

## Transmisión urbana de la enfermedad de Chagas en Caracas, Venezuela: aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio

Belkisyolé Alarcón de Noya<sup>1,2</sup>, Zoraida Díaz-Bello<sup>1</sup>, Cecilia Colmenares<sup>1,2</sup>, Reinaldo Zavala-Jaspe<sup>1</sup>, Luciano Mauriello<sup>1</sup>, María Pilar Díaz<sup>1</sup>, Magdalena Soto<sup>1</sup>, Milagros Aponte<sup>1</sup>, Raiza Ruiz-Guevara<sup>2</sup>, Sandra Losada<sup>3</sup>, Óscar Noya-Alarcón<sup>4</sup>, Óscar Noya-González<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical, <sup>2</sup>Cátedra de Parasitología de la Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, <sup>3</sup>Sección de Biohelmintiasis, Instituto de Medicina Tropical, <sup>4</sup>Postgrado Nacional de Parasitología, <sup>5</sup>Centro para Estudios sobre Malaria, IAES-MPPS

### RESUMEN

**Introducción.** Clásicamente, la Enfermedad de Chagas (ECh) es una patología rural y de transmisión vectorial. La transmisión oral y el progresivo incremento del hallazgo de *Panstrongylus geniculatus* en Caracas crean una nueva realidad epidemiológica.

**Objetivo.** Comunicar las características epidemiológicas, clínicas y de diagnóstico de laboratorio de la transmisión humana del parásito *Trypanosoma cruzi*, en Caracas.

**Materiales y Métodos.** Se seleccionaron pacientes que consultaron en la Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical, en Caracas; en algunos se estudió a los contactos y se inspeccionó la vivienda. El diagnóstico de laboratorio se basó en la demostración de parasitemia y en la determinación de anticuerpos específicos por ELISA y por hemaglutinación indirecta.

**Resultados.** Entre 1998 y 2007 se diagnosticó ECh en 75 personas nacidas y residentes en Caracas; fallecieron tres infantes con miocarditis aguda por *T. cruzi*. En algunas viviendas de pacientes se encontró *P. geniculatus*. Un brote de ECh en 103 personas, cuyo riesgo común fue la ingesta de jugos artesanales en la merienda matutina, ocurrió en una escuela de la ciudad. Se presentan las características clínicas de casos de transmisión

vectorial y oral en la ciudad de Caracas y particularidades sobre el diagnóstico.

**Conclusiones.** A pesar que *P. geniculatus* es un vector poco eficiente, su convivencia con el hombre está permitiendo la contaminación fecal de alimentos y favoreciendo la transmisión vectorial, en Caracas. Debe existir un subregistro, ya que la búsqueda de la ECh no es rutinaria. La demostración de la transmisión urbana de *T. cruzi* plantea cambios en los programas de vigilancia epidemiológica y control de la ECh.

**Palabras clave:** Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, transmisión oral, *Panstrongylus geniculatus*, Caracas-Venezuela

### ABSTRACT

**Urban transmission of Chagas disease in Caracas, Venezuela: epidemiological, clinical and laboratorial aspects**

**Introduction.** Classically, Chagas disease (ChD) is a rural disease with vectorial transmission. Oral transmission and the gradual increase of the finding of *Panstrongylus geniculatus* in Caracas, Venezuela, warrant an update of the epidemiological situation.

**Objective.** To communicate the epidemiological,

**Solicitud de sobretiros:** Belkisyolé Alarcón de Noya. Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Los Chaguaramos, Código Postal 1041, Caracas, Venezuela. E-mail: belkisyole@yahoo.com, noyao@yahoo.com

**Recibido:** el 15 de junio de 2009. **Aceptado para publicación:** el 7 de septiembre de 2009

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb092032.pdf>

Alarcón de Noya *et al.*

clinical and laboratorial diagnostic characteristics of *Trypanosoma cruzi* human transmission in Caracas.

**Materials and Methods.** We selected cases of the Immunology Department at the Tropical Medicine Institute-Caracas studying also their contacts and inspecting the patient's house. The laboratory diagnosis was based on parasite demonstration in blood and determination of specific antibodies by ELISA and indirect hemagglutination.

**Results.** Between 1998 and 2007, ChD was diagnosed in 75 persons born and living in Caracas. Three infants with acute myocarditis and demonstration of chagasic infection died during that period. *P. geniculatus* was found in some patient's houses. An outbreak of ChD in 103 persons, whose common risk was the ingestion of manually prepared juice in the morning snack, took place in an urban school. We explain the clinical characteristics of vectorial and oral cases in the city of Caracas and give particular diagnosis features.

**Conclusions.** Although *P. geniculatus* is not an efficient vector, its coexistence with humans in Caracas is making food contamination possible and is forcing vectorial transmission. There must be an under recording of cases because the ChD screening is not done routinely. The demonstration of urban transmission of *Trypanosoma cruzi* should lead to modifications in the control strategy of ChD.

**Key words:** Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, transmitted orally, *Panstrongylus geniculatus*, Caracas-Venezuela

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas (ECh) en el hombre se desarrolla por la presencia del parásito *Trypanosoma cruzi*, el cual en sus fases aguda y crónica apunta, con mayor frecuencia, a un órgano blanco como el corazón, desarrollándose una entidad de curso debilitante al afectar el funcionamiento cardíaco, con el consiguiente

alto impacto en el desarrollo social y económico de los pacientes. Clásicamente, la ECh se ha comportado como una patología eminentemente rural y de transmisión vectorial. En Venezuela, se ha llevado a cabo un extenso programa de viviendas rurales y de control de vectores, que aunado a la migración de la población rural hacia las ciudades logró reducir la prevalencia de ésta y otras parasitosis. Pasamos de contar con 10 afectados por 1000 habitantes en los años 1950 a 1 por 1000 en los 1980, distribuidos principalmente en los estados andinos (Barinas, Portuguesa y Guárico) (1). En los últimos años se aprecia un incremento en las cifras de prevalencia cuando por serología se comunica 11.7% de positividad en un estudio en 3,835 personas provenientes de diferentes lugares del país, de las cuales 8.5% corresponde a menores de 10 años (2). Estos mismos autores reportan nueve casos agudos en el pie de monte andino de los estados Barinas y Trujillo, en el período enero 2006-marzo 2007 (3). En el estado Anzoátegui, en el oriente venezolano, también se ha descrito recientemente un caso agudo infantil (4). Estos hallazgos se traducen en la demostración de transmisión actual en el país. En el área de la gran Caracas, en los últimos 10 años, tenemos conocimiento del fallecimiento de tres niños, uno en 1999 (5), otro en 2005 y el tercero en el brote urbano 2007. Existen evidencias de la domiciliación de vectores de esta enfermedad (reduídos de la especie *Panstrongylus geniculatus*) en viviendas de la periferia de la capital (6-7) y de su creciente hallazgo en viviendas de distintas zonas del país (8). Por otra parte, roedores (*Rattus rattus*) y *Didelphys marsupialis* infectados con *T. cruzi* han sido encontrados en diferentes zonas de Caracas (9).

La ECh tiene otros mecanismos de transmisión al hombre, además del vectorial, como son transfusional, congénito, por transplante de órganos, por vía oral, por manipulación de animales de cacería o por accidentes en el laboratorio. En el caso de Venezuela, la transmisión

## Enfermedad de Chagas en Caracas, Venezuela

por transfusiones tiene menor importancia, ya que se realiza la búsqueda obligatoria en donantes (10), metodología que permite detectar a personas que ignoran su condición de portadores de la infección (11).

En este contexto, aparece en diciembre de 2007 un grupo de maestros y niños de una escuela de Caracas con fiebre alta prolongada, lo que, al detectarse el caso índice con tripomastigotes circulantes, dio inicio a la investigación del brote más numeroso de Chagas urbano por transmisión oral ocurrido en América Latina, el cual afectó mayoritariamente a niños (12).

El presente trabajo tiene como objetivo comunicar las evidencias acumuladas, en la última década, sobre la transmisión al hombre del parásito *T. cruzi* en la ciudad de Caracas, haciendo énfasis en las particularidades relativas a epidemiología, probables mecanismos de infección, diagnóstico y características clínicas que presentaron los pacientes con ECh.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Pacientes

Se seleccionaron pacientes con ECh en fase crónica de la Consulta Externa de la Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical (IMT, Caracas), quienes presumiblemente se infectaron en el pasado por vía vectorial y transfusional. Asimismo, se incluyeron personas evaluadas en el IMT con ECh en fase aguda, por probable transmisión vectorial reciente o por vía oral. Se cuenta con el consentimiento, previa información, de los pacientes o de sus representantes en el caso de menores de edad.

#### Definición de casos

Se consideraron casos en fase aguda aquellos con sintomatología de un proceso infeccioso en evolución (chagoma de inoculación, signo de Romaña, fiebre, miocarditis aguda, meningoencefalitis), con demostración de parásitos en sangre o con serología positiva que incluya la IgM. Los casos en fase crónica correspondieron

a personas con o sin clínica cardiológica, con serología positiva por dos técnicas de diagnóstico diferentes, con o sin demostración de presencia parasitaria (13).

#### Diagnóstico parasitológico

La búsqueda del parásito se realizó por varias técnicas. Se practicó la visualización en fresco y en frotis coloreados con Giemsa (gota gruesa y extendido) de pacientes sintomáticos en fase aguda. Se realizó cultivo en medio bifásico (LIT) y 0.5 mL de sangre se inoculó intraperitonealmente a uno o dos ratones (13).

#### Inmunoensayo enzimático (ELISA)

Se utilizó como antígeno un extracto total de epimastigotes, deslipidizado y liofilizado, concentrado a 0.67 mg/mL, siguiendo en general la técnica de Voller y col. (14), con los siguientes ajustes: el antígeno se fijó a placas Immulon II (Dynatech) a la concentración de 10 µg/mL en solución fosfato salina (PBS), pH 7.2, durante toda la noche, a 4°C. Los sueros fueron diluidos 1:100 en leche descremada al 5%, en PBS-Tween 20 al 0.05%, y el conjugado (anti-IgG o anti-IgM humana conjugada a fosfatasa alcalina) (Sigma Chemical) fue diluido 1:1000. La reacción fue revelada con el sustrato para-nitrofenilfosfato en Buffer dietanolamina pH 10 y leída la placa a 405 nm en lector de ELISA (Spectra Classic, Tecan) (11).

#### Hemaglutinación indirecta (HI)

Se siguió el método descrito por Jacob y Lunde (15), con las modificaciones de Díaz-Bello (11).

#### Diagnóstico molecular por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Para la extracción de ADN se tomaron 5 mL de sangre total con anticoagulante, los cuales fueron mezclados a partes iguales con 6M guanidina HCL/0.2M EDTA, se hirvió durante 15 minutos y se guardó a -20°C. El ADN fue purificado por extracción con fenol/cloroformo

**Alarcón de Noya et al.**

y precipitación con etanol. La amplificación fue dirigida hacia el fragmento de 330 pb de ADN de minicírculo del kinetoplasto de *T. cruzi* (16-17).

**Diseño metodológico**

Se trata de un estudio analítico transversal, para el cual se realizó un muestreo no probabilístico empleando como fuente los datos primarios de la Sección de Inmunología del IMT-Caracas. Para el análisis estadístico en relación con el cálculo de las proporciones y sus intervalos de confianza ( $z=95\%$ ), se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0.

**RESULTADOS**

Registro de consultantes. En nuestros registros, en el período 1998-2007, se recibieron 11,221 solicitudes de diagnóstico de ECh de personas procedentes de todo el país. De la región capital, provenían 5,515 (49.15%, I.C. 48.37-50.07) personas confirmándose el diagnóstico en 1,085 (19.6%, I.C. 18.66-20.76). En 3,126 (56.68%, I.C. 55.37-57.98) se constató el nacimiento en Caracas y, de éstas, 75 resultaron positivas (2.4%, I.C. 1.92-3.00).

La mayoría de las personas procedentes de Caracas solicitaron el diagnóstico de ECh por ser positivas en un examen rutinario en Banco de Sangre o referidas por algún centro de Cardiología.

**Casos mortales conocidos**

En los últimos 10 años, hasta donde sabemos, han ocurrido tres fallecimientos de niños en la región capital o sus inmediaciones, en quienes se demostró infección chagásica.

El primero ocurrió en 1999, lactante de nueve meses de edad procedente del Estado Vargas, al norte del Distrito Capital, quien desarrolló miocarditis aguda y el diagnóstico se realizó *post mortem* al encontrar tripomastigotes de *T. cruzi* en la biopsia del miocardio (5). La madre refirió haber encontrado un “chipo” (nombre común en Venezuela) en la cuna del niño unas semanas antes del inicio de los síntomas, pero no lo asoció con la

enfermedad. En su casa de clase media, en el pie de monte de la Cordillera de la Costa del Litoral Central venezolano, se encontraba un depósito con techo de palma, de donde probablemente provinieron los reducidos. Al examinar 82 personas, predominantemente niños, habitantes de ésta y otras casas vecinas, resultaron todas negativas a la infección por *T. cruzi*; sin embargo, se encontraron 21 *P. geniculatus*, de los cuales 13 estaban infectados con *T. cruzi*.

El segundo caso, diagnosticado en la SI del IMT, se presentó en 2006; se trataba de un lactante de cinco meses, hospitalizado, procedente de un barrio marginal en Las Filas de Mariche (ramal sur oriental de la cadena montañosa que rodea la ciudad), con fiebre, taquicardia y convulsiones. Se evidenciaron tripomastigotes en sangre periférica y la serología para *T. cruzi* resultó positiva. Para el momento del diagnóstico, la niña fallece con miocarditis y meningoencefalitis. La evaluación de 6 parientes fue negativa para ECh. La vivienda pertenece a un barrio de clase baja; de casas, en su mayoría, sin frisos en las paredes y con abundantes roedores y perros en el peridomicilio. Se presume que la transmisión en estos dos lactantes fue vectorial, al no encontrarse otros con infección ni sintomatología simultánea que hiciera pensar en un mecanismo de transmisión diferente.

El tercer caso corresponde a un escolar de cinco años, con fiebre alta prolongada, quien desarrolló miocarditis aguda con derrame pericárdico. La determinación de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* anti-IgM y anti-IgG fueron positivos; éste fue el único fallecimiento del brote de transmisión oral ocurrido en Caracas en diciembre de 2007 (12).

**Casos de posible transmisión vectorial**

Además de los dos primeros casos mortales citados antes, hemos registrado a una niña de 14 años con infección crónica de ECh, nacida en Caracas, proveniente del oeste de la ciudad (Carretera vieja), en cuya vivienda se encontró el vector *P. geniculatus* infectado con *T. cruzi*.



## Enfermedad de Chagas en Caracas, Venezuela

Dos hermanos, actualmente de 35 y 37 años de edad, con ECh en fase crónica, nacidos en Caracas y procedentes de Petare, barrio al este de la ciudad, refieren episodio de fiebre prolongada en mayo de 2004, que ameritó hospitalización. Fueron donantes de sangre cuatro meses antes y la serología para ECh, en el Banco de Sangre, fue negativa. La aparición en ellos de cardiomegalia hizo sospechar la infección chagásica, resultando la serología en el IMT positiva en ambos. En estos pacientes, no existen antecedentes de riesgo por transfusiones, ni congénita, ni pernocta en otros lugares del país. Conocen los “chijos” por haberlos encontrado en su vivienda. Aunque no hay referencia de manifestaciones de puerta de entrada, ambos mecanismos de infección, oral o vectorial, pudieron haberse presentado.

El caso más reciente corresponde a un lactante de 1 año, procedente del barrio Gramoven, en las montañas al oeste de la ciudad, quien presentó fiebre prolongada, detectándose infección por *T. cruzi*, por estar incluido en el protocolo de diagnóstico de fiebre prolongada de origen desconocido. Los anticuerpos específicos IgM e IgG en ELISA y la HI resultaron positivos, así como la PCR.

### Casos transfusionales

Durante el período 1998-2007, 393 personas para ser transplantadas solicitaron búsqueda de ECh, 12 (0.54%) resultaron positivas, entre quienes se cuentan 3 mujeres con antecedentes de recepción de transfusiones en varias ocasiones.

### Casos por transmisión oral

En diciembre de 2007, a partir de un caso agudo de ECh en un escolar hospitalizado con fiebre alta de tres semanas de evolución, en quien se detectaron tripomastigotes sanguíneos, caso índice, se inició la investigación en una Escuela del Municipio de Chacao en Caracas, en la semana previa a las vacaciones decembrinas. Esta escuela pública atiende a un sector de clase media ubicado al noreste de la ciudad. De 1,000 personas expuestas al riesgo (estudiantes, docentes,

personal técnico y obrero de la escuela, así como la cadena de los proveedores de alimentos y otros contactos relacionados con la escuela), se confirmó la infección en 103 (10.3% de positividad). Todas resultaron con IgG anti-*T. cruzi* positiva, por ensayo inmunoenzimático (ELISA) y por hemaglutinación indirecta, y la mayoría presentó IgM específica positiva. Dadas las características de emergencia del brote, sólo se investigó *T. cruzi* en un grupo reducido de pacientes, evidenciándose presencia parasitaria en 43 personas (41.7% de los infectados), bien por visualización directa en frotis sanguíneo, en los extendidos coloreados, en cultivos, en inoculación en ratones o por PCR. Este episodio se caracterizó por la aparición casi simultánea de fiebre alta que, para el momento del diagnóstico, tenía tres semanas de evolución. Fiebre, cefalea, mialgias y decaimiento fueron manifestaciones comunes en los sintomáticos. En un grupo menor se presentó edema facial y de miembros inferiores, tos seca y dolor abdominal. Ocurrió un fallecimiento, el cual fue citado arriba como tercer caso mortal conocido.

En mayo de 2009, diagnosticamos ECh en fase aguda en un individuo con fiebre y escalofríos, con más de una semana de evolución, referido para descartar malaria. El paciente presentaba taquicardia, arritmia y derrame pericárdico, que ameritó hospitalización. Se visualizaron tripomastigotes en sangre periférica. La esposa de este paciente presentaba edema facial y febrícula del mismo tiempo de evolución; tanto a ella como a su hijo de tres años, asintomático, se les logró aislar el parásito. Todos presentaron IgG e IgM positivas para *T. cruzi*. Estos pacientes no presentaban signos de puerta de entrada y, dado que la sintomatología y el aislamiento de parásitos ocurrió de forma simultánea, se presume infección de una fuente común, probablemente vía oral.

## DISCUSIÓN

Caracas es una ciudad de 3.205,463 habitantes, a una altura de 875 msnm, situada en la cuenca de los ríos Guaire y El Valle, rodeada

**Alarcón de Noya et al.**

por colinas y montañas que van de 120 a 2,765 msnm (18). El Parque Nacional El Ávila, cadena montañosa de la Cordillera de la Costa, se levanta al norte formando una barrera que la separa del Mar Caribe. Varias áreas con abundante vegetación se encuentran en plena ciudad (Parque del Este, Jardín Botánico, Los Caobos, Los Chorros y otros parques menores). En Caracas y sus alrededores, se mantiene la circulación del parásito *T. cruzi* entre reservorios (*D. marsupialis* y *R. rattus*) (9) y el vector *P. geniculatus*, el cual se ha encontrado infectado con *T. cruzi* en 76.1% de los especímenes examinados (8). Este ciclo, originalmente selvático, se ha adaptado a las condiciones urbanas; en éste, las paredes de barro que, originalmente albergaron a los triatomíneos, se han sustituido por las paredes de bloques sin friso, encontrándose la presencia del vector en las casas de donde han surgido algunos de los pacientes citados.

Todos los casos aquí presentados fueron confirmados, ya que tuvieron dos pruebas serológicas positivas (ELISA y HI), tal como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud (13). En algunos de ellos, además, se visualizó el parásito.

La ECh tiene presencia en la ciudad capital; sin embargo, pareciera que la transmisión vectorial es muy esporádica. Si bien *P. geniculatus* pica a las personas, su reflejo de defecación es tardío y no es considerado un buen transmisor (19). El mecanismo de transmisión vectorial de esta especie probablemente se realice por la contaminación fecal directa de abrasiones en la piel y en las mucosas o por aplastamiento del insecto, sin necesariamente presentarse un signo de verdadera puerta de entrada (signo de Romaña y chagoma de inoculación). Éste puede ser el mecanismo de infección de los pacientes en fase crónica de la enfermedad referidos por Bancos de Sangre o por servicios de Cardiología. La otra forma de infección es la transmisión oral, a través de la contaminación de bebidas o alimentos con las deyecciones o por licuar triatomíneos infectados durante el proceso de preparación de

jugos artesanales. Es lo que probablemente ha ocurrido en forma de brote en la Escuela Municipal de Chacao y en los tres integrantes de la familia citada.

El entorno de las viviendas de los primeros casos mortales infantiles (Caraballeda y Mariches), así como el que dio origen al brote de transmisión oral de la ECh en la escuela de Chacao (elaboración de jugos en San José) y el de la familia en cuestión (Lídice), son similares; corresponde al límite de la ciudad con zonas boscosas de las montañas de la Cordillera de la Costa, lo que ha sido definido como “Fenómeno de Borde” (20). Sin embargo, la domiciliación de un vector poco eficiente como *P. geniculatus*, que en forma progresiva va invadiendo las casas no frizadas de las barriadas pobres de la ciudad, es una nueva situación epidemiológica que, en la actualidad, da mayor importancia a este vector como contaminante de alimentos que como transmisor directo.

Los tres casos transfusionales que reportamos no presentaron clínica cardiológica, sino que fueron hallazgos fortuitos en exámenes complementarios que se les realiza a las personas que serán sometidas a inmunosupresión, por posibles trasplantes.

La vigilancia epidemiológica debe centrarse en la búsqueda activa de casos urbanos, a través del abordaje de grupos humanos con riesgo de infección (embarazadas, conscriptos, escolares, guardias forestales, cardiópatas, etc.). Es imprescindible incorporar la búsqueda de la ECh a los protocolos de fiebre prolongada de origen desconocido y a la investigación de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA), así como alertar al personal de salud sobre la existencia, diagnóstico y manejo de los casos agudos de la ECh (21).

En vista de los cambios ecológicos causados por el hombre, que afectan el equilibrio de la naturaleza y, con ella, su flora y su fauna (incendios, deforestación, invasiones, cacería, etc.), se está facilitando, cuando no forzando, la adaptación del ciclo biológico de *T. cruzi* al medio urbano, para lo cual se requiere de nuevas estrategias de control. Los cambios ecológicos han

condicionado que *P. geniculatus* se domicilie y que, a pesar de su baja capacidad vectorial, adquiera un papel relevante en el mantenimiento de los ciclos urbano y periurbano. La invasión de las áreas boscosas y, en particular, las viviendas ubicadas en los límites de la ciudad plantean un riesgo creciente de transmisión de la ECh, que debe ser minimizado a través de programas de educación sanitaria para la modificación y mejoramiento de la vivienda (frisado de paredes, tela mosquitero) y del procesamiento de alimentos, así como de programas de rociamiento intradomiciliarios que controlen los vectores domiciliados.

#### AGRADECIMIENTOS

Financiamiento parcial de los Proyectos del "Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología" (FONACIT), identificados con F-2005000199 y G-2005000387.

#### REFERENCIAS

- Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Martínez C, González D, Coleman P, Davies C.** Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond. *Trends Parasitol* 2003; 19:44-9.
- Añez N, Crisante G, Rojas A.** Update on Chagas Disease in Venezuela: A review. *Mem I Oswaldo Cruz* 2004; 99:781-7.
- Añez N, Crisante G, Parada H.** Nuevos casos de enfermedad de Chagas en el Occidente de Venezuela. *Salus* 2007; 11:87-90
- Morocoima A, Tineo Brito EJ, Ferrer E, Herrera L, Nuñez M.** Enfermedad de Chagas en el estado Anzoátegui, Venezuela: Registro de un caso agudo y caracterización parasitológica y molecular del aislado. *Bol Malar Salud Amb* 2008; 48:121-6.
- Losada M, Burdeinick I, Scharifker D.** Miocarditis chagásica aguda fatal en lactante de 9 meses de edad del área urbana. *Clin Med HCC* 2000; 5:45-50.
- Pifano F.** El potencial enzoótico silvestre del complejo ecológico *Schizotrypanum cruzi-Didelphis marsupialis-Panstrongylus geniculatus* y sus incursiones a la vivienda humana del valle de Caracas, Venezuela. *Bol Acad Cienc Fis Mat Nat* 1986; 46:9-37.
- Reyes M, Rodríguez-Acosta A.** Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811 (Triatominae: Reduviidae) in Venezuela. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:508.
- Carrasco H, Torrellas A, García C, Segovia M, Feliciangeli D.** Risk of *Trypanosoma cruzi* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) transmission by *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera: Reduviidae) in Caracas (Metropolitan District) and neighbouring states, Venezuela. *Int J Parasitol* 2005; 35:1379-84.
- Herrera L, Urdaneta-Morales S.** Synanthropic rodent reservoirs of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in the valley of Caracas, Venezuela. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39:279-82.
- Schmunis GA.** Prevention of Transfusional *Trypanosoma cruzi* Infection in Latin America. *Mem I Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Suppl 1):93-101.
- Díaz Bello Z, Zavala-Jaspe R, Díaz-Villalobos M, Mauriello L, Maekelt A, Alarcón de Noya B.** Diagnóstico confirmatorio de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en donantes referidos por bancos de sangre en Venezuela. *Invest Clin* 2008; 49:141-50.
- Alarcón de Noya B.** Enfermedad de Chagas en Caracas. *Salus* 2008; 12:4-5.
- Control of Chagas disease. World Health Organization.** Second report of the WHO Expert Committee. Geneva. WHO Technical Report Series N° 905; 2002.
- Voller A, Barlett A, Bidwell D.** Enzyme immunoassays for parasitic diseases, *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1976; 70:98-105.
- Jacobs L, Lunde MN.** A hemagglutination test for toxoplasmosis. *J Parasitol* 1957; 43:308-14.
- Sturm NR, Degrave W, Morel C, Simpson L.** Sensitive detection and schizodeme classification of *T. cruzi* cells by amplification of kinetoplastid minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas disease. *Mol Biochem Parasitol* 1989; 33:205-14.
- Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al.** Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:441-9.
- Censo poblacional y vivienda.** Instituto Nacional de Estadística. República Bolivariana de Venezuela. <http://www.ine.gov.ve/demografica/censopoblacionvivienda.asp>
- Wolf M, Castillo D.** Evidencias de domesticación y aspectos biológicos de *Panstrongylus geniculatus* (Latreille, 1811) (Hemiptera: Reduviidae). *Acta Entomol Chil* 2000; 24:77-83.
- Fagan WF, Cantrell RS, Cosner C.** How habitat edges change species interactions. *Am Nat* 1999; 153: 165-82.
- Alarcón de Noya B, Torres J, Suárez JA, Naranjo L, Noya O, Ruiz R.** Guía para el diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedad de Chagas en fase aguda a nivel de los establecimientos de salud. *Avances Cardiol* 2008; 28:250-67.