento de alcance nacional que permita estimar prevalencias provinciales con tamaños muestrales apropiados,
- diseñar estudios ecológicos que permitan comparar dentro de una misma región los valores de prevalencia canina y las especies vectores en ambientes urbanos, rurales y silvestres,
- determinar las especies de mosquitos involucradas en la transmisión en distintas zonas endémicas,
- buscar en fauna silvestre tanto a *D. immitis* como otras especies del género *Dirofilaria* desconocidas y establecer sus potenciales zoonóticos.

Bibliografía

1. Anderson RC. 2000. Nematode parasites of vertebrates: their development and transmission, 2^o ed. CAB international.
2. Bronson E, Emmons LH, Murray S, Dubovi EJ, Deem SL. 2008. Serosurvey of pathogens in domestic dogs on the border of Noël Kempff Mercado National Park, Bolivia. *J Zoo Wildl Med.* 39: 28-36.
3. Cancrini G, Magi M, Gabrielli S, Arispici M, Tolari F, Dell'Omodarme M, Prati MC. 2006. Natural vectors of dirofilariasis in rural and urban areas of the Tuscan Region, Central Italy. *J Med Entomol.* 43: 574-579.
4. Canestri Trotti G, Pampiglione S, Rivasi F. 1997. The species of the genus *Dirofilaria* Railliet & Henry, 1911. *Parassitologia.* 39: 369-374.
5. Chambers EW, McClintock SK, Avery MF, King JD, Bradley MH, Schmaedick MA, Lammie PJ, Burkot TR. 2009. Xenomonitoring of *Wuchereria bancrofti* and *Dirofilaria immitis* infections in mosquitoes from American Samoa: trapping considerations and a comparison of polymerase chain reaction assays with dissection. *Am J Trop Med Hyg.* 80: 774-781.
6. Chapman AD. 2009. Numbers of Living Species in Australia and the World. 2^o Ed. Australian Biodiversity Information Services, Toowoomba, Australia.
7. Cuervo PF, Cataldo S, Rodríguez MB, Fantozzi C, Pedrosa A, Lencinas P, Mera y Sierra R. 2014. Dirofilariasis canina en zona árida de la provincia de Mendoza, Argentina. III Congreso Panamericano de Zoonosis, La Plata, 4 al 6 de junio de 2014.
8. Cuervo PF, Fantozzi MC, Di Cataldo S, Cringoli G, Mera y Sierra R, Rinaldi L. 2013a. Analysis of climate and extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in southern South America. *Geospat Health.* 8: 175-181.
9. Cuervo PF, Mera y Sierra R, Waisman V, Gerbeno L, Sidoti L, Albonico F, Mariconti M, Mortarino M, Pepe P, Cringoli G, Genchi C, Rinaldi L. 2013b. Detection of *Dirofilaria immitis* in mid-western arid Argentina. *Acta Parasitol.* 58: 612-614.
10. Cuervo PF, Rinaldi L, Cringoli G. 2015. Modeling the extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in South America based on monthly and continuous climatic data. *Vet Parasitol.* 209: 70-75.
11. Dantas-Torres F, Otranto D. 2013. Dirofilariosis in the Americas: a more virulent *Dirofilaria immitis*? *Parasit Vectors.* 6: 288.
12. De Carvalho GA, Alves LC, Maia RT, Andrade CFS, Ramos RAN, Faustino RAG. 2008. Vector competence of *Culex quinquefasciatus* Say, 1823 exposed to different densities of microfilariae of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Rev Bras Entomol.* 52: 658-662.
13. Furtado AP, Melo FTV, Giese EG, Santos JN. 2010. Morphological redescription of *Dirofilaria immitis*. *J Parasitol.* 96: 499-504.
14. Genchi C, Bandi, C, Kramer L, Epis S. 2014. *Dirofilaria* infections in humans and other zoonotic filarioses. En: *Helminth Infections and Their Impact on Global Public Health*, (Ed. F Bruschi). Springer-Verlag Wien.
15. Guilarte DV, Gomez Martinez E, El-Hen F, Guzmán R, Blondell D, Tulio Diaz M, Santiago J. 2011. Diagnóstico de *Dirofilaria immitis* en el

- municipio Sucre, estado Sucre, Venezuela. Bol Dir Malariol San Amb. 51: 51-58.
16. Huang S, Smith DJ, Molaei G, Andreadis TG, Larsen SE, Lucchesi EF. 2013 Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Spirurida: Onchocercidae) infection in *Aedes*, *Culex*, and *Culiseta* mosquitoes from North San Joaquin Valley, CA. J Med Entomol. 50: 1315-1323.
 17. Klotins KC, Martin SW, Bonnett BN, Peregrine AS. 2000. Canine heartworm testing in Canada: Are we being effective? Can Vet J. 41: 929-937.
 18. Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C, Iguina J, Sanchez E, de Jesus F, Cardona CJ, Gomez C, Seneriz R, Diaz-Umpierre J. 1995. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. En: Proceedings of the Heartworm Symposium '95 (Eds. D Soll y DH Knight). American Heartworm Society, Batavia, Illinois.
 19. Labarthe N, Guerrero J. 2005. Epidemiology of heartworm: What is happening in South America and Mexico? Vet Parasitol. 133: 149-156.
 20. Labarthe N, Serrão M, Melo Y, Oliveira S, Lourenço de Oliveira R. 1998. Potential vectors of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in Itacoatiara, oceanic region of Niterói Municipality, State of Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 93: 425-432.
 21. Labarthe NV, Paiva JP, Reifur L, Mendes de Almeida F, Merlo A, Pinto CJ, Juliani PS, Almeida MA, Alves LC. 2014. Updated canine infection rates for *Dirofilaria immitis* in areas of Brazil previously identified as having a high incidence of heartworm-infected dogs. Parasit Vectors. 7: 493.
 22. Lai CH, Tung K, Ooi HK, Wang JS. 2001. Susceptibility of mosquitoes in central Taiwan to natural infections of *Dirofilaria immitis*. Med Vet Entomol. 15: 64-67.
 23. Ledesma N, Harrington L. 2011. Mosquito vectors of dog heartworm in the United States: vector status and factors influencing transmission efficiency. Top Companion Anim Med. 26: 178-185.
 24. Levy JK, Crawford PC, Lappin MR, Dubovi EJ, Levy MG, Alleman R, Tucker SJ, Clifford EL. 2008. Infectious diseases of dogs and cats on Isabela Island, Galápagos. J Vet Intern Med. 22: 60-65.
 25. Licitra B, Chambers EW, Kelly R, Burkot TR. 2010. Detection of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) by polymerase chain reaction in *Aedes albopictus*, *Anopheles punctipennis*, and *Anopheles crucians* (Diptera: Culicidae) from Georgia, USA. J Med Entomol. 47: 634-638.
 26. López J, Valiente-Echeverría F, Carrasco M, Mercado R, Abarca K. 2012. Morphological and molecular identification of canine filariae in a semi-rural district of the metropolitan region in Chile. Rev Chilena Infectol. 29: 248-289.
 27. Ludlam KW, Jachowski JrMS, Otto GF. 1970. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. J Am Vet Med Assoc. 157: 1354-1359.
 28. Manrique-Saide P, Bolio-González M, Sauri-Arceo C, Dzib-Florez S, Zapata-Peniche A. 2008. *Ochlerotatus taeniorhynchus*: A probable vector of *Dirofilaria immitis* in coastal areas of Yucatan, Mexico. J Med Entomol. 45: 169-171.
 29. Manrique-Saide P, Escobedo-Ortegón J, Bolio-González M, Sauri-Arceo C, Dzib-Florez S, Guillermo-May G, Ceh-Pavía E, Lenhart A. 2010. Incrimination of the mosquito, *Aedes taeniorhynchus*, as the primary vector of heartworm, *Dirofilaria immitis*, in coastal Yucatan, Mexico. Med Vet Entomol. 24: 456-460.
 30. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. 2008. Heartworm disease in animals and humans. Adv Parasitol. 66: 193-285.
 31. McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. 2013. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from Northeast Arkansas, the United States. J Med Entomol. 50: 871-878.
 32. Notarnicola J, Navone G. 2007. Dirofilariosis canina: microfilaremia en perros de la ribera del Río de la Plata, Argentina. Rev Vet. 18: 95-100.
 33. Ogawa GM, Neves da Cruz E, Cunha PNA, Camargo LMA. 2013. Canine heartworm disease in Porto Velho: first record, distribution map and occurrence of positive mosquitoes. Rev Bras Parasitol Vet. 22: 559-564.
 34. Olaya Martínez E. 2015. Diagnóstico hematológico y caracterización de patógenos transmitidos por vectores en caninos de la ciudad de Guayaquil, Ecuador. Tesis de la carrera de Especialización en diagnóstico de laboratorio veterinario, FCV, UNLP, La Plata.
 35. Orihel T, Eberhard M. 1998. Zoonotic filariasis. Clin Microb Rev. 11: 366-381.
 36. Orozco MM, Ceballos LA, Pino MC, Gürtler RE. 2014. Local threats and potential infectious hazards to maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) in the southeastern Argentine Chaco. Mammalia. 78: 339-349.
 37. Pampiglione S, Rivasi F, Gustinelli A. 2009. Dirofilarial human cases in the Old World, attributed to *Dirofilaria immitis*: a critical analysis. Histopathology. 54: 192-204.
 38. Paras KL, O'Brien VA, Reiskind MH. 2014. Comparison of the vector potential of different mosquito species for the transmission of heartworm, *Dirofilaria immitis*, in rural and urban areas in and surrounding Stillwater, Oklahoma, U.S.A. Med Vet Entomol. 28: 60-67.
 39. Rojas A, Rojas D, Montenegro VM, Baneth G. 2015. Detection of *Dirofilaria immitis* and other arthropod-borne filarioids by an HRM real-time qPCR, blood-concentrating techniques and a serological assay in dogs from Costa Rica. Parasit Vectors. 8: 170.
 40. Rosa A, Ribicich M, Cardillo N, Betti A, Hallú R. 2008. Dirofilariosis canina en la ciudad de Salta y sus alrededores, Argentina. Estudio preliminar. Rev Med Vet (B Aires). 89: 99-103.
 41. Rosa A, Ribicich M, Cardillo N, Betti A. 2010. Dirofilariosis canina. Diagnóstico, prevalencia y tratamiento. En: Jornadas de la Asociación Argentina de Parasitología Veterinaria; Buenos Aires, 18 al 20 de mayo de 2010.
 42. Sano Y, Aoki M, Takahashi H, Miura M, Komatsu M, Abe Y, Kakino J, Itagaki T. 2005. The first record of *Dirofilaria immitis* infection in a Humboldt Penguin, *Spheniscus humboldti*. J Parasitol. 91: 1235-1237.
 43. Simón F, Morchón R, Gonzalez-Miguel J, Marcos-Atxutegi C, Siles-Lucas M. 2009. What is new about animal and human dirofilariosis? Trends Parasitol. 25: 404-409.
 44. Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, González-Miguel J, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA. 2012. Human and animal dirofilariosis: the emergence of a zoonotic mosaic. Clin Microbiol Rev. 25: 507-543.
 45. Taylor E. 1960. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. J Helminthol. 34: 27-38.
 46. Theis J. 2005. Public health aspects of dirofilariosis in the United States. Vet Parasitol. 133: 157-180.
 47. To KK, Wong SS, Poon RW, Trendell-Smith NJ, Ngan AH, Lam JW, Tang TH, AhChong AK, Kan JC, Chan KH, Yuen KY. 2012. A novel *Dirofilaria* species causing human and canine infections in Hong Kong. J Clin Microbiol. 50: 3534-3541.
 48. Uhart MM, Rago MV, Marull CA, Ferreyra HV, Pereira JA. 2012. Exposure to selected pathogens in Geoffroy's cats and domestic carnivores from central Argentina. J Wildl Dis. 48: 899-909.
 49. Vezzani D, Carbajo AE, Fontanarrosa MF, Scodellaro CF, Basabe J, Cangiano G, Eiras DF. 2011a. Epidemiology of canine heartworm in its southern distribution limit in South America: Risk factors, inter-annual trend and spatial patterns. Vet Parasitol. 176: 240-249.
 50. Vezzani D, Carbajo AE. 2006. Spatial and temporal transmission risk of *Dirofilaria immitis* in Argentina. Int J Parasitol. 26: 1463-1472.
 51. Vezzani D, Eiras DF, Wisnivesky C. 2006. Dirofilariosis in Argentina: Historical review and first report of *Dirofilaria immitis* in a natural mosquito population. Vet Parasitol. 136: 259-273.
 52. Vezzani D, Mesplet M, Eiras DF, Fontanarrosa MF, Schnittger L. 2011b. PCR detection of *Dirofilaria immitis* in *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* from urban temperate Argentina. Parasitol Res. 108: 985-989.
 53. Vicente JJ, Rodrigues HO, Gomes DC, Pinto RM. 1997. Nematóides do Brasil. Parte V: nematóides de mamíferos. Rev Bras Zool. 14: 1-452.
 54. Wang D, Bowman DD, Brown HE, Harrington LC, Kaufman PE, McKay T, Nelson CT, Sharp JL, Lund R. 2014. Factors influencing U.S. canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) prevalence. Parasit Vectors. 7: 264.
 55. Wu CC, Chen CC, Fan PC. 1997. Natural infection of mosquitoes with *Dirofilaria immitis* in northern Taiwan. J Chinese Soc Vet Sci. 23: 12-20.
 56. Yildirim A, Inci A, Duzlu O, Biskin Z, Ica A, Sahin I. 2011. *Aedes vexans* and *Culex pipiens* as the potential vectors of *Dirofilaria immitis* in Central Turkey. Vet Parasitol. 178: 143-147.

Mapas de riesgo de enfermedades transmitidas por mosquitos

Aníbal E. Carbajo¹
Darío Vezzani²

¹Laboratorio de Ecología de Enfermedades Transmitidas por Vectores (2eTV), Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental (3iA), Universidad Nacional de San Martín - CONICET. San Martín, Buenos Aires.

²ECOSISTEMAS, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNICEN) y CONICET. Tandil, Buenos Aires.

acarbajo@unsam.edu.ar
dvezzani@gmail.com

Los mapas de riesgo de enfermedades transmitidas por mosquitos buscan caracterizar la heterogeneidad espacial de la probabilidad de transmisión de una enfermedad o infección. Suelen usar información temporal y espacial, y pueden basarse en la asociación de casos a variables del entorno (modelos estadísticos) o en modelos matemáticos que simulan los pasos de la transmisión (modelos mecánicos). Entre los modelos que estiman el riesgo a escala global o continental incluyendo a la Argentina, hay disponibles mapas sobre dengue, malaria y dirofilariasis. A escala nacional, existen mapas de riesgo de dengue, malaria, dirofilariasis, chikungunya, y encefalitis de *Saint Louis*. Para algunas de estas enfermedades existen también pronósticos ante distintos escenarios de cambio climático.

Introducción

Los mapas de riesgo de transmisión de una enfermedad suelen realizarse al comienzo de todo estudio sanitario y se utilizan para planear acciones de control y evaluar sus efectos, dirigir recursos a las zonas de mayor riesgo y generar hipótesis sobre los mecanismos de transmisión. La evaluación de riesgo en salud es esencialmente una estimación de niveles de exposición a un determinado factor. En el campo de la epidemiología se define al riesgo como la probabilidad de que ocurra un evento expresado en

diversas formas, por ejemplo la probabilidad de adquirir una enfermedad por habitante por día en un lugar con determinadas condiciones. Otro modo de expresar el riesgo podría consistir en la probabilidad de detección de un caso en una determinada localidad.

Las enfermedades infecciosas que circulan por la naturaleza como las zoonosis transmitidas por artrópodos, tienen implicados varios seres vivos: un patógeno (ej. virus, protozoo, nematodo), un vector (mosquitos, pulgas, vinchucas, garrapatas) y al menos un hospedador vertebrado (humanos, animales domésticos y silvestres). Esto implica que existen numerosas relaciones ecológicas entre los diferentes organismos y además entre ellos y el ambiente. Si se agregan hospedadores intermediarios, accidentales y otras relaciones, el sistema resulta aún más complejo.

Los mapas de riesgo de enfermedades que involucran artrópodos o reservorios animales son el producto de modelos basados en información espacial y temporal para describir dicha complejidad, incorporando datos epidemiológicos, entomológicos, climáticos y ambientales en variadas proporciones. Suelen basarse en la epidemiología de paisaje para estudiar la relación ecológica de los vectores y reservorios con el ambiente. La epidemiología de paisaje surgió de la teoría de nidos naturales (focos naturales) de enfermedades (Pavlovsky, 1966). Dicha teoría plantea que las zoonosis se mantienen en determinadas condiciones de hábitat (suelo, clima, pendiente, vegetación) dados por los requerimientos de los organismos involucrados en la transmisión (vectores, hospedadores, reservorios) y sus relaciones con el ambiente físico (clima, vegetación, urbanización).

Las aproximaciones para modelar el riesgo siguen dos caminos principales. Uno que busca incorporar la mayor cantidad de elementos al sistema, comprendiendo cada relación en cada paso (modelo mecánico o biológico), y otro basado en asociar estadísticamente el producto de todos esos factores (ej. ocurrencia de la enfermedad) a variables ambientales (modelo empírico o estadístico). Obviamente hay situaciones que permiten optar entre estas aproximaciones y hasta usar ambas, mientras que otras fuerzan una única posible.

El modelado empírico requiere de una historia de casos. Por ejemplo, cuando se trata de enfer-

medades endémicas o crónicas el estudio del riesgo puede realizarse sobre factores de riesgo asociados a los casos ocurridos. Se pueden identificar los factores de riesgo asociados a la transmisión aunque no se conozcan todos los mecanismos de transmisión (principio de caja negra). Se busca la asociación entre la ocurrencia de casos de la enfermedad y factores ambientales, demográficos o comportamentales pero sin explorar la causalidad. Aunque pueda parecer desventajoso, por no incluir aspectos de la dinámica de transmisión, utilizar los casos explícitamente posee la ventaja de representar situaciones reales donde ocurrió la enfermedad. Es decir, que en esos sitios se dieron todos los factores necesarios para la ocurrencia de la enfermedad (sepamos o no cuales sean). Este tipo de aproximación tiene cierta similitud con el modelado de la distribución de especies, ya que apunta a identificar restricciones ambientales; busca el rango de múltiples variables en el cual ocurre un evento. Similar a un "nicho ecológico" donde puede existir la especie, o en este caso la enfermedad.

Por el contrario, para el caso de enfermedades emergentes, no endémicas o con muy pocos casos, sólo puede estudiarse el riesgo analizando los factores indirectamente. En este caso, la escasez de eventos (sitios con casos de la enfermedad o registros de la especie vector) imposibilitan el análisis estadístico de asociación caso-ambiente. Por ello es necesario utilizar modelos teóricos relacionados a los mecanismos de transmisión, y parámetros previamente medidos sobre la dinámica del proceso. Estos modelos se llaman mecanísticos o biológicos, ya que tratan de simular la mecánica de transmisión de la enfermedad incorporando ecuaciones que relacionan los diferentes seres vivos involucrados en la transmisión y su relación con el ambiente. Claro que para poder realizar un modelo de este tipo, debe existir un conocimiento extensivo sobre la transmi-

sión y sus diferentes eslabones. Un ejemplo clásico de esta aproximación es la ecuación de la capacidad vectorial utilizada en malaria. Esta ha sido extendida a otras enfermedades, y requiere el conocimiento de parámetros como preferencia alimentaria de los mosquitos, tasas de picadura, densidades, etc. Los modelos biológicos pueden usarse también para definir la extensión máxima de la transmisión de una enfermedad, o las tasas máximas en ausencia de factores limitantes (ej. sociales o climáticos).

En el presente capítulo nos proponemos hacer una actualización sobre los mapas de riesgo de enfermedades transmitidas por mosquitos que abarcan a la República Argentina; según nuestro conocimiento actual existe información para dengue, chikungunya, encefalitis de *Saint Louis*, malaria y dirofilariasis. Se entiende por mapa a una representación cartográfica, es decir, un modelo o representación sintética espacial relacionable al sistema de coordenadas de la superficie terrestre, y capaz de informar una probabilidad (aunque fuera relativa) de ocurrencia o de adquisición de una enfermedad para toda la superficie de estudio. Respecto al simple mapeo de casos, aunque en los inicios pueda servir como indicador, y pudiera considerarse parte de una revisión inicial para encarar un estudio mayor, no correspondería calificarlo como mapa de riesgo. En la selección de trabajos, tuvimos en cuenta que no basta un análisis de la disposición espacial de los casos, o estudios de correlación de los casos con variables ambientales. Es necesaria una propuesta espacial, un mapa que proponga diferentes probabilidades en el espacio geográfico. Dejamos de lado los estudios de riesgo temporales, donde se proponen modelos en el tiempo para unos pocos puntos de la superficie. Respecto a los trabajos sobre distribución que hacían una propuesta espacial para la presencia o abundancia relativa de un vector, fueron incluidos si hacían una asociación al riesgo de la enfermedad.

Dengue

Los primeros mapas de riesgo de carácter global que incluyeron a la Argentina fueron de dengue. Jetten y Focks (1997) utilizaron un modelo mecanístico que incluye la ecuación de capacidad vectorial modificada para estimar el número mínimo de hembras necesarias para mantener la transmisión. Esto lo hicieron incorporando la temperatura como efector de la supervivencia del vector, *Aedes (Stegomyia) aegypti*, de su tamaño, de la longitud del ciclo gonadotrófico y del periodo extrínseco de incubación del virus. Además de proporcionar un mapa global de riesgo, que consiste en el potencial de

transmisión (1/mínimo número de hembras necesarias para la transmisión) con las condiciones climáticas de ese momento, también postularon mapas para potenciales aumentos fijos en todo el mundo de 2 y 4 °C por cambio climático. Para validar su modelo, compararon los casos de dengue ocurridos con los esperados en 5 ciudades del mundo. Aunque precarios en su presentación gráfica y en su postulación de escenario de cambio climático, este trabajo fue un hito en el modelado de riesgo. Dada la ocurrencia de la gran epidemia de dengue en Argentina en 2009, es posible comparar los resultados propuestos por

Jetten y Focks (1997) con lo acaecido entonces. El mapa de situación para 1997 mostraba transmisión factible (intensidad 1) solo en el norte del país y no llegaba a un 0,001 de intensidad en el centro (*i.e.* Córdoba), donde ocurrió transmisión autóctona. Los pronósticos para cambio climático (esperados como mínimo para 2100) indicaban que el centro se transformaba en nueva zona de transmisión y el norte aumentaba entre 2 a 5 veces el riesgo. En 2009 la transmisión se produjo en estas zonas y aún más al sur, adelantándose a lo pronosticado para fin del siglo 21.

Patz *et al.* (1998) retomaron el pronóstico utilizando escenarios de cambio climático resultantes de modelos de circulación global, que indicaban un ascenso promedio de 1,16 °C para 2050. Este trabajo mejoró los mapas, aunque el nivel de detalle aun no permitía un análisis local. Una de las principales conclusiones del trabajo fue que los extremos de las zonas de transmisión (*ej.* las templadas) serían las más afectadas en caso de cambios climáticos mientras que las endémicas saturarían el riesgo, y allí probablemente las variables demográficas serían definitorias del aumento o disminución del riesgo en vez de la temperatura. Es claro que un modelo basado principalmente en la temperatura va a mostrar las mayores diferencias en las zonas proclives a cambios en la temperatura. Estos mapas mostraban un aumento del riesgo del 100 % para la Patagonia, y del 50 % para el resto del país, pero estas comparaciones no tienen utilidad si no se define un umbral de transmisión. Por ejemplo aunque aumentara un 100 % el riesgo en la Patagonia, no habría transmisión. Y por otro lado no se puede interpretar sobre qué implica un aumento del 50 % en el resto del país, si aún no habían ocurrido epidemias.

Los primeros mapas de riesgo de dengue para Argentina fueron publicados por Carbajo *et al.* (2001). Estos autores utilizaron parte del modelo mecanístico de Jetten y Focks (1997) para estimar la cantidad de días de posible transmisión al año. Se generaron mapas estacionales y anuales considerando diferentes expectativas de vida para el mosquito. Además, se generó un mapa de hábitat favorable para el vector *Ae. aegypti*. Estos mapas ya ofrecían un índice relativo de la intensidad y estacionalidad de la transmisión en el país. Se postulaban máximos en el norte durante la mitad del año y posibilidad de transmisión hasta la mitad del territorio en el verano. La epidemia de 2009 se mantuvo dentro de lo estimado por estos mapas.

Hales *et al.* (2002) plantearon un modelo empírico global, utilizando una regresión logística para vincular datos de casos de dengue entre 1975 y 1996 con la presión de vapor (variable dependiente

de las precipitaciones y la temperatura) para estimar el riesgo como probabilidad de ocurrencia de casos. También mapearon el riesgo bajo escenarios futuros obtenidos de modelos de circulación global. Estos mapas ya tuvieron una presentación más vistosa, y en el detalle para Argentina se apreciaba un gradiente desde el norte del país hacia el centro del mismo. Podría decirse que es el primer mapa a escala global que presenta información útil a escala local. La estimación concuerda con lo ocurrido en 2009, ya que aunque el riesgo para Argentina va de 0,2 a 0,5 podría adjudicarse a que la transmisión es epidémica y estacional (*ej.* un riesgo > 0,8 podría corresponder a zonas endémicas). La proyección por cambio climático para 2085 también es coherente, ya que postula transmisión hasta el Río Colorado, y riesgo > 0,5 en el norte del país, donde quizás la transmisión podría sostenerse durante todo el año y transformarse en endémica.

Hopp y Foley (2003) modelaron la abundancia global de *Ae. aegypti* en función de la temperatura, precipitaciones, humedad relativa y radiación solar basados en el modelo de Focks *et al.* (1993a, b) con una resolución mensual y de 100 km de tamaño de celda. Luego, calcularon la correlación entre las abundancias estimadas y los casos anuales de dengue en el periodo 1980-1997, para 32 países que presentaron casos de esa enfermedad. Solo 12 mostraron correlación significativa, principalmente los países con más historia de casos. Los mapas de abundancia del vector para la Argentina que realizaron estos autores, subestimaron la distribución que conocemos actualmente.

Carbajo *et al.* (2004) estimaron la población bajo riesgo de dengue para la Ciudad de Buenos Aires mediante el análisis de tres años de monitoreo de oviposición de *Ae. aegypti*, identificando la zona centro y periférica de la ciudad como las menos y más riesgosas, respectivamente, y una zona entre ellas de riesgo intermedio. Mostraron la progresión de la actividad mensual, que se repetía durante los tres años de modo similar, iniciándose en la periferia de la ciudad y avanzando hacia el centro sin llegar a abarcarlo.

Rogers *et al.* (2006) realizaron modelos de riesgo globales para dengue y fiebre amarilla utilizando una aproximación estadística con la clara intención de mejorar el detalle de los mapas. Mediante análisis discriminante describen los casos de las dos enfermedades entre 1960 y 2005 con variables explicativas climáticas obtenidas por sensores remotos a un detalle de unos 10 km de tamaño de celda. En el caso de este modelo, es posible que el detalle haya resultado excesivo, de modo que no puede apreciarse exactamente donde hay riesgo en

el este de Argentina. Quizás el detalle redundó en que el mapa excluya las zonas rurales, y por eso se observa un anastomosado de riesgo apenas perceptible en los mapas, y la mayoría del país bajo un riesgo mínimo. De todos modos se observan parches de alto riesgo en algunas de las zonas que luego presentaron transmisión en 2009. Los autores trazan una línea que definiría la zona de riesgo, pero incluyen toda la provincia de Buenos Aires, y excluyen zonas donde en 2009 hubo transmisión autóctona, como Catamarca, La Rioja y Córdoba.

Siguiendo la cronología, Rotela *et al.* (2007) generaron un modelo estadístico para el riesgo en Tartagal, provincia de Salta. Mediante árboles de decisión generaron una predicción espacial de incidencia utilizando los casos ocurridos durante la epidemia de 2004 junto a capas de información provenientes de sensores remotos. Aunque involucró una sola localidad y un sólo evento de transmisión, es un trabajo pionero en el país. Posteriormente, Porcasi *et al.* (2012) construyeron un sistema muy completo, utilizando toda la información disponible hasta el momento. El sistema es actualizable, y puede estimar el riesgo de dengue para las ciudades del país (estimando la duración del periodo extrínseco de incubación [PEI]), modelar la distribución del mosquito vector a escala nacional (utilizando el software Maxent o regresiones logísticas), y también estimar el riesgo dentro de cada ciudad, quizás el eslabón más débil ya que se basa en los resultados previos de una sola ciudad o en interpolar presencia del vector sin análisis *ad hoc*. El sistema posee una potencialidad indudable y, al ser actualizable, permite corregir detalles y salvar el problema ubicuo de los modelos de riesgo, de carecer de validación externa. Carbajo *et al.* (2012) se enfocaron en el modelado espacial del riesgo (modelo empírico con los casos de la epidemia de 2009) y una comparación del riesgo teórico de las décadas de los 90 y del 2000 (mecánico con el PEI en función de la temperatura). Con el objetivo de dilucidar el real efecto de la temperatura, concluyen que esta variable podría determinar el riesgo relativo en el tiempo, mientras que la distribución espacial del mismo estaría también relacionada con variables demográficas (población, cambio poblacional) y geográficas (cercanía a cursos de agua, distancia a zonas endémicas).

Bhatt *et al.* (2013) generaron un nuevo mapa sobre el consenso de ocurrencia global de dengue. Luego, presentan un modelo mecanístico de aptitud térmica para la transmisión con un tamaño de celda de 1 km² basado en los efectos de la temperatura sobre el PEI y la supervivencia de *Ae. aegypti*, basado en Focks *et al.* (1993a, b). Con un conjunto de mapas globales de variables explicativas, utilizan un árbol de regresión impulsado (*boosted regression tree*) en un modelo estadístico y encuentran que los casos son mejor explicados por las precipitaciones máximas, la aptitud térmica y la urbanización. El mapa provee un buen detalle, pero la validación interna no es particularmente buena. El riesgo en Argentina es ubicado al norte del paralelo de 30° lat. sur y en el centro de la Provincia de Córdoba, subestimando zonas que presentaron transmisión, como el sur de Santa Fe y conurbano bonaerense.

Rogers *et al.* (2014) realizaron un mapa de riesgo global de dengue con el fin de predecir el riesgo para Europa. Para ello, modelaron la distribución de *Ae. aegypti* y *Aedes albopictus* y recopilaron todos los casos de dengue. La validación interna muestra buenos resultados, y entre las variables clave encuentran temperaturas del día, de la noche, densidad de población, y algunas variables relacionadas con las precipitaciones. La comparación de sus mapas con los de Hales *et al.* (2002) y Bhatt *et al.* (2013) mostró un ajuste moderado. El resultado en Argentina es bueno, en el sentido de identificar los núcleos urbanos más riesgosos (y donde hubo casos en 2009) pero pobre en cuanto a gradiente general de riesgo en la zona norte del país, de igual modo que su trabajo de 2006. También, Brady *et al.* (2014) realizaron un modelo mecanístico basado fuertemente en la temperatura y sus efectos sobre la longevidad de los vectores (*Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*), la longitud del PEI y del ciclo gonadotrófico. Estos autores proponen mapas de aptitud para la oviposición, de frecuencia anual de posible transmisión de dengue y de probabilidad de que se propague la enfermedad ante la llegada de un sujeto virémico. Los mapas anuales para Argentina muestran aptitudes o probabilidades muy bajas (cercasas a 0 en algunos casos) en sectores de conocida oviposición y transmisión. Sin embargo, los mapas diarios muestran resultados mucho más coherentes con la situación del país.

Encefalitis de *Saint Louis*

Según nuestro conocimiento, no existen mapas de alcance continental para el riesgo de transmisión de ESL (virus encefalitis de *St. Louis*) que incluyan a la Argentina, así como tampoco un mapa de

alcance nacional como los descriptos para dengue y malaria. La inclusión de mapas de riesgo en los estudios referentes a esta enfermedad en el país es reciente. Rotela *et al.* (2011) realizaron un mapa para

la ciudad de Córdoba donde vincularon la ubicación de 35 casos de la epidemia de 2005 a variables ambientales derivadas de una imagen satelital mediante un modelo estadístico de árbol de decisión. Encontraron una asociación inversa con la distancia a vegetación vigorosa, y estimaron el riesgo para toda la superficie de la ciudad. Vergara Cid *et al.* (2013) utilizaron un monitoreo serológico de toda la Ciudad de Córdoba, con 21 casos positivos y 120 negativos como variable respuesta. Realizaron regre-

siones logísticas para modelar el riesgo de infección mediante variables ambientales de sensores remotos y múltiples distancias a elementos de riesgo en la ciudad. Obtuvieron un modelo marginalmente significativo cuyas variables son distancia a zonas vegetadas y residenciales de baja densidad. Si bien los resultados de ambos mapas no fueron comparados, se observan coincidencias en algunas zonas de la ciudad.

Chikungunya

Johansson *et al.* (2014) modelaron la expansión de los casos del brote de chikungunya ocurrido en el Caribe entre diciembre de 2013 y abril de 2014. Utilizaron modelos de ramificación con partes mecánicas e involucrando datos climáticos y de movimiento de personas obtenidos del tráfico aéreo para modelar la expansión de casos importados y ocurrencia de casos autóctonos en las ciudades del mundo. Los resultados fueron satisfactorios principalmente para los primeros meses de transmisión. Recientemente, Carbajo y Vezzani (2015) realizaron la primera estimación de riesgo para Argentina, basada

en las temperaturas limitantes observadas para la transmisión de chikungunya en el mundo. Consideraron únicamente la potencial transmisión por *Ae. aegypti* (*Ae. albopictus* fue omitido por su limitada distribución) y, además de estimar el riesgo, actualizaron la distribución nacional del vector para cada mes del año. En los mapas el riesgo muestra un patrón similar al de dengue pero con mayor intensidad. Si bien es un trabajo precario debido a la escasez de información, el hecho de ser una enfermedad que demuestra expandirse más rápido que el dengue, justifica la elaboración de los mapas.

Malaria

Aunque los estudios sobre malaria son muy abundantes en otras regiones, en Argentina existen escasos trabajos. Al final de la década del 70, Dutta y Dutt (1978) realizaron un estudio sobre la ecología de la malaria que expone mapas globales de su distribución potencial y estacional. Aunque podría dudarse si es un mapa de riesgo, al comparar los mapas con la distribución de la malaria en la Argentina (Curto *et al.*, 2003), no quedan dudas de la calidad y claridad del trabajo de estos autores. Martens *et al.* (1997), en un trabajo similar al mencionado para dengue, pero usando los mismos escenarios que Patz *et al.* (1998) generaron una predicción frente a cambio climático global sobre malaria, dengue y schistosomiasis utilizando modelos mecanísticos basados en temperatura y precipitaciones. Los mapas son muy poco detallados, ofreciendo un panorama general. Kiszewski *et al.* (2004) realizaron un modelo mecanístico derivado de la ecuación de capacidad vectorial, considerando supervivencia del vector, PEI, duración de la estación de transmisión y preferencia de picadura sobre humanos para los distintos vectores de malaria según la zona geográfica. Obtienen un mapa de riesgo, llamado de estabilidad de la transmisión que

incluye al norte de Argentina dentro del área con riesgo. Guerra *et al.* (2006) mapearon la distribución de casos de malaria y fueron limitando sucesivamente los rangos de distintas variables en los que estos ocurrieron, semejando un modelo estadístico utilizando variables climáticas, demográficas y altitud. Propusieron un mapa de posibilidad/imposibilidad de transmisión con un detalle muy adecuado dentro de cada país. En Argentina, muestra solo la zona extrema norte de transmisión en el norte de Salta y Misiones, pero agrega Corrientes, en la cual no hay transmisión de malaria.

En 2009, Carbajo (2015) modeló el riesgo de malaria y su proyección frente a escenarios de cambio climático hasta 2100. El trabajo se realizó con el fin de estimar los costos en salud pública frente a cambio climático para la CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe). Se utilizó una mezcla de modelo estadístico y mecanístico. El modelo mecanístico, basado en Kiszewski *et al.* (2004), fue calibrado con los casos históricos de paludismo y la distribución de las tres especies de *Anopheles* conocidas como vectores (Curto y Carbajo, 2007). Los resultados fueron que, aunque la intensidad de transmisión aumentara, el área de

riesgo no presentaría un cambio substancial a futuro, manteniéndose en la zona del NEA y NOA donde se transmitió la enfermedad entre 1970 y 2000. Guerra *et al.* (2010) realizaron nuevamente una limitación sucesiva ambiental sobre la superficie para delimitar las zonas de transmisión pero en esta ocasión solo para *Plasmodium vivax* (Grassi y Feletti) (los trabajos en general consideran también *Plasmodium falciparum* Welch). Los resultados fueron similares a los obtenidos en 2006, pero sin incluir la provincia de Corrientes.

Finalmente, Gething *et al.* (2011) se adjudicaron haber realizado el primer modelo mecanístico de malaria global detallado (espacial y en cuanto a temperatura diaria y estacional); sin embargo, podría discutirse que tal mérito lo tuvieron Kiszewski *et al.* (2004). Los mapas muestran detalle sobre Argentina, que se corresponde satisfactoriamente con la

distribución histórica de casos y en menor medida con la del periodo 1970-2000. Ese trabajo menciona numerosos mapeos de riesgo, en donde no se propone a la Argentina como zona de riesgo, en general por no considerar a *P. vivax*, sino solamente a *P. falciparum*. Caminade *et al.* (2014) comparan cinco modelos globales de malaria bajo distintos escenarios de cambio. El problema es que utilizan información base del año 1900 y una segunda más actual que excluye a *P. vivax*. Tres de los modelos propuestos muestran las zonas actuales de transmisión, mientras que el resto sobreestiman la zona de riesgo hasta las provincias de Buenos Aires y Chubut, respectivamente. Los mapas de riesgo a futuro proponen estabilidad de la transmisión hasta diferentes latitudes según el escenario, llegando algunos de ellos hasta la provincia de Buenos Aires.

Filariasis

Entre las filarias transmitidas por mosquitos, solo *Dirofilaria immitis* (Leidy) ha sido registrada en Argentina, infectando tanto perros (su hospedador principal) como félidos y cánidos salvajes (hospedadores secundarios) y humanos (hospedador accidental). La dirofilariasis, producida por este parásito de gran importancia veterinaria, tiene una distribución cosmopolita. Sin embargo, no existen mapas de riesgo de alcance global, y en la literatura hay evidencia de que la prevalencia en el hombre acompaña a la prevalencia en el perro pero con valores muy inferiores. Los primeros modelos que evaluaron el riesgo de transmisión de *Dirofilaria* Railliet y Henry se basan en un límite de temperatura por debajo del cual el desarrollo de la filaria en el mosquito se detiene (14 °C; Fortin y Slocombe, 1981) y una cantidad de calor acumulado, o grados/día, necesario para que la filaria complete su desarrollo. Esta cantidad de calor, expresada como HDU (por sus siglas en inglés *Heartworm Development Units*) fue estimada en 130 (Slocombe *et al.*, 1989). El mapa de riesgo desarrollado por Slocombe *et al.* (1989) para Canadá utilizando dichos parámetros y asumiendo una supervivencia máxima de 30 días para el mosquito vector es considerado como el primero en el mundo. Luego, Lok y Knight (1998) re-evalúan dicho modelo para Estados Unidos, y siguiendo el mismo concepto Genchi *et al.* (2005) presentan el primer mapa de riesgo para toda Europa. Varios autores realizaron posteriormente mapas a escala país o aún más local en Europa; por ejemplo Medlock *et al.* (2007) en Reino Unido y Simón *et al.* (2014) en España.

El primer mapa de riesgo desarrollado para

Argentina incluyó, además del límite de 14 °C y 130 HDU, la distribución de los potenciales vectores para ponderar el riesgo (Vezzani y Carbajo, 2006). Básicamente, un tercio de Argentina tiene las condiciones apropiadas para la transmisión de *D. immitis*, siendo la región noreste la de mayor riesgo. Además, la transmisión es marcadamente estacional con el pico en verano, y ninguna región es apta para sostener la transmisión durante todo el año. Para la validación de los mapas obtenidos se utilizaron los valores de prevalencia canina disponibles de todo el país. Luego, Cuervo *et al.* (2013) confeccionaron mapas de riesgo de escala regional incluyendo Chile, Argentina y Uruguay, arribando a resultados similares, y prediciendo además la posibilidad de transmisión en todo Uruguay y el norte de Chile. Más recientemente, los mismos autores comparan los efectos de estimar el riesgo con datos de temperatura diaria o mensual, sin encontrar diferencias significativas. Por consiguiente utilizan el cálculo mensual para realizar un mapa para toda Sudamérica (Cuervo *et al.*, 2015). Los mapas obtenidos para Argentina y los países lindantes muestran el mismo patrón marcadamente estacional. Finalmente, el único mapa de riesgo de transmisión de *Dirofilaria* en Argentina a una escala de mayor detalle, corresponde a la región metropolitana y sus alrededores (Vezzani *et al.*, 2011). El resultado es un mapa sumamente fragmentado, que incluye como variables explicativas a la cobertura del suelo y la densidad poblacional. El modelo predice el máximo riesgo para valores intermedios de urbanización.

Comentarios finales

En la cronología de los modelos de riesgo en Argentina se observa un continuo avance, en parte por la mayor disponibilidad de información, en parte por el desarrollo de herramientas como los sistemas de información geográfica y los datos provenientes de teledetección. Sin embargo, la mayor limitante para el desarrollo de mapas de riesgo en nuestro país es posiblemente la baja disponibilidad de casos y de ocurrencia de epidemias. Suelen usarse modelos estadísticos que dependen de la ubicación de casos de la enfermedad. Estos modelos presuponen que esa ubicación responde al ambiente de modo constante, es decir que tiene un alto componente determinístico y poco estocástico, lo cual es muy cuestiona-

ble para enfermedades epidémicas. La escasa historia de casos hace difícil tener réplicas en extensión geográfica o en el tiempo para determinadas zonas, impidiendo la validación de los modelos desarrollados. Es decir, el mayor valor predictivo de un modelo es que prediga bien un conjunto de datos que no haya sido incluido en el desarrollo del mismo. Respecto a los modelos globales, también sorprende que las validaciones externas hayan tenido lugar solo en los primeros trabajos en la década de los 90 del siglo pasado. Se observa una preferencia a utilizar los trabajos locales como punto de partida del modelado global, y no como conjuntos de datos para su validación.

Bibliografía

- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 496: 504-507.
- Brady OJ, Golding N, Pigott DM, Kraemer MUG, Messina JP, Reiner RC, Scott TW, Smith DL, Gething PW, Hay SI. 2014. Global temperature constraints on *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* persistence and competence for dengue virus transmission. *Parasit Vectors*. 7: 338.
- Caminade C, Kovats S, Rocklöv J, Tompkins AM, Morse AP, Colón-González FJ, Stenlund H, Martens P, Lloyd SJ. 2014. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111: 3286-3291.
- Carbajo AE. 2015. Evaluación de los impactos del cambio climático en la Argentina. Serie Medio Ambiente y Desarrollo Nro 159. Naciones Unidas, CEPAL, Santiago de Chile.
- Carbajo AE, Schweigmann N, Curto SI, de Garin A, Bejaran R. 2001. Dengue transmission risk maps of Argentina. *Trop Med Int Health*. 6: 170-183.
- Carbajo AE, Gomez S, Curto S, Schweigmann N. 2004. Variación espacio-temporal del riesgo de transmisión de dengue en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Bs As)*. 64: 231-234.
- Carbajo AE, Cardo MV, Vezzani D. 2012. Is temperature the main cause of dengue rise in non-endemic countries? The case of Argentina. *Int J Health Geogr*. 11: 26.
- Carbajo AE, Vezzani D. 2015. Waiting for Chikungunya fever in Argentina: Spatio-temporal risk maps. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 110: 259-262.
- Cuervo PF, Fantozzi MC, Di Cataldo S, Cringoli G, Mera y Sierra R, Rinaldi L. 2013. Analysis of climate and extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in southern South America. *Geospat Health*. 8: 175-181.
- Cuervo PF, Rinaldi L, Cringoli G. 2015. Modeling the extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in South America based on monthly and continuous climatic data. *Vet Parasitol*. 209: 70-75.
- Curto SI, Carbajo AE, Boffi R. 2003. Aplicación de sistemas de información geográfica en epidemiología. Caso de estudio: Malaria en la Argentina (1902-2000). Contribuciones Científicas GEA, Sociedad Argentina de Estudios Geográficos 2003, Buenos Aires, 239-248.
- Curto SI, Carbajo AE. 2007. Potential effects of the global climate change on some vector and rodent born diseases. Examples for Argentina. En: da Silva Dias PL, Costa Ribeiro W, Hidalgo Nunes L, eds. A Contribution to Understanding the Regional Impacts of Global Change in South America, Institute of Advanced Studies, Universidade de Sao Paulo.
- Dutta HM, Dutt AK. 1978. Malarial ecology: A global perspective. *Soc Sci Med D*. 12: 69-84.
- Focks DA, Haile DG, Daniels E, Mount GA. 1993a. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Analysis of the literature and model development. *J Med Entomol*. 30: 1003-1017.
- Focks DA, Haile DG, Daniels E, Mount GA. 1993b. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Simulation results and validation. *J Med Entomol*. 30: 1018-1028.
- Fortin MJ, Slocumbe JOD. 1981. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosq News*. 41: 625-633.
- Genchi C, Rinaldi L, Cascone C, Mortarino M, Cringoli G. 2005. Is heartworm disease really spreading in Europe? *Vet Parasitol*. 133: 137-148.
- Gething PW, Van Boeckel TP, Smith DL, Guerra CA, Patil AP, Snow RW y Hay SI. 2011. Modelling the global constraints of temperature on transmission of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*. *Parasit Vectors*. 4: 92.
- Guerra CA, Snow RW, Hay SI. 2006. Defining the global spatial limits of malaria transmission in 2005. *Adv Parasitol*. 62: 157-196.
- Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH, Kabaria CW, Tatem AJ, Manh BH, Elyazar IR, Baird JK, Snow RW, Hay SI. 2010. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. *Plos Negl Trop Dis*. 4: e774.
- Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A. 2002. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet*. 360: 830-834.
- Jetten TH, Focks DA. 1997. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. *Am J Trop Med Hyg*. 57: 285-297.
- Johansson MA, Powers AM, Pesik N, Cohen NJ, Staples JE. 2014. Nowcasting the spread of chikungunya virus in the Americas. *Plos One*. 9: e104915.
- Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Melaney P, Sachs SE, Sachs J. 2004. A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg*. 70: 486-498.
- Lok JB, Knight D. 1998. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. En: Seward RL ed. Proceedings of the Heartworm Advances in Heartworm Disease: Symposium'98, Florida: American Heartworm Society, Illinois. pp. 15-20.
- Martens W, Jetten T, Focks D. 1997. Sensitivity of malaria, schistosomiasis and dengue to global warming. *Clim Change*. 35: 145-156.
- Medlock JM, Barrass I, Kerrod E, Taylor MA, Leach S. 2007. Analysis of climatic predictions for extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in the United Kingdom. *Vector Borne Zoon Dis*. 7: 4-14.
- Patz J, Martens W, Focks D, Jetten T. 1998. Dengue fever epidemic potential as projected by general circulation models of global climate change. *Environ Health Perspec*. 106: 147-153.
- Pavlovsky E. 1966. Natural focalization of transmissible infections in connection with landscape epidemiology of zoonanthroposes. *Leninigrad: Academic Press*.
- Porcasi X, Rotela CH, Introini MV, Frutos N, Lanfri S, Peralta G, De Elia EA, Lanfri MA, Scavuzzo CM. 2012. An operative dengue risk stratification system in Argentina based on geospatial technology. *Geospat Health*. 6: 31-42.
- Rogers DJ, Wilson AJ, Hay SI, Graham AJ. 2006. The global distribution

- of yellow fever and dengue. *Adv Parasitol.* 62: 181-220.
32. Rogers DJ, Suk JE, Semenza JC. 2014. Using global maps to predict the risk of dengue in Europe. *Acta Trop.* 129: 1-14.
33. Rotela C, Fouque F, Lamfri M, Sabatier P, Introini V, Zaidenberg M, Scavuzzo C. 2007. Space-time analysis of the dengue spreading dynamics in the 2004 Tartagal outbreak, Northern Argentina. *Acta Trop.* 103: 1-13.
34. Rotela C, Spinsanti LI, Lamfri MA, Contigiani MS, Almirón WR, Scavuzzo CM. 2011. Mapping environmental susceptibility to *Saint Louis* encephalitis virus, based on a decision tree model of remotely sensed data. *Geospatial Health.* 6: 85-94.
35. Simón L, Afonin A, López-Díez LI, González-Miguel J, Morchón R, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Kartashev V, Simón F. 2014. Geo-environmental model for the prediction of potential transmission risk of *Dirofilaria* in an area with dry climate and extensive irrigated crops. The case of Spain. *Vet Parasitol.* 200: 257-264.
36. Slocumbe JOD, Surgeoner GA, Srivastava B. 1989. Determination of the heartworm transmission period and its use in diagnosis and control. En: Otto GF ed. *Proceedings of the Heartworm Symposium'89.* Washington: American Heartworm Society. pp. 19-26.
37. Vergara Cid C, Estallo EL, Almirón WR, Contigiani MS, Spinsanti LI. 2013. Landscape determinants of *Saint Louis* encephalitis human infections in Córdoba city, Argentina during 2010. *Acta Trop.* 125: 303-308.
38. Vezzani D, Carbajo AE, Fontanarrosa MF, Scodellaro CF, Basabe J, Cangiano G, Eiras DF. 2011. Epidemiology of canine heartworm in its southern distribution limit in South America: Risk factors, inter-annual trend and spatial patterns. *Vet Parasitol.* 176: 240-249.
39. Vezzani D, Carbajo AE. 2006. Spatial and temporal transmission risk of *Dirofilaria immitis* in Argentina. *Int J Parasitol.* 26: 1463-1472.

Modelos matemáticos sobre mosquitos y de las enfermedades transmitidas por ellos

Hernán G. Solari¹
Sylvia Fischer²

¹Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires e Instituto de Física de Buenos Aires - CONICET, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²Grupo de Estudio de Mosquitos, Instituto de Ecología, Genética y Evolución de Buenos Aires y Departamento de Ecología, Genética y Evolución - CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

hgsolari@gmail.com
sylvia@ege.fcen.uba.ar

“El entendimiento es la facultad de pensar el objeto de la intuición sensible. El entendimiento no puede sentir y los sentidos no pueden pensar, sólo cuando se unen pueden producir el conocimiento”
Immanuel Kant (Kant, 2003)

La utilización de modelos matemáticos en investigaciones epidemiológicas de enfermedades transmitidas por mosquitos, como la malaria, tiene más de cien años de historia. Estos modelos forman parte de un capítulo de la matemática aplicada conocido como "epidemiología matemática". Recién en los últimos treinta años se comenzaron a realizar

modelos del ciclo de vida de algunos mosquitos y, al integrarlos a modelos epidemiológicos, conformar modelos eco-epidemiológicos. Sin embargo, en estos avances la descripción de los mosquitos, sus poblaciones y el ambiente en términos matemáticos no estuvo integrada al desarrollo del conocimiento de estos insectos, sino que se planteaba como una explotación (un epítome) del conocimiento producido por los métodos de observación y experimentación históricos de la biología. Recién en los últimos diez años se ha comenzado a integrar los modelos en el proceso de producción del conocimiento. Este proceso de integración requiere de un cambio en la forma de conocer, es decir, una epistemología distinta de la habitual, la epistemología de los sistemas complejos.

En este capítulo abordamos esta nueva propuesta que en lo fundamental se ha desarrollado en nuestro país. Discutimos primero el cambio epistemológico y clasificamos a los modelos existentes desde ésta y otras perspectivas, para luego pasar revista a las contribuciones de investigadores radicados en Argentina tanto a la epidemiología matemática de enfermedades transmitidas por mosquitos como a la eco-epidemiología y el enfoque de sistemas complejos. Abordamos también la visión muy difundida de considerar a los modelos matemáticos como herramientas para realizar predicciones señalando tanto las posibilidades como los peligros de este posicionamiento. Finalmente indicamos algunas direcciones futuras de investigación.

Los modelos matemáticos: ¿qué son y para qué sirven?

Si pretendemos explicar el lugar que ocupan los modelos en la ciencia tendremos que tener previamente un conocimiento claro de cómo funciona la ciencia. Por conocimiento claro, se quiere decir una toma de consciencia más allá de los hábitos que nos son suficientes para la práctica de las disciplinas (nótese la doble connotación de disciplina: arte,

facultad o ciencia y observancia de las leyes o instituto). Puesto que se encuentra muy difundido en nuestras instituciones, comenzaremos con la crítica del empirismo extremo para luego discutir la propuesta kantiana y como la entendemos. En el empirismo extremo no hay modelos matemáticos.

Crítica del empirismo extremo

El empirismo extremo imagina un conocer sin teorías, ni modelos, ni sujetos, un conocimiento puramente objetivo. Podríamos llamarlo empirismo vulgar, toda vez que siendo el conocimiento una relación entre el sujeto, es decir las representaciones internas y propias de las personas, y el objeto, en definitiva las señales que provienen del mundo sensible y nos llegan por los sentidos, no cabe pensar un conocimiento sin sus dos elementos en relación: sujeto y objeto.

Bajo el nombre de método científico (Fig. 1) se nos presenta un modelo de construcción de conocimiento progresivo y carente de crítica (análisis de los fundamentos), que toma la forma de un ciclo que a su vez sugiere un motor en el que se suceden: formulación de una pregunta, investigación de los antecedentes, construcción de una “hipótesis”, puesta a prueba experimental de la “hipótesis”, análisis de resultado, conclusión y publicación. Si se pone a prueba una hipótesis o una tesis es materia de discusión.

Este esquema no da cuenta de la forma en que se construye la conjetura, es decir, de cómo se conciben los experimentos, ni de las consecuencias del fracaso de los mismos, ni de la construcción del conocimiento, tampoco provee otra forma de genera-

lizar (extrapolar/interpoler) lo observado que la analogía. El conocimiento así obtenido es mera experiencia e intuición.

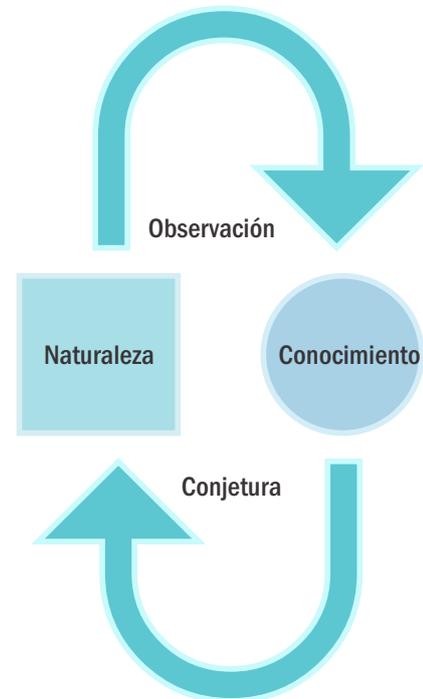


Figura 1: Esquema del “Método Científico”.

Razón Kantiana y epistemología genética

Mientras los experimentos están ligados a la “abstracción empírica” tenemos también la “abstracción reflexiva”, en este segundo elemento se asientan los modelos. Piaget y García (1989) nos explican como la ciencia parece seguir los mismos pasos que la construcción del conocimiento en el niño, un proceso caracterizado por sucesivas reestructuraciones del mismo (acción que denominan “rebasamiento”), cada una de las cuales abarca más y por tanto es más abstracta. La nueva conceptualización no reemplaza a la vieja sino que en ella se da cuenta de la anterior como una forma particular de la nueva forma de entender. De tal manera, la vieja conceptualización se ve ahora como un reflejo de la nueva y probablemente por esta razón, Piaget y García llaman a este proceso “reflejamiento”. En la palabra de los citados autores “una reflexión que reconstruye y reorganiza, ampliándolo, lo que fue transferido por reflejamiento. En primer lugar el reflejamiento constituye una puesta en correspondencia, y el mecanismo así puesto en marcha conduce, en el nivel superior, a nuevas correspondencias” (Piaget y García, 1989).

El saber que nos asegura la experiencia está conformado por dos fases, en la primera recibimos

noticias del mundo sensible, por ejemplo realizando mediciones, en la segunda despojamos a la observación de sus circunstancias de tiempo, lugar y otras que intuitivamente consideramos particularidades de los casos observados extendiendo las relaciones observadas a otras situaciones por analogía. Pero el conocimiento es más que eso, este es entendimiento, inteligencia, razón natural. Definición que está en un todo de acuerdo con la exposición de Kant dada en el siglo XVIII (Kant, 2003). Es esta interacción de la razón del sujeto con lo sensible proveniente de la naturaleza lo que crea el conocimiento. Piaget y García (1989) nos enseñan que este proceso se realiza en sucesivas reestructuraciones, cada una de las cuales eleva el nivel de abstracción subsumiendo la comprensión previa como un caso particular del nuevo nivel de comprensión. Cada nivel de conocimiento (Fig. 2) implica una traducción de lo observable en un lenguaje que puede ser el común, el simbólico de la matemática o algún otro. Lo observado es entonces representado por símbolos, “mosquito” es la representación en el lenguaje común del organismo observado. Pero a los fines de operar y razonar con esta representación atribuimos a “mos-

quito” solo algunos de sus caracteres elegidos según la relevancia que creemos que tienen para respondernos la pregunta que nos formulamos. Este es uno de los fundamentos de la doble dependencia del modelo con el sujeto y el objeto.

Pero las preguntas a su vez implican una conceptualización y/o modelización previa. ¿Cuánto tarda un mosquito de la especie *Aedes aegypti* en desarrollarse desde el huevo hasta ser adulto? es una pregunta que se suele escuchar. La pregunta presupone que este tiempo es un atributo de la especie, en este caso sabemos que el modelo subyacente es incorrecto, el tiempo de desarrollo depende al menos de la temperatura y la abundancia de alimento (Rueda *et al.*, 1990; Romeo Aznar *et al.*, 2015). La pregunta: ¿a partir de qué temperatura se puede desarrollar *Ae. aegypti*? también presupone un modelo en el cual hay un umbral de temperatura para el desarrollo y que éste depende de la especie. Desde esta perspectiva, la variedad de temperaturas (8,3 °C a 13,3 °C) que se han atribuido a ese umbral (Bar-Zeev, 1958; Ofuji *et al.*, 1963; Tun-Lin *et al.*, 2000; Carrington *et al.*, 2013) nos hablan nuevamente de experimentos planteados a partir de premisas y/o conceptualizaciones falsas. Las preguntas que nos planteamos y los experimentos que diseñamos dependen de nuestras conceptualizaciones previas, de nuestros juicios previos debidamente fundados, y de infundados prejuicios que, al demostrarse equivocados, producen un flujo de la falsedad que lleva la negación hasta la fuente de esos prejuicios a condición de que el modelo sea rígido en términos lógicos, tal como lo es la matemática. Esta estructura de conceptualización, presente ya en Newton, está ilustrada en la Fig. 3. Cada unidad de entendimiento como la ilustrada en la Fig. 2 se convierte a su vez en un objeto del siguiente nivel de organización.

El lenguaje común no es enteramente apto para la ciencia. El razonamiento con palabras nos lleva de inmediato a las cadenas causales y no puede dar cuenta del balance entre causas opuestas más que recurriendo a situaciones extremas y cayendo así en dicotomías. Si nos preguntamos ¿qué es lo que limita la abundancia de mosquitos de una determinada especie? es posible que escuchemos la sugerencia de que el factor limitante es la temperatura. Pero si bien es cierto que una temperatura desfavorable puede impedir el establecimiento de una especie de mosquitos determinada, también es cierto que la temperatura actúa por igual sobre cada individuo. Traduzcamos esto al lenguaje matemático: Sea i el

número de descendientes de un individuo dado existentes precisamente un año más tarde del nacimiento del primer individuo, denominamos p_i a la probabilidad de tener i descendientes presentes al año (para evitar contar más de una vez a un individuo podemos seguir solamente la línea materna o paterna en individuos de reproducción sexual). El valor medio de descendientes al año es $\sum_{i=0}^{\infty} (ip_i) = \mu$, no es difícil de demostrar que siendo todos los individuos equivalentes, la población se extingue si cada individuo tiene en promedio menos de un descendiente, y crece (en promedio) indefinidamente en el caso contrario. A esto se lo denomina modelo de *Reed-Frost* (Andersson y Britton, 2000) y también es conocido como modelo de crecimiento poblacional sin densodependencia. La temperatura actúa sobre cada individuo de igual forma, de tal manera que puede lograr que $\mu < 1$ y por tanto la extinción. Pero si $\mu > 1$ el modelo lineal no puede poner límite a la población. Si preguntamos a nuestro supuesto interlocutor ¿cómo controlar una enfermedad transmitida por mosquitos, tal como el dengue? Es posible que nos conteste que debemos eliminar cuanto sitio de cría nos resultare posible. Hay en esto algo así como una contradicción como consecuencia del pensamiento dicotómico y la invocación de unas causas con olvido de otras según fuere la pregunta. Los modelos matemáticos no eligen una causa sino que permiten a todas ellas actuar al mismo tiempo, siendo el resultado el balance de las mismas. Así, los modelos matemáticos nos llevarán inmediatamente a pensar que la disponibilidad de sitios de cría es el factor limitante de las poblaciones y probablemente nos lleven a indagar si el límite real no es más que la disponibilidad de alimentos en el ambiente al que puede acceder el mosquito para su desarrollo, estos alimentos pueden ser muy abundantes pero siempre son finitos mientras en el modelo lineal la población crece sin límites hacia infinito, es decir, con solo esperar toma valores mayores que cualquier número preestablecido. En conclusión: la temperatura no puede limitar las poblaciones excepto cuando determina su extinción.

El ejemplo dado ilustra cómo, ya desde su formulación, los modelos matemáticos nos llevan a pensar y articular las cuestiones biológicas de las que tenemos información de manera diferente a lo que lo haríamos sin ellos. Esto devela el misterio: **los modelos matemáticos sirven para articular y construir el conocimiento a partir de aquella información recabada en las observaciones de campo y de laboratorio (experimentos). Los modelos matemáticos sirven para pensar.**

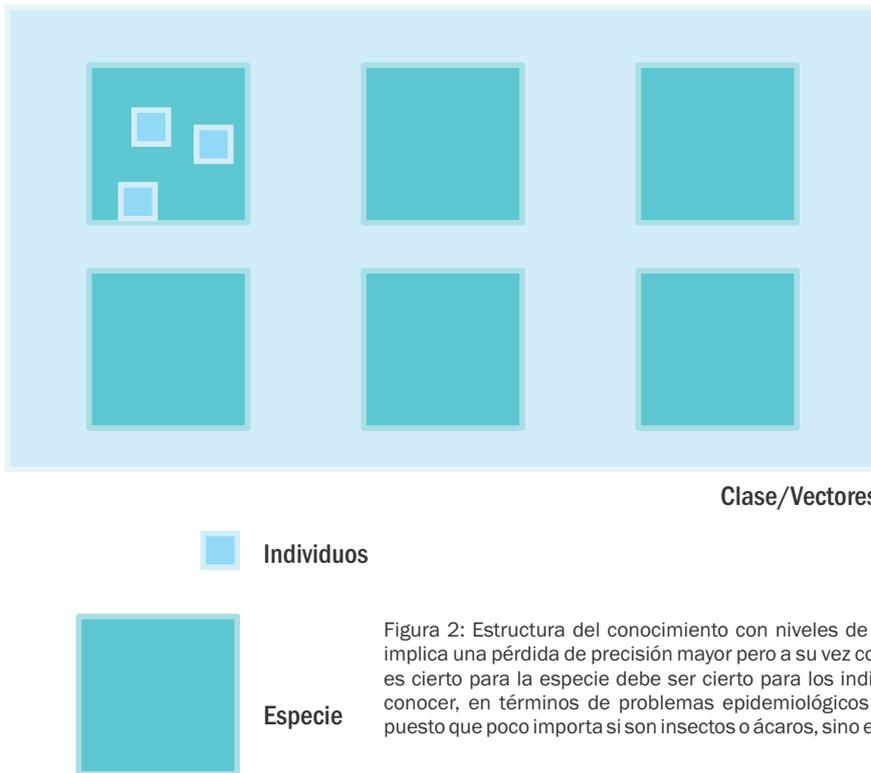


Figura 2: Estructura del conocimiento con niveles de integración/universalización sucesivos. Cada nivel implica una pérdida de precisión mayor pero a su vez condiciona a los niveles inferiores. Por ejemplo, lo que es cierto para la especie debe ser cierto para los individuos. La estructura depende de lo que se desea conocer, en términos de problemas epidemiológicos la estructura sería (individuos, especie, vectores) puesto que poco importa si son insectos o ácaros, sino el rol que juegan en la transmisión de enfermedades.

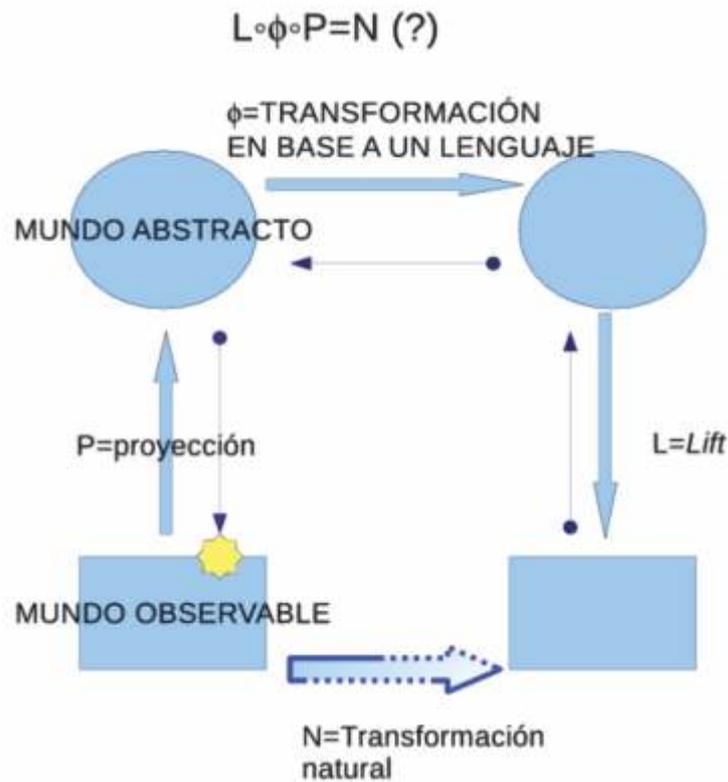


Figura 3: Esquema de la construcción del conocimiento a partir de la conceptualización previa. Llamamos P a la proyección o recorte de lo observado que lo lleva a su forma abstracta y L a su inversa que interpreta lo abstracto restituyendo los atributos eliminados por P . La elaboración abstracta la denominamos ϕ y en términos de un modelo matemático representa la producción de conclusiones a partir del modelo. La transformación N es una conjetura, no es accesible por método alguno y es lo que llamamos "ley de la naturaleza" (idea introducida por René Descartes). En el esquema se observa el flujo del pensamiento deductivo (líneas sólidas azules) que sugiere (predice) resultados de nuevas observaciones, como también el flujo de la falsedad (líneas finas en azul) que llevan la comprobación de lo falso hasta las observaciones que le dieron origen, objetando en éstas los preconceptos con las que se formularon (la crítica). Este último movimiento produce las re-estructuraciones más importantes del conocimiento (revoluciones). (\circ indica composición o aplicación sucesiva).

Clases de modelos y avances en Argentina

Si los modelos y teorías de la física clásica encuentran su mejor expresión en las ecuaciones diferenciales es porque las magnitudes a describir se pueden pensar como continuas, es decir, una longitud o un intervalo de tiempo se pueden subdividir a voluntad en intervalos menores de la misma “especie” (longitud o tiempo). Pero los elementos de los sistemas biológicos rara vez son subdivisibles *ad libitum*. Un organismo no puede ser subdividido manteniendo sus propiedades. Los seres vivos están constituidos por partes interrelacionadas e interdependientes. La vida es el emergente de estos componentes y sus relaciones y en general no pueden desgregarse sin destruir la vida (Thienemann, 1965). Debemos señalar que a este pensamiento tradicional en ecología se le oponen hoy día los llamados “modelos de agentes interactuantes” que buscan ilustrar como un conjunto de reglas simples dan como resultado “estructuras emergentes” al analizarlos al nivel de comunidades. Señalamos que se trata de una visión individualista, construida a imagen y semejanza de la cultura dominante hoy día. Desde esta perspectiva la organización debe ser el resultado de la búsqueda individual del éxito (reproductivo, económico-social, etc.) (Holland, 1995). Esta visión está en directa oposición a la ecológica postulada por von Harnack en 1930, quien dice sobre la unidad biológica “se manifiesta en formas, está compuesta de partes armónicas; pone siempre el todo antes que las partes; cada uno constituye un mundo por sí mismo y todo; sin embargo, actúa armónicamente...” (Thienemann, 1965). Por el momento la visión individualista no ha trascendido el propio paradigma y por tanto no nos ocuparemos de ella.

Cuando consideramos el tamaño de una población hacemos referencia habitualmente al número de individuos que la conforman, es decir, la contamos usando números naturales. Decimos que las poblaciones son discretas y al mismo tiempo sostenemos que el tiempo es continuo. Para compatibilizar el cambio continuo con el tiempo de un sistema discreto debemos recurrir a los procesos estocásticos donde la continuidad se expresa en las probabilidades pero no en las realizaciones individuales del proceso que se desarrolla con discontinuidades tales como: eclosión, pupación, emergencia, muerte, en general llamados proceso de nacimiento y muerte. A diferencia de los procesos estocásticos más frecuentes en los libros de texto, los procesos biológicos tienen sesgo o tendencias y estas tendencias representan cierto grado de predeterminación. Así, si las condiciones son favorables para el desarrollo de las larvas será más probable el evento pupación que el

evento muerte y la relación se invertirá en condiciones muy desfavorables. El resultado para una larva será el resultado de su suerte, pero ésta es echada con dados cargados. Vale decir por lo tanto, que los procesos biológicos comparten elementos del azar puro y del determinismo. A este tipo de estocasticidad se la denomina intrínseca para distinguirla de aquella que proviene de las circunstancias externas azarosas como podrían ser los factores climáticos. Los factores externos constituyen la estocasticidad extrínseca.

Aun así, existen tanto modelos continuos como discretos-estocásticos para describir las poblaciones de mosquitos. La racionalidad del uso de unos y otros está ligada a las preguntas que se quieren contestar y al problema en sí mismo. Por ejemplo, los modelos continuos no pueden dar cuenta de procesos de extinción de manera natural. La suerte juega un rol importante para las pequeñas poblaciones. Pero ¿qué quiere decir pequeña? Dejamos esta pregunta pendiente para contestarla luego en un caso particular. La relación entre modelos deterministas planteados en términos de ecuaciones diferenciales y modelos estocásticos planteados en términos de procesos de vida y muerte está dada por ser los primeros el límite para poblaciones que tienden a infinito de los segundos (Ethier y Kurtz, 1986; Kurtz, 1970; 1971; 1976). Vale decir que si X es la cantidad de individuos en el ambiente A , las ecuaciones diferenciales reflejan la dinámica de la densidad de población $x=X/A$ tomada en el límite de un ambiente infinito. Los modelos en ecuaciones diferenciales ordinarias, describen densidades de poblaciones. Estos permiten explorar con eficacia los elementos cualitativamente más importantes. A esto último y a la facilidad con que es posible analizarlos en términos de dinámica no-lineal (Solari *et al.*, 1996) se debe su prevalencia en el campo de la biomatemática. Los modelos estocásticos basados en procesos de saltos o procesos de vida y muerte (Kolmogoroff, 1931; Feller, 1940; Kendall, 1949; 1950) son más apropiados y naturales para la descripción de procesos poblacionales, pero mucho menos para avanzar en el análisis matemático de los mismos con los conocimientos matemáticos del presente.

Otra división importante en términos de modelos que nos ocupan se da entre los epidemiológicos, ecológicos y eco-epidemiológicos. Los modelos epidemiológicos para enfermedades transmitidas por mosquitos tienen una larga historia principalmente asociada a la malaria y solo en tiempos recientes al dengue (Reiner *et al.*, 2013). Los modelos propuestos a principios del siglo XX por Ross y luego perfeccionados por MacDonald (MacDonald, 1956;

MacDonald *et al.*, 1968) describen la evolución en términos de ecuaciones diferenciales. En el tiempo transcurrido entre unos y otros se comenzó a entender el papel fundamental de la estocasticidad en los procesos epidémicos (Bartlett, 1953; 1956; 1957). En los modelos mencionados de malaria, que dieran

un fuerte impulso a la epidemiología matemática (Anderson y May, 1979; Brauer y Castillo-Chavez, 2001; Brauer *et al.*, 2008), los mosquitos están representados solo como un vector (abstracto) de la enfermedad.

Modelos epidemiológicos desarrollados en Argentina

El desarrollo de modelos epidemiológicos en Argentina está representado por las investigaciones de Laneri (Centro Atómico Bariloche) y colaboradores. Estos trabajos están orientados al estudio de la malaria y utilizan datos de la situación en la India (escenario habitual de estos estudios desde los trabajos de Ross). En particular se estudian las series temporales de casos de malaria y su relación con el régimen de lluvias y otros factores.

En el artículo de Laneri *et al.* (2010) se menciona el estudio de un modelo determinista que describe a los seres humanos en cuatro clases: susceptibles, infectados (expuestos), infecciosos y temporalmente recuperados (pueden volverse susceptibles con el tiempo), mientras que los mosquitos se describen en dos clases: infectados e infecciosos. La fuerza de la infección (número de nuevos casos en relación al número de personas susceptibles por unidad de tiempo) depende de las lluvias. El modelo no fue expresado en fórmulas por lo que el trabajo no permite el análisis crítico. Como resultado del mismo, los autores concluyen que la precipitación acumulada en los últimos seis meses es la variable que permite el mejor ajuste del modelo a los datos epidémicos en regiones donde la malaria no es endémica, donde está asociada a los vientos monzones. Todo esto siempre bajo la restricción del tipo de modelos utilizados.

En Bhadra *et al.* (2011) se estudia un modelo de malaria donde los humanos susceptibles pueden ser de dos tipos distinguiéndose a aquellos que resultan en casos leves y severos, e igual distinción cabe para los humanos infecciosos. Las poblaciones de mosquitos no son representadas más que de manera muy indirecta por la fuerza de infección que

es simulada por un proceso de Poisson (Durrett, 2001), una forma particular de los procesos de Levy (el nombre usado en la publicación). Este supuesto tiene su origen en que los procesos de Poisson son el corazón de los procesos estocásticos por saltos característicos de la dinámica poblacional (Feller, 1940). En estos estudios los modelos contienen parámetros libres cuyo valor se ajusta utilizando datos epidémicos existentes y técnicas estadísticas modernas. De ésta manera, la pregunta que responden es: ¿qué combinación de parámetros produce la máxima verosimilitud para la afirmación: los datos empíricos pudieron haber sido producidos por la familia paramétrica de procesos modelados? Un mal ajuste permitiría rechazar la tesis, un buen ajuste por el contrario no permite conclusión ya que el procedimiento permite obtener buenos ajustes por las razones equivocadas. En definitiva, el modelo, que no está exento de cierta racionalidad, se inscribe en los términos del empirismo descrito al final de la subsección "Crítica del empirismo extremo". El estudio de Bhadra *et al.* (2011) se inserta en el debate sobre la influencia del régimen de lluvia en la epidemiología de la malaria. Estos estudios han tenido una continuación a lo largo de la misma línea en Laneri *et al.* (2015). Este tipo de enfoque estima siempre que donde una enfermedad (por ejemplo, Zika) no se ha dado previamente, no ha de darse en el futuro, ésta es la forma extrema de la experiencia como saber, aquello de lo que no hay antecedentes no puede suceder. Los aportes de estos estudios (por ejemplo Bhadra *et al.*, 2011 y Laneri *et al.*, 2015) deben entenderse entonces como herramientas que perfeccionan el aprender de la experiencia sin producir un rebasamiento de las mismas.

Modelos ecológicos y eco-epidemiológicos en Argentina

Como resultado de una colaboración entre el Grupo de Estudio de Mosquitos y el grupo que estudia la Dinámica de los Sistemas Complejos, ambos de la FCEyN-UBA, se desarrolla desde el año 2004, un modelo ecológico para el mosquito *Ae. aegypti* y

se utiliza a éste como soporte para investigaciones epidemiológicas. Daremos una reseña de las principales contribuciones en términos de comprensión aportada por este programa de investigación.

Modelos ecológicos

El modelo, que lleva por nombre “aedesBA”, describe el ciclo de vida del mosquito *Ae. aegypti* en términos de procesos estocásticos (Otero *et al.*, 2006) y está orientado a describir el desarrollo del mosquito en climas templados, es decir que presta especial atención a la biología del mosquito en función de la temperatura. A diferencia de modelos precedentes como el modelo de Focks *et al.* (1993) no incluye umbrales de temperatura para el desarrollo sino que deja que los mismos surjan del propio modelo. En su primera etapa incluyó un término de mortalidad dependiente de la densidad en el estadio de larva que regula la población según la disponibilidad de sitios de cría. A los fines del modelado, en un sitio de cría se desarrollan en promedio, en el momento más productivo de la temporada, unas siete larvas tal como resulta de los estudios de los criaderos en los cementerios de la ciudad de Buenos Aires (Vezzani *et al.*, 2004). Cada manzana (unidad geográfica de descripción del modelo) está considerada como un espacio homogéneo a la que se le asigna una capacidad de carga máxima equivalente un

número de criaderos (*Breeding sites* = BS), es decir la capacidad de producir en conjunto ($7 \cdot BS$) larvas en plena estación. El primer modelo no incluyó el vuelo del mosquito y planteó el debate sobre la regulación de las poblaciones de mosquitos. En el límite de infinitos sitios de cría, la densidad poblacional sigue una ecuación diferencial. ¿Cuán realista sería dejar de lado la casualidad y limitarnos al límite determinista? La respuesta es sencilla, en el límite determinista se pierde la correspondencia de la población con la abundancia de criaderos, los comportamientos cualitativos que se obtienen en función de la amplitud anual de la oscilación de la temperatura son distintos para valores razonables de sitios de cría por manzana. Recién cuando se llega a un millón de sitios de cría (pensemos en siete millones de larvas por manzana a principios de febrero) el comportamiento del modelo determinista se asemeja al del modelo estocástico. Concluimos que para que se pueda aplicar el modelo en el caso límite es necesario un número tan grande de sitios de cría que deja de tener significado biológico (Fig. 4).

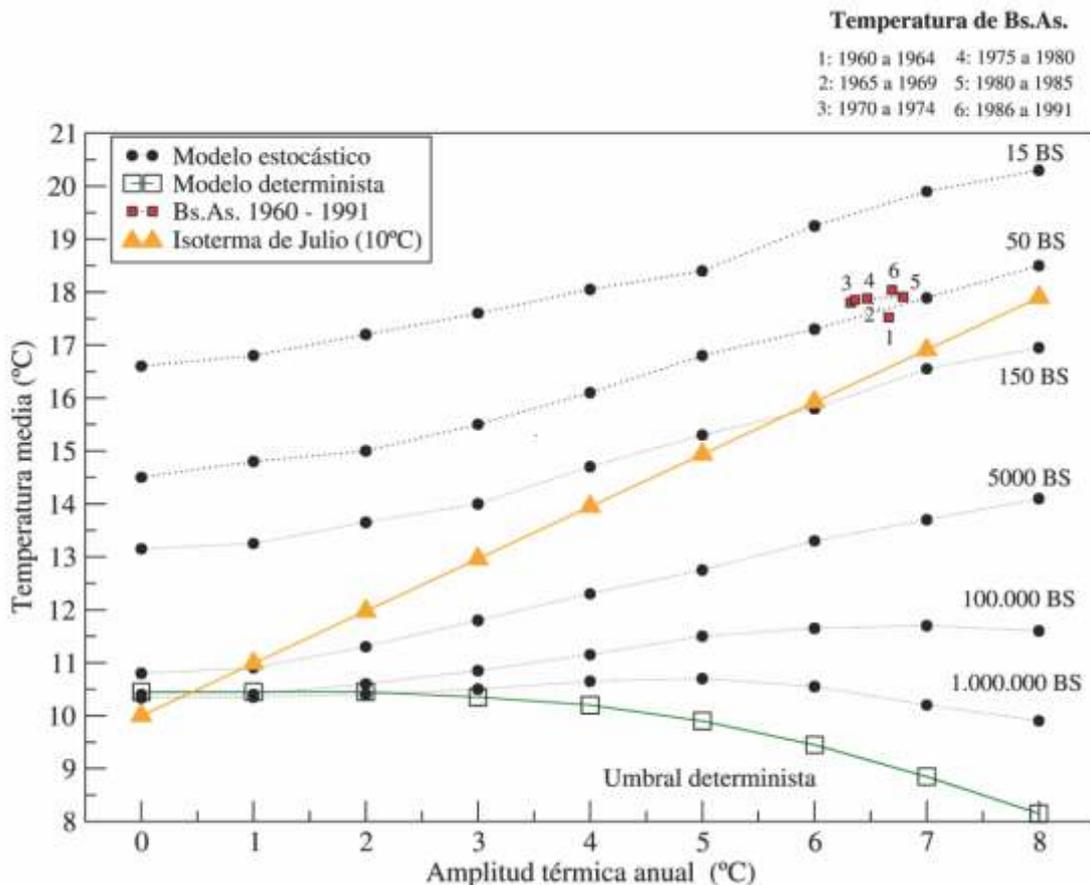


Figura 4: Umbrales. Para el modelo estocástico sin vuelo se calcula las curvas en función de la temperatura media anual y de la amplitud térmica anual para la cual se tiene probabilidad de extinción 0.5 de un año a otro. Incrementando la capacidad del ambiente (BS) se logra supervivencia en condiciones más adversas. Aún así, esta sucesión tiene un límite que es el resultado de no tener límites en la capacidad de cría (BS tiende a infinito). La figura ilustra como la elección de modelo puede llevarnos a cambiar las conclusiones. El modelo determinista (cuadrados) tiene un comportamiento cuantitativo y cualitativamente distinto con la amplitud térmica anual que el modelo estocástico. El criterio de la isoterma de 10 °C en invierno (triángulos) muestra un criterio que no depende de la disponibilidad de sitios de cría. Este criterio no resulta malo para Buenos Aires pero funcionaría mal para otros sitios.

La estructura matemática en la que se transcriben los elementos biológicos no es neutra, ¿cómo implemento el modelo?, no es una simple cuestión de elección (Fig. 4). El modelo es capaz de reproducir el criterio de Christophers (1960) sobre los límites de distribución de *Ae. aegypti* pero al hacerlo nos advierte que el criterio está basado en una cancelación de errores. A temperatura constante y sin otras limitaciones en el desarrollo (por ejemplo en el laboratorio) una población suficientemente grande de mosquitos podría prosperar a esa temperatura, pero *Ae. aegypti* no se reproduce activamente en el invierno sino que mayormente lo pasa en el estado de huevo en las regiones templadas, el hábitat disponible tampoco es infinito. El criterio que fija como área posible de distribución de este mosquito, la franja entre la dos isotermas de 10 °C en invierno, es el resultado de dos equívocos cuya influencia mayormente se cancela. Otero *et al.* (2008) estudiaron la influencia del vuelo en la dinámica poblacional de *Ae. aegypti*. Frente a la pregunta ¿cuánto vuela *Ae. aegypti*?, los datos en la literatura muestran una gran variedad de respuestas dependiendo del método utilizado para estudiarla. En muchos casos se reportan distancias máximas observadas, una cantidad sin mayor valor estadístico, en otros el resultado de liberaciones seguidas de escasísimas recapturas sin valor estadístico, en otro la distancia que podría volar en línea recta hasta caer exhausto. En el largo plazo hubo que realizar experimentos en circunstancias naturales (Bergero *et al.*, 2013) para llegar a una respuesta sólida: en la región templada de Argentina, las poblaciones silvestres de *Ae. aegypti* no suelen alejarse más allá de una distancia del orden de los 40 m de sus sitios de cría, aunque pueden alejarse algo más ayudados por la actividad humana, digamos 65 m.

Los modelos de Otero *et al.* (2008) muestran un ciclo de extinción-repoblación del territorio en regiones templadas. Durante el invierno, al permanecer *Ae. aegypti* mayormente en estado de huevo pueden llegar a extinguirse en algunos sitios o manzanas, mientras que durante el verano la dispersión por el vuelo hará que recolonicen esos sitios. Este proceso solo es posible por el azar. Digamos que al fin del otoño cada sitio de cría colonizado es un billete de lotería que podría recibir un premio en la primavera siguiente, y que los billetes de lotería los consiguen prácticamente gratis durante el verano. La población sobrevive porque a pesar de que muchos serán billetes perdedores, los ganadores que hubiere serán suficientes como para que la población vuelva a expandirse y conseguir “igual” cantidad de billetes para el siguiente juego. Este tipo de dinámica es posible debido a que se consideran muchas manzanas; sin embargo, la persistencia en una manzana

aislada requiere de una densidad de sitios de cría unas cuantas veces mayor. Estos primeros modelos producen simulaciones de la actividad de oviposición del mosquito que tienen una buena correspondencia con la actividad medida por ovitrampas y por tanto parecen servir como base para estudios epidemiológicos de enfermedades transmitidas por este mosquito.

Las primeras dos versiones del modelo no incluían el régimen de lluvias pues se pensaba a este como regular, es decir que la probabilidad de precipitaciones dependía solamente del intervalo de tiempo considerado y esta precipitación no constituía un factor determinante de la dinámica. Pero durante el verano de 2009 ocurrió en la región una sequía de importancia histórica. En principio esta sequía tenía la capacidad de imposibilitar la reproducción del mosquito al no darse las condiciones de inundación de los sitios de cría que determinan la eclosión de los huevos. Sin embargo, esa temporada fue la primera en la que circuló el virus dengue en forma local y persistente tal cual lo predecían los modelos epidemiológicos desarrollados por el grupo (ver subsección *Modelos eco-epidemiológicos*). ¿Predecían los modelos por las razones equivocadas? Pronto se demostró que la incorporación de las lluvias en el modelo era incompatible con la forma fenomenológica de la mortalidad encontrada para las larvas. Por un lado la relación entre el número de larvas y el número de pupas por criadero del modelo no reproducía los valores encontrados en el campo, por otro, en el modelo cuando las lluvias eran aisladas, a cada lluvia le seguía una gran mortandad de larvas por el aumento súbito de su densidad. Este mecanismo de regulación tampoco parecía reflejar la realidad. El mecanismo de eclosión debía representarse de manera mucho más realista si se deseaba estudiar este problema y no solo eso, debía incorporarse la dinámica del alimento de las larvas. El modelo se tornaba por primera vez ecológico, abarcando la dependencia de una población (la del mosquito) con otra (la de los microorganismos) que conformaba su hábitat (Romeo Aznar *et al.*, 2013). No solo esto, el modelo resultaba sensible a las diferencias en el ciclo de vida reportadas por Grech *et al.* (2010), para mosquitos provenientes de distintas regiones, y a la vez mostraba insensibilidad a ciertas combinaciones de parámetros. En concreto, las poblaciones de mosquitos eran sensibles a la fecundidad diaria que es una combinación de dos parámetros del modelo, duración del ciclo gonadotrófico y fertilidad. Pareciera entonces que la fecundidad diaria es una característica sujeta a selección natural pero no así la duración del ciclo y la fertilidad por separado. En tal caso, debería encontrarse dispersión de estos últimos

números mientras se mantiene fijo el número de huevos por día. Esta característica se pudo identificar en datos provenientes de Misiones publicados por Tejerina *et al.* (2009), concluimos que los modelos nos llevan a formas distintas de mirar el proceso biológico.

El misterio de la circulación del virus dengue en la región de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) luego de la sequía se resolvió con facilidad: el efecto de la sequía no fue duradero. Las poblaciones se recuperaron muy rápidamente después de las primeras lluvias y no mostraron diferencias, ni en el modelo ni en mediciones de campo, con otras temporadas.

Pero este éxito también descorrió el velo de otro fracaso: los modelos no podían seguir correctamente las poblaciones luego de las lluvias, producían picos de actividad de oviposición mucho más romos (bajos y anchos) que los que se observan en el campo. La razón detrás de este problema resulta ser una mala descripción de la estadística de los tiempos de desarrollo y su dependencia con la abundancia de alimento. Un tema en el que no se contaba con información experimental más que en dos casos muy disímiles. Hubo de planearse y realizarse entonces una serie de experimentos para determinar las estadísticas de tiempos de desarrollo de *Ae. aegypti* en función de la abundancia de alimento y con esta información construir una nueva representación o conocimiento de este ciclo, cuya formalización fue comunicada por Romeo Aznar *et al.* (2015). Representación que reemplaza con ventajas al imaginario que se usaba hasta ese momento y contaba con 40 años de establecido, el modelo de Gilpin y McClelland (1979).

Un desarrollo independiente sobre el mismo mosquito se ha iniciado en el Instituto Multidisciplinario sobre Ecosistemas y Desarrollo Sustentable de la Universidad del Centro de la Provincia de Buenos Aires (sede Tandil) (Simoy *et al.*, 2015). Ese estudio se ha orientado en primer lugar al análisis de la temperatura en relación con la posibilidad de que este mosquito pueda establecerse en una región. El modelo desarrollado es lineal y por tanto, sirve principalmente para determinar temperaturas (sin considerar variaciones estacionales) por debajo de las cuales no es posible que las poblaciones se sustenten. Utilizando los mismos datos provenientes de la literatura de modelos previos (Focks *et al.*, 1993; Otero *et al.*, 2006), el análisis llega a determinar una temperatura cercana a los 12 °C, para que *Ae. aegypti* se instale en una nueva región, la cual coincide razonablemente con la discutida en Christophers (1960) y con el resultado obtenido por Otero *et al.* (2006). En ninguno de estos casos los números

representan un límite para la adaptación del mosquito, sino solamente el límite teórico del mosquito “quimera” que surge de la recolección de datos diversos en distintas locaciones y circunstancias.

Modelos eco-epidemiológicos

Utilizando como descripción de las poblaciones de mosquitos las producidas por los modelos ecológicos, se desarrollaron modelos epidemiológicos considerando la posibilidad de la circulación de dengue en la región metropolitana de Buenos Aires (Otero y Solari, 2010). Estos modelos indican que esta enfermedad puede circular y ser epidémica en la CABA y el gran Buenos Aires, solo si la circulación se inicia entre noviembre y febrero. Es siempre improbable que un caso importado produzca una epidemia, sin importar el momento del año, aunque naturalmente la probabilidad cambia, y es en enero cuando se produce la máxima probabilidad de que se desarrolle una epidemia. Sin embargo, el virus puede circular de manera no autosostenida durante una ventana temporal mucho más amplia. Es decir, que se producen unos pocos casos secundarios como consecuencia del constante arribo de personas infectadas, pero la transmisión no es capaz de sostenerse autónomamente en el tiempo. El trabajo fue enviado para su publicación en enero de 2009, antes de que se produjera la circulación del virus dengue en la región. El virus circuló de la manera predicha por el modelo tanto en las epidemias de 2009 como en la de 2016.

Una forma modificada del modelo de dengue fue utilizada para estudiar la mortalidad humana durante la epidemia de fiebre amarilla ocurrida en Buenos Aires en 1871 (Fernández *et al.*, 2013), para la cual existe un registro completo de los casos fatales (Acevedo, 1873). Con respecto a la fecha de inicio de la epidemia (llegada del ser humano portador del virus a consecuencia del cual se desató la epidemia), existen dos teorías: la primera sostiene que arribó por barco desde Brasil y que el virus circulaba desde mediados de diciembre (Penna, 1895), mientras la segunda sostiene que fue consecuencia de las epidemias ocurridas en Corrientes y Asunción del Paraguay, lo que sugiere que el inicio fue durante los primeros días de enero (Ruiz Moreno, 1949). Las epidemias simuladas por el modelo no dejan duda: la evolución de la mortalidad es perfectamente compatible con la segunda opción e incompatible con la primera. Para entender la epidemia de 1871 hay que agregar entonces un factor histórico (guerra de la triple alianza) y factores ambientales como el rápido crecimiento de la ciudad por la fuerte inmigración y falta de acceso al agua que daba como resultado su acumulación en los domicilios. Pero el modelo no

explica todo bien, justifica el desarrollo en el foco inicial que ocurrió en el barrio de San Telmo, pero no logra expandir la epidemia al resto de la ciudad utilizando valores realistas de la capacidad de vuelo del mosquito. Al modelo le falta la contribución de la movilidad de los seres humanos para la propagación de la epidemia.

Las contribuciones de los desplazamientos de los seres humanos al desarrollo local (dentro de una misma urbe) de una epidemia fueron exploradas en los estudios de Otero *et al.* (2011) y Barmak *et al.*

(2011). Recientemente Barmak *et al.* (2016) especulan sobre distintos escenarios posibles debidos a los desplazamientos de las personas; sin embargo, las predicciones de este autor no coinciden con las observaciones realizadas en la CABA, probablemente por el número exagerado de sitios de cría utilizado en el estudio. También se han utilizado estos modelos para estimar los efectos de diversas intervenciones de control de mosquitos del tipo de las que se realizan durante las epidemias (Barmak *et al.*, 2014).

Utilitarismo y modelos

Debemos volver al discurso epistemológico para abordar la cuestión de la utilidad de los modelos, y en particular los matemáticos, más allá de su aporte al conocimiento. Desde la caída del dogma académico (Nisbet, 1971): “**el conocimiento es bueno en sí mismo**”, la ciencia debe justificarse ante la sociedad que la financia de manera de explicitar beneficios de otro tipo (económicos, en salud, etc.) que producen las investigaciones. Este es el sentido utilitario de la pregunta ¿para qué sirven los modelos? La respuesta que se busca debe ser directa y no mediada, como sería: “los modelos sirven para entender mejor y a partir de ese entendimiento se espera derivar beneficios sociales”. Más descaradamente podríamos preguntar ¿cuál es el discurso para obtener financiamiento de quienes trabajan en modelos? y ¿finalmente se cumple lo que promete este discurso?

Los modelos, cualquiera fuere su tipo, pueden utilizarse para interpolar y extrapolar el conocimiento. Si el desarrollo de los mosquitos depende de la temperatura y ese dato se incorpora en el análisis podemos preguntarnos ¿cómo cambiarían las poblaciones de mosquitos si la temperatura media anual aumentara en 1 °C? o, ¿cómo afectaría el aumento de la temperatura media en 1 °C a la transmisión de enfermedades en la cual el mosquito es vector?

Sobre estas preguntas tenemos expectativas de las respuestas previas al modelado. Si solo cambia la temperatura media y todos los demás factores se mantienen iguales, y se considera una región templada donde las poblaciones de mosquitos adultos declinan en el invierno, **y todo lo que ignoro se puede ignorar sin mengua en el entendimiento**, entonces esperamos una temporada más larga de presencia de mosquitos y por lo tanto un periodo favorable a la propagación de epidemias. Predicción para la cual se asume sin decirlo, por ejemplo, que el aumento de temperatura no irá en desmedro de las poblaciones en los meses de más calor. Más difícil, pero aún

posible de realizar sin modelos, es predecir si la población de mosquitos aumentará o no, ya que esta depende de la capacidad de carga del ambiente y en particular de la producción de alimentos para el mosquito. Cuando tomamos en consideración que los alimentos de las larvas están conformados por una microbiota cuya tasa de reproducción depende fuertemente de la temperatura y por lo tanto es afectada, no siempre favorablemente, por el incremento de la misma, el resultado del cambio climático ya no se puede pensar sin el auxilio de modelos que permitan realizar el balance entre lo que se gana y lo que se pierde en el cambio. Pudiera ocurrir que el aumento de temperatura llevara a la misma por sobre los valores óptimos para la reproducción de la microbiota relevante para la alimentación de las larvas, y por lo tanto a un empobrecimiento del ambiente reflejado en una menor capacidad de carga del mismo y finalmente en una menor población de mosquitos, pero al mismo tiempo habría una temporada de reproducción de los mosquitos más larga. En consecuencia surge la pregunta: ¿cuál es el efecto de un menor número de mosquitos durante un período más prolongado sobre la propagación de las epidemias?

Los modelos sufren limitaciones similares, en particular, la condición expresada anteriormente en negritas toma formas concretas, uno puede haber incorporado al modelo la dependencia del hábitat con la temperatura o puede haber decidido *a priori* que, para las preguntas que se considerarían, este elemento no era importante por lo que fue excluido para simplificar el modelo. El modelo podrá contestar la pregunta sobre la modificación de la abundancia de vectores por el aumento de la temperatura en ambos casos, pero en uno lo hará habiendo optado por una ignorancia parcial como consecuencia de la cual la pregunta no se puede legítimamente formular al modelo. En el otro caso, podrá contestarse: “a nuestro leal saber y entender el resultado esperable sería...”.

Concluimos que los modelos, al igual que los científicos, contestan las preguntas siempre desde saberes parciales y puesto que no es posible salir de la ignorancia de lo que ignoramos, debemos tener clara consciencia de lo que sabemos y desde qué saberes estamos produciendo las respuestas y/o predicciones [reconocemos la inspiración de este párrafo en Morin (2005) y su prédica de una ciencia con consciencia de sí misma (Morin, 1984)].

Ilustraremos esta situación con algunos fracasos de los modelos matemáticos en la subsección “Predicción con modelos matemáticos” pero antes debemos señalar que todas las predicciones están sujetas a esta regla. En particular, los modelos con escaso entendimiento que nos ofrece la tecnología (el saber hacer) por medio de sofisticadas mediciones y regresiones estadísticas (sofisticada es usado aquí en su doble sentido de “técnicamente avanzado” como por su raíz en sofisma: falsedad con apariencia de verdad). ¿Qué entender extrapolan esos modelos? ¿No es acaso meramente la experiencia sin más elaboración? El enunciado completo de este empirismo sería:

Asumiendo:

- las variables elegidas por su accesibilidad y/o disponibilidad son todas las relevantes al fenómeno (estén disponibles o no),
- las relaciones entre las variables elegidas es fija y constituyen una ley natural,
- esa ley se expresa en relaciones como las preestablecidas por la familia de modelos ajustados (elegidos según el hábito y la conveniencia de quien produce el modelo),
- el futuro no es más que una muestra de la misma estadística que se recopiló en el pasado.

Se predice ...

Si el enunciado se realizara en forma completa, pocos escucharían a estas promesas tecnológicas.

Una segunda conclusión debe sacarse: **no es recomendable que los modelos sean usados como “cajas negras”,** o mejor dicho oráculos, por personas que desconocen la estructura de los mismos, sus fortalezas y debilidades, es decir, personas que son incapaces de distinguir lo que “predicen desde el entendimiento” de lo que “predicen desde la ignorancia”. Anticipamos que los “fracasos” de los modelos matemáticos se deben a haber infligido ésta regla.

Predicción con modelos matemáticos

Es importante señalar que el uso de modelos matemáticos no garantiza la calidad de las predicciones ya que estas dependen de la calidad del modelo, lo apropiado que fuere para responder las preguntas que se desea responder y la capacidad crítica y conocimiento del mismo de quien lo utiliza. Es interesante notar que uno de los modelos epidemiológicos tradicionales, como es el modelo de Ross-MacDonald para la malaria (MacDonald *et al.*, 1968) fue utilizado en Nigeria para planificar acciones para disminuir la incidencia de malaria (Najera, 1974). El trabajo indica que los resultados del modelo epidemiológico tenían grandes desacuerdos con lo observado como consecuencia de las aplicaciones de DDT, cloroquina y pirimetamina. Este resultado se podía anticipar ya que el modelo carece de elementos para establecer la cadena causal del uso de insecticidas sobre los mosquitos, toda vez que los mismos están representados en forma efectiva, vale decir que las poblaciones de mosquitos no se simulan sino solo su efecto sobre la transmisión de la enfermedad.

En el año 2005 el Ministerio de Salud de la Nación Argentina realizó un estudio titulado “Investigación de las variables que limitan la ocurrencia de

dengue en el Área Metropolitana de Buenos Aires y su análisis como nuevas herramientas para la vigilancia” (Seijo *et al.*, 2005). En ese estudio se utilizó el modelo de Focks antes citado concluyéndose que el dengue no podía circular en el área metropolitana en razón de que el periodo de incubación extrínseca del virus a las temperaturas características de la región superaba (levemente) la vida del mosquito adulto. En una publicación posterior se intentó explicar el fracaso de la predicción (con la consecuencia de una falta de preparación para la emergencia) por un aumento de las temperaturas medias durante el periodo (Seijo *et al.*, 2009). Lo cierto es que el modelo de Focks, y por tanto indirectamente quienes lo usaron, utilizan un atajo haciendo vivir a cada mosquito adulto un tiempo preciso fijado por omisión en 12 días. Tal tiempo preciso no existe, la vida del mosquito adulto tiene variabilidad importante, tanto en promedio como de individuo a individuo, tal como es reportado en la literatura. El atajo que utiliza el modelo carece de consecuencias en climas tropicales, pero resulta determinante en climas templados.

¿Hacia dónde van los estudios en modelos matemáticos?

En primer lugar deseamos señalar el trabajo de revisión llevado a cabo por Juan Aparicio de la Universidad Nacional de Salta (Castillo-Chavez *et al.*, 2012) donde se discuten algunos desafíos del trabajo en epidemiología matemática y las dificultades que plantean los problemas por la movilidad del patógeno y el portador. La gran interconexión del mundo que permite por ejemplo que una persona que adquiere fiebre amarilla en Angola pueda tornarse contagioso después de arribar a China (tal como viene sucediendo en la actual epidemia en el país Africano). En ese estudio se hace una revisión de las particularidades de diversas enfermedades y los intentos por reflejar estas particularidades en distintos tipos de modelos.

Los futuros desarrollos en modelos matemáticos parecen apuntar en dos direcciones bien defini-

das según fuere el tipo de modelo: los modelos epidemiológicos buscan incorporar nuevas formas de modelar de manera efectiva las poblaciones de mosquitos y la capacidad de los vectores de transmitir enfermedades, la dependencia de estas con factores climáticos y geográficos como así también nuevos y mejores métodos para relacionar los modelos con los datos epidemiológicos existentes y aportar al análisis de los mismos. Los modelos complejos por su parte, aspiran a incorporar las interacciones dentro de la misma especie, entre especies y, fundamentalmente, la capacidad de adaptación de los organismos y su evolución, abarcando escalas temporales mucho más amplias que las actuales y proveyendo un marco teórico para el estudio de las posibles consecuencias de intervenciones ambientales.

Bibliografía

1. Acevedo I. 1873. Estadística de la mortalidad ocasionada por la epidemia de fiebre amarilla durante los meses de enero, febrero, marzo, abril, mayo y junio de 1871. Buenos Aires: Imprenta del Siglo, (y de La Verdad).
2. Anderson RM, May R. 1979. Population biology of infectious diseases. Nature. 280: 361–367.
3. Andersson H, Britton T. 2000. Stochastic epidemic models and their statistical analysis. Lecture notes in statistics, vol. 151. Berlin: Springer-Verlag.
4. Bar-Zeev M. 1958. The effect of temperature on the growth rate and survival of the immature stages of *Aedes aegypti*. Bull Entomol Res. 49: 157–163.
5. Barmak DH, Dorso CO, Otero M, Solari HG. 2011. Dengue epidemics and human mobility. Phys Rev. E84, 011901.
6. Barmak DH, Dorso CO, Otero M, Solari HG. 2014. Modelling interventions during a dengue outbreak. Epidemiol Infect. 142: 545–561.
7. Barmak DH, Dorso CO, Otero M. 2016. Modelling dengue epidemic spreading with human mobility. Phys A. 447: 129–140.
8. Bartlett MS. 1953. Stochastic processes or the statistics of change. J R Stat Soc Ser C Appl Stat. 2: 44–64.
9. Bartlett MS. 1956. Deterministic and stochastic models for recurrent epidemics. En: Proceedings of the third Berkeley symposium on mathematical statistics and probability: Statistics. Neyman J ed. 4: 109.
10. Bartlett MS. 1957. Measles periodicity and community size. J R Stat Soc Ser A Stat Soc. 120: 48–60.
11. Bergero P, Ruggerio C, Lombardo R, Schweigmann N, Solari HG. 2013. Dispersal of *Aedes aegypti*: field study in temperate areas and statistical approach. J Vector Borne Dis. 50: 163–170.
12. Bhadra A, Ionides EL, Laneri K, Pascual M, Bouma M, Dhiman RC. 2011. Malaria in northwest India: Data analysis via partially observed stochastic differential equation models driven by lévy noise. J Am Stat Assoc. 106: 440–451.
13. Brauer F, Castillo-Chavez C. 2001. Mathematical models in population biology and epidemiology. Berlin: Springer.
14. Brauer F, van der Driessche P, Wu J. eds. 2008. Mathematical epidemiology. Lecture Notes in Mathematics, Mathematical Biosciences Subseries, vol. 1945. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
15. Carrington LB, Armijos MV, Lambrechts L, Barker CM, Scott TW. 2013. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on *Aedes aegypti* life-history traits. Plos ONE. 8: e58824.
16. Castillo-Chavez C, Aparicio JP, Gil JF. 2012. Roles of host and pathogen mobility in epidemic outbreaks: Mathematical, modeling and epidemiological challenges. Biomat 2011: 204–220.
17. Christophers R. 1960. *Aedes aegypti* (L.), the yellow fever mosquito. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
18. Durrett R. 2001. Essentials of stochastic processes. New York: Springer Verlag.
19. Ethier SN, Kurtz TG. 1986. Markov processes. New York: John Wiley and Sons.
20. Feller W. 1940. On the integro-differential equations of purely discontinuous Markoff processes. T Am Math Soc. 48: 488–515.
21. Fernández ML, Otero M, Schweigmann N, Solari HG. 2013. A mathematically assisted reconstruction of the initial focus of the yellow fever outbreak in Buenos Aires (1871). Papers in physics. 5: 050002.
22. Focks DA, Haile DC, Daniels E, Moun GA. 1993. Dynamics life table model for *Aedes aegypti*: Analysis of the literature and model development. J Med Entomol. 30: 1003–1018.
23. Gilpin ME, McClelland GAH. 1979. Systems analysis of the yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. Fortschr Zool. 25: 355–388.
24. Grech MG, Ludueña-Almeida F, Almirón WR. 2010. Bionomics of *Aedes aegypti* subpopulations (Diptera: Culicidae) from Argentina. J Vector Ecol. 35: 277–285.
25. Holland J. 1995. Hidden order: how adaptation builds complexity. New York: Basic Books.
26. Kant I. 2003. Crítica de la razón pura Traducción al castellano de José del Perojo y José Rovira Armengol (original en alemán, 1787). Buenos Aires, Editorial Losada.
27. Kendall DG. 1949. Stochastic processes and population growth. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 11: 230–282.
28. Kendall DG. 1950. An artificial realization of a simple “birth-and-death” process. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 12: 116–119.
29. Kolmogoroff A. 1931. Über die analytischen Methoden in der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Math Ann. 104: 415–458.
30. Kurtz TG. 1970. Solutions of ordinary differential equations as limits of pure jump Markov processes. J Appl Prob. 7: 49–58.
31. Kurtz TG. 1971. Limit theorems for sequences of jump processes approximating ordinary differential equations. J Appl Prob. 8: 344–356.
32. Kurtz TG. 1976. Limit theorems and diffusion approximations for density dependent Markov chains. Math Prog Stud. 5: 67.
33. Laneri K, Bhadra A, Ionides EL, Bouma M, Dhiman RC, Yadav RS, Pascual M. 2010. Forcing versus feedback: epidemic malaria and

- monsoon rains in northwest India. *PLoS Comput Biol.* 6: e1000898.
34. Laneri K, Paul RE, Tall A, Faye J, Diene-Sarr F, Sokhna C, Trape JF, Rodó X. 2015. Dynamical malaria models reveal how immunity buffers effect of climate variability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 112: 8786–8791.
 35. MacDonald G. 1956. Epidemiological basis of malaria control. *Bull WHO.* 15: 613.
 36. MacDonald G, Cuellar CB, Foll CV. 1968. The dynamics of malaria. *Bull WHO.* 38: 743.
 37. Morin E. 1984. *Ciencia con consciencia.* Barcelona: Anthropolos.
 38. Morin E. 2005. Mesías, pues no. En: Bougnoux D, Le Moigne JL, Proulx S, eds. *En torno a Edgar Morin. Argumentos para un método.* Xalapa: Universidad Veracruzana. pp. 409-431.
 39. Najera JA. 1974. A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication. *Bull WHO.* 50: 449.
 40. Nisbet RA. 1971. *The degradation of the academic dogma: the university in America, 1945-1970.* London: The John Dewey society lectureship series.
 41. Ofuji K. 1963. Possibility of establishment of yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.) in Japan. 2. Cold-and dry-resistance of eggs, ecological zero point of larvae, development of larvae in early spring, and general summary. *Endemic Dis Nagasaki Univ.* 5: 209–222.
 42. Otero M, Solari HG. 2010. Mathematical model of dengue disease transmission by *Aedes aegypti* mosquito. *Math Biosci.* 223: 32–46.
 43. Otero M, Solari HG, Schweigmann N. 2006. A stochastic population dynamic model for *Aedes aegypti*: Formulation and application to a city with temperate climate. *Bull Math Biol.* 68: 1945–1974.
 44. Otero M, Schweigmann N, Solari HG. 2008. A stochastic spatial dynamical model for *Aedes aegypti*. *Bull Math Biol.* 70: 1297–1325.
 45. Otero M, Barmak DH, Dorso CO, Solari HG, Natiello MA. 2011. Modeling dengue outbreaks. *Math Biosci.* 232: 87–95.
 46. Penna J. 1895. Estudio sobre las epidemias de fiebre amarilla en el Río de la Plata. *Anales del Departamento Nacional de Higiene.* 1: 430.
 47. Piaget J, García R. 1989. *Psychogenesis and the history of science.* New York: Columbia University Press.
 48. Reiner RC, Perkins TA, Barker CM, Niu T, Chaves LF, Ellis AM, George DB, Le Menach A, Pulliam JRC, Bisanzio D, et al. 2013. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. *J R Soc Interface.* 10: 20120921.
 49. Romeo Aznar V, Otero MJ, De Majo MS, Fischer S, Solari HG. 2013. Modelling the complex hatching and development of *Aedes aegypti* in temperated climates. *Ecol Model.* 253: 44–55.
 50. Romeo Aznar V, De Majo MS, Fischer S, Natiello MA, Solari HG. 2015. A model for the development of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (and other insects) as a function of the available food. *J Theor Biol.* 365: 311–324.
 51. Rueda LM, Patel KJ, Axtell RC, Stinner RE. 1990. Temperature-dependent development and survival rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 27: 892–898.
 52. Ruiz Moreno L. 1949. *La peste histórica de 1871. Fiebre amarilla en Buenos Aires y Corrientes. Paraná, Argentina: Nueva Impresora.*
 53. Seijo A, Espinosa M, Morales A, Gardenal C, Coto H, Zaidenberg M. 2005. Investigación de las variables que limitan la ocurrencia de dengue en el Área Metropolitana de Buenos Aires y su análisis como nuevas herramientas para la vigilancia. Fondos para investigaciones operativas, PNUD 98/003. Ministerio de Salud de la Nación.
 54. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, Monroig J, Giamperetti S, Ameri D, Antonelli L. 2009. Brote de dengue autóctono en el área metropolitana Buenos Aires. *Experiencia del Hospital de enfermedades infecciosas F. J. Muñoz. Medicina (Bs As).* 69: 593–600.
 55. Simoy MI, Simoy MV, Canziani GA. 2015. The effect of temperature on the population dynamics of *Aedes aegypti*. *Ecol Model.* 314: 100–110.
 56. Solari HG, Natiello MA, Mindlin BG. 1996. *Nonlinear dynamics: A two-way trip from physics to math.* London: The Institute of Physics Publishing.
 57. Tejerina FE, Ludueña Almeida FF, Almirón WR. 2009. Bionomics of *Aedes aegypti* subpopulations (Diptera: Culicidae) from Misiones province, northeastern Argentina. *Acta Trop.* 109: 45–49.
 58. Thienemann AF. 1965. *Vida y mundo circundante: de la economía de la naturaleza.* Buenos Aires: Eudeba.
 59. Tun-Lin W, Burkot TR, Kay BH. 2000. Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in North Queensland, Australia. *Med Vet Entomol.* 14: 31–37.
 60. Vezzani C, Velázquez SM, Schweigmann N. 2004. Seasonal pattern of abundance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Buenos Aires city, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 99: 351–356.