

La termoterapia local como tratamiento de la esporotricosis cutánea.

Actualización de la experiencia acumulada a nivel internacional

Dr. Ismael Alejandro Conti Díaz*

Resumen

La esporotricosis representa la micosis profunda del hombre más frecuente en Uruguay y tiene como medicación habitual la administración oral de yoduro de potasio. Sin embargo, la hipertermia local es también frecuentemente usada con éxito de acuerdo a numerosos trabajos internacionales.

El presente trabajo persigue los siguientes principales objetivos: 1) recordar las primeras investigaciones científicas demostrativas del efecto de la temperatura ambiental sobre la esporotricosis experimental en animales de laboratorio y su consecuencia inmediata, la aplicación exitosa de la termoterapia local en un caso humano realizada en Uruguay en 1962; 2) revisar la literatura sobre ensayos clínicos posteriores de termoterapia local en la esporotricosis humana en otros países y los resultados obtenidos con el empleo de diferentes diseños terapéuticos; 3) analizar los principales mecanismos biológicos de acción de la termoterapia local en el proceso de curación de las lesiones de acuerdo a los resultados de múltiples investigaciones.

La principal conclusión del mismo es la aceptación universal actual de la eficacia e inocuidad de la termoterapia local en la enfermedad cuyas principales indicaciones son la intolerancia a los yoduros y situaciones fisiológicas especiales, como el embarazo, en que aquellos están formalmente contraindicados. El calor local es aconsejado asimismo como tratamiento complementario de los yoduros cuando son bien tolerados o del itraconazol con el fin de acortar el lapso requerido para la curación.

*De acuerdo con toda la investigación realizada hasta el presente por diferentes autores, la curación por el calor local en la esporotricosis sería resultante de varios mecanismos biológicos. Entre ellos, una inhibición directa de las células parasitarias de *Sporothrix schenckii* en los tejidos, la hiperleucocitosis focalizada, una mayor e inespecífica acción de la fagocitosis y otros mecanismos defensivos del huésped; finalmente una mayor eficiencia de la muerte intraleucocitaria de formas parasitarias a través de una mejor utilización del I originado en el sistema MPO- H2O2- I.*

Palabras clave: *ESPOROTRICOSIS - terapia.
HIPERTERMIA INDUCIDA.*

Keywords: *SPOROTRICHOSIS - therapy.
HYPERTHERMIA, INDUCED.*

* Ex Profesor y Director Titular de la Cátedra y del Departamento de Parasitología, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República (1986-1996), Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ismael A. Conti Díaz

Ayacucho 3314, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: ismaelconti@adinet.com.uy

Recibido: 28/10/10.

Aceptado: 14/2/11.

Introducción

La esporotricosis es una micosis subaguda o crónica que afecta al hombre y a los animales fundamentalmente a nivel de la dermis y el tejido celular subcutáneo, de origen exógeno, producida por el hongo dimorfo *Sporothrix schenckii**. Su forma clínica más común en nuestro medio es una lesión chancriforme cutánea seguida de nódulos y trayectos linfangíticos regionales. Por lejos es la micosis profunda más frecuente en nuestro medio y su característica epidemiológica más interesante, única en el mundo, es que más de 80% de los casos clínicos nacionales son secundarios a arañazos de armadillos (mulitas)⁽¹⁾. Casos sólo esporádicos secundarios a este mecanismo de contaminación han sido reportados en áreas vecinas a nuestro país en años recientes.

El tratamiento clásico más eficaz aceptado universalmente desde su primer empleo exitoso por de Beurmann en 1912⁽²⁾, es el yoduro de potasio oral teniendo como únicos problemas de administración la intolerancia o situaciones fisiológicas especiales, como el embarazo, en el cual están formalmente contraindicados.

Por lo dicho anteriormente nos ha parecido importante investigar la experiencia universal sobre la eficacia de la termoterapia local en lesiones esporotricóticas humanas como posibilidad terapéutica única o complementaria al tratamiento con yoduros e incluso con otros antifúngicos como el itraconazol, administrado también exitosamente a partir de las publicaciones de fines de los años 80 y principios de los 90⁽³⁻⁵⁾.

En efecto, las primeras investigaciones científicas demostrativas del efecto de la temperatura ambiental sobre la esporotricosis experimental en animales de laboratorio de sangre caliente y su consecuencia inmediata, la aplicación de la termoterapia en el hombre, fueron realizados en Uruguay en 1962⁽⁶⁾. Por otra parte, ha llamado poderosamente la atención la no citación de tales estudios pioneros en un trabajo reciente de revisión detallada del tratamiento termoterápico local de afecciones dermatológicas diversas incluyendo infecciones bacterianas, víricas, parasitarias, micóticas comprendiendo naturalmente la esporotricosis, sarcoma de Kaposi, etcétera⁽⁷⁾.

El presente trabajo persigue los siguientes objetivos: a) recordar sumariamente dichos estudios experimentales iniciales y su consecuencia inmediata, es decir, las prime-

ras aplicaciones exitosas del método en pacientes, que correspondieron a aquellas realizadas en nuestro medio^(6,8); b) revisar los principales ensayos clínicos de termoterapia local en la esporotricosis realizados con posterioridad en diferentes países y los resultados exitosos obtenidos con varios diseños terapéuticos; c) analizar los probables diferentes mecanismos biológicos de acción de la hipertermia local en el proceso de curación de las lesiones esporotricóticas del hombre.

Primeros estudios sobre el efecto de la temperatura ambiente en la esporotricosis experimental

En 1962, Mackinnon y Conti Díaz⁽⁶⁾ inocularon 36 ratas machos jóvenes de 50 g - 70 g de peso por vía intracardíaca con la fase levaduriforme de *S. schenckii* y luego fueron distribuidas al azar en dos grupos de animales colocados uno de ellos en una habitación a 31 °C y el otro grupo en un laboratorio cuya temperatura ambiental varió entre 5 °C y 15 °C. Tres animales del primer grupo y cinco del segundo murieron dentro de las 60 horas luego de la inoculación. Todos los restantes animales inoculados fueron sacrificados entre los días 26 y 30 posteriores a la inoculación.

Lesiones inflamatorias metastásicas de las patas aparecieron entre el noveno y el decimoquinto día de la inoculación en 13 de las 15 ratas colocadas en ambiente de 5 °C - 15 °C con observación en ellas de las típicas formas parasitarias y obtención de cultivos en tubos de agar glucosado de Sabouraud. También seis de ellas desarrollaron lesiones en la cola. En cambio, ninguno de los 13 animales sobrevivientes mantenidos a 31 °C desarrolló lesiones metastásicas en las patas ni en la cola.

En 1964, Mackinnon, Conti Díaz y Yarzabal inocularon ratones blancos por vía intravenosa con *S. schenckii*⁽⁹⁾. Luego de 15 días los animales mantenidos a 2 °C - 5 °C mostraron lesiones miliares en hígado, bazo, corazón, alrededor de los testículos y en los músculos de las nalgas y patas posteriores. A 13 °C - 17 °C sólo observamos lesiones en aquellos músculos y alrededor de los testículos. Finalmente, a 28 °C, las lesiones fueron vistas únicamente alrededor de los testículos.

Las siguientes comprobaciones de laboratorio permitieron a los autores lograr la explicación científica de todos los resultados referidos: la temperatura interna de la rata es de 37,7 °C, pero ella varía discretamente con la temperatura ambiente sobre todo en ratas jóvenes y los segmentos distales de las patas son muy sensibles a los cambios en más o en menos de la temperatura ambiente⁽⁶⁾. De ese modo la temperatura corporal de la rata puede oscilar entre 34,5 °C y 40 °C. Por otro lado, la temperatura corporal del ratón blanco oscila normalmente entre 35,5 °C y 37 °C, pero sube a 39 °C, cuando colocados en un am-

* Recientes estudios científicos de naturaleza filogenética han revelado que el clásico agente *S. schenckii* corresponde en realidad a un complejo de especies, a saber: *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. brasiliensis* y *S. albicans*. Madrid H, et al. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. Rev Iberoam Micol 2009; 26(3): 218-22.

biente de 35 °C - 37 °C, pudiendo bajar a 36 °C o menos en ambiente a 2 °C - 5 °C⁽⁶⁾.

Por su parte, nuestra cepa de *S. schenckii* desarrolla bien a 10 °C, tiene una temperatura óptima de desarrollo cercana a los 37 °C, crece muy mal a 38 °C y no se desarrolló para nada a 38,8 °C⁽¹⁰⁾.

Estos resultados experimentales hicieron interpretar los resultados obtenidos como consecuencia de la existencia de diferentes temperaturas locales en los animales, ratas y ratones, colocados a diferentes temperaturas ambientales. El agente inoculado sólo sería capaz de multiplicarse y originar lesiones en aquellas zonas del animal enfriadas por una relativamente baja temperatura ambiental. *S. schenckii* no puede sobrevivir evidentemente en tejidos u órganos de los animales con temperaturas elevadas impropias para la multiplicación de sus elementos parasitarios.

En uno de los trabajos citados⁽⁶⁾ se estableció asimismo que muy probablemente la temperatura maximal de crecimiento del hongo pueda ser más baja in vivo que in vitro en virtud de que fenómenos inmunológicos como la fagocitosis y la producción de anticuerpos bien podrían ser beneficiados o incrementados por el calor. Tal afirmación fue confirmada luego por otros autores.

Primeras aplicaciones exitosas de la termoterapia local en la esporotricosis humana

Mackinnon y Conti Díaz, en trabajo mencionado⁽⁶⁾, trataron exitosamente por primera vez en la literatura a un paciente con esporotricosis linfangítica mediante compresas calientes húmedas dos o tres veces por día durante 30-40 minutos. El tratamiento previo con yoduros había fracasado por intolerancia urinaria. Al año siguiente, 1963, Galiana y Conti Díaz⁽⁸⁾ lograron la curación de nueve casos de esporotricosis mediante aplicación de calor local sólo o asociado a un rubefaciente, el éster tetrahidrofurfúrico del ácido nicotínico (Trafuril, Laboratorios Ciba) en plazos que variaron entre 20 días y 3 meses y medio. Como hecho curioso debemos recordar que Thomas, Pierce y Labiner, en 1951⁽¹¹⁾, habían empleado la fiebre como terapia en un caso de iridociclitis y esporotricosis linfangítica de miembro superior. Las lesiones esporotricósicas mejoraron luego de cinco tratamientos con vacuna antitífica y desaparecieron después de colocar al paciente en un gabinete térmico. Sin embargo, los nódulos reaparecieron y entonces se administró yoduro de potasio oral.

Principales ensayos clínicos con termoterapia local en esporotricosis realizados a posteriori en varios países a través de diferentes diseños terapéuticos

En 1964, Laca, en Tacuarembó, Uruguay, confirmó nues-

tras primeras observaciones al curar por termoterapia local un caso de esporotricosis ulcerosa de miembro inferior⁽¹²⁾.

En 1966, Trejos y Ramírez, en Costa Rica⁽¹³⁾, trataron con éxito a pacientes mediante la inmersión de la zona afectada en recipiente con agua caliente durante 20-30 minutos, cuatro veces al día por 7-8 semanas.

Más de 15 publicaciones científicas de autores japoneses a partir de la década de 1970, refieren el uso exitoso del calor local en la esporotricosis. Los métodos utilizados fueron variados, pero uno de los más empleados fue el uso de calentadores de bolsillo de benceno o de naturaleza química 30 minutos dos veces por día durante 5-9 semanas según los casos⁽¹⁴⁻²⁰⁾. Por su parte, Sutherland y colaboradores⁽²¹⁾ utilizaron exitosamente almohadillas térmicas eléctricas para el tratamiento de la esporotricosis cutánea aplicándolas entre tres a seis horas diarias durante diez semanas. Además refieren el empleo de baños de inmersión de agua a 45 °C durante 20 minutos, cuatro veces al día, lo que permitió a un paciente disminuir la dosis de solución saturada de yoduro de potasio haciéndola entonces tolerable y obteniendo así una completa curación.

Todos los procedimientos clásicos de termoterapia local tales como curaciones húmedas o secas, rubefacientes, calentadores de bolsillo, etcétera, llevan por regla general un prolongado tiempo de aplicación y las actividades diarias del paciente suelen estar afectadas durante el tratamiento. Por ello, y con el fin de acortar el período de tratamiento, Hiruma y colaboradores⁽²²⁾ han ensayado últimamente la aplicación de rayos infrarrojos en el tratamiento de diez pacientes con esporotricosis. Las lesiones en niños o en la cara son difíciles de curar, pero tratándose de lesiones en los miembros la duración de aquél puede verse acortada en dos tercios en comparación con el lapso de tratamiento con calentadores de bolsillo y los resultados fueron excelentes^(20,22).

En 1980, Roberts, en *Antifungal Chemotherapy*, libro editado por Speller⁽²³⁾, recomienda la termoterapia local en la esporotricosis frente a la falla o intolerancia a los yoduros, recordando además que los yoduros están contraindicados durante el embarazo.

A propósito del tratamiento de la esporotricosis en el embarazo: una embarazada con esporotricosis facial fue curada luego de un tratamiento con diatermia de microondas durante diez días, seis veces por día, seguida de la aplicación en domicilio de calor húmedo cada dos horas en el día y una almohadilla térmica por la noche, durante siete meses⁽²⁴⁾.

En México, otra embarazada con esporotricosis cutánea diseminada fue tratada con baños de agua caliente a 45 °C de 20 minutos de duración, dos veces por día durante cinco meses (dos meses durante el embarazo y tres luego del parto) lográndose clara mejoría. Dada la natura-

leza diseminada de la afección la paciente recibió luego del parto cinco meses de tratamiento con itraconazole⁽²⁵⁾.

La asociación de yoduros o itraconazol con termoterapia local aun bajo forma de un simple abrigado de las regiones enfermas se ha revelado altamente satisfactoria⁽⁵⁾.

Los efectos colaterales posibles de la termoterapia, bien tolerada en general, son resumidos en el trabajo de Doherty y colaboradores⁽⁷⁾: hiperpigmentación, irritación, cicatrices keloidianas o atróficas, quemaduras superficiales (en el caso del uso de rayos infrarrojos).

Mecanismos biológicos de acción de la hipertermia local

Como fuera expresado, el efecto inhibitorio de temperaturas ambientales relativamente altas sobre la aparición y evolución de lesiones esporotricóticas en animales de laboratorio fue científicamente demostrado por Mackinnon y Conti Díaz en 1962⁽⁶⁾, e interpretado por los autores como consecuencia de la incompatibilidad entre las temperaturas alcanzadas por los tejidos y las temperaturas propias del agente etiológico para su desarrollo y multiplicación en cultivos. En el mismo trabajo se supuso además que la temperatura máxima de crecimiento del parásito debería probablemente ser inferior in vivo que in vitro por el hecho de que la acción protectora de los fenómenos inmunológicos no podía ser ignorada.

Galiana y Conti Díaz, en publicación citada⁽⁸⁾, insisten en este punto al decir: "Parece improbable que en el tratamiento de casos clínicos por el calor local se alcancen temperaturas inhibitorias en los tejidos al menos sobre un período prolongado de tiempo: más probablemente las temperaturas disgónicas alcanzadas (36 °C - 38 °C) alterando la multiplicación y metabolismo del hongo favorezcan la acción de los mecanismos defensivos del hospedero".

Por su parte, Hiruma y Kagawa⁽²⁶⁾, en 1983, investigaron la acción deletérea directa del calor sobre *S. schenckii* sometiendo distintas formas del hongo (esporos, conidias, células levaduriformes) a una temperatura de 42 °C. Entre otros hallazgos demostraron una reducción progresiva de los porcentajes de germinación de las mismas con el transcurso del tiempo; por ejemplo, una exposición de dos horas de las células levaduriformes a tal temperatura llevaba el índice de germinación de las mismas a sólo 10%.

Hiruma y Kagawa, en otro trabajo de 1986, demostraron los efectos de la hipertermia sobre la fagocitosis y muerte intracelular de *S. schenckii* por parte de leucocitos polimorfonucleares. A 40 °C no hubo aumento del índice de fagocitosis pero sí sobre el índice de muerte intracelular, que aumentó significativamente⁽²⁷⁾. Asimismo, el calor local actúa como un estímulo para los receptores implicados en los mecanismos de termorregulación. La elevación de

la temperatura local es seguida de vasodilatación de los vasos del plexo subcutáneo, lo cual implica naturalmente un aumento del número de leucocitos en la zona⁽⁸⁾.

Finalmente, de acuerdo con la ley de Van t'Hoff Arrhenius, los coeficientes térmicos (Q.10) hasta 38 °C son de dos o más para la mayoría de los procesos biológicos, por lo cual los diferentes mecanismos defensivos antiinfecciosos del organismo, como fagocitosis, reacciones antigénicas, anticuerpo, etcétera, se verían favorecidos y mejorados en eficacia por el aumento de la temperatura cutánea^(8,20,28). Por su parte, Cunningham y colaboradores⁽²⁹⁾ demostraron que la combinación de mieloperoxidasa, peróxido de hidrógeno y yoduro de potasio (MPO- H₂O₂- I⁻) en los polimorfonucleares es fundamental en el proceso de muerte intracelular de *S. schenckii*.

Summary

Sporotricosis represents the most frequent human deep mycosis in Uruguay, and it is usually treated with oral potassium iodide. However, local hyperthermia is also frequently used successfully according to several international studies.

The present study aims at the following objectives: 1) to go over the first scientific research that proved the effect of environmental temperature on experimental sporotricosis in laboratory animals, and its immediate consequence on the successful application of local thermotherapy in a human case in Uruguay, back in 1962; 2) to review literature on subsequent clinical trials on local thermotherapy to treat human sporotricosis in other countries and the results obtained in the application of different therapeutic designs; 3) to analyse the main biological mechanisms of action for local thermotherapy in the process of healing lesions according to the results obtained in multiple research studies.

The main conclusion is the current universal acceptance of the effectiveness and harmlessness of local thermotherapy on the disease, whose main indications are iodine intolerance and special physiological situations, such as pregnancy, when they are contraindicated. Local heat is advisable as a complementary treatment to iodine when well tolerated or to itraconazole, with the purpose of shortening the period needed for curing.

According to research conducted by different authors until today, local heat therapy to cure sporotricosis would result from several biological mechanisms. Among them, the direct inhibition of *Sporothrix schenckii* parasite cells in tissues, localized Hyperleukocytosis, a greater and non-specific action of phagocytosis and other host defense mechanisms; last, a greater efficiency in intra-leukocyte death of parasites through an improved use of I stemming from the MPO- H₂O₂- I system.

Résumé

La sporotricose est la mycose profonde humaine la plus fréquente en Uruguay, l'iodure de potassium étant le médicament utilisé habituellement. Cependant, l'hyperthermie locale est aussi utilisée avec succès d'après de nombreux travaux internationaux.

Ce travail a comme but: 1) faire un rappel des premières recherches scientifiques démontrant l'effet de la température ambiante sur la sporotricose expérimentale chez des animaux de laboratoire et son résultat immédiat ainsi que l'application réussie de thermothérapie locale en un cas humain, en Uruguay, en 1962; 2) réviser la littérature qui traite des cas postérieurs de thermothérapie locale à la sporotricose humaine dans d'autres pays et les résultats obtenus selon les divers plans thérapeutiques; 3) analyser les différents mécanismes biologiques d'action de la thermothérapie locale au processus de guérison des lésions d'après les résultats de nombreuses recherches.

La principale conclusion est l'acceptation universelle actuelle de l'efficacité et de l'innocuité de la thermothérapie locale pour traiter cette maladie dont les principales indications sont au cas d'intolérance aux iodures et dans des situations spéciales telles que la grossesse où ceux-ci sont déconseillés. La chaleur locale est aussi conseillée comme traitement complémentaire des iodures lorsqu'ils sont bien tolérés ou l'itraconazole afin de raccourcir la période de rétablissement.

D'après les derniers travaux réalisés par de différents auteurs, la guérison de la sporotricose avec de la chaleur locale résulterait de divers mécanismes biologiques; entre autres, d'une inhibition directe des cellules parasitaires de *Sporothrix schenckii* dans les tissus, de l'hyperleucocytose localisée, d'une action de la phagocytose plus vaste et pas spécifique, ainsi que d'autres mécanismes de défense du hôte; enfin, d'une plus haute efficacité de la mort intra leucocytaire des formes parasitaires avec une meilleure utilisation du I originé au système MPO-H₂O₂-I.

Resumo

A esporotricose é a micose profunda do ser humano com maior frequência no Uruguai sendo tratada habitualmente com iodeto de potássio. No entanto a hipertermia local também é utilizada como está descrito em numerosos trabalhos internacionais.

Os objetivos deste trabalho são: 1) rever as primeiras pesquisas científicas que descreveram o efeito da temperatura ambiental sobre a esporotricose experimental e sua consequência imediata - a utilização bem sucedida da termoterapia local em um caso humano no Uruguai em 1962; 2) rever a literatura sobre estudos clínicos posteriores sobre a utilização da termoterapia local no tratamento da

esporotricose humana em outros países e os resultados obtidos utilizando diferentes esquemas terapêuticos; 3) analisar os principais mecanismos biológicos da ação da termoterapia local no processo de cura das lesões de acordo com os resultados obtidos em diferentes estudos.

A principal conclusão é a aceitação mundial da eficácia e inocuidade da termoterapia local nesta doença cujas principais indicações são a intolerância aos iodetos e situações fisiológicas especiais como a gravidez, nas quais os iodetos estão especialmente contraindicados. O calor também está indicado como tratamento complementar ao tratamento com iodetos quando estes são bem tolerados e o tratamento como itraconazol para reduzir o tempo necessário para a cura.

De acordo com as pesquisas realizadas por diferentes autores até o momento, a cura pela termoterapia seria resultado de diferentes processos biológicos. Entre eles a inibição direta das células parasitárias de *Sporothrix schenckii* nos tecidos, a hiperleucocitose focalizada, uma ação maior e inespecífica da fagocitose e outros mecanismos de defesa do hospedeiro, e finalmente uma maior eficiência da morte intraleucocitária de formas parasitárias devido à melhor utilização do I originado no sistema MPO-H₂O₂-I.

Bibliografía

1. **Conti Díaz IA.** Micología médica. Montevideo: Oficina del Libro, Fefmur 2009.
2. **Rippon JW.** Tratado de micología médica. México: Interamericana. Mc Graw- Hill, 1990.
3. **Restrepo A, Robledo J, Gómez I, Tabares AM, Gutiérrez R.** Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol 1986; 122(4): 413-7.
4. **Lavalle P, Suchil P, De Ovando F, Reynoso S.** Itraconazole for deep mycoses: preliminary experience in México. Rev Infect Dis 1987; 9(Suppl 1): S64-70.
5. **Conti Díaz IA, Cívila E, Gezuele E, Lowinger M, Calegari L, Sanabria D, et al.** Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole. Mycoses 1992; 35(5-6): 153-6.
6. **Mackinnon JE, Conti Díaz IA.** The effect of temperature on sporotrichosis. Sabouraudia 1962; 2: 56-9.
7. **Badgwell Doherty C, Doherty SD, Rosen T.** Thermotherapy in dermatologic infections. J Am Acad Dermatol 2010; 62(6): 909-27.
8. **Galiana J, Conti Díaz IA.** Healing effects of heat and a rubefacient on nine cases of sporotrichosis. Sabouraudia 1963; 3: 64-71.
9. **Mackinnon JE, Conti Díaz IA, Yarzabal LA.** Experimental sporotrichosis, ambient temperature and Amphotericin B. Sabouraudia 1964; 3(3): 192-4.
10. **Mackinnon JE.** The effect of temperature on the deep mycoses. In: Wolstenholme GE W & Porter R eds. Systemic mycoses. A Ciba Foundation Symposium. London: J& A Churchill Ltd, 1968: 164-78.
11. **Thomas CC, Pierce HE, Labiner, GW.** Sporotrichosis responding to fever therapy. J Am Med Assoc 1951; 147(14): 1342-3.
12. **Laca E.** Esporotricosis ulcerosa de la pierna tratada por el calor. Tórax 1964; 13: 229-31.
13. **Trejos A, Ramírez O.** Local heat in the treatment of sporot-

- richosis. *Mycopathol Mycol Appl* 1966; 30(1): 47-53.
14. **Watanabe S, Morita NS, Takasu T.** Local heat therapy of sporotrichosis. *Jap J Clin Dermatol* 1971; 25: 1053-9.
 15. **Lii SL, Shigemi F, Takeda K.** Healing effect of local heat on sporotrichosis and three additional cases of Tokushima residence. *Tokushima J Exp Med* 1973; 20: 57-67.
 16. **Tamachi H, Ozawa A, Matsuo I, Niizuma K, Nakano M, Ohkido M.** Eight cases of sporotrichosis. *Tokai J Exp Clin Med* 1980; 5(2): 171-5.
 17. **Takahashi S, Masahashi T, Maie O.** Lokale thermotherapie bei sporotrichose. *Hautarzt* 1981; 32(10): 525-8.
 18. **Shinogi T, Misago N, Narisawa Y.** Cutaneous sporotrichosis with refractory and reinfectious lesions in a healthy female. *J Dermatol* 2004; 31(6): 492-6.
 19. **Hiruma M, Kawada A, Yoshida M, Kouya M.** Hyperthermic treatment of chromomycosis with disposable pocket warmers. *Mycopathologia* 1993; 122(2): 107-14.
 20. **Conti Díaz IA, Hiruma M.** Hyperthermic treatment of sporotrichosis. In: Yamaguchi H, Kobayashi GS, Takahashi H, eds. *Recent Progress in Antifungal Chemotherapy*. New York: Marcel Dekker, 1991: 167-71.
 21. **Sutherland GE, Lauwasser M, McNeely DJ, Shands JW Jr.** Heat treatment for certain chronic granulomatous skin infections. *South Med J* 1980; 73(12): 1564-5.
 22. **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; 35(11-12): 293-9.
 23. **Roberts SOB.** Treatment of superficial and subcutaneous mycoses. In: Speller DC E, ed. *Antifungal Chemotherapy*. Toronto: John Willey & Sons, 1980: 225-83.
 24. **Romig DA, Voth DW, Liu C.** Facial sporotrichosis during pregnancy. *Arch Intern Med* 1972; 130(6): 910-12.
 25. **Bonifaz A, Saúl A, Paredes-Solís V, Fierro L, Rosales A, Palacios A, et al.** Sporotrichosis in childhood: clinical and therapeutical experience in 25 patients. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(4): 369-72.
 26. **Hiruma M, Kagawa S.** The effects of heat on *Sporothrix schenckii* in vitro and in vivo. *Mycopathologia* 1983; 84(1): 21-30.
 27. **Hiruma M, Kagawa S.** Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leucocytes. *Mycopathologia* 1986; 95(2): 93-100.
 28. **Houssay BA, Lewis JT, Orías O, Menéndez EB, Hug E, Foglia V, et al.** *Fisiología humana*. Buenos Aires: El Ateneo, 1952.
 29. **Cunningham KM, Bulmer GS, Rhoades ER.** Phagocytosis and intracellular fate of *Sporothrix schenckii*. *J Infect Dis* 1979; 140(5): 815-7.