

ESPOROTRICOSIS Y PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN PERÚ: EXPERIENCIAS EN PREVENCIÓN Y CONTROL

Susana Zurita Macalupú^{1,a}

RESUMEN

El panorama epidemiológico de la esporotricosis y la paracoccidioidomycosis en Perú y Latinoamérica es esporádico, fragmentario, y geográficamente limitado, debido principalmente a la falta de notificación obligatoria y a la escasa cobertura diagnóstica. Sin embargo, los aportes de investigaciones relacionados a entender la interacción de estos hongos, la respuesta del huésped y el ambiente, como el uso de un análisis espacial que relacione la distribución de estas micosis, la densidad poblacional y el clima, contribuyen o están encaminadas, al diseño de medidas de prevención y control de estas micosis y propone el manejo de mapas de riesgo epidemiológicos, a partir del hábitat del hongo, por los médicos, los turistas y las personas que viven en zonas rurales, donde estas micosis son endémicas. El objetivo del artículo es presentar una revisión del tema mediante resultados de investigaciones que contribuyen a la prevención y control de estas micosis.

Palabras clave: *Esporotricosis; Sporothrix; Paracoccidioidomycosis; Paracoccidioides (fuente: DeCS BIREME).*

SPOROTRICHOSIS AND PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS IN PERU: EXPERIENCES IN PREVENTION AND CONTROL

ABSTRACT

The epidemiological picture of sporotrichosis and paracoccidioidomycosis in Peru and Latin America is sporadic, fragmented, and geographically limited, mainly due to lack of mandatory reporting and limited diagnostic coverage. However, research contributions related to understanding the interaction of these fungi, the response of the host and the environment, the use of spatial analysis that relates the distribution of these mycoses, population density and climate, contributes to the design of prevention and control strategies of these mycosis and suggest epidemiological risk maps management, based on the habitat of the fungus. This information will be used by doctors, tourists and people living in rural areas where mycoses are endemic. The aim of the paper is to present a review of the topic through research findings that contribute to the prevention and control of these mycosis.

Key words: *Sporotrichosis; Sporothrix; Paracoccidioidomycosis; Paracoccidioides (source: MeSH NLM).*

MICOSIS SUBCUTANEA: ESPOROTRICOSIS

La esporotricosis es una micosis subcutánea, que afecta al hombre y a los animales, producida por un hongo dimórfico, el *Sporothrix schenckii*, adquirido por la inoculación traumática o por inhalación de conidios. Su hábitat natural es el suelo y plantas como musgo, espinas, paja, pasto, madera, juncos, la buganvilla, el rosál y el clavel. Esta micosis se relaciona con la ocupación, puesto que se presenta con frecuencia en campesinos, horticultores, jardineros, vendedores de flores, amas de casa y laboratoristas. Su distribución es global, con

predominio en Japón, Australia, México, el Salvador, Venezuela, Uruguay, Brasil, Colombia, Guatemala y Perú⁽¹⁾. Los primeros reportes de esporotricosis humana se originaron en las minas de oro de Sudáfrica donde se reporta 3000 casos. En los Estados Unidos la incidencia anual es de 0,2 a 2,4 casos por millón de personas; en Japón la esporotricosis fue responsable de 1,5 a 1,7 visitas por cada 1000 pacientes externos en un hospital universitario⁽²⁾.

En el Perú es endémica en Abancay, Cajamarca, Ayacucho, Cusco, y Otuzco en La Libertad, según lo reportado por varias investigaciones⁽³⁻⁷⁾. En especial, la

¹ Laboratorio de Referencia Nacional de Micología. Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

^a Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales.

Recibido: 15-04-14 Aprobado: 28-05-14

provincia de Abancay es considerada como una zona hiperendémica con una tasa de incidencia de 48–60 x 100 000 habitantes, y son los menores de 14 años los más afectados⁽⁷⁾; otros estudios en esta provincia muestran que la incidencia podría ser mayor, con un reporte de 98 casos x 100 000 habitantes⁽²⁾. Los datos de esporotricosis diagnosticados por el Laboratorio de Referencia Nacional de Micología del Instituto Nacional de Salud del Perú revelan, en un periodo de 10 años, un total de 472 casos, de los cuales 235 (50%) procedían de Abancay, 204 (43%) de Cajamarca y como nuevas zonas Amazonas, Arequipa e Iquitos.

La enfermedad tiene varias formas clínicas, principalmente cutáneas con linfadenopatía asociada. Sin embargo, se puede producir la difusión a las estructuras osteoarticulares y vísceras, tanto en individuos sanos como en inmunosuprimidos. Reportes de casos en el Perú revelan, principalmente, la forma cutánea fija, la linfocutánea y casos de localización palpebral⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El diagnóstico inmunológico de la esporotricosis se ha basado en la detección de anticuerpos en sueros de pacientes infectados. Sin embargo, el patrón oro en el diagnóstico sigue siendo el cultivo con la correlación de las características fenotípicas y los datos moleculares.

El tratamiento es de largo plazo, entre 12 a 19 semanas^(7,11), dependiendo del medicamento utilizado. El yoduro de potasio es el tratamiento de elección y es la principal alternativa utilizada en el Perú, debido a su bajo costo. Su mecanismo de acción es desconocido y los efectos secundarios son gastrointestinales, erupción, sabor metálico y otros que afectan la adherencia del paciente al tratamiento⁽⁷⁾, sobre todo si se trata de niños. Le sigue como alternativa el itraconazol, con excelentes tasas de curación y pocos efectos secundarios, pero de alto costo. En mujeres embarazadas o pacientes que no toleran antimicóticos orales, y tienen esporotricosis cutánea fija, se recomienda un tratamiento no farmacológico utilizando calor o radiación infrarroja, en general, se observó una tasa de curación de 71% utilizando termoterapia⁽¹²⁾. La anfotericina B se indica en casos de esporotricosis diseminada.

INVESTIGACIONES QUE CONTRIBUYEN A LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA ESPOROTRICOSIS

En el Perú aún son escasas las investigaciones sobre la epidemiología molecular de *Sporothrix schenckii* y, los realizados, coinciden en la existencia de la biodiversidad genética de este hongo y la dificultad de correlacionar

los genotipos obtenidos con los orígenes geográficos de los aislamientos y formas clínicas^(13,14). Estos hallazgos confirman los estudios actuales que concluyen que *S. schenckii* es un complejo de especies y que difieren en la susceptibilidad antifúngica, virulencia e, incluso, en los mecanismos de lesión del hongo⁽¹⁵⁾. Se ha identificado como responsables de la enfermedad las especies *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix Mexicana*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix schenckii sensu stricto* y *Sporothrix luriei*, mientras que *Sporothrix albicans*, *Sporothrix pallida* y *Sporothrix nivea* son especies no patógenas estrechamente relacionada con *Sporothrix schenckii*⁽¹⁵⁾.

Un dato importante es la frecuencia de la infección en relación con la edad; al respecto, estudios realizados en el Perú revelan que los menores de 15 años son lo más afectados^(2,7,9), los niños tuvieron una incidencia tres veces mayor que la de los adultos⁽²⁾. Esto supondría que los adultos han desarrollado cierto grado de inmunidad, debido a que en esta edad productiva, el trabajador rural está más expuesto a la penetración de *S. schenckii* que se encuentra en el medioambiente, pero esta inmunidad disminuiría con el envejecimiento. Esta observación se confirmó con tasas de reactividad a esporotricina que aumentaban a medida que aumentaba la edad⁽²⁾.

Otro factor evaluado es el tiempo de la enfermedad que muestra una media de 91,7 días, 77 días^(16,17) y puede corresponder al hecho de que la esporotricosis no sea reconocida por el médico tratante, no hay diagnósticos de calidad, los pacientes no buscaron atención médica o se automedicaron. Al respecto, se necesita mayores estudios, sin embargo, es necesario ampliar la educación y la información dirigidas tanto a los médicos, como a la población, así como el aumento en el número de centros de referencia. En el Perú, el Laboratorio de Referencia Nacional de Micología del Instituto Nacional de Salud lleva a cabo el Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Micología (PEEC) a la Red Nacional de Laboratorios de Micología, cuyo objetivo es la utilización eficaz y eficiente de recursos que, mediante diagnósticos de calidad, permitan colaborar en el control y vigilancia de esta micosis; actualmente participan 33 laboratorios a nivel nacional. *Sporothrix schenckii* fue diagnosticado correctamente por los laboratorios participantes en un 55,6% en el 2007 y para el 2011 fue de 86,4%.

Otro aspecto estudiado ha sido los factores de riesgo en la zona hiperendémica de Abancay, Perú. El factor de mayor riesgo encontrado fue la relación huésped-suelo, como tener piso de tierra, techo de madera sin pulir o jugar en los campos de cultivo, es decir, el suelo y plantas, lugar natural del hábitat del *Sporothrix schenckii*⁽²⁾. Este riesgo coincide con el encontrado en

niños de Otuzco, La Libertad⁽⁸⁾, donde se reporta veinte casos de esporotricosis palpebral y la probable infección por el rascado del área palpebral con uñas cargadas de tierra contaminada con conidios del hongo⁽⁶⁾. Todo ello, a la vez, asociado a pobreza. El siguiente factor de riesgo que coincide con el encontrado en otros países, es el tener como mascota un gato, que cumple un papel fundamental en la transmisión de la enfermedad para el hombre y otros animales, a través de un rasguño, una mordedura o por contacto directo de sus lesiones con la piel lesionada del humano. La alta infectividad del gato fue demostrada cuando se aisló *S. schenckii* del 100% de lesiones cutáneas de gatos con esporotricosis felina⁽¹¹⁾. También en Abancay-Perú, se aisló el hongo en uñas de gatos aparentemente sanos, demostrando que están colonizados transitoriamente⁽¹⁸⁾, pues, a menudo están en contacto con el suelo y las plantas. Los grupos más frecuentemente expuestos son las amas de casa y los niños, porque están al cuidado de los gatos. Esta afirmación se confirmó con la tipificación molecular del hongo aislado de humanos y animales⁽¹⁹⁾.

MICOSIS PROFUNDA: PARACOCIDIOIDOMICOSIS

La paracoccidiodomicosis (PCM) es una micosis profunda producida por *Paracoccidioides brasilienses*, que afecta a la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales, desde México hasta Argentina. A nivel latinoamericano, el mayor número de casos (80%) ha sido reportado en Brasil, siendo su tasa de incidencia anual es de 10-30 infecciones por millón de habitantes, y la tasa media de mortalidad es de 1,4 por millón por año⁽²⁰⁾. Se reconoce como países endémicos a Venezuela, Colombia, Argentina, Uruguay, Ecuador y Paraguay.

En el Perú, la incidencia de la PCM es difícil de calcular puesto que no es una enfermedad de reporte obligatorio. El primer caso de PCM en el Perú fue descrito en 1937 por Pedro Weiss Harvey y Teodoro Zavaleta. La mayor casuística publicada totaliza 147 casos, recopilado desde el año 1937 hasta 1971⁽²³⁾. Posteriormente, estudios de reporte de casos contribuyen en el conocimiento de la distribución geográfica del PCM en zonas tropicales de la ceja de selva y selva baja amazónica en los departamentos de Ucayali (Pucallpa), Huánuco (Tingo María), Cerro de Pasco (Oxapampa), Junín (La Merced, Chanchamayo), Loreto (Iquitos, Maynas), San Martín (Lamas), Cusco (Quillabamba), Ayacucho (Huanta), Huancavelica, Madre de Dios y Arequipa⁽²¹⁻²³⁾. En estos datos se incluyen 29 casos de PCM diagnosticados por el Laboratorio de Referencia Nacional de Micología del Instituto Nacional de Salud del Perú en un periodo de 10 años.

La infección se produce por la inhalación de conidios de *Paracoccidioides brasilienses*, el periodo de incubación varía desde semanas hasta 60 años. Los individuos sanos desarrollan primero una infección pulmonar primaria subclínica que puede curar espontáneamente o permanecer en un estado latente durante un periodo que depende de la respuesta inmune del paciente ante el hongo. Afecta a individuos de cualquier edad o raza, dedicados a labores del campo⁽²⁴⁾. La PCM es de 13 a 87 veces más frecuente en hombres que en mujeres, por lo cual se presume que hay condiciones hormonales que influyen en el desarrollo de la enfermedad.

La clasificación de los cuadros clínicos fue acordado en el Coloquio Internacional en Paracoccidiodomicosis en Medellín, Colombia, 1986, e identifica PCM infección y PCM enfermedad (forma aguda-subaguda, forma crónica, unifocal, multifocal y forma residual). La localización predominante es en los pulmones, en 51 a 100% de los pacientes, seguido de los ganglios linfáticos y las glándulas suprarrenales. Los síntomas son inespecíficos como, tos productiva, disnea, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso y astenia. Los niños son los más vulnerables pues en ellos predomina la forma diseminada. La afección pulmonar, en 10% de los casos, se asocia con tuberculosis, cáncer y enfermedad obstructiva crónica. En países endémicos la infección por *Paracoccidioides brasiliensis* es la primera manifestación en 60% de los casos de pacientes con VIH-SIDA.

La mortalidad de la enfermedad sistémica llega a 30% en pacientes mayores de 60 años, siendo de 3 a 4 veces mayor en relación a los adultos más jóvenes. Después de la recuperación de la enfermedad queda como resultante una forma residual que consiste en la fibrosis de los tejidos afectados. La forma residual es incapacitante y presenta un cuadro de disnea y deterioro cardiopulmonar en 60 a 80% de los pacientes recuperados de la infección.

Para el diagnóstico de la PCM existen pruebas de detección de anticuerpos que muestran una gran sensibilidad en enfermos inmunocompetentes; los métodos desarrollados son la inmunodifusión, la contraelectroforesis, la fijación del complemento, la inmunofluorescencia indirecta y el ELISA. Los pacientes con resultados falsos negativos, con cualquiera de estas pruebas, se asocian con lesiones muy localizadas u hospederos con VIH-SIDA e inmunodeprimidos. La especificidad de las pruebas serológicas varía de 85 a casi 100%, según la técnica utilizada. Puede haber reacciones falsas positivas en pacientes con histoplasmosis y aspergilosis. También se utiliza un antígeno de la fase levaduriforme para

intradermorreacciones (paracoccidioidina); la prueba es positiva si mide más de 10 mm e indica hipersensibilidad. La histoplasmosis y coccidioidomycosis originan resultados falsos positivos.

El diagnóstico diferencial de PCM pulmonar es con tuberculosis pulmonar, histoplasmosis y coccidioidomycosis. Cuando se trata de PMC con lesiones ganglionares se diferencia con linfoma de Hodgkin y tuberculosis ganglionar y cuando se trata de PCM facial con leishmaniosis cutaneomucosa o espondia, enfermedad de Wegener, actinomycosis, rinoscleroma, blastomycosis, coccidioidomycosis, cromoblastomycosis y esporotricosis y PMC con lesiones de la mucosa oral deben diferenciarse de carcinomas ⁽²⁴⁾.

Los pacientes con formas subclínicas se curan espontáneamente. En casos graves se prescribe anfotericina B. El tratamiento de elección es itraconazol. Los estudios *in vitro* muestran que el hongo también es sensible a terbinafina y voriconazol. Sin embargo, la eficacia del tratamiento, está limitada por el estado de la respuesta inmune del huésped.

INVESTIGACIONES QUE CONTRIBUYEN A LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La PCM suele ser diagnosticada erróneamente debido a la diversidad de sus características patológicas observadas clínicamente, esto ha sido explicado por estudios genéticos que sugieren que *Paracoccidioides brasiliensis* consiste en varios grupos genéticamente diferenciados, aunque morfológicamente idénticos, como lo estudiado en otros hongos. Los grupos identificados se asociaron a su distribución geográfica, el grupo S1 corresponde a Brasil, Argentina, Venezuela, Perú y Paraguay. Los aislamientos colombianos fueron parte del grupo PS3, y el grupo PS2 representa una especie filogenética crípticas de *Paracoccidioides brasiliensis* de Brasil y Venezuela. La otra especie descubierta recientemente fue *Paracoccidioides lutzii* de la región centro-oeste de Brasil ⁽²⁵⁾.

Otro hecho importante es que el hábitat preciso de *Paracoccidioides brasiliensis* en la naturaleza, es aún desconocido y esta falta de conocimiento ha impedido la adopción de medidas preventivas para evitar nuevas infecciones. En 1989 se publicó una hipótesis proponiendo esencialmente en ella, la existencia de una estrategia ecológica altamente eficiente del hongo, basada en una importante reserva del hongo en animales heterotérmicos de fuentes naturales de agua

dulce, una estadía transitoria y de variable duración en el suelo, con una amplia dispersión de conidios en el ambiente exterior con capacidad de infectar al hombre y a los animales. La hipótesis mencionada se sustenta por la supervivencia del agente por más de 130 millones de años y el mantenimiento de la enfermedad PCM durante más de 1000 años ⁽²⁶⁾.

Sin embargo, otros estudios siguen señalando a la tierra como uno de los hábitats del hongo, argumentan los hechos epidemiológicos el que PCM afecta principalmente a los trabajadores rurales, la alta positividad de paracoccidioidina en los animales que viven en el suelo, en comparación con los animales que habitan los árboles ⁽²⁶⁾ y los estudios epidemiológicos que demuestran que la PCM se produce en varias especies de animales domésticos y salvajes, tales como los perros, específicamente, en Sao Paulo (74,3 a 78,2%), Paraná (14,8 a 89,5%), Mato Grosso do Sul (67,8%), Minas Gerais (53,7%), en Brasil y Argentina (2,2%), también en vacas, caballos, ovejas, monos, cobayas, mapaches, grisonos, puercoespines, pollos, armadillos, gatos, perezosos de dos dedos, y una alta incidencia en el armadillo de nueve bandas, *Dasyurus dasyurus* que vive en la tierra ⁽²⁷⁾.

A partir de esta última hipótesis, en los últimos años se ha utilizado la detección molecular del *Paracoccidioides brasiliensis*, en muestras de aerosoles ambientales de tierra de las madrigueras de armadillos de las áreas endémica de PMC, los resultados son positivos y futuros estudios serán necesarios para una mejor comprensión de la biogeografía del hongo. Lo cual permitirá implementar medidas de prevención y control de PCM, identificando los sitios donde se encuentran los animales infectados y la biogeografía de las zonas de riesgo de infección para los seres humanos ⁽²⁸⁾.

Por otro lado muchos estudios se han centrado en la definición del nicho del hongo sobre la base de la ubicación de la residencia del paciente y asociado a condiciones ambientales específicas, tales como temperaturas, suelos fértiles y alta humedad. Al respecto, se propone que, teniendo en consideración el hecho de que los niños y los adultos jóvenes infectados de *Paracoccidioides brasiliensis* tienen un perfil migratorio restringido, se consideran centinelas epidemiológicos y, por ello, es probable, que el lugar donde viven en el cual han adquirido la infección, pueda proporcionar datos más confiables sobre el hábitat de *Paracoccidioides brasiliensis*.

También se ha argumentado que existe relación entre los cambios climáticos y la incidencia PCM aguda/subaguda. Estudios realizados desde esta perspectiva ayudaría a encontrar el nicho ecológico del

Paracoccidioides brasiliensis. El análisis de las variables climáticas en periodos de 30 años ha demostrado que coinciden con una serie de casos agudos/subagudos diagnosticados en zona hiperendémica, este análisis mostró que el alto almacenamiento de agua en el suelo así como el aumento de la humedad absoluta del aire, son condiciones que pueden favorecer el crecimiento del *Paracoccidioides brasiliensis* en el suelo y la liberación de los conidios ⁽²⁹⁾.

A partir de estos resultados se ha propuesto diseñar mapas de riesgo epidemiológicos que utilizarían los médicos, los turistas y las personas que viven en zonas rurales, donde PCM es endémica, relacionando estudios ecológicos con análisis espacial que muestren que existen relaciones importantes entre la distribución PCM humana y la densidad de población, las rocas basálticas, los suelos, la precipitación y la disponibilidad de la humedad.

El hecho que se reconozca solo la forma clínicamente manifiesta, la cual constituye una mínima parte de todos los infectados, suministra una visión parcial del problema, a esto se suman los huéspedes inmunosuprimidos, para los cuales el diagnóstico por métodos serológicos de detección de anticuerpos resultan falsos negativos. Las investigaciones apuntan al desarrollo de diagnósticos de calidad que permiten colaborar en el control y vigilancia de esta enfermedad fúngica. Se han desarrollado técnicas de detección antigénica para enfermos inmunodeprimidos y para realizar el seguimiento de la infección. El antígeno más utilizado es el gp43, glicoproteína purificada de 43 kDa que se ha evaluado en muestras sanguíneas de centenares de enfermos, es el estudio serológico más usado. Pruebas moleculares basadas en la PCR son de gran utilidad clínica, pero deben ser evaluadas con mayor profundidad. La técnica de PCR puede distinguir *Paracoccidioides brasiliensis* de otros hongos patógenos mediante iniciadores para los genes 5.8S, 28S y las regiones intergénicas del ADN ribosomal es útil para el diagnóstico y estudios epidemiológicos y moleculares.

Finalmente, para el tratamiento se propone la futura vacunación terapéutica con antígenos fúngicos o transferencia pasiva de anticuerpos monoclonales específicos que estimularía una respuesta inmunitaria celular efectiva, para tratar los casos más graves de la enfermedad, logrando un periodo más corto de tratamiento, prevención de recaídas y disminución de las secuelas fibróticas, esta propuesta se basa en estudios recientes que muestran que el principal antígeno de diagnóstico de *Paracoccidioides brasiliensis* la glicoproteína de 43 kDa de la gp43, y su 15-mer péptido QTLIAIHTLAIRYAN, conocido como P10, contiene el epitopo T-CD4 (+) que provoca un IFN- γ mediada por la respuesta inmune Th1. Es así, que el uso de la

asociación del péptido P10 con fármacos antifúngicos tiene un efecto protector aditivo, incluso en animales inmunodeprimidos ⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

La esporotricosis y la paracoccidioidomicosis, son enfermedades infecciosas desatendidas en el Perú y Latinoamérica. Las investigaciones realizadas de los hongos, *Sporothrix schenckii* y *Paracoccidioides brasiliensis*, en relación a su interacción con el huésped y ambiente, nos proporcionan información valiosa para emprender medidas de prevención y control de estas enfermedades. Sin embargo, un obstáculo importante es que los datos de incidencia no son fiables debido a que su reporte no es obligatorio y es escasa la cobertura diagnóstica en la mayoría de los países como el Perú. En la provincia de Abancay, se han hecho las principales investigaciones de esporotricosis, debido a la existencia de un centro de referencia, brindando una excelente oportunidad para hacer observaciones clínicas y epidemiológicas en relación con la enfermedad. Muy diferente a lo observado en PCM, cuya información en el Perú es aún escasa. Contar con otros centros de referencia en regiones endémicas contribuiría a un diagnóstico de calidad en la vigilancia epidemiológica, así como en un diagnóstico temprano y oportuno. El mecanismo de un Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Micología (PEEC) a la Red Nacional de Laboratorios de Micología, que realiza el Instituto Nacional de salud del Perú, colabora con este propósito.

Los resultados de investigaciones referidos a esporotricosis sugieren consistentemente que es la micosis subcutánea de mayor importancia en la sierra del Perú. Sin embargo, lo referido a PCM se basa en reportes de caso y los lugares involucran a la selva del Perú. Pero para ambas enfermedades es importante el uso de herramientas moleculares para delimitar las especies circulantes, pues ellas pueden mostrar diferentes patrones clínicos y respuesta a la terapia. Estudios epidemiológicos con herramientas moleculares permitirían conocer mejor la incidencia y la importancia clínica de nuevas especies crípticas, relacionadas con susceptibilidad antifúngica, virulencia y distribución geográfica, tanto del *Sporothrix schenckii* como del *Paracoccidioides brasiliensis*.

Agradecimientos: a la Blga. Flor Urcia y Tec. Lab. Alida Navarro por la recolección de datos.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 2da ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2003.
- Lyon GM, Zurita S, Casquero J, Holgado W, Guevara J, Brandt ME, et al. Population-based surveillance and a case-control study of risk factors for endemic lymphocutaneous sporotrichosis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):34-9.
- Burstein Z, Romero O. Contribución al estudio de las micosis profundas en el Perú; acerca de tres casos de sporotrichosis. *Rev Soc Per Derm*. 1967;1(1):61-77.
- Burstein Z, Ugaz H. Nuevas Contribuciones al Conocimiento de la Esporotricosis en el Perú. *Rev Soc Per Der*. 1967;1(2):147-55.
- Geldres JJ, Miranda H, García J, Tincopa L. *Esporotricosis: Determinación de un área endémica en el Norte del Perú (Otuzco-La Libertad)*. *Mycopathol Mycol Appl*. 1973 Sep 28;51(1):33-51.
- Miranda Troncoso H. *Esporotricosis. Estudio epidemiológico en Cajamarca-Perú*. Tesis de Bachillerato en Medicina. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1981.
- Papas PG, Tellez I, Deep AE, Nolasco D, Holgado W, Bustamante B. *Sporotrichosis in Perú: description of an area of hyperendemicity*. *Clin Infect Dis* 2000 Jan;30(1):65-70.
- Miranda H. *Características clínicas e incidencia de la esporotricosis palpebral: comunicación de 16 casos nuevos*. *Folia Dermatol. Perú* 2006;17(1):9-15.
- Flores A, Indacochea S, De la Fuente J, Bustamante B, Holgado W. *Esporotricosis en Abancay, Perú*. *Rev Per Epid*. 1991;4(1):5-10.
- García R, Figueroa Y, Ugarte G. *El caso más temprano de esporotricosis pediátrica en el Perú*. *Folia Dermatol Peru*. 2004;15(2):105-7.
- Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Tabares AM, Gutiérrez R. *Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis*. *Arch Dermatol*. 1986 April;122(4):413-7
- Hiruma M, Kawada A, Noguchi H, Ishibashi A, Conti Díaz IA. *Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays*. *Mycoses*. 1992 Nov-Dec;35(11-12):293-9.
- Holeczek S, Casquero J, Zurita S, Guevara J, Montoya Y. *Variabilidad genética en cepas de Sporothrix schenckii aisladas en Abancay, Perú*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2004 Abr-Jun;21(2):87-91.
- Neyra E, Fonteyne PA, Swinne D, Fauche F, Bustamante B, Noland N. *Epidemiology of human sporotrichosis investigated by amplified fragment length polymorphism*. *J Clin Microbiol*. 2005 Mar;43(3):1348-52..
- Marques M, Oliveira E, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo M, Zancoppe-Oliveira R. *Molecular identification of the Sporothrix schenckii complex*. *Rev Iberoam Micol*. 2013 [article in press].
- Ramírez M, Lizarraga-Trujillo J, Ticona-Sánchez E, Carrión-León O, Borda-López S. *Perfil clínico-epidemiológico de esporotricosis en una clínica de referencia en Abancay, Perú: 2004-2011*. *Rev Peru Epidemiol*. 2012 Ago;16(2):121-6.
- García M, Urquiaga T, López N, Urquiaga J. *Esporotricosis Cutánea en Niños en un Hospital Regional del Perú*. *Dermatol Peru*. 2004;14(2):104-9.
- Kovarik CL, Neyra E, Bustamante B. *Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru*. *Med Mycol*. 2008 Feb;46(1):53-6.
- Schubach A, Schubach TM, Barros MB, Wanke B. *Car-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil*. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1952-4.
- Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. *The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: how far from solving the riddle?* *Med Mycol*. 2001 Jun;39(3):233-41.
- Subauste A, Castillo M, Torres R. *Paracoccidioidomycosis pediátrica*. *Fol Dermatol Peru*. 1997;8:30-8.
- Casquero J, Demarini J, Castillo, M, Candella, J, Zurita, S. *Nuevos casos de paracoccidioidomycosis*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 1998;15(1-2):12-7.
- Burstein Z. *Aspectos clínicos de la Blastomycosis sudamericana (Paracoccidioidomycosis) en el Perú*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2002;19(1):43-7.
- Fernández R, Arenas R. *Paracoccidioidomycosis: Actualización*. *Dermatología Rev Mex*. 2009;53(1):12-21.
- Theodoro RC, Teixeira Mde M, Felipe MS, Paduan Kdos S, Ribolla PM, San-Blas G, et al. *Genus paracoccidioides: species recognition and biogeographic aspects*. *PLoS ONE* 2012;7(5):e37694. doi: 10.1371/journal.pone.0037694.
- Conti Díaz IA. *On the unknown ecological niche of Paracoccidioides brasiliensis. Our hypothesis of 1989: present status and perspectives*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007 Mar-Apr;49(2):131-4.
- Corte A, Gennari S, Labruna M, Camargo L, Itano E, Freire R, et al. *Paracoccidioides brasiliensis infection in dogs from Western Brazilian Amazon*. *Pesq Vet Bras*. 2012 Jul;32(7):649-52.
- Arantes TD, Theodoro RC, Da Graça Macoris SA, Bagagli E. *Detection of Paracoccidioides spp. in environmental aerosol samples*. *Med Mycol*. 2013 Jan;51(1):83-92. doi: 10.3109/13693786.2012.698444.
- Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E. *Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyperendemic area in Brazil*. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1642-9. doi: 10.1093/ije/dyp207.
- Travassos LR, Taborda CP. *New advances in the development of a vaccine against paracoccidioidomycosis*. *Front Microbiol*. 2012 Jun 12;3:212. doi: 10.3389/fmicb.2012.00212. eCollection 2012.

Correspondencia: Susana Zurita Macalupú
 Dirección: Calle Cápac Yupanqui 1400.
 Jesús María, Lima 11, Perú
 Teléfono: (511) 748-1111 anexo 2140
 Correo electrónico: szurita@ins.gob.pe