Diagnóstico diferencial en enfermedades tropicales con afectación mucocutánea, Caaguazú, Paraguay.

Differential diagnosis in tropical diseases with mucocutaneous involvement, Caaguazú, Paraguay.

Ahabeli Jazmín Espínola Figueredo[1]; Luz Diana Paredes Rojas[1]; Isheli Shakira Aramí Espínola Figueredo[1]; Manuel De Jesús Benítez Giménez[1]; QF. Cristhian Ariel Moreno Leiva[2]; Dr. Julio César Paredes Rojas[3]

Reporte de Casos

Resumen

La paracoccidioidomicosis (PMC) es una micosis sistémica progresiva con un desenlace fatal si no es tratada a tiempo; es la más prevalente de Sudamérica, fue descrita por primera vez en 1908 en San Pablo-Brasil por Adolfo Lutz[1]. Es causada por un hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, su hábitat en la naturaleza no está totalmente definido, en los últimos años se aisló el hongo a partir de vísceras de tatú y se ha descrito el primer caso canino, sin embargo la transmisión interhumana y de los animales al hombre o viceversa no está reportada. Es endémica en las zonas húmedas tropicales y subtropicales de Latinoamérica[2]. En nuestro medio la afectación mucocutánea y linfática suele ser la de mayor prevalencia. La Leishmaniosis Tegumentaria es una enfermedad de origen tropical, epidemiológicamente en el departamento de Caaguazú se registran casos. Con este trabajo se pretende demostrar que a partir de las lesiones ulceradas en una forma primaria, años después desarrolla la forma mucocutánea si no se ha tratado correctamente, así como ha ocurrido con un paciente de Repatriación quien refirió haber desarrollado una úlcera de aproximadamente 8 meses en ser cicatrizada, en la pierna derecha hace unas décadas. La pseudomona es un hemoparásito flagelado, que presenta una lesión cutánea primaria donde al no ser tratada, años posteriores puede desarrollarse la forma mucocutánea, generando mutilaciones a nivel de la cavidad oral y del tabique nasal causada por *P.aeruginosa* en paciente senil".

Palabras clave: Paracoccidioidomicosis, leishmaniasis, mucocutánea, pseudomonas, enfermedades tropicales.

Abstract

Paracoccidioidomycosis (PMC) is a progressive systemic mycosis with a fatal outcome if not treated in time; It is the most prevalent in South America, it was first described in 1908 in São Paulo-Brazil by Adolfo Lutz. It is caused by a dimorphic fungus Paracoccidioides brasiliensis, its habitat in nature is not fully defined, in recent years the fungus was isolated from tatu viscera and the first canine case has been described, however interhuman transmission and Animals to man or vice versa is not reported. It is endemic in the humid tropical and subtropical areas of Latin America. In our environment, mucocutaneous and lymphatic involvement is usually the most prevalent. Tegumentary Leishmaniasis is a disease of tropical origin, epidemiologically in the department of Caaguazú cases are registered. This work is intended to demonstrate that from ulcerated lesions in a primary form, years later develops the mucocutaneous form if it has not been treated properly, as it has happened with a Repatriation patient who reported having developed an ulcer of approximately 8 months in being healed, on the right leg a few decades ago. Pseudomonas is a flagellated hemoparasite, which presents a primary skin lesion where, untreated, later years the mucocutaneous form can develop, generating mutilations at the level of the oral cavity and nasal septum caused by P. aeruginosa in a senile patient. "

Key words: Paracoccidioidomycosis, leishmaniasis, mucocutaneous, pseudomonas, tropical diseases.

1 Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Santa Clara de Asís, Caaguazú, Paraguay.

2 Químico Farmacéutico egresado de la universidad "La Paz", Ciudad del Este. Bioquímico egresado de la "Universidad Santa Clara de Asís", Caaguazú

3 Médico Cirujano egresado de la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.

Autor de correspondecia: Ahabeli Jazmín Espínola Figueredo.E-mail: habeli@hotmail.com

Introducción

La paracoccidioidomicosis (PBM) es una micosis sistémica en general crónica causada por el Paracoccidioides brasiliensis, que afecta en general a los trabajadores rurales de sexo masculino de casi todos los países de América Latina. Es una enfermedad granulomatosa primaria del hombre, comprometiendo pulmones, órganos del sistema fagocítico mononuclear, tubo digestivo, tegumento y adrenales con mayor frecuencia. Es la más común de las micosis profunda prevalencia en el Brasil y en varios países de Sudamérica[3]. La demografía de la enfermedad está relacionada a factores climáticos, como alta incidencia en zonas de vegetación tropical y subtropical, con suelo generalmente ácido, temperatura entre 12-30°C, altitud entre 150- 2000 metros e índice pluviométrico entre 1000-4000 mm/año[5]. La literatura médica cita al sur de Paraguay como región principalmente afectada[4].

La clasificación de las formas clínicas de la micosis se basa, fundamentalmente, en la relación agente-huésped y en la historia natural de la PBM. En esta clasificación, la forma aguda o subaguda que tiene evolución rápida, afecta predominantemente a jóvenes de ambos sexos y compromete preferencialmente al sistema fagocítico mononuclear y la forma crónica, del adulto, de evolución lenta, tiene duración prolongada y afecta principalmente individuos del sexo masculino por encima de 30 años de edad [5,6]. Los más afectados son los trabajadores rurales en los que el etilismo, el tabaquismo y la desnutrición favorecen la aparición de la enfermedad diseminada.

La leishmaniosis mucocutánea, es una patología que constituye la forma más grave de la enfermedad, con protozoos parásitos intracelulares obligados, denominados braziliensis. La leishmaniosis se transmite por la picadura de un flebótomo hembra; cuando pica a un perro o roedor que está contagiado, en donde el vector ingiere la sangre contaminada con macrófagos infectados de amastigotes. En los casos de zoonosis, dichos animales son los hospedadores que más riesgo acarrean, por lo tanto es de suma importancia que los propietarios los vacunen, para evitar los contagios. Estas picaduras originan las manifestaciones clínicas fuertemente características de la enfermedad, en donde puede haber úlceras cutáneas, así como la ulceración muconasal, bucal y faríngea; es habitual, lamentablemente, que aparezcan infecciones bacterianas secundarias, razón por la que las lesiones sanan poco a poco durante meses. Hoy en día son verdaderamente escasos y generalmente en zonas remotas los casos de leishmaniosis mucocutánea dentro del país.

Pseudomonas aeruginosa, es un bacilo gram negativo, aerobio, un agente patógeno de gran importancia médica por su frecuente participación en procesos infecciosos. Se encuentra en la piel y en el tubo digestivo del humano y de varios animales, así como también en el suelo y agua[7]. "Fue aislada en un cultivo puro de heridas cutáneas por primera vez en el año 1882 por Gessard"[8]. Las cepas de esta especie presentan un característico color verde brillante, debido a la producción de los pigmentos piocianina, de color azul, y pioverdina, de color amarillo fluorescente, los cuales juntos le dan dicha coloración[9].

En el humano es uno de los microorganismos que más frecuentemente ocasiona infecciones hospitalarias y a menudo se observan en personas inmunodeprimidas, que sufren quemaduras, con alteraciones metabólicas como la diabetes, con neoplasias malignas o fibrosis quística, y en pacientes que han sido sometidos a instrumentación o cateterismo10, de los cuales puede diseminarse por el torrente sanguíneo y producir septicemias de alta gravedad[10], por lo que siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, motivo por el cual al observar la magnitud de herida sobre-infectada causada por *P.aeruginosa* en el paciente senil, que llevó a valorar su significación clínica y analizar los valores predictivos y pronósticos, debido a que en los últimos años ha aumentado su resistencia a antimicrobianos.

Caso clínico

Caso 1. Paciente masculino, de 62 años de edad, agricultor, procede de Repatriación, área rural. Acude al Departamento de Leishmaniosis de Servicio Nacional de Erradicación de Paludismo (SENEPA), ZONA V por lesión del tabique nasal y cavidad oral, de aproximadamente 14 meses de evolución, según familiares. Además, manifiesta disnea y otros síntomas de trastornos respiratorios severos, sin tratamiento. Según laboratorio, presenta una variabilidad hematimétrica. No tiene otros antecedentes patológicos de importancia.

A la inspección se observa en la zona lacrimal derecha una lesión de 2 cm de diámetro aproximado, tipo ulcerativa de bordes irregulares blanquecinos, con centro necrótico y periferia eritematosa. En la zona de la mejilla izquierda se observa otra lesión en proceso de cicatrización con bordes irregulares y necróticos y periferia eritematosa con dos puntos de sutura simple para detener sangrado, según manifiesta el familiar (Figura 1).

En el interior de la cavidad bucal también se presentan lesiones ulcerativas dolorosas de superficie granulomatosa blan-

quecina que provoca sialorrea y disfagia (Figura 2).

Se observa además un tejido necrótico que obstruye ambos orificios nasales más seis puntos de sutura simple que aparenta mantener la unión de las alas nasales rostro (Figura 3).



Figura 1. Lesiones en zona de la malar izquierda y lagrimal derecha.



Figura 2. Lesiones en la mucosa oral.

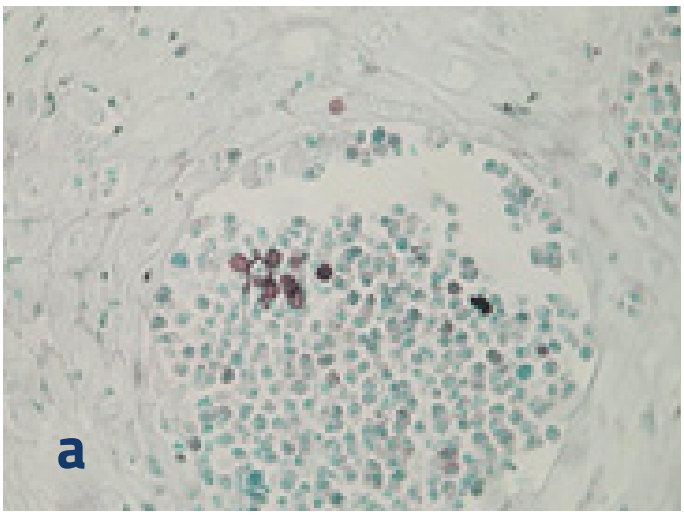


Figura 3. Lesiones en la zona nasal y malar izquierda.

El paciente refiere haber perdido aproximadamente el 15% de su peso y sufrir de intensa tos y disnea con pequeñas lesiones en la mucosa oral y nasal, lesiones que fueron agravándose con el tiempo, causándole dolor e impidiendo el consumo de alimentos, el descanso e interfiriendo con su vida diaria en general. Las lesiones del tabique nasal impedían una correcta respiración, motivo por el cual los familiares lo llevaron a consultar con profesionales; al no ser tratada desarrolló una infección que fue agravándose con el correr de los días, motivo por el cual los familiares acudieron a SENEPA.

Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: micosis profundas, leishmaniasis, sífilis, granuloma centrofacial, tuberculosis, carcinoma epidermoide, por la que se decidió realizar las siguientes pruebas: frotis para examen directo para Giemsa y biopsia para anatomía patológica en formol al 10%, PCR alcohol al 70% y solución salina 0,9% para microbiología más muestra de esputos para descartar BAAR y Paracoccidiodomicosis.

Los resultados: 1) Giemsa: negativo para leishmania. 2) Zeel Nelseen: negativo para micobacteriosis. 3) PCR: negativo para leishmania sp. 4) KOH: se observa levaduras de multigemantes de paracoccidiodomicosis (Figura 4). 5) Anatomía patológica: compatibles con paracoccidioidemicosis sp. 6) Cultivo para A.D.S: en periodo de 2 semanas se observan pequeñas colonias blanca amarillenta, de superficie vellosa con bordes bien definidos. Se le indica itraconazol 200 mg/día, tratamiento que sigue por 6 meses para luego ingresar al departamento de neumología del Hospital Regional de Cnel. Oviedo.



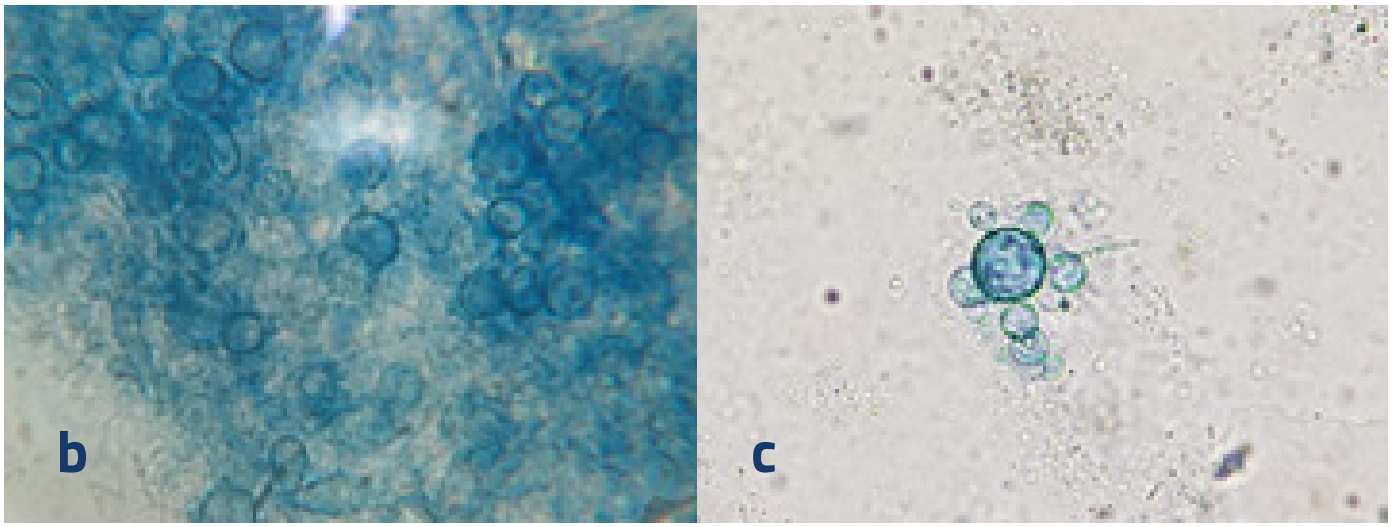


Figura 4. Tinciones realizadas a las muestras tomadas

Levaduras redondas con múltiples brotes en forma de "timón de barco" compatibles con *Paracoccidioides brasilienzis*, observadas en diferentes tipos de tinciones. A: tinción con Gomori - Grocot. B: Tinción Azul de lactofenol. C: Tinción Negro de Clorazol.

Los antecedentes del paciente revelan que es etilista crónico, tabaquista 19 años desde los y agricultor (siembra tabaco, algodón, maíz, mandioca y yerba mate); niega otros antecedentes patológicos de relevancia y desconoce los antecedentes patológicos familiares

Caso 2. Paciente masculino, 61 años, con ulceras y pérdida total del tabique nasal, sin dolor, de 14 meses de evolución y tratamiento empírico. Los resultados relevantes de los estudios realizados son: PCR: Lesihmania brasiliensis. Anatomía patológica: amastigotes de leishmania. Diagnóstico: Leishmaniasis mucocutánea.

Resultados de los exámenes

» 1° Examen por frotis: negativo
» 2° Examen por PCR: detectado Leishmania brasiliesis
» 3° Examen por anatomía patológica: se observan amastigotes de leishmania.

Hallazgos clínicos

Se observa infiltración serohemática, ulceración y perforación del tabique nasal con lesiones ulcerocostrosas grandemente destructivas pero indoloras, la cual en sus inicios era pequeña y con el cursar del tiempo creció y llego a ser deformante. Cicatriz en miembro inferior derecho, con una historia de úlcera cutánea indolora de bordes bien delimitados, con evolución crónica.

Caso 3. Paciente masculino, 70 años, con una herida severamente infectada en la región maleolar externa del pie derecho luego de sufrir una lesión lacerante por objeto metálico hace un mes, momento en el cual se presentaron dolor, calor y rubor de la herida con un aumento del volumen, acompañada de sensación febril intermitente no graduada y que al no ser tratada desarrolló una infección que fue exacerbándose con el correr de los días Las pruebas laboratoriales arrojaron resultados relevantes al examen directo: bacilos Gram –; y con cultivo se aislaron Pseudomonas aeruginosa.

Hallazgos clínicos

Lesión tipo ulcerativa de coloración amarillenta y blanquecina, supurativa de aproximadamente 20 a 25 cm de longitud y 10 cm de ancho, en la región dorsolateral, maleolar y en el tercio inferior de la pierna derecha, de bordes irregulares con periferia levemente eritematosa y parcialmente con tejido de granulación, con compromiso de partes blandas, observándose el tendón de Aquiles, el hueso peroné y vasos sanguíneos.

Discusión

La Paracoccidioidomicosis, blastomicosis sudamericana o enfermedad de Lutz-Splendore es una enfermedad sistémica fatal si no es tratada a tiempo. Es producida por dos especies de hongos: *Paracoccidioides brasiliensis y Paracoccidioides Iutzii*. Los principales síntomas son: tos persistente, dificultad respiratoria, cansancio dolor en boca y garganta, lesiones en mucosa y piel. Debido a que el cuadro clínico se confunde fácilmente con otras enfermedades tropicales y a la dificultad para el diagnóstico; las estadísticas en relación a la prevalencia de esta enfermedad están subestimadas.

Según los datos que se poseen de los casos de nuestro país, la mayoría de ellos se concentra en personas que se dedican a la agricultura, que por carecer de condiciones para recurrir a los Hospitales de Referencia, sufren un progresivo deterioro de su salud y llegan a su diagnóstico en una fase muy avanzada de la enfermedad. En otras ocasiones el diagnóstico es retrasado debido a la falta de personal capacitado en Micología y carencia de herramientas para su diagnóstico. En ambos casos el impacto socio económico de dichas micosis es bastante relevante[11].

La PMC tiene un gran impacto por la cronicidad de la enfermedad, el tratamiento prolongado y las secuelas que son de por vida. El escaso conocimiento de su epidemiología se debe al hecho de que la notificación de casos no es obligatoria, la dificultad en el reconocimiento de la infección recientemente adquirida, la ausencia de brotes epidémicos, así como la deficiente capacidad de diagnóstico de laboratorios en las áreas endémicas[12].

Es una enfermedad granulomatosa que infecta al paciente por inhalación a partir de estructuras filamentosas del hongo, conteniendo propágulos infectantes llamados conidios, produciendo una infección primaria en los pulmones para luego invadir otros órganos. También produce lesiones del tracto respiratorio, como ulceraciones, lesiones laríngeas extensas y difusas, afectación pulmonar intersticial [13,14]. La infección presenta una marcada tendencia de difusión a cualquier órgano como ganglios linfáticos, mucosa del tracto digestivo, glándulas suprarrenales, los huesos y las articulaciones, sistema nervioso central, ojos, tracto urogenital y las tiroides [15]. He ahí la importancia de un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado

Son pocos los relatos de los autores clásicos sobre la destrucción del tabique nasal como lesión característica; por esta razón, es de destacar el caso encontrado en este estudio. Por otro lado, la PCM presenta manifestaciones clínicas comunes con la enfermedad de Hansen y la leishmaniasis, entre otras. Dado que estas enfermedades son también endémicas en la región, el mencionado caso constituye un llamado de atención más sobre la necesidad de realizar siempre el diagnóstico diferencial.

Los criterios de curación incluyen ausencia de síntomas, desaparición de lesiones y negativización de la inmunodifusión o la estabilización de los títulos bajos. Aún si cumpliera todos estos criterios el microorganismo no puede ser erradicado completamente, por lo que existe el riesgo de una reactivación post tratamiento. Debido a que algunos de los pacientes presentaron disminución de peso mayor a 10%, además de haberlos encontrados en mal estado general se decidió iniciar tratamiento con Anfotericina B 1 mg/kg/d. Para concluir, esta enfermedad debe sospecharse en un paciente que acude de zona endémica quien presenta afectación mucocutánea, linfática y /o visceral en quien debe descartarse otras enfermedades más comunes como tuberculosis, histoplasmosis, leishmaniosis y neoplasias como la enfermedad de Hodgkin[16]

A diferencia de otros hongos patógenos, *P. brasiliensis* es sensible a la mayoría de los medicamentos antifúngicos incluidas las sulfas, por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de la PMC la Anfotericina B, la combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim los derivados azólicos y triazólicos (Ketoconazol e Itraconazol)[17].

En Paraguay el consumo de alcohol y el tabaco están en aumento. Condiciones de alteración de la inmunidad, tales como tratamientos supresores, SIDA, diabetes mellitus, desnutrición y embarazo son cada vez más frecuentes. Todos estos factores contribuyen a la infección por hongos además de las coinfecciones con tuberculosis que están o estarán en aumento y deben estudiarse[18]

La OMS clasificó a la leishmaniosis como una enfermedad emergente y difícilmente controlable, ya que se considera endémica en 88 países de cuatro continentes y se notifica aproximadamente dos millones de casos nuevos cada año. Dicha patología se debe "sobre todo a la infección por *L. braziliensis*, pero en ocasiones por otras especies de *Leishmania*. Se cree que los parásitos se diseminan desde la lesión cutánea inicial a través de los linfáticos y la sangre hacia los tejidos nasofaríngeos"[19]. Por consiguiente, la leishmaniosis es una "enfermedad crónica, cutánea o de manifestación visceral, producida por el género de protozoos flagelados Leishmania, familia de los tripanosomas" [20,21].

La etiología según SENEPA es causada por un protozoo parásito del género *Leishmania*, que cuenta con más de 20 especies diferentes. Se conocen más de 90 especies de flebotominos transmisores de Leishmania[22]. Rara vez, las infecciones pueden diseminarse por transfusiones de sangre, agujas compartidas, de madre a hijo [19].

Los signos y síntomas de la leishmaniasis mucosa generalmente se desarrollan meses o años después de una aparición de la lesión cutánea [19]. Ciertamente conduce a la destrucción parcial o completa de las membranas mucosas de la nariz, la boca y la garganta [8]. Generalmente se inicia con una "lesión eritematosa y papular, única o múltiple, localizada habitual-

mente en las áreas expuestas de la piel. Las lesiones progresan a pápula-vesícula y por último a una úlcera" [23]. Resulta importante señalar que, en ocasiones, puede necesitarse una cirugía plástica reconstructiva para la desfiguración en la cara [24,25]

Sobre el diagnóstico diferencial, principalmente paracoccidioidomicosis por su similitud en sus características cutáneas; carcinoma espino y basocelular, debido que existen muchos casos en la región de Caaguazú; vasculopatías como úlcera vascular. En cuanto al pronóstico, depende del estado inmunológico del paciente, por ejemplo, como este adulto enfermo es fumador y alcohólico, entonces es mucho más progresivo la enfermedad por estar inmunodeprimido.

Pseudomonas aeruginosa posee abundantes factores de virulencia, entre ellas se encuentran las adhesinas, enzimas y toxinas. También el sistema de transmisión utilizado por *Pseudomonas*, que es el sistema de secreción tipo III, es eficaz para la introducción de toxinas dentro de la célula hospedadora. "A pesar de los múltiples factores de virulencia, la mayoría de los expertos consideran que múltiples factores deben de colaborar para que *P. aeruginosa* produzca enfermedad" [26].

Puede causar diversas infecciones en la piel. Esta bacteria se encuentra comúnmente en los ambientes húmedos y es capaz de colonizar áreas húmedas del cuerpo[27] y de mayor riesgo en una herida profunda al producirse con un clavo o con cualquier objeto que sea punzante[28], su periodo de incubación suele oscilar entre las 8 y 48 horas luego de la exposición[29], también es probable la infección por Pseudomonas si los síntomas de infección aparecen luego de siete días.

Se presenta con más frecuencia en el tercio anterior del pie (64% de los casos) con alto riesgo de complicarse con una osteocondritis. Su cuadro clínico se caracteriza por los signos inflamatorios; dolor en el pie, calor, edema y eritema en la superficie plantar, la fiebre independientemente de la graduación no es un hallazgo que necesariamente debe de estar presente[30], debido a que en la infección por Pseudomonas no suele existir fiebre[31]. Puede presentarse un cuadro clínico semejante al de una foliculitis, presentándose pápulas y pústulas foliculares localizadas[32] y si la infección afecta a tejidos blandos y si el paciente está siendo o no tratado, puede observarse una herida o úlcera necrótica con secreción sanguinolenta y cubierta con una capa fibrinopurulenta de olor y coloración característica que es el azul[31].

Por todo lo expuesto, es recomendable la inclusión de las micosis sistémicas en los temas de vigilancia, información a los encargados (autoridades) en salud y la población en general. Además, la capacitación en el diagnóstico laboratorial en los Departamentos que son endémicos para la PCM podría contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés que puedan estar influyendo en los resultados o conclusiones expresadas en el presente artículo original.

Referencias bibliográficas

1. Martinez R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(4):480.
2. Vargas, J, y Vargas, R. Paracoccidioidomicosis. Rev. enferm. infecc. trop. [online]. 2009, vol.1, n.1, pp. 49-56. ISSN 2074-4625.
3. Mendes R. P., de Campos Soares A, Defáveri J, Serrão M. En: Pneumologia- Actualizacao e reciclagem / editores: Godoy AML, da Silva ES, Terra Filho M.(Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).-3a edición.-São Paulo: Editora Atheneu: Cap 22, p175-204, 1999.
4. Taborda A. B., Arechavala A. Paracoccidioidomycosis. In Fungal Diseases of the Lung. Third Edition edited by GA Sarosi and SF Davies, Lippincort Williams & Wilkins: Cap 6: p79-89, 2000.
5. Franco M, Montenegro M. R., Mendes R. P., Marques A. S., Dillon N. L., Mota N. G. S. Paracoccidioidomcycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 20: 129-132. 1987
6. Franco M, Peracoli M. T. S., Soares A. M. V. C., Montenegro M. R, Mendes R. P., Meira D.A. Hostparasite relationship in paracoccidioidomycosis. Current Topics in Medical Mycology; 5: 115-49. 1993.
7. Canese A, Canese A. Manual de Microbiología y Parasitología Médica. 7ma ed. Paraguay: Editado por el autor; 2012.
8. Wilson R, Dowling R. B. Pseudomonas aeruginosa y otras especies relacionadas. Thorax 1998; 53 (3): 213-9. . Disponible en: https://thorax.bmj.com/content/53/3/213
9. Ferreira H, Peres Irala E. R. Pseudomonas aeruginosa um alerta aos profissionais de saude. Rev panam Infectol [Internet]. 2010 [10 de julio de 2019]; 12 (2):44-50. Disponible en: https://www.yumpu.com/pt/document/read/14199294/pseudomonas-aeruginosa-um-alerta-aos-profissionais-de-saude
10. Romero Cabello R. Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 4ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2018.
11. Jica.go.jp [Internet]. Japón: Keiji Kiyotani [Junio 2016; Octubre 2016] Disponible en: https://www.jica.go.jp/paraguay/espanol/office/others/training_04_03.html
12. Bellissimo.Rodrigues F, Machado A. A, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a

hyperendemic area on the southeast of Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2011;85(3):546-50.

13. Teixeira M. M., Theodoro R. C., Nino Vega G, Bagagli E, Felipe M. S. Paracoccidioides species complex: ecology, phylogeny, sexual reproduction, and virulence. PLoS Pathog. 2014 30;10(10):e1004397.
14. Martinez R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(4):480.
15. Sifuentes Osornio J, Corzo-León D. E., Ponce-de-León L A. Epidemiology of Invasive fungal infections in Latin America. Curr Fungal Infect Rep. 2012;6(1):23-34.
16. Alcántara C, Verástegui R, Aphang M, Cáceres Alpaca D. Paracoccidioidomicosis colónica en un hospital de Lima - Perú: reporte de 4 casos. Rev. gastroenterol. [Internet]. 2017; Vol.37(1):81. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292017000100013&script=sci_arttext&tlng=en
17. Vargas J, Vargas R. Paracoccidioidomicosis. Revistas Bolivianas [Internet]. 2009 [citado el 19 de Julio del 2019]. Vol. 1(1):49-56. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/reit/v1n1/v1n1a12.pdf
18. Araujo P, Aguilar G, Arce N, Martinez M. Paracoccidioidomicosis detectados en el período 2004-2013 en el Laboratorio Central de Salud Pública de Asunción – Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. 2016; vol.8(2):62-71. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2072-81742016000200062&lng=en&nrm=iso&tlng=en
19. Manual MSD [Internet] University of Virginia School of Medicine, Richard D. Pearson. [Febrero 2017;19 julio 2019] Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/leishmaniasis
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilancia em Saude. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013.
21. García Almagro D. Leishmaniasis cutánea. Actas Dermosifiliogr. [Internet] 2005; 96(1): 1-24. Disponible en: https://www.actasdermo.org/es-leishmaniasis-cutanea-articulo-resumen-13071104
22. MSPBS [Internet]. Paraguay: SENEPA. [2019;19 jul. 19]. Disponible en: https://www.mspbs.gov.py/senepa/leishmaniosis.html
23. Dermatología Tropical. Talhari S, Talhari A, Ferreira L, Naiff R Leishmaniosis cutáneomucosa. MEDSI. Editora Médica e Científica Ltda.1995. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v60n3/0001-6002-amc-60-03-103.pdf
24. Treatment and prevention of leishmaniasis. Leder K, Weller PF. 2009. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322010000300009
25. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. González U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. 2008. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v12n46/revision1.pdf
26. Murray P. R. , Rosenthal KS, Pfaller M.A. Microbiología Médica. 8ª ed. España: Elsevier; 2017.
27. Petter Cordero Y. Infecciones bacterianas de piel. Derm Venez 1993; 31(1): 47-63.
28. Ferrer Martínez F, García García JJ, Ey Batlle AM, Luaces Cubell, et al. C.Osteomielitis aguda tras punción plantar. An Esp Pediatr. 1999; 50 (5):517-518.
29. Lévano Vásquez J, García Sánchez-Montejo F, Campos Segovia A, Martínez-Villasante Alemán A, Arias Novas B. Foliculitis por Pseudomonas Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2016[17 de julio de 2019]; vol. XVIII(72): 355-357. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=366649311014
30. AEP Asociación Española de Pediatría [Internet]. Santiago de Compostela: Álvez González F; [18 de julio de 2019]. Página web; Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/mordeduras.pdf
31. Alvez González F, Iglesias Diz J. L, Cutrín Prieto J. Infecciones por heridas punzantes del pie en niños. Rev Esp Pediatr. 2002; 58: 430-8.
32. Jiménez Ó. E., Pérez Oto E, López Félez C, et al. Foliculitis por Pseudomonas. REV CLÍN MED FAM [Internet]. 2018 [17 de julio de 2019]; 11(2): 116-119. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v11n2/1699-695X-albacete-11-02-00116.pdf