

Teledermatología en Nuevo León. Caso clínico: erythema nodosum leprosum

Manuel Rolando García Garza
Luis José García Morales
José Antonio Bello Castellanos
Genaro Nájera Montero

Miembro del Núcleo de Telemedicina Nuevo León – Nuevo Leon – México
Miembro del Núcleo de Telemedicina Nuevo León – Nuevo Leon – México
Coordinador Médico de Telemedicina Nuevo León – Nuevo Leon – México
Jefe de Dermatología del Hospital Metropolitano de la Secretaría de Salud
Nuevo Leon – México

Resumen

El erythema nodosum leprosum (ENL) es un tipo de reacción leprosa y se indica que afecta a entre el 30 y el 50% de los pacientes con lepra lepromatosa y limitrofe. Puede desarrollarse en cualquier etapa del tratamiento, pero usualmente se presenta durante el primer año, y es recurrente. Los síntomas clínicos comienzan con fiebre y malestar generalizado, seguidos de la aparición de nódulos eritematosos, típicamente en la superficie de las extremidades. El ENL tiene como característica principal la deposición de inmunocomplejos que producen vasculitis, iridociclitis, orquitis, linfadenitis y glomerulonefritis. El Estado de Nuevo León es pionero en el área de Telemedicina en México, y actualmente se han informado trescientos y cincuenta casos de lepra. A continuación, presentamos uno de esos casos que fue seguido por el departamento de Telemedicina, específicamente por el sector de Teledermatología, y que se distingue por la particularidad de haber desarrollado este tipo de reacción leprosa.

Palabras Clave: Telemedicina; Consulta Remota; Dermatología; Eritema Nudoso; Lepra; Servicios de Salud; México.

Abstract

Teledermatology Nuevo Leon. Clinic case: erythema nodosum leprosum

The erythema nodosum leprosum (ENL) is a kind of leprosy reaction and it is told that it affects between 30 and 50% of patients with lepromatous and limitrophe lepra. It could be developed in whatever stage of treatment, but it is usually present during the first year, and it is recurrent. The clinic symptoms start with fever and feeling bad in general followed with the appearance of erythematosus nodules, typically over the extensor surfaces of extremities. The ENL has as main characteristic the deposition of immune-complexes getting to produce vasculitis, iridocyclitis, orchitis, lymphadenitis, glomerulonephritis. The state of Nuevo Leon is pioneer in the area of Telemedicine in Mexico and nowadays there have been reported three hundred and fifty cases of lepra. At next it is presented one of them, which was followed by the department of Telemedicine, specifically by Teledermatology, and which distinguishes for having the particularity of having developed this kind of leprosy reaction.

Key words: Telemedicine; Remote Consultation; Dermatology; Erythema Nodosum; Leprosy; Health Services; Mexico.

Resumo

Teledermatologia em Nuevo Leon. Caso clínico: eritema nodoso hansênico

O eritema nodoso hansênico (ENH) é um tipo de reação hansênica e afeta entre 30 e 50% dos pacientes com hanseníase e lepra limitrofe. Pode desenvolver-se em qualquer fase do tratamento, mas é geralmente presente durante o primeiro ano e é recorrente. Os sintomas clínicos começam com febre e mal-estar em geral seguidos do aparecimento de nódulos eritematosos, típicamente nas superfícies de extremidades. O ENH tem como principal característica a deposição de imuno-complexos que produzem vasculite, iridociclitite, orquidite, linfadenite e glomerulonefrite. O Estado de Nuevo Leon é pioneiro na área da telemedicina no México e até recentemente foram notificados trezentos e cinquenta casos de hanseníase. Na sequência será apresentado um deles, que foi acoplado pelo serviço de Telemedicina, especificamente por Teledermatologia, e que se distingue pela particularidade de ter desenvolvido este tipo de reação hansênica.

Palavras-chave: Telemedicina; Consulta Remota; Dermatologia; Eritema Nudoso; Hanseníase; Serviços de Saúde; México.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de género masculino, de veinte y seis años, que realiza una consulta el 24 de enero de 2006 en el Hospital Metropolitano del Servicio de Salud de Nuevo León, presentando lesiones que describe como “pequeñas pelotas” en el brazo, tórax y orejas, con una evolución de un año. El paciente, del Municipio de Montemorelos, Nuevo León (al sur del Estado), soltero, trabaja en el campo y no posee antecedentes patológicos familiares importantes. El examen físico demuestra dermatosis diseminada en el rostro, cuello, tórax, abdomen y en las cuatro extremidades, caracterizada por lesiones nodulares y placas de bordes irregulares sin sintomatología. Presentaba hipoestesia en las lesiones, sin diferenciar entre un pinchazo y el toque de un alfiler. Se sospechó de lepra lepromatosa y se solicitaron exámenes generales de laboratorio, baciloscopia y biopsia. Una semana más tarde, los resultados de la baciloscopia demostraron la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) de uno + sólo en la mucosa nasal. La biopsia realizada en una lesión del brazo confirmó el diagnóstico de lepra lepromatosa a través de la coloración de Ziehl-Nielsen. Se inició el tratamiento conforme a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que consiste en dapsona, rifampicina y clofazimina. Inicialmente, el paciente no mencionó ninguna complicación, y tres meses después de iniciar el tratamiento, las lesiones nodulares remitieron, dejando sólo áreas de hiperpigmentación postinflamatoria. Debido a la buena evolución y al hecho que se no se presentaron complicaciones, se decidió seguir un tratamiento mensual a través de la Telemedicina. Después de catorce meses de tratamiento se observaron nuevas lesiones eritematosas nodulares descritas como dolorosas e hipertérmicas. Se le solicitó al paciente que se presentara para realizar una consulta personalizada. El paciente abandonó el seguimiento y el tratamiento durante cuatro meses. Finalmente, se presentó para realizar una consulta, en la que se encontraron lesiones de las mismas características que en la etapa inicial de la enfermedad. Se decidió reiniciar el tratamiento. Dos semanas más tarde, se presenta a través de la Telemedicina e informa la suspensión del tratamiento por presentar disnea y acrocianosis, de modo que se sospechó de metemoglobina secundaria a la sulfona (dapsona). El paciente presentaba lesiones inflamatorias, eritematosas y dolorosas, acompañadas de una sensación general de malestar, hipertemia, hiporexia, artralgia y pérdida de peso. En el examen físico, se observaron nódulos hiperpigmentados, igual que nudosidades en las orejas, tórax, abdomen y en las cuatro extremidades. El paciente fue transferido al Hospital Metropolitano para realizar una nueva biopsia porque se sospechaba

de Erythema Nodosum Leprosum (ENL) debido a la reacción leprosa. Se le prescribió Talidomida y Ofloxacina, mientras se esperaban los resultados de la biopsia. En enero de este año, nuevamente asistió a una consulta de control mediante Telemedicina en la que el paciente mostró una evolución favorable de las lesiones y el resultado de la biopsia de las nudosidades confirmó el diagnóstico de ENL.

EPIDEMIOLOGÍA

“En mayo de 1991 la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó la resolución de establecer la meta de eliminar la lepra como un problema de salud pública para el año 2000.¹ El número anual de detección de casos es de seiscientos y cincuenta mil nuevos casos por año, siendo aproximadamente un 75% de los casos correspondientes a la enfermedad de Hansen, localizados, en orden descendente, en India, Brasil, Bangladesh, Indonesia y Myanmar, con una relación de dos a uno de hombres contra mujeres, siendo más común en la infancia.

“El predominio de la enfermedad se ha reducido en un 90%: de 21,1 cada 10.000 habitantes a menos de uno cada diez mil habitantes, en 2000”.² Para Latinoamérica, esto es, para la Organización Panamericana de la Salud, la situación en 2006 tiene características relevantes: de un total de 64.715 casos en tratamiento con poliquimioterapia; detección de 47.612 nuevos casos, siendo el 8% de estos en niños menores de quince años, y un 53% de los casos fueron multibacilares (MB). Entonces, en 2006, la tasa de detección de lepra para la OPS fue de 0,02 en México, mientras otros países, como la Argentina, presentaron 0,11; Paraguay 0,04 y Brasil 2,35, por citar algunos ejemplos. Esta organización anunció que los estados de la República de México con mayor presencia de lepra son: Sinaloa, Michoacán, Nayarit, Nuevo León, Jalisco, Tamaulipas, Guerrero, Sonora, Guanajuato y Colima.³

De acuerdo con las estadísticas recogidas por la Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León, en 2007 hay ciento y ochenta y seis casos en tratamiento, treinta casos registrados sin tratamiento y ciento y treinta y cuatro casos registrados en control post tratamiento.

ETIOLOGÍA

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica producida por el bacilo intracelular ácido resistente *Mycobacterium*

leprae. “Probablemente, la lepra se transmite de persona a persona a través de partículas de aerosol de lesiones del tracto respiratorio superior. El *M. leprae* [...] inhalado es capturado por los macrófagos alveolares y es diseminado a través de la sangre creciendo relativamente sólo en los tejidos de la piel y las extremidades”.⁴

Kumar explica que no libera toxinas y su virulencia se basa sólo en las características conferidas por su pared celular. Al mismo tiempo, la respuesta de los linfocitos T a la microbacteria determinará si el individuo desarrolla lepra tuberculoide o lepra lepromatosa. Además, “existe una correlación inversa entre el número de linfocitos y el número de bacterias ácidas presentes en las lesiones de la piel”.⁴

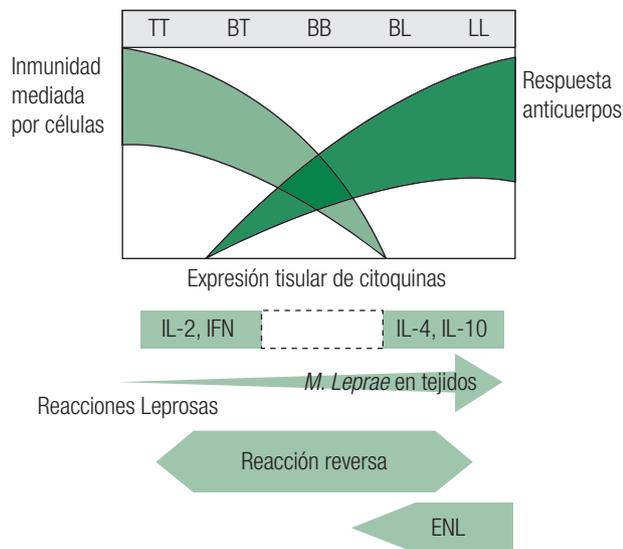


Figura 01 - El espectro clínico inmunológico de la lepra.

* Cohen & Powderly. Infectious Diseases. 2nd edition. 2004. Mosby, Elsevier.

Sobre ese mismo punto, Goldman⁶ indica que las lesiones tuberculoideas tienen linfocitos abundantes con granuloma bien formado y pocas microbacterias, en contraste con las lesiones lepromatosas que presentan características inversas. Dejando de lado los dos extremos de la enfermedad, el grupo denominado *borderline* presenta particularidades intermedias. “[...] la lepra tuberculoide muestra pocas lesiones (menos de cinco) mientras que la lepra lepromatosa se caracteriza por múltiples lesiones (desde cinco hasta centenas)”.⁶ Además, la enfermedad puede adquirirse y mantenerse debido a que su “período de incubación fluctúa entre tres meses y cuarenta años, con un promedio de siete años”.¹

Los casos de lepra se dan particularmente en familias debido a que comparten el mismo ambiente y exposición a pesar de que puede agregarse una susceptibilidad genética como determinante. Rakel dice que la susceptibilidad a la lepra está vinculada con el gen NRAMP1 que, a través de diversas pruebas entre roedores, indica el grado de control innato para las infecciones microbacterianas. Por otra parte, las variaciones en los alelos agregan como factores de dicha susceptibilidad el TNF y dos genes vinculados y correlatos, PARK2 Y PACRG, como indica Goldman.⁶

SÍNTOMAS CLÍNICOS

El inicio de la lepra es gradual. Las lesiones afectan los tejidos corporales más fríos: la piel, los nervios superficiales, la nariz, la faringe, la laringe, los ojos y los testículos. Pueden producirse lesiones maculares anestesiadas pálidas de uno a diez cm de diámetro, nódulos eritematosos bien definidos de uno a 5 cm de diámetro o infiltraciones cutáneas difusas. La infiltración o el agrandamiento de los nervios causan alteraciones neurológicas, resultando en anestesia y anomalías motoras. La neuropatía cubital es altamente sugestiva. En pacientes sin tratamiento, la desfiguración por infiltración cutánea y afección de los nervios podría ser extrema y adoptar las apariencias de úlceras tróficas, resorción de huesos y pérdida de dedos. “En lepra lepromatosa puede presentarse pérdida de pestañas y cejas (madarosis), así como también áreas afectadas anestesiadas junto con anhidrosis”.¹

DIAGNÓSTICO

La confirmación de la lepra aún se apoya en un registro clínico detallado mediante exámenes físicos. Sin embargo, se requiere demostrar la presencia de BAAR en la biopsia cutánea. La biopsia de piel o de un nervio afectado agrandado muestra una imagen histopatológica. *M. Leprae* no crece en cultivos artificiales.

Para la OMS, la enfermedad se subdivide en paucibacilar, definida como pacientes que tienen menos de cinco lesiones en la piel y sin presencia del bacilo en el examen de laboratorio, y multibacilar, con seis o más lesiones en la piel y probablemente con resultado positivo en el examen de laboratorio de la biopsia cutánea. Clínicamente y por pruebas de laboratorio, se divide en: indeterminada; tuberculoide (paucibacilar, inflamación

Table 1 - OMS

Clasificación OMS	Clasificación Ridley y Jopling	Características de las lesiones en piel	Modificación en la tinción de Ziehl-Nielsen	Involucramiento de nervios
Indeterminado (I)	Lesiones maculares hipopigmentadas	Negativo	Ninguna	
	Tuberculoide (TT)	Lesiones anulares hipopigmentadas	Negativo	Localizado, uno o más nervios largos alrededor de las lesiones de piel. Asimétrico
Paucibacilar (PB)	Borderline tuberculoide (BO)	Lesiones anulares con bordes menos distinguidos	Negativo	Similar a la enfermedad tuberculoide
	Borderline (BB)	Espectro entre borderline	Negativo o positivo	Espectro entre la enfermedad tuberculoide y lepromatosa
	Borderline (BB)	Borderline lepromatosa		
Multibacilar (MB)	Borderline lepromatosa (BL)	Parches infiltrados	Positivo	Tiende a ser difuso y asimétrico
	Lepromatosa (LL)	Difusa, infiltración de piel simétrica	Positivo	Difuso y simétrico, polineuropatía distal relativamente lenta y progresiva

* Rakel, et al. Conn's Current Therapy 2007. 59th edition. 2007. Saunders, Elsevier.

intensa, pocas lesiones cutáneas, pero bien definidas); tuberculoide borderline; lepromatosa borderline y lepromatosa (multibacilar, respuesta inadecuada, pocas lesiones cutáneas difusas).⁷

El tipo lepromatoso ocurre en personas con inmunidad celular defectuosa. La evolución es progresiva y maligna, con lesiones cutáneas nodulares. Afecta a los nervios de forma lenta y simétrica; abundantes bacilos ácido resistentes de lesiones cutáneas y una prueba negativa de lepromina cutánea. En el tipo tuberculoide, la inmunidad celular está intacta y la evolución es benigna y menos progresiva, con lesiones cutáneas maculares, asimetría súbita y afección intensa de los nervios, con menos bacilos en las lesiones y resultado positivo para el examen de lepromina cutánea. Los casos intermedios ("bordering") son frecuentes. Afecciones oculares: queratitis e iridociclitis.

En las posibilidades de considerar un diagnóstico diferencial existe una cantidad de posibilidades comparativas con la enfermedad de Hansen, como sarcoidosis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de túnel carpiano, infecciones fúngicas, etc.

TRATAMIENTO

"Hasta 1980, el tratamiento para los pacientes con lepra fue la monoterapia con dapsona. El tratamiento tera-

péutico múltiple recomendado por la OMS, surgió en 1982 debido a la creciente resistencia de la dapsona, de aproximadamente un 40% en algunos países".⁵ Actualmente, se recomiendan tres drogas con la dapsona, 50 a 100 mg/día, clofazimina 50 mg/día y rifampicina, 10 mg/kg/día, todas por vía oral. Estas durante dos o tres años y, de forma ideal, hasta que las biopsias den negativo con relación al BAAR. Para la lepra indeterminada y tuberculoide, se recomienda la combinación de dapsona y rifampicina durante de 6 a 12 meses, seguido de un ciclo de dapsona durante dos o más años.

La rifampicina es uno de los bactericidas más efectivos contra *M. Leprae* y, a pesar de que la dosis estándar en este tratamiento llega a 600 mg mensuales, no hay toxicidad relativa, aunque entre los efectos secundarios en circunstancias inusuales se han informado fallas renales, trombocitopenia, anemia hemolítica y hepatitis. La dapsona es un bacteriostático de acción lenta y de vida corta o mediana que ha demostrado presentar efectos colaterales como hemodiálisis moderada, metemoglobinemia, agranulocitosis y reacciones cutáneas de tipo alérgico. La clofazimina, como mínimo, tiene características similares a la dapsona pero agrega un recurso antiinflamatorio. Provoca pigmentación cutánea y se concentra donde hay un elevado número de bacterias y, no es común, pero puede presentar obstrucciones intestinales cuando se lo ingiere en dosis elevadas.⁵

REACCIONES LEPROSAS

Las reacciones leprosas en la enfermedad son episodios agudos o subagudos mediados de forma inmunológica en una superposición a la inflamación previa, durante o después de la quimioterapia y puede ocurrir en un tercio de los pacientes, como dice Rakel en el libro *Conn's Current Therapy 2007*.¹ En estas reacciones, explica el autor, existen dos tipos que son: reacciones reversas (tipo 1) y el eritema nodoso leproso (tipo 2 o ENL, en lo sucesivo). Las reacciones de tipo 1, en general, son signos de empeoramiento y síntomas de la enfermedad existente, como la aparición de nuevas lesiones en la piel y a nivel de los nervios, que pueden estar relacionadas con el aumento de la inmunidad mediada por las células. Además, las reacciones ENL son exclusivas casi en su totalidad a un rango de pacientes lepromatosos con la presentación clínica de presencia de pápulas eritematosas dolorosas asociadas con fatiga, neuropatía aguda, fiebre, uveítis, linfadenopatía, etc. A diferencia de las reacciones de tipo uno, las reacciones ENL están relacionadas con la formación de complejos inmunes que son responsables por los síntomas clínicos.

El fenómeno Lucio es una reacción en la lepra multibacilar que, a pesar de que no es común, es severa y puede causar la muerte. Sus manifestaciones clínicas presentan placas violáceas hemorrágicas seguidas de úlceras necróticas. Debido a la presencia de bacilos ácido resistentes, hay epidermis necrótica, vasculopatía o vasculitis con proliferación endotelial y formación de trombos.⁸

ERITEMA NODOSO LEPROSO (CASO)

Es un tipo de reacción leprosa y afecta del 30 al 50% de los pacientes con lepra lepromatosa. Sin embargo, la frecuencia y la severidad del ENL se redujeron desde que se empezó a usar la clofazimina. Puede desarrollarse en cualquier etapa del tratamiento, pero habitualmente aparece durante el primer año y tiende a ser recurrente. Los síntomas clínicos comienzan con fiebre y con malestar generalizado, seguidos de la aparición de nódulos eritematosos dolorosos, típicamente en la superficie de las extremidades. En muchos casos, estos nódulos pueden formar pústulas y úlceras. La complicación más común es la neuritis. El ENL tiene como característica principal la deposición de inmunocomplejos, produciendo vasculitis, iridociclitis, poliartritis, orquitis, linfadenitis y glomerulonefritis.

El ENL en su forma más leve responde muy bien a la aspirina o AINE, aumento de la dosis de clofazimina y descanso. En su forma moderada y severa, y en aquellas con neuritis, se necesita prednisona, comenzando con una dosis de 40 a 60 mg/día. La respuesta es rápida pero, debido al hecho de que el ENL tiende a ser dependiente de los esteroides, la prednisona debe suspenderse en un lapso de dos a tres meses. La clofazimina en una dosis diaria de 300 mg suprime el ENL después de cuatro a seis semanas y podría utilizarse como profilaxis para episodios posteriores.⁸

Si el ENL no se puede controlar o si es recurrente, habitualmente responde bien a la talidomida, 400 mg/día durante dos o tres semanas y entonces 100 a 200 mg/día como dosis de mantenimiento. La talidomida suprime la secreción de TNF de los macrófagos. Sin embargo, su uso está severamente limitado debido a la teratogenicidad y debe restringirse a los hombres y las mujeres postmenopáusicas bajo estricta supervisión. La talidomida puede causar neuropatía periférica, pero no ha sido informada en pacientes de lepra.

CONCLUSIONES

A pesar de que algunos países no están alineados con el tratamiento recomendado por la OMS, la gran mayoría de las terapias consiste en la base de drogas, a pesar de que el cambio de algunas de ellas es para evitar efectos secundarios como los comentados en el caso clínico aquí explicado. Debido a este hecho, es importante realizar un acompañamiento de los pacientes debido a que la aparición de cualquier reacción leprosa (tipo uno, tipo dos o fenómeno de Lucio) puede causar una desilusión para el paciente capaz de conducir a un abandono del tratamiento. Esto requeriría un cambio en el tratamiento para evitar la evolución de las reacciones.

Con respecto a la Telemedicina en México, el Estado de Nuevo León es pionero a nivel nacional en posibilitar una red de salud de gran magnitud e importancia. Este proyecto comenzó en 2002 y actualmente es una realidad tangible que beneficia a toda la población de Nuevo León, debido a que proporciona acceso a los principales hospitales, centros de salud primarios y centros de readaptación social (SO.RE.CE.) del Estado. Los hospitales públicos del Servicio de Salud de Nuevo León, como el Hospital Metropolitano (donde está el centro de telecomando), el Hospital de Niños, el Hospital Maternal y de

Niños, el Hospital Psiquiátrico y el Hospital Universidad, están vinculados a esta red. En el sector privado, tiene acceso al Hospital San José Tec de Monterrey, donde recibe el apoyo de los especialistas más reconocidos del Estado. También están conectados algunos municipios del área metropolitana y de la zona rural del Estado, como: Allende, Anahuac, Cerralvo, Dr. Arroyo, Galeana, Linares, Montemorelos, Sabinas Hidalgo y Santiago. También hemos vinculado a la red tres SO.RE.CE. en las que suministramos cuidados médicos a presidiarios.

De esta forma, la versatilidad que ofrece la telemedicina es tener diversas subespecialidades como herramientas ideales para el acompañamiento adecuado de los pacientes. En el caso específico de la teledermatología, que cubre la mayoría de las consultas en nuestro estado, nos permitió realizar un seguimiento de la sintomatología así como también detectar rápidamente reacciones leprosas. Además, es un instrumento que refleja las condiciones del paciente a la distancia, evitando el traslado que, en el caso de las comunidades en las que se aplica este programa, genera un conjunto de factores (absentismo laboral, gastos, etc.) que, en muchas ocasiones, hace que los pacientes desistan del tratamiento médico.

Actualmente, hay tres elementos que impiden que el programa alcance su estado ideal. El primero es la necesidad de tener suficiente personal capacitado en ambos lados del programa que permita que el especialista realice el interrogatorio y el examen físico con absoluta confianza, sin la posibilidad del mínimo error, ya sea que la otra persona pertenezca o no a la especialidad médica de la consulta. El segundo elemento es el rechazo de la mayoría de los médicos especialistas a realizar una consulta a través de este programa, especialmente aquellos con más experiencia, debido a que argumentan que el paciente no puede verse si no está frente a ellos. La verdad es que la teledermato-

logía y la telesalud ofrecen una interacción 100% real y lo único que el médico no puede hacer es *tocar* al paciente. El tercer y último elemento consiste en tener redes organizadas de telesalud, estandarizadas y conectadas a nivel nacional, que permitan un aumento de la calidad de las consultas para ofrecer especialidades de las que los estados carecen, posibilitando una comunicación constante entre las autoridades de salud que nos ayudan a resolver nuestros problemas nacionales y regionales, como brotes epidemiológicos, desastres naturales y otros.

REFERENCIAS

1. Rakel RE. Conn's Current Therapy 2007. 59. ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007.
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva OMS N° 101. Centro de Prensa. Revisada en octubre 2005. [Citado en 15 fev. 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/es/index.html>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la lepra en la Región de las Américas, 2007. [Citado en 15 fev. 2008]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/lep-sit-reg-2007.pdf>.
4. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran: pathologic basis of disease. 7ª ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2005.
5. Cohen J, Powderly WG, Berkley SF, Calandra T, Clumeck N, Finch RG. Cohen & Powderly infectious diseases. 2ª ed. St. Louis: Mosby, Elsevier; 2004.
6. Goldman L, Arthur D, Arend W, Armitage JO, Clemmons D, Drazen J, et al. Cecil textbook of medicine. 23ª ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007.
7. Abdel-Razeq S, Abdulrahman A, Agarwal P, Ali Tanya, Aliotta PJ, Philip J. Ferri's Clinical Advisor 2008. 10ª ed. St. Louis: Mosby, Elsevier; 2008.
8. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2005.