

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LETAL DEL INSECTICIDA METOPRENO EN COMBINACIÓN CON EL POTENCIADOR BUTÓXIDO DE PIPERONILO EN NINFAS DE TRIATOMA INFESTANS

Daniele, M.R.<sup>1,2</sup>, Ruiz L.M.<sup>3</sup>, Yende, B.D.<sup>4</sup>, Dadé M.M.<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES), Carrera de Veterinaria, Cañuelas, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Río Negro, Sede Alto Valle y Valle Medio, Escuela de Veterinaria y Producción Agroindustrial, Choele Choel, Argentina.

<sup>3</sup>Universidad Nacional Arturo Jauretche (CICPBA), Instituto de Ciencias de la Salud, Florencio Varela, Argentina.

<sup>4</sup>Hospital Interzonal General de Agudos San Roque de Gonnet, La Plata, Argentina.

<sup>5</sup>Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Farmacología Básica, La Plata, Argentina.

[mmdade@unrn.edu.ar](mailto:mmdade@unrn.edu.ar)

Fecha de recepción: 13/6/2024

Fecha de aceptación: 16/11/2024

### RESUMEN

La enfermedad de Chagas es una afección parasitaria causada por el protozooario hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, es endémica en 21 países del continente americano y en la actualidad, es la principal enfermedad parasitaria de nuestro continente. El principal vector del parásito *T. cruzi* en el Cono Sur es *Triatoma infestans* (Klug 1834) (Hemiptera: Reduviidae), un insecto hematófago que se encuentra adaptado a hábitats domésticos y peridomésticos a lo largo de su área de distribución. Desde la década del 70, los insecticidas piretroides son de primera elección para el control del vector. Sin embargo, el reporte de poblaciones de *T. infestans* con resistencia a estos insecticidas pone en jaque su uso. Ante este panorama se hace necesaria la búsqueda de nuevos insecticidas que participen en el control del vector. Teniendo en cuenta lo antes mencionado, el objetivo del presente trabajo es determinar la eficacia insecticida del metopreno en combinación con el potenciador butóxido de piperonilo en ninfas de quinto estadio de *T. infestans* susceptibles y resistentes a piretroides. El metopreno demostró niveles de letalidad similares al piretroide deltametrina en ninfas susceptibles a piretroides, mientras que, en ninfas resistentes la actividad letal del metopreno fue 680 veces superior al de deltametrina. En presencia del potenciador la actividad letal del metopreno aumentó en 3 y 4,5 veces en ninfas susceptibles y resistentes, respectivamente. Teniendo en cuenta estos resultados, concluimos que la combinación de metopreno con butóxido piperonilo podría resultar en una alternativa eficaz para el control de *T. infestans*.

Palabras clave: *Triatoma infestans*, actividad insecticida, metopreno, butóxido de piperonilo.

## ABSTRACT

Chagas disease is a parasitic condition caused by the hemoflagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*. It is endemic in 21 countries on the American continent and is currently the main parasitic disease on our continent. The main vector of the *T. cruzi* parasite in the Southern Cone is *Triatoma infestans* (Klug 1834) (Hemiptera: Reduviidae), a blood-sucking insect that is adapted to domestic and peridomestic habitats throughout its distribution area. Since the 1970s, pyrethroid insecticides have been the first choice for vector control. However, the report of *T. infestans* populations with resistance to these insecticides puts their use in check. Given this panorama, the search for new insecticides that participate in the control of the vector is necessary. Taking into account the aforementioned, the objective of the present work is to determine the insecticidal efficacy of the methoprene in combination with the enhancer piperonyl butoxide in fifth instar nymphs of *T. infestans* susceptible and resistant to pyrethroids. Methoprene demonstrated lethality levels similar to the pyrethroid deltamethrin in pyrethroid-susceptible nymphs, while in resistant nymphs the lethal activity of methoprene was 680 times higher than that of deltamethrin. In the presence of piperonyl butoxide the lethal activity of methoprene increased by 3 and 4.5 times in susceptible and resistant nymphs, respectively. Taking these results into account, we conclude that the combination of methoprene with piperonyl butoxide could result in an effective alternative for the control of *T. infestans*.

Keywords: *Triatoma infestans*, insecticidal activity, methoprene, piperonyl butoxide.

## RESUMO

A doença de Chagas é uma doença parasitária causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. É endêmica em 21 países do continente americano e atualmente é a principal doença parasitária do nosso continente. O principal vetor do parasita *T. cruzi* no Cone Sul é o *Triatoma infestans* (Klug 1834) (Hemiptera: Reduviidae), um inseto hematófago adaptado a habitats domésticos e peridomiciliares em toda sua área de distribuição. Desde a década de 1970, os inseticidas piretróides têm sido a primeira escolha para o controle de vetores. Entretanto, o relato de populações de *T. infestans* com resistência a esses inseticidas coloca seu uso em xeque. Diante desse panorama, faz-se necessária a busca por novos inseticidas que participem do controle do vetor. Levando em consideração o exposto, o objetivo do presente trabalho é determinar a eficácia inseticida do metopreno em combinação com o potenciador butóxido de piperonila em ninfas de quinto ínstar de *T. infestans* suscetíveis e resistentes a piretróides. O metopreno demonstrou níveis de letalidade semelhantes aos do piretróide deltametrina em ninfas suscetíveis a piretróides, enquanto em ninfas resistentes a atividade letal do metopreno foi 680 vezes maior que a da deltametrina. Na presença do intensificador, a atividade letal do metopreno aumentou 3 e 4,5 vezes em ninfas suscetíveis e resistentes,

respectivamente. Levando em consideração estes resultados, concluimos que a combinação de metopreno com butóxido de piperonila poderia resultar em uma alternativa eficaz para o controle de *T. infestans*.

Palavras chave: *Triatoma infestans*, atividade inseticida, metopreno, butóxido de piperonila.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una afección parasitaria causada por el protozoo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, es endémica en 21 países del continente americano y en la actualidad, es la principal enfermedad parasitaria (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024). En las zonas endémicas de la enfermedad, el principal mecanismo de transmisión es el vectorial, llevado a cabo por insectos hemípteros (vinchucas, chinches, etc.), de la Subfamilia *Triatominae*. Estos insectos son hematófagos obligados. *T. cruzi* puede desarrollar su ciclo biológico en más de 100 especies de mamíferos, incluyendo al hombre. Si bien, existen más de 130 especies de triatominos, tan solo una docena tienen la capacidad de establecerse en el ecotopo doméstico y peridoméstico, siendo capaces de colonizar la vivienda y alimentarse a partir de sangre de seres humanos (Gürtler, 1986). El principal vector del parásito *T. cruzi* en el Cono Sur es *Triatoma infestans* (Klug 1834).

La enfermedad de Chagas es clasificada por la OMS como una Enfermedad Tropical Desatendida. Estas enfermedades están asociadas con la falta de interés por parte del sector privado y del estado en el desarrollo de fármacos destinados a eliminar al parásito y/o insecticidas que permitan el control de los vectores (Schofield et al., 2006).

En consonancia con lo anterior, desde hace 50 años el control químico de los principales vectores de *T. cruzi* se lleva a cabo principalmente con insecticidas del tipo piretroides. La notificación en Argentina, Brasil, Bolivia, Perú y Paraguay de poblaciones de *T. infestans* con distintos grados de resistencia hacia estos insecticidas está limitando su uso (Germano y Picollo, 2018). Esta situación exige la puesta en marcha de un proceso que, no solo permita optimizar los recursos presentes para el control del vector, sino que, además, establezca como objetivo primordial la búsqueda de nuevas moléculas con actividad letal en *T. infestans* que permita la rotación y/o combinación con los insecticidas utilizados en la actualidad.

En este sentido, distintos tipos de insecticidas con mecanismos de acción diferentes a los piretroides son estudiados en la actualidad como candidatos para el control de triatominos. El metopreno es un análogo de la hormona juvenil que actúa como regulador del crecimiento cuando se usa como insecticida. El insecticida interfiere con el ciclo de vida del insecto evitando que alcance la madurez o se reproduzca. Su uso en veterinaria está ampliamente difundido, por ejemplo, se lo puede encontrar en productos comerciales (pipetas) utilizados en mascotas (Wijayarathne et al., 2018).

El butóxido de piperonilo (PBO) es un potente inhibidor de las enzimas monooxigenasas Citocromo P-450. Esta familia de enzimas junto con las glutatión transferasas y esterasas son parte de los mecanismos de detoxificación presentes en insectos. La potenciación del PBO sobre la actividad letal de los insecticidas se consigue mediante la inhibición de los mecanismos de detoxificación llevados a cabo por las monooxigenasas, esto permite que las concentraciones del insecticida dentro del insecto sean mayores y permanezcan durante un mayor periodo de tiempo (Mosha et al., 2024).

Teniendo en cuenta lo mencionado con antelación, el objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia insecticida de metopreno en combinación con el potenciador butóxido de piperonilo en ninfas de quinto estadio de *T. infestans* susceptibles y resistentes a piretroides.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Insectos.*

Para todos los ensayos se utilizaron ninfas de estadio quinto con 15 días de ayuno. Los insectos fueron colocados en contenedores de plástico de 15 cm de diámetro. La cría de los insectos se realizó en condiciones controladas de temperatura ( $28\pm 1^\circ\text{C}$ ), de humedad (50-70 %) y un fotoperiodo de 12:12 horas (luz:oscuridad).

Durante el presente trabajo se utilizaron dos poblaciones de vinchucas. Una población fue iniciada con insectos enviados desde la Unidad Operativa de Vectores y Ambiente (UnOVE), Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-Epidemias (CeNDIE). Esta colonia fue utilizada como referencia (CR), ya que estos ejemplares son mantenidos desde el año 2010 sin exposición a insecticidas.

También, fueron utilizados insectos capturados en la localidad de Salvador Mazza, Salta, Argentina. En esta zona, las campañas de rociado con piretroides para el control de *T. infestans* son consideradas ineficaces debido a la rápida reinfestación con vinchucas que se registra en los hogares. A esta colonia se la denominó como colonias de Salvador Mazza (CSM). Todos los ensayos de este trabajo se llevaron a cabo con ninfas de quinto estadio de ambas poblaciones.

### *Determinación de la susceptibilidad a metopreno y deltametrina en ninfas de T. infestans*

En este bioensayo se determinó la dosis de metopreno y deltametrina (control positivo) necesaria para matar al 50% de la población en estudio (DL50). Para calcular la DL50, se siguió el protocolo establecido por OMS (1994). El bioensayo consistió en la aplicación por vía tópica de 1  $\mu\text{L}$  del principio activo (metopreno o deltametrina) disuelto en acetona sobre la zona dorsal del abdomen de las ninfas. Para la confección de las curvas dosis-respuesta se evaluaron dosis crecientes de los insecticidas teniendo en cuenta que al menos cuatro de estas dosis causan entre 10 y 90 % de mortalidad entre las ninfas. Cada

dosis fue aplicada en 10 vinchucas. Luego, los insectos fueron alojados en recipientes rotulados registrando el estado de los insectos a las 96 h. Las ninfas que fueron utilizadas como control solo recibieron 1  $\mu$ L de acetona sin principio activo disuelto. El ensayo fue replicado tres veces, es decir, que cada dosis de insecticida fue administrada en 30 vinchucas.

#### *Determinación del efecto potenciador del PBO en la actividad triatómica del metopreno y deltametrina*

Para este bioensayo, 1 h antes de la administración del metopreno o deltametrina por vía tópica, los insectos fueron tratados con 1  $\mu$ g de PBO disuelto en 1  $\mu$ L acetona. Luego de transcurrido ese tiempo, la metodología de trabajo fue similar a la descrita en la sección anterior. En este ensayo se llevaron a cabo dos controles. En cada réplica 10 vinchucas recibieron 2  $\mu$ L de acetona sin principio activo disuelto y otras 10 ninfas recibieron 1  $\mu$ g de PBO disuelto en 1  $\mu$ L acetona.

#### *Análisis estadístico*

La actividad letal del metopreno y deltametrina fue cuantificada utilizando el modelo estadístico Probit. Este modelo permite relacionar una mortalidad determinada con la dosis o concentración necesaria para provocarla. Las mortalidades registradas en los ensayos de topicación fueron analizados a través del software POLO-PLUS. Mediante el mencionado software se confeccionaron las curvas dosis-respuesta de los insecticidas evaluados. A partir de dichas curvas se calcularon las dosis necesarias para matar al 50 % de los insectos evaluados (DL50). Estos valores fueron acompañados por sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). Para conocer las diferencias de susceptibilidades entre las dos colonias de insectos que fueron evaluados en este trabajo, se determinó el grado de resistencia al insecticida (GR50), para esto se realizó la comparación de las DL50 entre la CR y la CSM. Cada grado de resistencia calculado fue acompañado por su correspondiente IC 95 %. Dos DL50 fueron consideradas significativamente distintas cuando el IC 95 % no incluyó al número 1,0 ( $p < 0,05$ ). Este valor permite determinar la existencia o no de resistencia a cada insecticida en cada población.

Para conocer el grado de potenciación entre el metopreno y deltametrina con el PBO se realizó algo similar a lo antes detallado. En este caso se calculó el grado de potenciación (GP50), para esto se realizó el cociente entre DL50 (metopreno o deltametrina) / DL50 (metopreno o deltametrina + PBO). Nuevamente, dos DL50 fueron consideradas significativamente distintas cuando el IC 95% hallado no incluía al número 1,0.

## **RESULTADOS**

Al comparar la potencia de ambos insecticidas, el metopreno demostró en ambas colonias de vinchucas mayor potencia que la deltametrina. Cabe destacar, que si bien en el caso de

la CR la potencia del metopreno (DL50: 60,5 ng/insecto) fue similar a la observada con la deltametrina (DL50: 62,5 ng/insecto), en el caso de CSM se reportó una diferencia importante en la actividad letal de los insecticidas, para estos insectos se necesitó una dosis 682 veces mayor de deltametrina (DL50: 22497 ng/insecto) con respecto a la descrita para el metopreno (DL50:33 ng/insecto) (Tabla 1).

Al comparar la actividad letal de ambos insecticidas entre CR y CSM se observó una diferencia importante entre la susceptibilidad hacia la deltametrina por parte de los individuos de ambas colonias. Para las vinchucas provenientes de CSM la dosis del piretroide necesaria para eliminar al 50 % de los insectos fue 360 veces superior a la registrada entre los insectos de la CR (Tabla 1). Demostrando de esta manera una importante resistencia por parte de la CSM hacia la deltametrina. En el caso del metopreno la comparación de la DL50 registrada para ambas colonias en estudio demostró una mayor susceptibilidad para los insectos provenientes de la CSM (GR50:0,4) que para las vinchucas de la CR (GR50: 0,5).

Cabe destacar que la dosis de PBO utilizada en este ensayo no demostró tener efectos tóxicos sobre las vinchucas, es decir, que la mortalidad de las ninfas que recibieron 1 µg de PBO disuelto en 1 µL acetona no fue superior a la observada en las ninfas control. En cuanto al efecto potenciación del PBO en la actividad letal de la deltametrina, se pudo constatar una diferencia significativa entre lo reportado en la CR en comparación con las vinchucas provenientes de CSM. La actividad del potenciador se incrementó en la CSM reduciéndose 7,5 veces la dosis necesaria para eliminar al 50% de los insectos (Tabla 1). En comparación, el GP50 observado para las ninfas de CR fue de tan solo 2,2 (Tabla 1).

Con respecto al estudio del efecto del PBO en la actividad letal de metopreno se constató un importante efecto de potenciación en ambas colonias, siendo mayor en el caso de las ninfas provenientes de la CSM (Tabla 1).

**Tabla 1**

Tratamiento	Colonia	DL50 (ng/i) <sup>a</sup>	GR (IC 95 %) <sup>b</sup>	GP (IC 95 %) <sup>c</sup>
Deltametrina	CR	62,5 (41-134)		
	CSM	22497,2 (17081-37509)	359 (191-675)	
Deltametrina + PBO	CR	25,1 (17-34)		2,2 (1,2-3,8)
	CSM	2786 (1453-4601)	111 (94-131)	7,5 (4,9-11,1)
Metopreno	CR	60,5 (40-122)		
	CSM	33,5 (23-52)	0,5 (0,3-0,9)	
Metopreno + PBO	CR	19,3 (14-24)		3,1 (1,8-5,4)
	CSM	7,4 (5-9)	0,4 (0,2-0,6)	4,5 (2,9-7,0)

<sup>a</sup>Dosis Letal 50 % expresada en nanogramos por insecto.

<sup>b</sup>Grado de resistencia: DL50 CSM/DL50 CR

<sup>c</sup> Grado de potenciación: DL50 (metopreno o deltametrina) / DL50 (metopreno o deltametrina + PBO).

## DISCUSIÓN

El uso masivo y continuo de un mismo tipo de insecticida sobre una determinada especie de insecto, puede traer aparejado la aparición de individuos resistentes a estas moléculas. Para el caso del control de los principales vectores de *T. cruzi* la realidad no dista mucho de lo antes expuesto. La alta actividad triatómica demostrada por los piretroides los erigió desde la década de los años 70 como la principal alternativa para el control de estos insectos (Mougabure-Cueto y Picollo, 2015). Si bien la reducción en la distribución geográfica de los vectores de *T. cruzi* es notable, también se debe poner énfasis, en el registro de poblaciones de triatominos con altos niveles de resistencia a insecticidas piretroides (Pessoa et al., 2015).

En esta investigación tuvimos la oportunidad de trabajar con una población de vinchucas susceptibles y otra iniciada con insectos provenientes de una zona en donde previamente fueron reportadas fallas en el control del vector mediante el uso de piretroides (Picollo et al., 2005). En dicho trabajo los autores registraron niveles de resistencia a deltametrina en el orden de 130X. En consonancia, el grado de resistencia a deltametrina descripto en

el presente trabajo de investigación fue de 350X, confirmando no solo lo descripto por Picollo y colaboradores, sino que, además demuestra un importante incremento en la resistencia a piretroides desde al año 2005 hasta la fecha.

En otro resultado de este trabajo de investigación se describió la actividad letal provocada por la combinación de PBO con deltametrina. Se constató una mayor actividad de potenciación producto de la combinación en las ninfas resistentes. Este dato indica que parte de la resistencia a deltametrina presente en estos insectos podría estar relacionada con una sobreexpresión de monooxigenasas citocromo P-450. En consonancia con este resultado, Traverso y col. (2017) describieron en un trabajo realizado en ninfas de *T. infestans* resistentes a piretroides una sobreexpresión del gen CYP4 perteneciente a la familia de enzimas antes mencionada. Asimismo, es preciso destacar que, si bien el PBO demostró tener un efecto de potenciación en la actividad letal de la deltametrina, este sinergista no logró revertir en su totalidad la resistencia presente en las vinchucas de Salvador Mazza. Esto estaría indicando que además de la exacerbación de la actividad de monooxigenasas citocromo P-450 podría coexistir otro mecanismo de resistencia en estos insectos. En este sentido, Sierra y col. (2016) reportaron la presencia de las mutaciones L1014F y L925I en los canales de sodio en ninfas de *T. infestans* resistentes a piretroides provenientes de la región del Gran Chaco.

Otro dato destacado entre los resultados obtenidos en este trabajo de investigación fue la actividad potenciadora del PBO en combinación con metopreno. Este resultado sugiere que el PBO podría inhibir monooxigenasas Citocromo P-450 que participan en el proceso de detoxificación del metopreno en las ninfas de *T. infestans*. Cabe destacar que la actividad potenciadora del PBO fue similar en ambas colonias de insectos. Este dato no es para nada menor, ya que podría estar indicando que las monooxigenas Citocromo P-450 que participan en la resistencia a deltametrina no serían las mismas que realizan el proceso de detoxificación del metopreno.

## **CONCLUSIONES**

La actividad letal demostrada por el metopreno en combinación con el PBO en ninfas de *T. infestans* susceptibles y resistentes a deltametrina, presenta a esta combinación como candidato para continuar con ensayos de semi-campo y campo. Una de las limitantes actuales en el control de vectores de enfermedades desatendidas, entre las que se encuentra la enfermedad de Chagas, es la falta de alternativas de control químico que puedan ser utilizadas en combinación o en reemplazo de los insecticidas piretroides. La búsqueda de insecticidas que puedan ser incorporados por las autoridades en estos programas de control es una tarea tan importante como apremiante.

## BIBLIOGRAFÍA

Castro, J., Díaz, D., Correa, G., & Medina, F. (2007). Evaluación de la actividad larvicida del metopreno (Altosid)<sup>®</sup> sobre mosquitos vectores, en un área de alta transmisión. *Anales de la Facultad de Medicina*, 68(3), 279-283.

Germano, M. D., & Picollo, M. I. (2018). Stage-Dependent Expression of Deltamethrin Toxicity and Resistance in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) From Argentina. *Journal of medical entomology*, 55(4), 964–968. <https://doi.org/10.1093/jme/tjy017>

Gürtler, R. E., Solard, N. D., Lauricela, M. A., Haedo, A. S., Pietrokovski, S. M., Alberti, A. A., & Wisnivesky-Colli, C. (1986). Dynamics of transmission of *Trypanosoma cruzi* in a rural area of Argentina. III. Persistence of *T. cruzi* parasitemia among canine reservoirs in a two-year follow-up. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 28(4), 213–219. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651986000400002>

Mosha, J. F., Matowo, N. S., Kulkarni, M. A., Messenger, L. A., Lukole, E., Mallya, E., Aziz, T., Kaaya, R., Shirima, B. A., Isaya, G., Taljaard, M., Hashim, R., Martin, J., Manjurano, A., Kleinschmidt, I., Mosha, F. W., Rowland, M., & Protopopoff, N. (2024). Effectiveness of long-lasting insecticidal nets with pyriproxyfen-pyrethroid, chlorfenapyr-pyrethroid, or piperonyl butoxide-pyrethroid versus pyrethroid only against malaria in Tanzania: final-year results of a four-arm, single-blind, cluster-randomised trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 24(1), 87–97. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00420-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00420-6)

Mougabure Cueto, G.A., & M.I. Picollo. (2015). Insecticide resistance in vector Chagas disease: Evolution, mechanisms and management. *Acta Tropica* 2015, 149: 70–85.

Organización Mundial de la Salud (OMS) (2014). Protocolo de evaluación de efecto insecticida sobre triatominos. *Acta Toxicológica Argentina*. 1994;2:29-32.

Mougabure-Cueto, G., & Picollo, M. I. (2015). Insecticide resistance in vector Chagas disease: evolution, mechanisms and management. *Acta tropica*, 149, 70–85. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.014>

Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad de Chagas. (s. f.). |Recuperado 29 de abril de 2024, de <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>.

Pessoa, G. C., Vinãs, P. A., Rosa, A. C., & Diotaiuti, L. (2015). History of insecticide resistance of *Triatominae* vectors. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(4), 380–389. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0081-2015>

Picollo, M. I., Vassena, C., Santo Orihuela, P., Barrios, S., Zaidemberg, M., & Zerba, E. (2005). High resistance to pyrethroid insecticides associated with ineffective field treatments in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Northern Argentina.

Journal of medical entomology, 42(4), 637–642.  
<https://doi.org/10.1093/jmedent/42.4.637>

Schofield, C. J., Jannin, J., & Salvatella, R. (2006). The future of Chagas disease control. *Trends in parasitology*, 22(12), 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.011>

Sierra, I., Capriotti, N., Fronza, G., Mougabure-Cueto, G., & Ons, S. (2016). Kdr mutations in *Triatoma infestans* from the Gran Chaco are distributed in two differentiated foci: Implications for pyrethroid resistance management. *Acta tropica*, 158, 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.03.014>

Traverso, L., Lavore, A., Sierra, I., Palacio, V., Martinez-Barnetche, J., Latorre-Estivalis, J. M., Mougabure-Cueto, G., Francini, F., Lorenzo, M. G., Rodríguez, M. H., Ons, S., & Rivera-Pomar, R. V. (2017). Comparative and functional triatomine genomics reveals reductions and expansions in insecticide resistance-related gene families. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(2), e0005313. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005313>

Wijayaratne LKW, Arthur FH, Whyard S 2018. Methoprene and control of stored-product insects. *J. Stored Prod. Res.* 76:161–69