



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

DIFERENCIAS EN LOS HALLAZGOS  
EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS  
ENTRE LA INFECCIÓN  
OSTEOARTICULAR LOCALIZADA Y  
SISTÉMICA CAUSADA POR  
*SPOROTHRIX*: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE DATOS DE  
PARTICIPANTES INDIVIDUALES

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

MAX CARLOS RAMIREZ SOTO

LIMA – PERÚ

2024



**ASESOR**

**DR. ELMER ALEJANDRO LLANOS CUENTAS**

**JURADO DE TESIS**

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

PRESIDENTE

DR. JESUS LORENZO CHIRINOS CACERES

VOCAL

DR. GUILLERMO SANTOS SALVATIERRA RODRIGUEZ

SECRETARIO

## **DEDICATORIA**

A mis padres, hermanos y familiares por enseñarme la perseverancia.

A mi esposa por su comprensión y paciencia.

A mi hijo Nicolás por siempre inspirarme en salir adelante.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los investigadores Dr. Alexandro Bonifaz, Dr. Andrés Tirado-Sánchez  
y al Dr. Yan Song por su participación activa en la investigación.

Al Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas por proporcionar  
datos del estudio de cohorte

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Tesis autofinanciada



DIFERENCIAS EN LOS HALLAZGOS  
EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS  
ENTRE LA INFECCIÓN  
OSTEOARTICULAR LOCALIZADA Y  
SISTÉMICA CAUSADA POR  
*SPOROTHRIX*: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE DATOS DE  
PARTICIPANTES INDIVIDUALES

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

MAX CARLOS RAMIREZ SOTO



Informe estándar ⓘ

Informe en inglés no disponible [Más información](#)

## 10% Similitud estándar

### Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas ⓘ

#### 1 Trabajos del estudiante

urjc

1 1 bloques de bloques 976 palabra que coinciden

#### 2 Internet

www.ifhad.org

3 3 bloques de texto 108 palabra que coinciden

#### 3 Internet

revistas.upch.edu.pe

7 7 bloques de texto 102 palabra que coinciden

#### 4 Internet

pesquisa.bvsalud.org

## Tabla de contenidos

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. OBJETIVOS .....	5
III. HIPÓTESIS .....	6
IV. MARCO TEÓRICO .....	7
V. METODOLOGÍA .....	15
VI. RESULTADOS .....	29
VII. DISCUSIÓN .....	47
VIII. CONCLUSIONES .....	61
IX. RECOMENDACIONES .....	62
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63
XI. ANEXOS .....	85

## RESUMEN

**Introducción:** Se realizó una revisión sistemática de datos de casos individuales para evaluar las diferencias en los hallazgos epidemiológicos y clínicos entre la esporotricosis osteoarticular localizada y sistémica.

**Métodos:** Se identificaron artículos hasta diciembre de 2023 en siete bases de datos (MEDLINE/PubMed, SCOPUS, Web of Science (WoS), Ovid, SCiELO, Cochrane, China National Knowledge Infrastructure (CNKI, Wanfang Data), CQVIP and xueshu.baidu.com). Fueron elegibles informes de casos, series de casos y estudios observacionales que describían pacientes con una infección osteoarticular causada por *Sporothrix*. Los datos de los casos recuperados se dividieron en dos grupos: (1) infección osteoarticular localizada e (2) infección osteoarticular sistémica. Los resultados primarios y secundarios fueron diferencias en los hallazgos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos entre los dos grupos.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 211 casos a partir de 111 artículos publicados y 3 casos no publicados. La edad media en los pacientes con infección localizada fue 5 años mayor ( $51,8 \pm 16,0$  vs.  $47,0 \pm 16,0$ ;  $p=0,029$ ), comparado con la infección sistémica. Los individuos con infección osteoarticular sistémica, tenían mayores probabilidades de ser de áreas hiperendémicas (razón de prevalencia ajustada (RPa)=1,64; IC 95%, 1,24–2,18;  $p=0,001$ ), tener infección por VIH (RPa=2,33; IC 95%, 1,42–3,82;  $p=0,001$ ) o cáncer (RPa=1,90; IC 95%, 1,09–3,31;  $p=0,023$ ). La osteomielitis de origen sistémico afectó a 2 o más huesos (RPa=10,3; IC 95%, 3,38–31,7;  $p<0,0001$ ). El *Sporothrix* era más probable de aislar a partir de lesiones cutáneas y muestras de líquido sinovial en los casos de infección sistémica. La cura clínica o respuesta parcial fue predominante en los casos con infección sistémica

tratados con la combinación de antifúngicos, y el tratamiento individualizado con AmB o itraconazol en los casos de infección localizada.

**Conclusión:** Comparada con la infección localizada, la infección osteoarticular sistémica es predominante en pacientes inmunocomprometidos de áreas hiperendémicas de esporotricosis, y el manejo terapéutico depende de la naturaleza y la gravedad de la infección. Por lo tanto, la infección por *Sporothrix* debe estar incluida en el diagnóstico diferencial de osteomielitis o artritis en pacientes inmunocomprometidos de áreas hiperendémicas de esporotricosis.

#### **PALABRAS CLAVE**

*Sporothrix*; esporotricosis; osteomielitis; artritis; infección localizada; infección multifocal.

## ABSTRACT

**Introduction:** A systematic review of individual case data was performed to evaluate the differences in epidemiological and clinical findings between localized and systemic osteoarticular sporotrichosis.

**Methods:** We identified articles up to December 2023 by searching seven databases (MEDLINE/PubMed, SCOPUS, Web of Science (WoS), Ovid, SCiELO, Cochrane, China National Knowledge Infrastructure (CNKI, Wanfang Data), CQVIP and xueshu.baidu.com). Case reports, case series, and observational studies that described patients with osteoarticular sporotrichosis were eligible for inclusion. The retrieved case data was divided into two groups: (1) localized infection and (2) systemic infection. Primary and secondary outcomes were epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic differences between groups.

**Results:** A total of 211 cases were included from 111 published and 3 unpublished cases. The mean age of patients with localized infection was 5 years older ( $51.8 \pm 16.0$  vs.  $47.0 \pm 16.0$ ;  $p=0.029$ ), compared to patients with systemic infection. Individuals with systemic osteoarticular infection were more likely to be from hyperendemic areas (adjusted prevalence ratio (aPR)=1.64; 95% CI, 1.24-2.18;  $p=0.001$ ), have HIV infection (aPR=2.33; 95% CI, 1.42-3.82;  $p=0.001$ ), or have cancer (aPR=1.90; 95% CI, 1.09-3.31;  $p=0.023$ ). Osteomyelitis of systemic origin affected 2 or more bones (aPR=10.3; 95% CI, 3.38-31.7;  $p<0.0001$ ). *Sporothrix* spp. was more likely to be isolated from combinations of skin lesion and synovial fluid samples in cases of systemic osteoarticular infection. Clinical cure or partial response was predominant in cases of systemic infection treated with combination

antifungals, and in cases of localized infection treated with Amphotericin B or itraconazole.

**Conclusion:** Compared with localized osteoarticular infection, systemic *Sporothrix* infection is more common in immunocompromised patients from hyperendemic areas of sporotrichosis, and therapeutic management depends on the nature and severity of the infection. Thus, *Sporothrix* infection should be considered in the differential diagnosis of osteomyelitis or arthritis, especially in immunocompromised patients from areas where sporotrichosis is hiperendemic.

**KEYWORDS**

*Sporothrix*; sporotrichosis; osteomyelitis; arthritis; localized infection; multifocal infection.

## **I. INTRODUCCIÓN**

La esporotricosis es una micosis subcutánea (1-4), aunque 10% de los casos son infecciones extracutáneas, las que pueden ser sistémicas o localizadas en diversos tejidos como el pulmonar, los anexos oculares y el globo ocular, el tejido osteoarticular y el sistema nervioso central (5-11). En las últimas décadas se ha reportado grandes series de casos de esporotricosis cutánea, incluyendo un aumento constante de casos asociados con la transmisión zoonótica en varios estados y municipios de Brasil. Con el incremento de casos y el descubrimiento de nuevas especies de *Sporothrix*, también se ha observado un constante aumento de casos con manifestaciones clínicas atípicas, incluyendo un incremento de casos de esporotricosis osteoarticular (11–13). Asimismo, la guía para el diagnóstico y tratamiento de la esporotricosis, proporciona recomendaciones muy generales para el manejo de la esporotricosis osteoarticular basadas en series de casos limitados. En este mismo contexto, la esporotricosis osteoarticular presenta manifestaciones clínicas que se podrían diferenciar según el origen de la infección (localizada y sistémica), y con ello se podría proporcionar recomendaciones más sólidas para un diagnóstico y tratamientos oportunos.

### **1.1. Planteamiento del problema**

La esporotricosis es una micosis subcutánea de evolución subaguda o crónica, causada por especies del hongo *Sporothrix* (1-3). La esporotricosis tiene una amplia distribución geográfica en todo el mundo, principalmente en áreas tropicales y subtropicales de Latinoamérica, Europa, Asia y Sudáfrica (1,2,4). Usualmente se presenta como una infección linfocutánea, cutáneo fija o cutánea

diseminada (2,3,5). Excepcionalmente se reportan casos de infección extracutánea (sistémica o localizada) afectando a los pulmones, los ojos y sus anexos, el tejido osteoarticular y el sistema nervioso central (5-10). Aunque la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* spp. rara vez se ha reportado en la literatura, los informes de casos están aumentando en los últimos años (8,11-15). Esto hace pensar que la infección osteoarticular ya no es tan inusual como se pensaba originalmente. La infección osteoarticular localizada se presenta después de un trauma local en los huesos o articulaciones acompañado de lesiones cutáneas fijas o linfocutáneas, y algunas veces sin evidencia de lesiones cutáneas (12,16-18). También ocurren por la diseminación hematogena del *Sporothrix* desde diferentes órganos o tejidos hacia los huesos o articulaciones (8,11). Ambas presentaciones clínicas (localizada o sistémica) han sido reportadas en áreas hiperendémicas y endémicas de esporotricosis (9,11-13,16-18).

Una revisión sistemática evidenció que entre las infecciones osteoarticulares causadas por hongos dimórficos, el *S. schenckii* es el patógeno más común, y es más frecuente en la rodilla (9). Otra revisión sistemática que incluyó 20 casos de esporotricosis osteoarticular sugiere que la infección por VIH y el alcoholismo son posibles factores asociados a la esporotricosis osteoarticular. Por otro lado, en una serie de casos de esporotricosis cutáneo diseminada y sistémica se encontró la presencia comorbilidades como diabetes mellitus, alcoholismo crónico e infección por VIH/SIDA (19); otra revisión sistemática sobre la coinfección VIH/SIDA y esporotricosis mostró que el 56,9 y 17,2% eran casos de esporotricosis diseminada y cutáneo diseminada (20). Estas comorbilidades, incluida la infección por VIH, podrían favorecer rápidamente la diseminación hematogena del *Sporothrix* en

pacientes con infección sistémica y comprometer varios órganos, incluyendo el tejido osteoarticular. A diferencia de esto, en los casos de infección osteoarticular localizada rara vez presentan comorbilidades (16-18). A pesar de los hallazgos de estos estudios, ninguno comparó las diferencias en los factores de riesgo y los hallazgos clínicos entre la infección osteoarticular localizada y sistémica causada por *Sporothrix*, ya que ambas presentaciones clínicas por su naturaleza podrían presentar diferencias clínicas que podrían servir de base para un diagnóstico oportuno de estos casos.

Por otro lado, ante la evidencia limitada sobre la esporotricosis osteoarticular localizada y sistémica, la guía para el diagnóstico y tratamiento de esporotricosis osteoarticular proporciona recomendaciones basadas en reportes y series de casos limitados (21,22), sin diferenciar la naturaleza de la infección (localizada y sistémica).

## **1.2. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son diferencias en las características epidemiológicas y clínicas (diagnóstico y tratamiento) entre la infección osteoarticular localizada y sistémica causada por *Sporothrix*?

## **1.3. Justificación**

Aunque se ha publicado una revisión sistemática sobre la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* y otros hongos dimórficos, la principal limitación de esta revisión fue que solo incluyó 89 casos de esporotricosis osteoarticular y no se diferenció los hallazgos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos entre la infección localizada y sistemática. Otro reporte de caso y revisión de la literatura incluyó 20 casos de osteomielitis causada por

*Sporothrix*, y al igual que la revisión sistemática previa no diferenció los hallazgos entre la infección localizada y sistémica, ni describió los factores epidemiológicos y la distribución geográfica de los casos. Más recientemente, un estudio retrospectivo describió los hallazgos clínicos de 41 casos de osteomielitis y comparó sus características entre la infección primaria y sistémica; sin embargo, el número de casos reportados todavía es bastante limitado para establecer las diferencias en los hallazgos epidemiológicos y clínicos entre la infección localizada y sistémica. También se han reportado casos de artritis, sinovitis, tenosinovitis y bursitis causada por *Sporothrix* (16-18,39-42), pero hasta la fecha no se ha descrito las diferencias clínicas y epidemiológicas entre la artritis y otras manifestaciones osteoarticulares entre los casos de infección localizada y sistemática causada por *Sporothrix*.

Asimismo, las recomendaciones para el tratamiento de la esporotricosis osteoarticular y los resultados clínicos todavía son limitados y dependen únicamente de los informes de casos y series de casos, y no se han diferenciado según el tipo de infección osteoarticular (localizada y sistémica). Por consiguiente, es necesario más evidencia sobre la esporotricosis osteoarticular para mejorar el diagnóstico y manejo clínico de estos casos.

## **II. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

Realizar una revisión sistemática de la esporotricosis osteoarticular para evaluar las diferencias en los hallazgos epidemiológicos y clínicos entre la infección localizada y sistémica.

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Comparar el nivel de endemicidad de *Sporothrix* spp. y los factores de riesgo de la infección osteoarticular localizada versus sistémica.
2. Comparar los hallazgos clínicos y evolución de la infección osteoarticular localizada versus sistémica.
3. Comparar la probabilidad de aislar el *Sporothrix* a partir del cultivo de diferentes muestras clínicas entre la infección osteoarticular localizada versus sistémica.
4. Revisar la respuesta terapéutica de la infección osteoarticular localizada versus sistémica según tipo de terapia utilizada.

### **III. HIPÓTESIS**

Las características epidemiológicas, factores de riesgo, clínicos, laboratoriales y los hallazgos terapéuticos de la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* spp. difieren entre la infección osteoarticular localizada versus sistémica.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

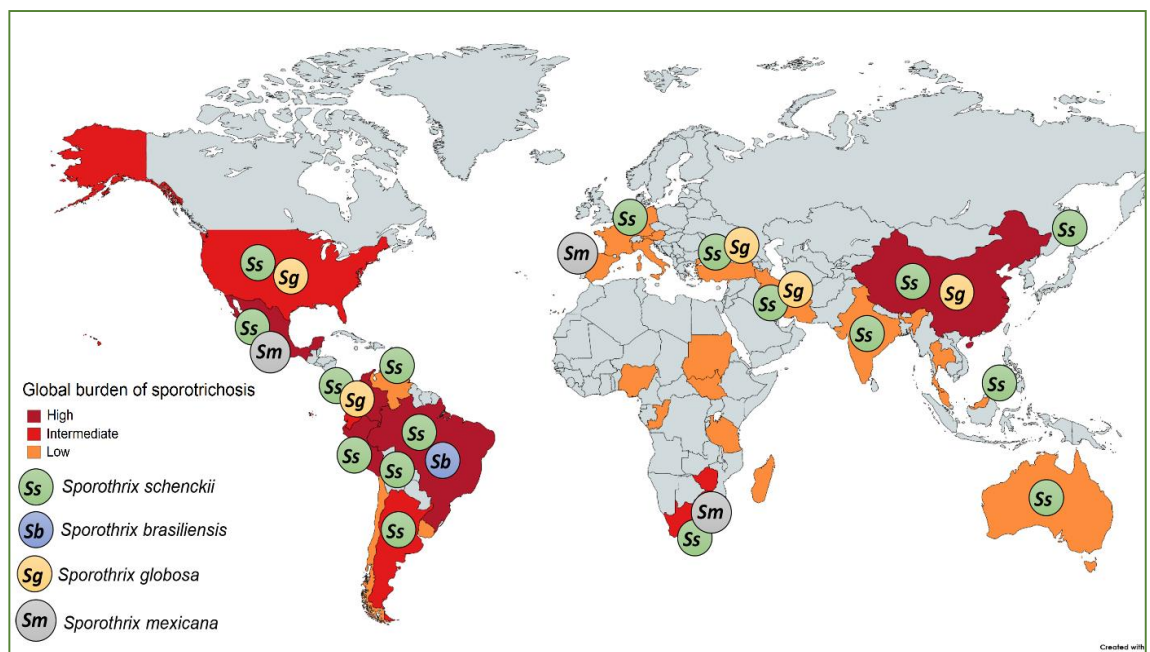
### **4.1. Distribución geográfica**

La esporotricosis es una micosis de implantación causada por especies del hongo *Sporothrix* (1-4). Tiene una amplia distribución geográfica en Latinoamérica, Europa, África y Asia (Figure 1) (1-4). Los reportes de casos y la revisión de la literatura muestran que la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* ha sido reportado en áreas hiperendémicas (Brasil) (11) y endémicas de la esporotricosis (Estados Unidos o Sudáfrica) (9,11-13,17,18). Las áreas hiperendémicas de esporotricosis incluyen Brasil (Rio de Janeiro), Perú (provincia de Abancay), Colombia, México y China, mientras que las áreas de endemicidad intermedia incluyen Estados Unidos, Ecuador y Sudáfrica, y las áreas de baja endemicidad incluyen algunos países

### **4.2. Agente etiológico**

La esporotricosis es causada por hongos termodimórficos *Sporothrix*. Inicialmente, se pensaba que el agente etiológico de la esporotricosis era un único hongo termodimórfico *S. schenckii* (1,2,23). Sin embargo, estudios de tipificación molecular recientes usando el gen CALMODULINA han mostrado que las especies medicamente relevantes de *Sporothrix* incluyen a *S. schenckii* (*sensu stricto*), *S. globosa*, *S. brasiliensis*, *S. mexicana* and *S. luriei* (1,4,23-25). Estas especies de *Sporothrix* tiene una amplia distribución geográfica en todo el mundo (Figura 1). La mayoría de los casos de la esporotricosis en Brasil son causados por *S. brasiliensis* (4,23,26), en China por *S. globosa* (27), y en varios países de Latinoamérica y Centroamérica, incluyendo Brasil, Perú, Colombia y México son

causados por *S. schenckii* (*s. stricto*) (4,23,24,28-30). Por otro lado, estudios previos reportaron que el *Sporothrix* crecía en el suelo a un rango de temperatura entre 22 y 27°C, y 90% de humedad relativa (1,2), sin embargo, recientemente se reportó que las especies médicamente relevantes de *Sporothrix* crecen en el suelo en nichos ecológicos específicos con amplios rangos de temperatura (6.6°C a 28.84°C) y humedad relativa (37.5% a 99.06%), y estos se asocian con una variedad de plantas, flores, madera, hojas, restos de maíz, etc. (31). Aunque no se ha establecido claramente las especies de *Sporothrix* causantes de la infección osteoarticular localizada o sistémica, un estudio retrospectivo en Brasil mostró que, en la mayoría de los casos, el *Sporothrix* no fue tipificado (*Sporothrix* spp.), y solo algunos casos habrían sido causados por *S. brasiliensis* (11). En otros reportes de casos de esporotricosis osteoarticular el agente etiológico fue el *S. schenckii* o *Sporothrix* spp. (12,13,16-18).



**Figura 1.** Carga global de esporotricosis y distribución geográfica de *Sporothrix* [19], 2017 (adaptado de Chakrabarti *et al.*, 2015 [2]).

### **4.3. Factores de riesgo**

La esporotricosis cutánea y diseminada se adquiere por inoculación traumática con material vegetal (transmisión sapronótica), contacto con gatos, o por rasguño o mordedura de gatos (transmisión zoonótica) (1,4,32,33). De igual forma, la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* se adquiere por inoculación traumática con material vegetal (11), pero también puede resultar después de la diseminación del hongo *Sporothrix* a partir de la esporotricosis diseminada o multifocal (11,12,34). Estas presentaciones clínicas han sido reportadas agricultores y veterinarios, principalmente en pacientes con infección por VIH y pacientes alcohólicos (11,12). Otro factor de riesgo clave para la esporotricosis osteoarticular en áreas hiperendémicas es el contacto con gatos y gatos con esporotricosis (11).

### **4.4. Presentación clínica**

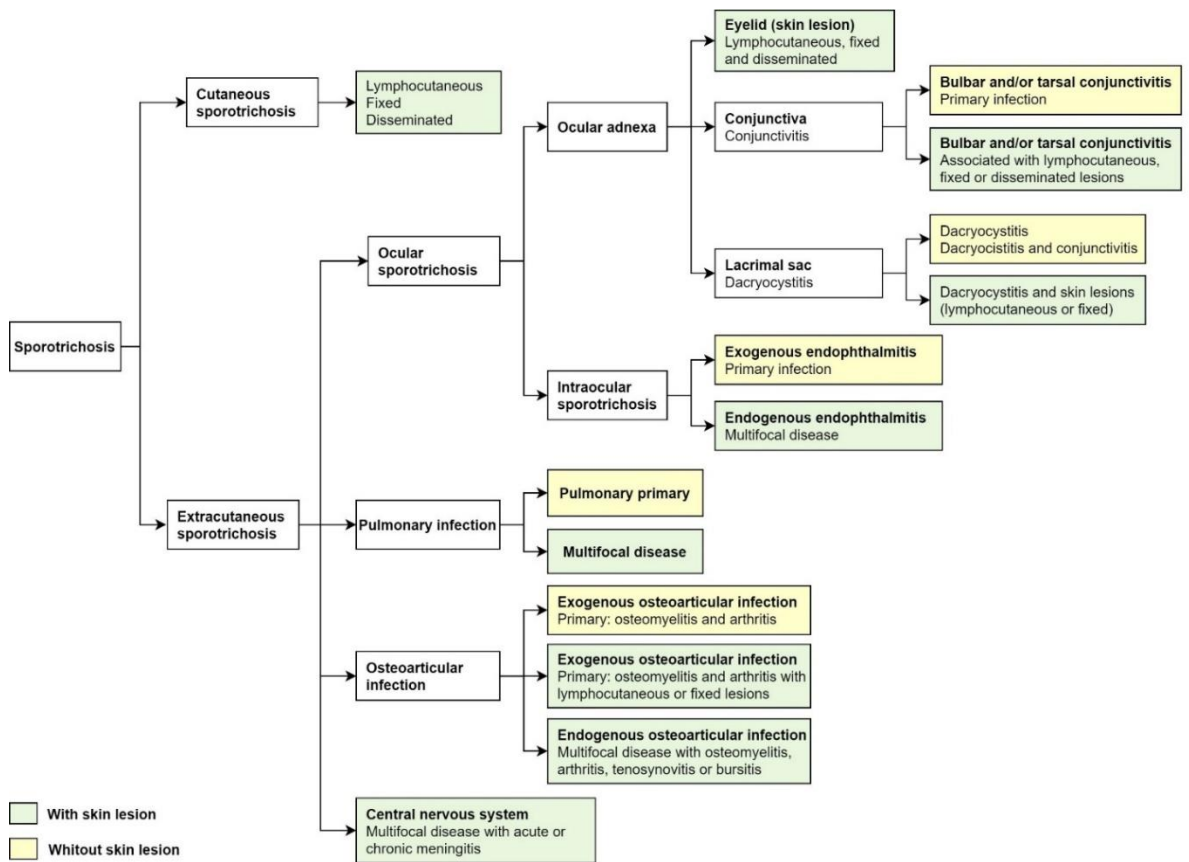
Una revisión de la literatura ha mostrado que entre las infecciones osteoarticulares causadas por hongo dimórficos, el *S. schenckii* es el patógeno más común, seguido por el *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, y *Penicillium marneffeii*, y estas infecciones pueden manifestarse con artritis, osteomielitis y osteomielitis vertebral, y son más comunes en la rodilla (9). Los reportes de casos, series de casos y estudios observacionales también muestran que la esporotricosis osteoarticular puede manifestarse con osteomielitis, artritis, sinovitis, tenosinovitis y bursitis (9,11,13,16-18,39-42). Los reportes de casos también muestran que la osteomielitis puede afectar tanto a huesos largos, cortos o planos, mientras que los casos de la

artritis debido a *Sporothrix* han mostrado la presencia monoartritis o poliartritis afectando a la rodilla, codos o articulaciones de las manos (9,11,13,16-18,39-40).

Después de la implantación del *Sporothrix* en la piel, el individuo puede desarrollar lesiones linfocutáneas, cutáneo fijas y cutáneo diseminadas [4,6]. Ocasionalmente pueden causar lesiones con compromiso extracutáneo. De acuerdo con la literatura, las lesiones extracutáneas causadas por *Sporothrix* se clasifican en función de la localización anatómica de la lesión y del origen de la infección (primaria o multifocal) (8). Existen cinco tipos de lesiones clínicamente definidas: (i) esporotricosis pulmonar (primaria o multifocal), (ii) esporotricosis osteoarticular, (iii) esporotricosis ocular (lesiones anexiales oculares que incluyen lesiones en los párpados, conjuntivitis y dacriocistitis, e infecciones intraoculares), y (iv) meningitis crónica causada por *Sporothrix* (Figura 2). Las presentaciones clínicas multifocales o sistémicas se dan principalmente en individuos inmunodeprimidos. Las infecciones fúngicas osteoarticulares causadas por hongos filamentosos (*Aspergillus*, mucormicetos, y demateaceos) y levaduras (*Candida* spp.) pueden originarse a partir de inoculación directa con material contaminado (implantación), y focos hematógenos o contiguos, que a menudo se denominan sistémicas o hematógenas (35-39).

Según la literatura los pacientes con esporotricosis diseminada que presentan coinfecciones podrían tener una mayor probabilidad de comprometer varios órganos y tejidos, incluyendo infección osteoarticular. Los reportes de coinfección VIH-esporotricosis han incrementado en las últimas décadas, principalmente en Brasil y Estados Unidos (20). La infección por VIH aumenta la severidad y mortalidad en los casos de infección diseminada según un estudio de cohorte en

Brasil (43). También se ha observado que los pacientes con esporotricosis diseminada presentan una baja respuesta al *test* de esporotricina, comparado con los pacientes con lesiones linfocutáneas y cutáneo fijas (44). Más recientemente, estudio de corte retrospectivo mostró que varios de los pacientes con osteomielitis causada por *Sporothrix* tenían infección por VIH o antecedentes de alcoholismo (11).



**Figura 2.** Clasificación de la esporotricosis cutánea y extracutánea (8).

#### 4.5. Diagnóstico de laboratorio

Actualmente, existen diferentes métodos de diagnóstico para la esporotricosis. Estos métodos incluyen examen directo con hidróxido de potasio (KOH), el cultivo de hongos, la coloración con ácido Schiff (PAS), el ensayo de inmunoadsorción

ligado a enzimas (ELISA) y técnicas de biología molecular (2,14,45). A pesar de todos estos exámenes, el aislamiento del *Sporothrix* en el cultivo de muestras clínicas es el estándar de oro para el diagnóstico de la esporotricosis cutánea y extracutánea (Tabla 1) (2,14,45). Las infecciones osteoarticulares causada por *Sporothrix* puede ser diagnosticada por cultivo de hongos usando líquido sinovial, biopsia, pus, exudados o a partir de lesiones cutáneas (Tabla 2) (9,11).

**Tabla 1. Métodos de diagnóstico para la esporotricosis cutánea (2,3,14)**

<b>Test</b>	<b>Forma clínica</b>	<b>Muestra clínica</b>	<b>Características</b>
<b>Examen directo (KOH)</b>	Linfocutánea Cutáneo fija	Pus y exudados de lesiones cutáneas	El examen directo muestra <i>Cuerpos asteroideos</i>
<b>Cultivo de hongos</b>	Linfocutánea Cutáneo fija Cutáneo diseminada Multifocal	Pus y exudados de lesiones cutáneas biopsia para el cultivo de hongos	Agar Sabouraud a 28°C entre 5 y 20 días Aislamiento del <i>Sporothrix</i> spp.
<b>Estudio histopatológico</b>	Linfocutánea Cutáneo fija Cutáneo diseminada Multifocal	Biopsia de piel para tinción con PAS y Gomori–Grocott	Levaduras en estudios histopatológicos
<b>Test inmunológico</b>	Linfocutánea Cutáneo fija Cutáneo diseminada	Test de esporotricina: piel ELISA: muestras de suero	Test de esporotricina: sensibilidad 94.5% y especificidad 95.2% ELISA: sensibilidad 89% y especificidad 82%
<b>Métodos moleculares</b>	Linfocutánea Cutáneo fija Cutáneo diseminada	Pus y exudados a partir de las lesiones cutáneas y biopsia de piel	Tipificación de especies de <i>Sporothrix</i> por PCR, TaqPCR Multiplex-P

**Tabla 2. Métodos de diagnóstico para la esporotricosis extracutánea (5-8,9,11)**

Forma clínica	Espécimen clínico	Standard para el diagnóstico	Característica
<b>Pulmonar: primaria y multifocal</b>	PPS: esputo, especímenes de resección, y espécimen broncoscopia Multifocal: cultivo de esputo y biopsia de piel	PPS: cultivo de especímenes pulmonares Multifocal: cultivo de esputo y estudios histopatológicos	Aislamiento de <i>Sporothrix</i> spp. en agar Sabouraud a 28°C de 5 a 20 días El estudio histopatológico muestra levaduras en forma de cigarro
<b>Intraocular: endoftalmitis exógena y endógena</b>	Endoftalmitis exógena: muestras de vitreo, raspado escleral y corneal Endoftalmitis endógena: biopsias de piel y muestras clínicas de piel	Endoftalmitis exógena cultivo de especímenes oculares Endoftalmitis endógena: cultivo de lesiones cutáneas Estudios histopatológicos	Aislamiento de <i>Sporothrix</i> spp. en agar Sabouraud a 28°C por 5 a 20 días El estudio histopatológico muestra levaduras en forma de cigarro
<b>Osteoarticular: infección localizada y sistémica</b>	Fluido sinovial Sangre Pus y exudados de lesiones cutáneas	Cultivo de lesiones cutáneas Líquido sinovial, biopsia articular, tejido óseo, y/o secreción de lesiones Estudios histopatológicos	Aislamiento de <i>Sporothrix</i> spp. en agar Sabouraud a 28°C por 5 a 20 días El estudio histopatológico muestra levaduras en forma de cigarro

#### 4.6. Tratamiento

Según la Guía para el Diagnóstico y tratamiento de la esporotricosis de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), el tratamiento estándar para la esporotricosis osteoarticular es el itraconazol (21), en dosis de 200 mg vía oral dos veces por día durante 12 meses. La anfotericina B (AmB) también es utilizado en formulación lipídica de 3–5 mg/kg por día, o AmB desoxicolato en dosis de 0.7–1.0 mg/kg por día, esta puede ser utilizada como terapia inicial (B-III)

(21). Si después del tratamiento los pacientes no muestran una respuesta favorable, la terapia puede ser cambiada por itraconazol, administrada en dosis de 200 mg vía oral 2 veces por día durante 12 meses (21). Cabe resaltar que estos dos esquemas de tratamiento no está diferenciado para la infección osteoarticular localizada y sistémica. Además, la guía para el diagnóstico y tratamiento de la esporotricosis de la IDSA fue elaborada sobre la base de reportes y series de casos.

En algunos casos de esporotricosis sistémica con lesión osteoarticular se ha observado una buena respuesta al tratamiento con itraconazol (46, 47). En otros casos se ha observado fracaso al tratamiento con AmB e itraconazol (48), incluido recurrencia al tratamiento con AmB en pacientes inmunocomprometidos (49). En algunos casos de infección osteoarticular localizada, se ha observado una buena respuesta al tratamiento con itraconazol solo o combinado con AmB o la terapia de reemplazo de AmB a itraconazol (50,51). Excepcionalmente se han identificado casos que no responden al tratamiento con itraconazol (52).

## V. METODOLOGÍA

### 5.1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de datos de participantes individuales de acuerdo con las recomendaciones de las guías PRISMA para participantes individuales (PRISMA-IPD) (53) y el Manual de Revisiones Sistemáticas de Cochrane (*Handbook*) (54) (Anexo 1. *Checklist* PRISMA). Para guiar el estudio se planteó la pregunta PECO sobre la base de la pregunta de investigación de la revisión sistemática (Tabla 3). El protocolo fue registrado en PROSPERO (CRD42024599074).

**Tabla 3. Pregunta PECO**

	<b>Población</b>	<b>Intervención /exposición</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados</b>
<b>Objetivo 1. Epidemiología</b>	Pacientes con esporotricosis osteoarticular	Exposición en áreas hiperendémicas de esporotricosis y presencia de factores de riesgo en los casos de infección sistémica	Bajo riesgo de exposición a esporotricosis (en áreas endémicas) y ausencia de factores de riesgo en los casos de infección localizada	Diferencias en el nivel de endemicidad y los factores de riesgo entre la infección sistémica y localizada
<b>Objetivo 2. Clínica</b>		Hallazgos clínicos en el grupo y presencia de comorbilidades en los casos de infección sistémica	Hallazgos clínicos y ausencia de comorbilidades en el grupo infección localizada	Diferencias en las características clínicas entre la infección sistémica y localizada
<b>Objetivo 3. Diagnóstico</b>		Muestras clínicas utilizadas para el diagnóstico en los casos de infección sistémica	Muestras clínicas utilizadas para el diagnóstico en los casos de infección localizada	Diferencias en el tipo de muestra utilizada para el diagnóstico entre la infección sistémica y localizada
<b>Objetivo 4. Tratamiento</b>		Tratamiento con antifúngicos y resultados clínicos en los casos de infección sistémica	Tratamiento con antifúngicos y resultados clínicos en los casos de infección localizada	Diferencias en la respuesta terapéutica entre la infección sistémica y localizada

## 5.2. Búsqueda de la literatura

Se realizaron búsquedas de reportes o series de casos de esporotricosis osteoarticular en las bases de datos MEDLINE/PubMed, SCOPUS, Web of Science (WoS), Ovid, SCiELO, Cochrane, *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI, Wanfang Data), CQVIP y [xueshu.baidu.com](http://xueshu.baidu.com) (Tabla 4). También se realizaron búsquedas en actas de conferencias internacionales de micología médica y dermatología (bibliografía gris). No se realizaron búsquedas en Global Health y EMBASE porque no hay muchos reportes de la esporotricosis. No hubo restricciones de idioma o de fecha. Las búsquedas se realizaron hasta el 31 de diciembre de 2023. Para las búsquedas se utilizaron las siguientes palabras clave: “joint”, “bones”, “osteoarticular”, “sporotrichosis”, “*Sporothrix*”, “*Sporothrix schenckii*”, “*Sporothrix brasiliensis*”, “*Sporothrix globosa*”, “arthritis”, “monoarthritis”, “polyarthritis”, “osteomyelitis”, “tenosynovitis”, “bursitis”, “diagnosis”, “epidemiology”, “disseminated sporotrichosis”, “extracutaneous sporotrichosis” y “multifocal sporotrichosis”. Se realizaron combinaciones de las palabras clave con operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”, y truncadores ([MeSH], “”, (), \*). También se revisaron las referencias de los artículos incluidos para encontrar estudios adicionales.

## 5.3. Tipos de estudios seleccionados

Reportes de casos, series de casos y estudios transversales, caso-control o de cohorte sobre la esporotricosis osteoarticular fueron incluidos en este estudio. Estos podían ser artículos originales, reporte de caso, cartas al editor, etc. Artículos de revisión, revisión sistemática, editoriales y comentarios fueron excluidos.

**Tabla 4.** Base de datos y estrategia de búsqueda

<b>Base</b>	<b>Términos de búsqueda</b>
MEDLINE/ PubMed	((Sporotrichosis[Title/Abstract]) OR (Sporothrix[Title/Abstract])) AND (((((((osteoarticular*[Title/Abstract]) OR (arthritis[Title/Abstract])) OR (osteomyelitis*[Title/Abstract])) OR (tenosynovitis*[Title/Abstract])) OR (bursitis*[Title/Abstract])) OR (osseous*[Title/Abstract])) OR (joint*[Title/Abstract])) OR (bone*[Title/Abstract]))
Web of Science	sporotrichosis* osteoarticular; sporotrichosis* arthritis; sporotrichosis* ostemyelitis; sporotrichosis* tenosynovitis; sporotrichosis* bursitis; sporotrichosis* osseous; Sporothrix* osteoarticular; Sporothrix* arthritis; Sporothrix* ostemyelitis; Sporothrix* tenosynovitis; Sporothrix* bursitis; Sporothrix* osseous
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY(Sporotrichosis OR "Sporothrix") AND TITLE- ABS-KEY(ostearticular OR arthritis OR osteomyelitis OR tenosynovitis OR bursitis OR osseous OR joints OR bone)
OVID	(sporotrichosis* OR Sporothrix*) AND (osteoarticular OR articular OR arthritis OR osteomyelitis OR tenosynovitis OR bursitis OR osseous)
Scielo	Inglés: ((sporotrichosis) OR (Sporothrix)) AND ((osteoarticular) OR (articular) OR (arthritis) OR (osteomyelitis) OR (tenosynovitis) OR (bursitis)) Español: ((esporotricosis) OR (Sporothrix)) AND ((osteoarticular) OR (articular) OR (artritis) OR (osteomielitis) OR (tenosinovitis) OR (bursitis))
Cochrane	Sporotrichosis AND osteoarticular; sporotrichosis AND arthritis; sporotrichosis AND ostemyelitis; sporotrichosis AND tenosynovitis; sporotrichosis AND bursitis; sporotrichosis AND osseous; Sporothrix AND osteoarticular; Sporothrix AND arthritis; Sporothrix AND ostemyelitis; Sporothrix AND tenosynovitis; Sporothrix AND bursitis; Sporothrix AND osseous

#### 5.4. Población de estudio

**Definición de caso de “esporotricosis osteoarticular”.** Un caso de esporotricosis osteoarticular se definió como la presencia de osteomielitis, artritis, tenosinovitis, sinovitis, bursitis o infección sistémica con afectación de las estructuras osteoarticulares (8,9,11). La afectación ósea o articular se definió mediante imágenes (principalmente radiografía, tomografía computarizada o gammagrafía ósea) compatibles con osteomielitis o artritis fúngica. Los casos de tenosinovitis o

sinovitis debían ser confirmados también por estudios de imágenes o estudios histológicos.

- **Osteomielitis.** Proceso inflamatorio acompañado de destrucción osteolítica del hueso o erosión ósea que puede limitarse a una sola porción del hueso o puede afectar varios huesos que se evidencia mediante una radiografía, resonancia magnética o tomografía computarizada. Puede resultar de un traumatismo profundo o por diseminación local desde una fuente contigua de infección contaminada.
- **Artritis.** Proceso inflamatorio que puede estar acompañado de destrucción de las estructuras articulares. Puede presentarse como monoartritis, oligoartritis (afecta de 2 a 3 articulaciones) o poliartritis (afecta a 4 o más articulaciones).

#### 5.5. Criterios de inclusión y exclusión de los casos

Los casos de esporotricosis osteoarticular (que cumplieran con la definición de caso) confirmado por laboratorio, mediante el aislamiento del *Sporothrix* en un cultivo de hongos fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron los casos sin confirmación de laboratorio o que fueron diagnosticados con examen histopatológico, los casos sin detalles clínicos completos y artículos solo con resúmenes.

#### 5.6. Grupos de comparación

Los reportes de casos seleccionados fueron divididos en dos grupos de comparación:

- (1) **Infección osteoarticular localizada (unifocal).** Se definió a la lesión ósea (osteomielitis en un solo hueso o un segmento anatómico) o articular

(artritis, sinovitis, tenosinovitis o bursitis) o combinaciones de estas lesiones en una sola articulación que ocurrieran localmente con o sin evidencia de una lesión cutánea (linfocutánea, fija o cutáneo diseminada) (11,17,35).

**(2) Infección osteoarticular sistémica (multifocal).** Se definió a la afección en la que estaban comprometidas múltiples huesos o articulares (2 o más hueso o articulaciones) con o sin evidencia de una lesión cutánea (linfocutánea, fija o cutáneo diseminada) o a la infección sistémica (infección que afecta a varios órganos internos como el pulmón, el sistema nervioso central, las estructuras oculares u otros órganos internos) que comprometió el tejido osteoarticular (11,17,35).

### **5.7. Screening y selección de los estudios**

De todos los títulos recuperados de las bases de datos, los artículos duplicados fueron excluidos. Seguidamente se revisaron los títulos y resúmenes para seleccionar los estudios relevantes sobre la esporotricosis osteoarticular. Se excluyeron los artículos no relacionados con la esporotricosis osteoarticular, artículos de revisión y revisiones sistemáticas. Tres autores (MCRS-AB o MCRS-ATS) revisaron de forma independiente los estudios seleccionados (los que cumplieron con la definición de esporotricosis osteoarticular y criterios de inclusión del estudio) a texto completo para su posible inclusión en el estudio. Las discrepancias durante la revisión se resolvieron por consenso entre los autores (MCRS y AB o MCRS y ATS). También se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios incluidos para recuperar más estudios.

## 5.8. Extracción de datos y variables del estudio

Después de revisar los estudios incluidos a texto completo, tres autores (MCRS-AB o MCRS-ATS) extrajeron la información epidemiológica, clínica, diagnóstica y terapéutica en un formulario (Anexo 2). Cuando fue necesario y no se disponía de información completa de un artículo, se contactó al autor corresponsal de dicho artículo para obtener información del caso o los casos. Finalmente, se incluyen tres casos de esporotricosis osteoarticular no publicados del Servicio de Dermatología y Departamento de Micología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. La información de estos casos fue registrada en el Anexo 2 y revisada por dos autores (MCRS y AB). Las variables recuperadas para el estudio se describen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Variables y sus definiciones**

Variable	Definición	Indicador
<b>Características demográficas</b>		
<b>Sexo</b>	Género de los participantes	Proporción de hombres y mujeres (%)
<b>Edad</b>	Edad en años	Promedio de edad $\pm$ DE (años)
<b>Rango de edad</b>	Los rangos de edad fueron definidos sobre estudios previos de infecciones fúngicas osteoarticulares (37,38). Pacientes pediátricos: pacientes $\leq$ 18 años. Pacientes adultos: pacientes $>$ 18 años.	Proporción, $>$ 18 y $\leq$ 18 años (%)
<b>País</b>	Localización geográfica de donde proceden los casos	Proporción de casos por país (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estados Unidos (USA)</li> <li>• Brasil</li> <li>• Otros países</li> </ul>
<b>Características epidemiológicas</b>		
<b>Nivel de endemicidad</b>	El nivel de endemicidad se definió según Rodrigues <i>et al.</i> , (4). Áreas hiperendémica se definió cuando el caso era de un área alta carga de esporotricosis según (Brasil, Perú, China, México o Colombia). Casos de otros países fueron definidos como endémicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Área hiperendémica (%)</li> <li>• Área endémica (%)</li> </ul>
<b>Factores de riesgo</b>		

**Tabla 5. Variables y sus definiciones**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Inoculación traumática</b>	Cuando el reporte describía que hubo antecedente de trauma cutáneo	Antecedente de inoculación traumática: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inoculación traumática (%)</li> <li>• Sin inoculación traumática (%)</li> <li>• No Disponible (%)</li> </ul>
<b>Contacto con gatos</b>	Cuando el reporte describía que el paciente había tenido contacto con gatos	Contacto con gatos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si (%)</li> <li>• No (%)</li> <li>• No Disponible (%)</li> </ul>
<b>Contacto con gatos con esporotricosis</b>	Cuando el reporte mencionaba que el caso tenía contacto con gatos con esporotricosis confirmado por cultivo	Contacto con gatos con esporotricosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si (%)</li> <li>• No (%)</li> <li>• No Disponible (%)</li> </ul>
<b>Variables clínicas</b>		
<b>Origen de la infección</b>	Las infecciones osteoarticulares localizada (unifocal) y sistémica (multifocal) fueron definidos sobre la base de 3 estudios previos (11,17,35)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección localizada (%)</li> <li>• Infección sistémica (%)</li> </ul>
<b>Presentación de las lesiones osteoarticulares</b>	Hallazgos clínicos de las lesiones osteoarticulares. Estos hallazgos fueron categorizados según Gamaletsou <i>et al.</i> (35).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteomielitis (%)</li> <li>• Artritis (%)</li> <li>• Tenosinovitis (%)</li> <li>• Sinovitis (%)</li> <li>• Bursitis (%)</li> <li>• Otros (%)</li> </ul>
<b>Localización anatómica de las lesiones</b>	Regiones anatómicas donde aparecieron las lesiones osteoarticulares. La categorización de las regiones anatómicas afectadas fue argumentada sobre la base de estudios previos de infecciones fúngicas osteoarticulares (9,35,36,37,38)	<p><b>Para osteomielitis:</b></p> <p>Tipo de hueso afectado (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huesos cortos</li> <li>• Huesos largos</li> <li>• +2 huesos diferentes</li> </ul> <p>Número de huesos afectados (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 hueso</li> <li>• ≥2 huesos</li> </ul> <p><b>Para la artritis:</b></p> <p>Tipo de artritis (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoartritis (1 articulación)</li> <li>• Oligo o poliartritis (≥2 articulaciones)</li> </ul> <p>Ubicación de la articulación (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miembros superiores</li> <li>• Miembros inferiores</li> <li>• Ambos miembros</li> </ul> <p>Tipo de articulación (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rodilla</li> <li>• Otras articulaciones</li> </ul>
<b>Duración de los síntomas</b>	Tiempo transcurrido desde inicio de la infección hasta el diagnóstico	Promedio de tiempo de enfermedad ± error estándar (meses)
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de enfermedades o infecciones subyacentes asociadas a la esporotricosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por VIH (%): Con VIH, sin VIH y No disponible (ND) VIH</li> <li>• Diabetes mellitus (%): Con diabetes y ND o sin diabetes</li> </ul>

**Tabla 5. Variables y sus definiciones**

Variable	Definición	Indicador
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer (%): Con cáncer y ND o sin cáncer</li> <li>• Abuso de alcohol (%): Alcoholismo y ND o sin alcoholismo</li> <li>• Enfermedad renal (%): Con enfermedad renal y ND o sin enfermedad renal</li> <li>• Enfermedad autoinmune (%): con enfermedad autoinmune y ND o no presenta</li> </ul>
<b>Diagnóstico de laboratorio</b>	Procedimiento clínico para aislar el hongo <i>Sporothrix</i> y confirmar el diagnóstico esporotricosis osteoarticular	<b>Muestras clínicas (%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión cutánea</li> <li>• Líquido Sinovial</li> <li>• Lesión cutánea y líquido sinovial</li> <li>• Muestra articular o sinovial</li> <li>• Muestra quirúrgica</li> <li>• Otras muestras utilizadas</li> </ul> <b>Especie aislada (%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. schenckii</i></li> <li>• <i>S. brasiliensis</i></li> <li>• <i>Sporothrix</i> spp.</li> </ul>
<b>Tratamientos y resultados clínicos</b>		
<b>Tipo de tratamiento</b>	Tipo de tratamiento utilizado para curar las lesiones osteoarticulares. La categorización del tratamiento fue argumentada en estudios previos de infecciones fúngicas osteoarticulares (9,36,37,38).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinación de antifúngicos</li> <li>• Combinación de antifúngicos y cirugía</li> <li>• Monoterapia con anfotericina</li> <li>• Monoterapia con itraconazol</li> <li>• Otros</li> </ul>
<b>Resultado clínico</b>	Tasa de respuesta al tratamiento. Muerte por causa directa o indirecta asociada a <i>Sporothrix</i> . Muerte por enfermedad subyacente diferente de la esporotricosis. La categorización de los resultados clínicos fue argumentada en estudios previos de infecciones fúngicas osteoarticulares (9,36,37,38).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cura o respuesta completa (%)</li> <li>• Mejoría o respuesta parcial (%)</li> <li>• Recurrencia o falla terapéutica (%)</li> <li>• Pérdida en el seguimiento (%)</li> <li>• Muerte por esporotricosis (%)</li> <li>• Muerte por otra causa (%)</li> </ul>

## 5.9. Medidas de resultados (*outcomes*)

### (1) Resultados primarios:

- a) Las diferencias en el nivel de endemicidad y los factores de riesgo entre la infección osteoarticular localizada y sistémica.

- b) Las diferencias en las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución de la enfermedad y las comorbilidades entre la infección osteoarticular localizada y sistémica.

**(2) Resultados secundarios:**

- a) La probabilidad de aislar el *Sporothrix* spp. a partir del cultivo de muestras osteoarticulares (líquido sinovial y muestras óseas) o cutáneas o quirúrgicas en las infecciones osteoarticulares localizadas y sistémicas.
- b) La descripción del resultado del tratamiento con la combinación de antifúngicos, combinación de antifúngicos más cirugía, monoterapia con anfotericina B, monoterapia con itraconazol y otros antifúngicos utilizados en infección localizada versus sistémica (incluido las comparaciones para osteomielitis y artritis).

### **5.10. Evaluación del riesgo de sesgo**

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizaron dos escalas. Para los reportes de casos y series de casos se utilizó los criterios de Murad et al. (55) (Tabla 6), y para los estudios de cohorte se utilizó la Escala Newcastle-Ottawa 2 (56) (Tabla 7). Tanto en las escalas como en los sistemas de puntuación, se realizaron las modificaciones necesarias en sus preguntas para alinearlas con el estudio. Para los criterios de Murad et al. (55), se utilizaron 6 de las 8 preguntas. La pregunta 1 se basa en cómo se seleccionaron los pacientes para el reporte de caso o las series de casos, la pregunta 2 aborda si la exposición se determinó adecuadamente, la pregunta 3 aborda si el resultado se determinó adecuadamente, y la pregunta 4 profundiza si se consideraron o

descartaron otros diagnósticos diferenciales de otras posibles causas. Se omitieron las preguntas 5 y 6 debido a su relevancia para reacciones y eventos adversas a medicamentos. La pregunta 7 evalúa si la duración del seguimiento fue suficientemente adecuada. Por último, la pregunta 8 se centra en los detalles para una posible replicación futura de los datos. Para la Escala Newcastle-Ottawa 2 (56) no se consideró los grupos de control para los estudios de cohortes incluidos, debido a que el tamaño de muestra de los estudios sobre la esporotricosis osteoarticular es pequeño y no tienen grupo de control. Para los estudios incluidos se asignó un punto por cada pregunta y cero cuando el reporte o estudio no tenía información para la pregunta. Los reportes de casos y series de casos con puntuaciones de  $\geq 4$ , 2-3 y  $\leq 1$  se clasificaron como de alta, media y baja calidad, respectivamente. De manera similar, para evaluar los estudios de cohorte, se emplearon siete preguntas, con un punto asignado por cada pregunta. Los estudios con puntuaciones de 6-7, 4-5 y 1-3 se clasificaron como de alta, media y baja calidad, respectivamente. Se incluyeron todos los estudios elegibles a texto completo, independientemente de la calidad metodológica. Se definió un estudio de "Alta calidad" cuando tiene el menor riesgo de sesgo y los resultados se consideran válidos. Un estudio de "calidad media" cuando es susceptible a cierto sesgo que no se considera suficiente para invalidar sus resultados. Un estudio de "baja calidad" cuando tiene un riesgo de sesgo. Estos últimos fueron incluidos, debido a que los reportes de casos de esporotricosis osteoarticular son únicos, y no hay suficiente evidencia disponible para ser excluidos. Para cada pregunta de la herramienta de Murad et al., también se evaluó el riesgo de sesgo. Cuando la puntuación era 1 se consideró de bajo riesgo de sesgo y cuando era 0 se consideró alto riesgo de sesgo.

**Tabla 6.** Herramienta de Murad et al. (55) para evaluar la calidad metodológica de reportes/series de casos

<b>Dominio</b>	<b>Preguntas explicativas</b>
<b>Selección</b>	1. ¿Los pacientes representan toda la experiencia del investigador (centro) o el método de selección no está claro hasta el punto de que es posible que no se hayan informado otros pacientes con presentaciones similares?
<b>Comprobación</b>	2. ¿Se determinó adecuadamente la exposición? 3. ¿Se determinó adecuadamente el resultado?
<b>Cualidad*</b>	4. ¿Se descartaron otras causas alternativas que pudieran explicar la observación? 5. ¿Hubo un fenómeno de provocación/reexposición? 6. ¿Hubo un efecto dosis-respuesta? 7. ¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados?
<b>Informes</b>	8. ¿Se describen los casos con suficientes detalles para permitir que otros investigadores repliquen la investigación o que los profesionales hagan inferencias relacionadas con su propia práctica?

\*Las preguntas 4, 5 y 6 son en su mayoría relevantes para casos de eventos adversos de medicamentos

**Tabla 7.** Escala Newcastle-Ottawa (56) para evaluar la calidad metodológica de los estudios de cohortes

<b>Dominio</b>	<b>Preguntas explicativas</b>
<b>Selección</b>	1. Representatividad de la cohorte expuesta 2. Selección de la cohorte no expuesta 3. Determinación de la exposición 4. Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio
<b>Comparabilidad*</b>	5. Comparabilidad de cohortes en función del diseño o análisis
<b>Resultado</b>	6. Evaluación de resultados 7. ¿Fue el seguimiento lo suficientemente largo para que se produjeran resultados? 8. Adecuación del seguimiento de cohortes

\*Fue excluido cuando no hay grupo de comparación.

### 5.11. Síntesis de datos y análisis estadístico

Los datos obtenidos se ingresaron en una base de datos en Excel. Los datos individuales de los casos se combinaron y se dividieron en dos grupos (infección localizada y sistémica). Los datos obtenidos se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas (edad y tiempo de evolución de la enfermedad) se presentaron en medias, y desviación estándar (DE) o error estándar (ES). Para las comparaciones de las variables continuas entre los dos grupos (infección localizada y sistémica) se calculó la distribución normal con la prueba de Shapiro-

Wilk. Cuando la distribución fue normal se utilizó la prueba t-Student, y cuando fue no normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Las diferencias en las características demográficas, epidemiológicas y clínicas entre los dos grupos (infección localizada vs. sistémica) se analizaron para todos los casos incluidos en el estudio. También se realizaron análisis por subgrupos de casos de osteomielitis y artritis, que son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la esporotricosis osteoarticular. Evaluamos las asociaciones con modelos lineales generalizados con distribución de Poisson con varianzas robustas para calcular las razones de prevalencia (RP) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados como significativos. Estos análisis se realizaron considerando que la proporción de casos de infección sistémica y localizada eran similares. Estimamos las asociaciones entre el origen de la infección (sistémica o localizada) con las variables independientes (características epidemiológicas y clínicas) utilizando modelos lineales generalizados con distribución de Poisson con varianzas robustas para estimar las RP crudas. Estos análisis crudos se realizaron para todos los casos incluidos, y los subgrupos osteomielitis y artritis. En el modelo ajustado (RPa) se ingresaron las variables significativas ( $p < 0,05$ ) del análisis univariado (RP crudo) y factores biológicamente relevantes para la esporotricosis (sexo y edad como variable continua) que no fueron significativos en el análisis crudo. Este análisis ajustado se realizó para el total de casos incluidos de esporotricosis osteoarticular. Para el análisis de subgrupos, en el modelo ajustado (RPa) solo se ingresaron las variables significativas ( $p < 0,05$ ) del análisis univariado (RP crudo), debido al reducido tamaño de muestra de estos subgrupos.

Para comparar las muestras clínicas utilizadas para aislar el *Sporothrix* entre el total de casos de los dos grupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Estos análisis también se realizaron para los subgrupos osteomielitis, artritis y otras manifestaciones clínicas de la esporotricosis osteoarticular.

Para describir los tipos de tratamiento utilizado y revisar la respuesta terapéutica entre la infección localizada y sistémica, se realizaron comparaciones de forma descriptiva, y se expresaron en frecuencias y porcentajes. En este análisis se incluyeron solo los casos con datos completos del tratamiento y los resultados clínicos. En primer lugar, se describió el tipo de tratamiento utilizado (antifúngicos combinados, antifúngicos combinados más cirugía, monoterapia con anfotericina B, itraconazol y otros antifúngicos utilizados) entre los dos grupos. En segundo lugar, se analizó descriptivamente el resultado terapéutico (curación o respuesta completa, mejoría o respuesta parcial, recaída o fracaso del tratamiento, muerte, pérdida de seguimiento y muerte por otras causas) según el tipo de tratamiento utilizado (antifúngicos combinados, antifúngicos combinados más cirugía, monoterapia con anfotericina B, itraconazol y otros antifúngicos utilizados) entre los dos grupos. Estas comparaciones de tratamiento y resultados clínicos se realizaron para todos los casos y por subgrupos (osteomielitis, artritis y otras presentaciones clínicas). Finalmente, se compararon los resultados generales del tratamiento entre los dos grupos utilizando la prueba de Chi-cuadrado considerando un  $p < 0.05$  como significativo. También se calculó la tasa de mortalidad y sobrevida en porcentaje entre los dos grupos (infección localizada y sistémica), excluyendo las pérdidas en el seguimiento y muertes por otras causas diferentes de la

esporotricosis. Los análisis estadísticos se realizaron en el programa estadístico StataSE 16.0.

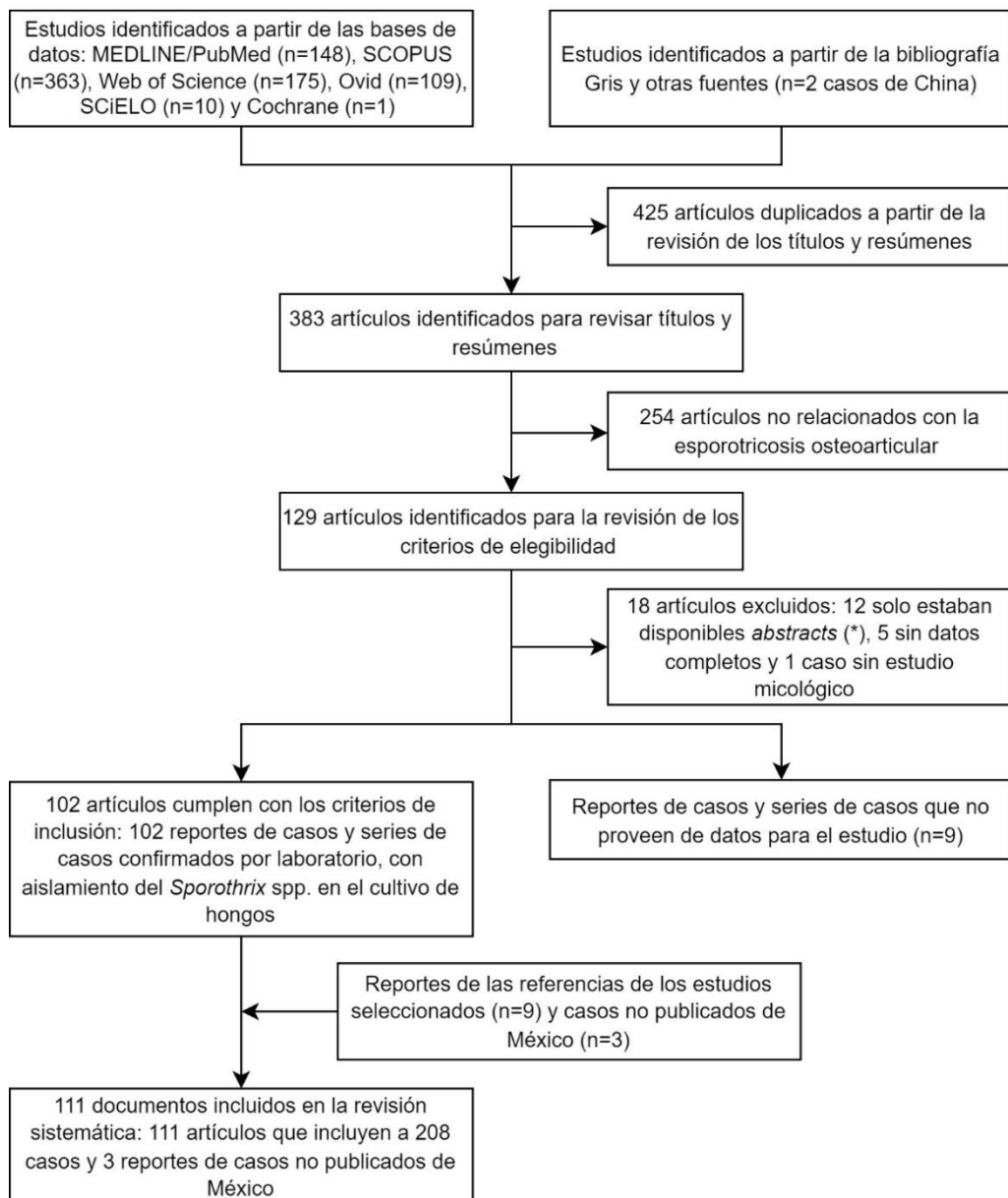
### **5.12. Aspectos éticos**

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Unidad de Posgrado de la UPCH (Anexo 3). En este estudio se utilizó información de artículos publicados, por consiguiente, la información obtenida no afectó la integridad de los pacientes, y no se requirió de un consentimiento informado.

## **VI. RESULTADOS**

### **6.1. Selección de los estudios**

Un total de 808 títulos fueron recuperados de la literatura, hasta diciembre de 2023. Se excluyeron 425 títulos duplicados. Después de revisar 383 títulos y resúmenes, 254 artículos fueron excluidos porque no estaban relacionados a la esporotricosis osteoarticular. Los 129 artículos restantes fueron revisados a texto completo. Un total de 18 de los 129 artículos fueron excluidos porque no cumplían con los criterios de elegibilidad. De los 111 artículos, 9 fueron excluidos porque no disponían de información completa. Adicionalmente, 9 artículos fueron recuperados después de revisar las referencias de los artículos incluidos (estrategia bola de nieve), y 3 reportes de casos no publicados fueron obtenidos de México. Finalmente, 111 artículos con 208 casos y 3 reportes de casos no publicados fueron incluidos en el estudio, resultando en 211 casos de esporotricosis osteoarticular (Figura 3 y Anexo 4) (11-13,16-18,34,39-42,46,47,49,50,52,57-151). Los 111 artículos incluyeron, 76 reportes de casos, 34 series de casos y 1 estudio de cohorte de 41 casos de esporotricosis osteoarticular, cuyos autores proporcionaron los datos individuales de estos casos.

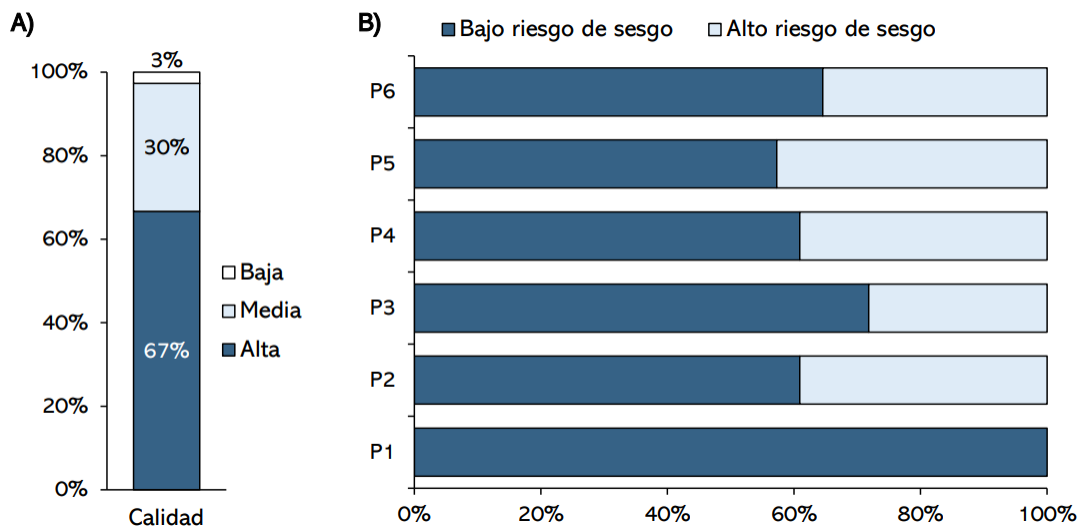


**Figura 3.** Proceso de selección de los artículos.

## 6.2. Evaluación de la calidad de los estudios

La Figura 4 muestra la calidad y el riesgo de sesgo de 111 artículos incluidos en el estudio (110 reportes o series de casos y 1 estudio de cohorte). El 67% de los estudios fueron de alta calidad (n = 74; 73 reportes o series de casos y un estudio de cohorte), 30% de calidad media (n = 34) y 3% de baja calidad (n = 3) (Figura

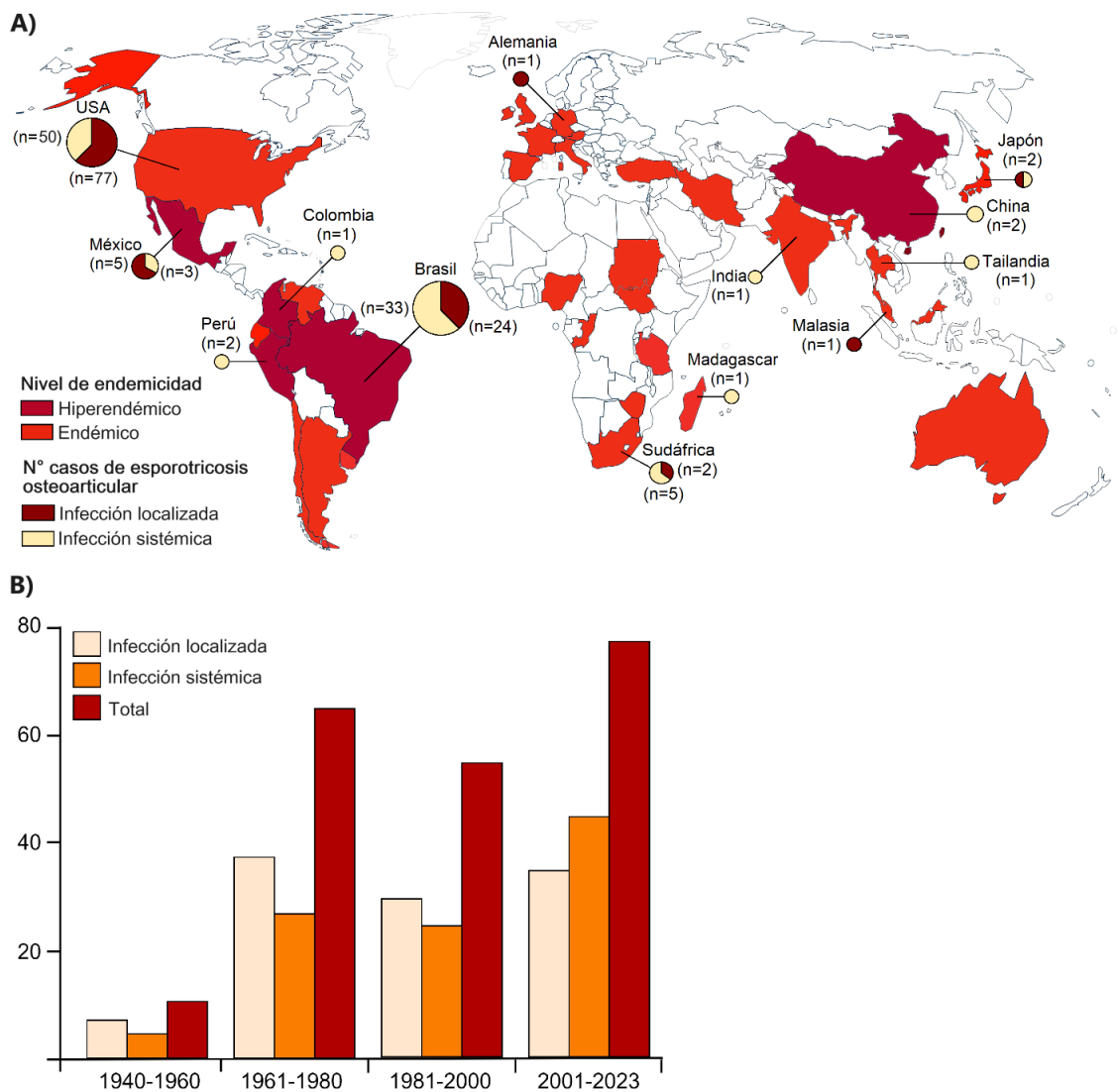
4A). Adicionalmente, las preguntas de la escala de Murad et al. (55), para medir el riesgo de sesgo se aplicaron a 110 reportes o series de casos. Todos los estudios incluidos mantuvieron bajos riesgos de sesgo para la pregunta 1 (n = 110). La mayoría de los estudios mantuvieron bajos riesgos de sesgo para las preguntas 2 (n = 67), 3 (n = 79), 4 (n = 67), 5 (n = 63) y 6 (n = 71) (Figura 4B).



**Figura 4. Evaluación de los estudios.** A) Calidad de los estudios incluidos. B) Riesgo de sesgo de los estudios. La Pregunta 1 (P1) evalúa si el método de selección no es claro en la medida en que otros pacientes con presentaciones similares pueden no haber sido informados. Las P2 y P3 abordan si la exposición y el resultado se determinaron adecuadamente. La P4 profundiza en si se consideraron otros diagnósticos diferenciales. La P5 aborda si la duración del seguimiento fue adecuada. La P6 aborda si se proporcionan suficientes detalles para replicar el estudio. Estas preguntas se simplifican a partir de la herramienta propuesta por Murad et al. (55).

### 6.3. Características basales de los casos incluidos

De los 211 casos incluidos, el 53% (n = 111) eran casos de infección localizada y 47% (n = 100) casos de infección sistémica. La distribución geográfica de los casos de esporotricosis osteoarticular localizada y sistémica se muestran en la Figura 5A.



**Figura 5. Esporotricosis osteoarticular.** A) Carga global de la esporotricosis y distribución geográfica de casos de esporotricosis osteoarticular. B) Reportes de casos de esporotricosis osteoarticular publicados entre 1940 y 2023.

Los casos de esporotricosis osteoarticular fueron reportados en 13 países. La mayoría de los casos de infección localizada y sistémica fueron reportados en Estados Unidos (n = 127), seguido de Brasil (n = 57). El 78% de los casos eran de sexo masculino (n = 164) y el 97% (n = 205) eran individuos mayores de 18 años. Los artículos fueron publicados entre 1950 y el 2023, con un mayor número de casos en los últimos 23 años (Figura 5B).

La infección sistémica fue más frecuente en hombres y la edad promedio de los pacientes con infección localizada fue 5 años mayor ( $51,8 \pm 16,0$  vs.  $47,0 \pm 16,0$ ;  $p=0,029$ , *t-Student*). Tomando como referencia los Estados Unidos, la infección sistémica fue más frecuente en Brasil (RPa=1,63; IC 95%, 1,20–2,21;  $p=0,002$ ) (Tabla 8).

**Tabla 8.** Características de los casos de esporotricosis osteoarticular según el origen de infección

	Total (n = 211)	Infección sistémica (n = 100)	Infección localizada (n = 111)	RPc (IC 95%)	P-valor	RPa* (IC 95%)	P-valor
Sexo, n (%)							
Femenino	47 (22,3)	18 (18,0)	29 (26,1)	Ref.			
Masculino	164 (77,7)	82 (82,0)	82 (72,9)	1,30 (0,87-1,93)	0,186		
Ratio M/F	3,48	2,82	4,5	NA			
Edad media $\pm$ DS (años)	49,5 $\pm$ 16,0	47,0 $\pm$ 16,0	51,8 $\pm$ 16,0	0,99 (0,98-1,00)	<b>0,024</b>	0,99 (0,98-1,00)	0,117
Rango, n (%)							
$\leq$ 18 años	6 (2,8)	5 (5,0)	1 (0,9)				
>18 años	205 (97,2)	95 (95,0)	110 (99,1)				
País, n (%)							
USA	127 (60,2)	50 (50,0)	77 (69,4)	Ref.		Ref.	
Brasil	57 (27,4)	34 (34,0)	23 (20,7)	1,51 (1,11-2,05)	<b>0,007</b>	1,63 (1,20-2,21)	<b>0,002</b>
Otros**	27 (12,4)	16 (16,0)	11 (9,9)	1,50 (1,02-2,20)	<b>0,035</b>	1,61 (1,08-2,39)	0,060

Abreviaturas. RPa, razón de prevalencia crudo; RPa, razón de prevalente ajustado; M, masculino; F, femenino; NA, no aplica; DS, desviación estándar. \*Se incluyeron en el modelo final solo las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0,05$ ) + sexo + edad. \*\*Otros países incluye, México, Colombia, Perú, China, Japón, Malasia, Madagascar, Sudáfrica y Alemania.

## 6.5. Nivel de endemicidad y factores de riesgo

En el modelo de regresión crudo y ajustado, los casos de áreas hiperendémicas tenían más probabilidad de presentar una infección osteoarticular

de origen sistémico (RPa=1,64; IC 95%, 1,24–2,18; p=0,001), en comparación con los casos de áreas endémicas. El traumatismo previo, contacto con gatos, incluyendo gatos con esporotricosis no tuvieron significación (Tabla 9).

**Tabla 9.** Nivel de endemicidad y factores de riesgo según el origen de la infección

	Total (n = 211)	Infección sistémica (n = 100)	Infección localizada (n = 111)	RPc (IC 95%)	P-valor	RPa* (IC 95%)	P-valor
Endemicidad, n (%)							
Área endémica	141 (66,8)	57 (57,0)	84 (75,7)	Ref.		Ref.	
Área hiperendémica	70 (33,2)	43 (43,0)	27 (24,3)	1,51 (1,15-1,99)	<b>0,003</b>	1,64 (1,24-2,18)	<b>0,001</b>
Factor de riesgo, n (%)							
Traumatismo previo							
No	25 (11,8)	9 (9,0)	16 (14,4)	Ref.			
Si	20 (9,5)	9 (9,0)	11 (9,90)	1,25 (0,61-2,55)	0,540		
Desconocido	166 (78,7)	82 (82,0)	84 (75,7)	1,37 (0,79-2,36)	0,256		
Contacto con gatos							
No	25 (11,8)	10 (10,0)	15 (13,5)	Ref.			
Si	31 (14,7)	19 (19,0)	12 (10,8)	1,53 (0,87-2,67)	0,133		
Desconocido	155 (73,5)	71 (71,0)	84 (75,7)	1,14 (0,68-1,90)	0,603		
Contacto con gatos con esporotricosis							
No	36 (17,1)	18 (18,0)	18 (16,2)	Ref.			
Si	27 (12,8)	15 (15,0)	12 (10,8)	1,11 (0,69-1,77)	0,661		
Desconocido	148 (70,1)	67 (67,0)	81 (73,0)	0,90 (0,62-1,31)	0,601		

Abreviaturas. RPc, razón de prevalencia crudo; RPa, razón de prevalente ajustado; NA, no aplica “cuando hay valores de cero dentro de los casos”. \*Se incluyeron en el modelo final solo las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0,05$ ) + sexo + edad.

## 6.6. Hallazgos clínicos en pacientes con esporotricosis osteoarticular

El tiempo de enfermedad promedio fue menor en la infección sistémica que la infección localizada (10,8±2,1 vs. 14,7±1,9; p=0,002; *t*-Student; Solo estaba disponible datos de 142 casos (80 localizados vs. 62 sistémicos). La artritis (50,4%) y osteomielitis (46,0%) fueron predominantes en la infección localizada y sistémica, respectivamente. En comparación con los individuos VIH negativo, los individuos VIH positivo tenían más probabilidad de presentar una infección osteoarticular de origen sistémico (RPa=2,33; IC 95%, 1,42–3,82; p=0,001). Asimismo, en comparación con los individuos sin cáncer, los individuos con cáncer

tenían más probabilidad de presentar una infección osteoarticular de origen sistémico (RPa=1,90; IC 95%, 1,09–3,31; p=0,023) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Características clínicas de la esporotricosis osteoarticular según el origen de infección

	Total (n= 211)	Infección sistémica (n = 100)	Infección localizada (n = 111)	RPc (IC 95%)	P-valor	RPa↑ (IC 95%)	P-valor
<b>Hallazgos clínicos, n (%)</b>							
Artritis	94 (44,6)	38 (38,0)	56 (50,5)	0,75 (0,50-1,14)	0,192		
Osteomielitis	87 (41,2)	46 (46,0)	41 (36,9)	0,99 (0,67-1,46)	0,965		
Otros*	30 (14,2)	16 (16,0)	14 (12,6)	Ref.			
<b>Comorbilidades</b>							
<b>Infección por VIH, n (%)</b>							
VIH negativo	25 (11,8)	10 (10,0)	15 (13,5)	Ref.		Ref.	
VIH positivo	27 (12,8)	26 (26,0)	1 (0,9)	2,40 (1,47-3,91)	<0,0001	2,33 (1,42-3,82)	0,001
Desconocido	159 (75,4)	64 (64,0)	95 (85,6)	1,00 (0,59-1,68)	0,981		
<b>Diabetes, n (%)</b>							
No	50 (23,7)	24 (24,0)	26 (23,4)	Ref.			
Si	25 (11,8)	13 (13,0)	12 (10,8)	1,08 (0,67-1,74)	0,741		
Desconocido	136 (64,5)	63 (63,0)	73 (65,8)	0,96 (0,68-1,35)	0,838		
<b>Alcoholismo, n (%)</b>							
No	46 (21,8)	22 (22,0)	24 (21,6)	Ref.			
Si	51 (24,2)	21 (21,0)	30 (27,0)	0,86 (0,55-1,34)	0,511		
Desconocido	114 (54,0)	57 (57,0)	57 (51,4)	1,04 (0,73-1,48)	0,806		
<b>Cáncer, n (%)</b>							
No	57 (27,0)	27 (27,0)	30 (27,1)	Ref.		Ref.	
Si	6 (2,8)	5 (5,0)	1 (0,9)	1,75 (1,12-2,76)	0,014	1,90 (1,09-3,31)	0,023
Desconocido	148 (70,2)	68 (68,0)	80 (72,0)	0,96 (0,70-1,34)	0,854		
<b>Enf. Autoinmune, n (%)</b>							
No	59 (27,9)	29 (29,0)	30 (27,0)	NA	NA		
Si	1 (0,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	NA	NA		
Desconocido	151 (71,6)	70 (70,0)	81 (73,0)	NA	NA		
<b>Enfermedad renal, n (%)</b>							
No	59 (28,0)	29 (29,0)	30 (27,0)	Ref.			
Si	5 (2,4)	2 (2,0)	3 (2,7)	0,81 (0,26-2,46)	0,715		
Desconocido	147 (69,6)	69 (69,0)	78 (70,3)	0,95 (0,69-1,30)	0,772		

Abreviaturas. RPc, razón de prevalencia crudo; RPa, razón de prevalente ajustado; NA, no aplica “cuando hay valores de cero dentro de los casos”. \*Incluye casos de tenosinovitis, sinovitis, bursitis o combinaciones de 2 o más lesiones osteoarticulares. †Se incluyeron en el modelo final solo las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0.05$ ) + sexo + edad.

### 6.6.1. Análisis del subgrupo – osteomielitis causada por *Sporothrix*

Para analizar la osteomielitis causada por *Sporothrix* según el origen de la infección, se incluyeron 87 de los 211 casos de esporotricosis osteoarticular. En el análisis crudo, solo los casos de Brasil tenían más probabilidad de presentar una infección osteoarticular de origen sistémico (RPc=1,68; IC 95%, 1,00-2,81;

p=0,048), comparado con los casos de Estados Unidos. No hubo asociación en el nivel de endemicidad y los factores de riesgo (Tabla 11).

**Tabla 11.** Características demográficas, nivel de endemicidad y factores de riesgo para osteomielitis según el origen de infección

	Total (n = 87)	Infección sistémica (n=46)	Infección localizada (n=41)	RP crudo* (IC 95%)	P-valor
Sexo, n (%)					
Femenino	29 (33,3)	11 (23,9)	18 (43,9)	Ref.	0,076
Masculino	58 (66,7)	35 (76,1)	23 (56,1)	1,59 (0,95-2,65)	
Ratio M/F	2,0	3,18	1,27	NA	
Edad media ± DS (años)	45,5±17,5	43,7±16,5	47,4±18,6	0,99 (0,98-1,00)	0,323
Rango de edad, n (%)					
>18 años	83 (95,4)	43 (93,5)	40 (97,6)	Ref.	0,232
≤18 años	4 (4,6)	3 (6,5)	1 (2,4)	1,44 (0,78-2,65)	
País, n (%)					
USA	29 (33,4)	11 (23,9)	18 (43,9)	Ref.	<b>0,048</b>
Brasil	47 (54,0)	30 (65,2)	17 (41,5)	1,68 (1,00-2,81)	
Otros	11 (12,6)	5 (10,9)	6 (14,6)	1,19 (0,53-2,67)	
Endemicidad, n (%)					
Área endémica	35 (40,2)	14 (30,4)	21 (51,2)	Ref.	0,067
Área hiperendémica	52 (59,8)	32 (69,6)	20 (48,8)	1,53 (0,96-2,44)	
Factores de riesgo, n (%)					
Traumatismo cutáneo					
No	8 (9,2)	2 (4,3)	6 (14,6)	Ref.	0,393
Si	11 (12,6)	5 (10,9)	6 (14,6)	1,81 (0,46-7,16)	
Desconocido	68 (78,2)	39 (84,8)	29 (70,8)	2,29 (0,67-7,80)	
Contacto con gatos					
No	8 (9,2)	5 (10,8)	3 (7,3)	Ref.	0,961
Si	26 (29,9)	16 (34,8)	10 (24,4)	0,98 (0,52-1,183)	
Desconocido	53 (60,9)	25 (54,4)	28 (68,3)	0,75 (0,40-1,139)	
Contacto con gatos con esporotricosis					
No	18 (20,7)	12 (26,0)	6 (14,6)	Ref.	0,580
Si	24 (27,6)	14 (30,5)	10 (24,4)	0,87 (0,54-1,140)	
Desconocido	45 (51,7)	20 (43,5)	25 (61,0)	0,66 (0,41-1,06)	

Abreviaturas. RP, razón de prevalencia; M, masculino; F, femenino; NA, no aplica “cuando hay valores de cero dentro de los casos”. \*Solo se incluyen las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0.05$ ); sin embargo, solo una variable fue significativa.

En el análisis crudo y ajustado, en comparación con los casos de osteomielitis en un hueso, los casos con 2 o más huesos afectados presentaban una infección sistémica (RPa=10,3; IC 95%, 3,38-31,7;  $p < 0,0001$ ). En el análisis crudo, en comparación con los casos VIH negativo, los casos VIH positivo tenían mayor

probabilidad de presentar infección sistémica (RPC=3,80; IC 95%, 1,41–10,2; p=0,008); sin embargo, esto no se pudo probar en el análisis ajustado (Tabla 12).

**Tabla 12.** Características clínicas de pacientes con osteomielitis según el origen de infección

	Total (n = 87)	Infección sistémica (n=46)	Infección localizada (n=41)	RPC (IC 95%)	P-valor	RPa* (IC 95%)	P-valor
<b>Hueso afectado, n (%)</b>							
Huesos cortos	36 (41,4)	13 (28,3)	23 (56,0)	NA	NA		
Huesos largos	23 (26,4)	8 (17,4)	15 (36,7)	NA	NA		
Huesos planos	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (4,9)	NA	NA		
+2 huesos diferentes	26 (29,9)	25 (54,3)	1 (2,4)	NA	NA		
<b>N° huesos afectados, n (%)</b>							
1 hueso	39 (44,8)	3 (6,5)	36 (87,8)	Ref.		Ref.	
≥2 huesos	48 (55,2)	43 (93,5)	5 (12,2)	11,6 (3,88-34,9)	<0,0001	10,3 (3,38-31,7)	<0,0001
<b>Comorbilidades, n (%)</b>							
<b>Infección por VIH</b>							
VIH negativo	12 (13,8)	3 (6,5)	9 (22,0)	Ref.		Ref.	
VIH positivo	21 (24,2)	20 (43,5)	1 (2,4)	3,80 (1,41-10,2)	0,008	1,65 (0,66-4,10)	0,275
Desconocido	54 (62,0)	23 (50,0)	31 (75,6)	1,70 (0,60-4,78)	0,312		
<b>Diabetes</b>							
No	33 (37,9)	18 (39,1)	15 (36,6)	Ref.			
Si	12 (13,8)	4 (8,7)	8 (19,5)	0,61 (0,25-1,44)	0,264		
Desconocido	42 (48,3)	24 (52,2)	18 (43,9)	1,04 (0,69-1,57)	0,824		
<b>Alcoholismo</b>							
No	28 (32,2)	15 (32,6)	13 (31,7)	Ref.			
Si	15 (17,2)	7 (15,2)	8 (19,5)	0,87 (0,45-1,66)	0,675		
Desconocido	44 (50,6)	24 (52,2)	20 (48,8)	1,01 (0,65-1,58)	0,936		

Abreviaturas. RPC, razón de prevalencia crudo; RPa, razón de prevalente ajustado; NA, no aplica “cuando hay valores de cero dentro de los casos”. \*Se incluyeron en el modelo final solo las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0.05$ ).

### 6.6.2. Análisis de subgrupo – artritis causada por *Sporothrix*

Para analizar la artritis causada por *Sporothrix* según el origen de la infección se incluyeron 94 de los 211 casos de esporotricosis osteoarticular. No hubo diferencias significativas en las características demográficas, el nivel de endemidad y los factores de riesgo según el origen de infección (Tabla 13).

**Tabla 13.** Características demográficas, nivel de endemicidad y factores de riesgo para artritis

	Total (n = 94)	Infección sistémica (n=38)	Infección localizada (n = 56)	RP crudo* (IC 95%)	P-valor
Sexo, n (%)					
Femenino	11 (11,7)	3 (7,9)	8 (14,2)	Ref.	
Masculino	83 (88,3)	35 (92,1)	48 (85,8)	1,54 (0,56-4,21)	0,394
Edad media ± DS (años)	52,4±13,8	50,5±13,6	53,8±13,9	0,98 (0,97-1,00)	0,252
Edad, n (%)					
>18 años	94 (100)	38 (100)	56 (100)	NA	NA
País, n (%)					
USA	75 (79,8)	29 (76,3)	46 (82,1)	Ref.	
Brasil	8 (8,5)	2 (5,3)	6 (10,7)	0,64 (0,18-2,23)	0,491
Otros países	11 (11,7)	7 (18,4)	4 (7,2)	1,64 (0,96-2,80)	0,067
Endemicidad, n (%)					
Área endémica	81(86,2)	32 (84,2)	49 (87,5)	Ref.	
Área hiperendémica	13 (13,8)	6 (15,8)	7 (12,5)	1,16 (0,61-2,23)	0,639
Factores de riesgo, n (%)					
Traumatismo cutáneo					
No	11 (11,7)	5 (13,1)	6 (10,7)	Ref.	
Si	7 (7,4)	3 (7,9)	4 (7,2)	0,94 (0,32-2,77)	0,915
Desconocido	76 (80,9)	30 (79,0)	46 (82,1)	0,86 (0,42-1,76)	0,696
Contacto con gatos					
No	9 (9,6)	2 (5,2)	7 (12,5)	Ref.	
Si	3 (3,2)	1 (2,6)	2 (3,5)	1,50 (0,19-11,3)	0,695
Desconocido	82 (87,2)	35 (92,2)	47 (84,0)	1,92 (0,54-6,73)	0,308
Contacto con gatos con esporotricosis					
No	9 (9,6)	2 (5,2)	7 (12,5)	Ref.	
Si	2 (2,1)	1 (2,6)	1 (1,8)	2,25 (0,35-14,4)	0,392
Desconocido	83 (88,3)	35 (92,2)	48 (85,7)	1,89 (0,54-6,65)	0,317

Abreviaturas. RP, razón de prevalencia; NA, no aplica “cuando hay valores de cero dentro de los casos”.

\*Solo se incluyen las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0,05$ ); sin embargo, ningún resultado fue significativo.

En la Tabla 14 se muestran las características clínicas de pacientes con artritis. Como era de esperarse, todos los casos de infección localizada presentaron monoartritis y la mayoría de casos de infección sistémica presentaron oligo o poliartritis (94,8%). En el análisis crudo y ajustado, en comparación con otras articulaciones, la presentación de artritis de la rodilla era menos probable en la infección sistémica (RPa=0,07; IC 95%, 0,01–0,28;  $p < 0,0001$ ). Asimismo, en comparación con los pacientes sin cáncer, los pacientes con cáncer tenían más probabilidad de presentar una infección sistémica (RPa=2,05; IC 95%, 1,09–3,85;  $p = 0,024$ ).

**Tabla 14.** Características clínicas de pacientes con artritis según el origen de la infección

	Total (n = 94)	Infección sistémica (n=38)	Infección localizada (n = 56)	RPc (IC 95%)	P-valor	RPa* (IC 95%)	P-valor
Tipo de artritis, n (%)							
Monoartritis	58 (61,7)	2 (5,2)	56 (100)	NA			
Oligo o poliartritis	36 (38,3)	36 (94,8)	0 (0,0)	NA			
Miembro afectado, n (%)							
Miembros superiores	17 (18,0)	3 (7,9)	14 (25,0)	Ref.			
Miembros inferiores	49 (52,2)	7 (18,4)	42 (75,0)	0,80 (0,23-2,80)	0,739		
Ambos miembros	28 (29,8)	28 (73,7)	0 (0,0)	NA	NA		
Tipo de articulación, n (%)							
Otras articulaciones**	53 (56,4)	36 (94,7)	17 (30,4)	Ref.		Ref.	
Rodilla	41 (43,6)	2 (5,3)	39 (69,6)	0,07 (0,01-0,28)	<0,0001	0,07 (0,01-0,28)	<0,0001
Comorbilidades, n (%)							
Infección por VIH							
VIH negativo	9 (9,6)	3 (7,8)	6 (10,8)	Ref.			
VIH positivo	5 (5,3)	5 (13,2)	0 (0,0)	NA	NA		
Desconocido	80 (85,1)	30 (79,0)	50 (89,2)	1,12 (0,42-2,97)	0,812		
Diabetes							
No	17 (18,0)	6 (15,8)	11 (19,6)	Ref.			
Si	11 (11,7)	7 (18,4)	4 (7,2)	1,80 (0,82-3,96)	0,142		
Desconocido	66 (70,3)	25 (65,8)	41 (73,2)	1,07 (0,52-2,19)	0,847		
Alcoholismo							
No	17 (18,1)	6 (15,8)	11 (19,7)	Ref.			
Si	27 (28,7)	9 (23,7)	18 (32,1)	0,94 (0,40-2,18)	0,890		
Desconocido	50 (53,2)	23 (60,5)	27 (48,2)	1,30 (0,63-2,66)	0,467		
Cáncer							
No	16 (17,2)	5 (13,2)	11 (19,6)	Ref.		Ref.	
Si	6 (6,3)	5 (13,2)	1 (1,8)	2,66 (1,18-6,02)	0,018	2,05 (1,09-3,85)	0,024
Desconocido	72 (76,5)	28 (73,6)	44 (78,6)	1,24 (0,56-2,73)	0,586		

Abreviaturas. RPc, razón de prevalencia crudo; RPa, razón de prevalente ajustado; NA, no aplica "cuando hay valores de cero dentro de los casos". \*Se incluyeron en el modelo final solo las variables significativas del modelo crudo ( $p < 0,05$ ). \*\*Otras articulaciones, incluyen la muñeca, tobillos, codo, dedos o combinaciones de estas.

## 6.7. Diagnóstico de laboratorio

En la Tabla 15 se presenta la positividad del cultivo en relación al tipo de muestra clínica. Las muestras de lesión cutánea fueron más comúnmente utilizadas para el diagnóstico de la infección sistémica y localizada ( $p=0,001$ ). El líquido sinovial y muestra articular fue más utilizada para aislar en *Sporothrix* en los casos de artritis y las muestras de lesión cutánea en los casos de osteomielitis.

**Tabla 15.** Muestras clínicas utilizadas para el diagnóstico según el origen de infección

	Total	Infección localizada	Infección sistémica	P-valor
<b>Todos los casos, n (%)</b>	<b>(n = 211)</b>	<b>(n = 111)</b>	<b>(n = 100)</b>	
Lesión cutánea	81 (38,4)	34 (30,6)	47 (47,0)	<b>0,001</b>
Líquido Sinovial	33 (15,6)	23 (20,7)	10 (10,0)	
Lesión cutánea y líquido sinovial	19 (9,0)	7 (6,3)	12 (12,0)	
Muestra articular o sinovial	33 (15,6)	23 (20,7)	10 (10,0)	
Muestra quirúrgica	20 (9,6)	15 (13,6)	5 (5,0)	
Otras muestras*	25 (11,8)	9 (8,1)	16 (16,0)	
<b>Artritis, n (%)</b>	<b>(n = 94)</b>	<b>(n = 56)</b>	<b>(n = 38)</b>	<b>P-valor</b>
Lesión cutánea	11 (11,7)	5 (8,9)	6 (15,8)	0,109
Líquido Sinovial	26 (26,7)	17 (30,4)	9 (23,7)	
Lesión cutánea y líquido sinovial	14 (14,9)	5 (8,9)	9 (23,7)	
Muestra articular o sinovial	28 (28,8)	20 (35,7)	8 (21,1)	
Muestra quirúrgica	11 (11,7)	8 (14,3)	3 (7,9)	
Otras muestras*	4 (4,3)	1 (1,8)	3 (7,9)	
<b>Osteomielitis, n (%)</b>	<b>(n = 87)</b>	<b>(n = 41)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>P-valor</b>
Lesión cutánea	62 (71,3)	27 (65,8)	35 (76,1)	0,121
Líquido Sinovial	2 (2,3)	2 (4,9)	0 (0,0)	
Muestra articular o sinovial	2 (2,3)	1 (2,4)	1 (2,2)	
Muestra quirúrgica	4 (4,6)	4 (9,8)	0 (0,0)	
Otras muestras*	17 (19,5)	7 (17,1)	10 (21,7)	
<b>Otras manifestaciones clínicas, n (%)</b>	<b>(n = 30)</b>	<b>(n = 14)</b>	<b>(n = 16)</b>	
Lesión cutánea	8 (26,6)	2 (14,3)	6 (37,5)	0,366
Líquido Sinovial	5 (16,6)	4 (28,6)	1 (6,3)	
Lesión cutánea y líquido sinovial	5 (16,6)	2 (14,3)	3 (18,9)	
Muestra articular o sinovial	3 (10,0)	2 (14,3)	1 (6,3)	
Muestra quirúrgica	5 (16,6)	3 (21,4)	2 (12,6)	
Otras muestras*	4 (13,3)	1 (7,1)	3 (18,9)	

\*Otras muestras incluían combinaciones de diferentes tejidos y/o muestras clínicas (tejido óseo, hemocultivo, secreción de piel, etc.)

La mayoría de los casos informaron que aislaron *S. schenckii* en el cultivo de hongos, tanto en la infección localizada como sistémica ( $p=0,025$ ), pero la especie no fue tipificada. (Tabla 16). En cinco casos de osteomielitis con infección sistémica, dos casos de osteomielitis localizada y un caso de artritis localizada se identificó el *S. brasiliensis* como agente causal.

**Tabla 16.** Especies de *Sporothrix* aisladas en el cultivo de hongos según el origen de infección

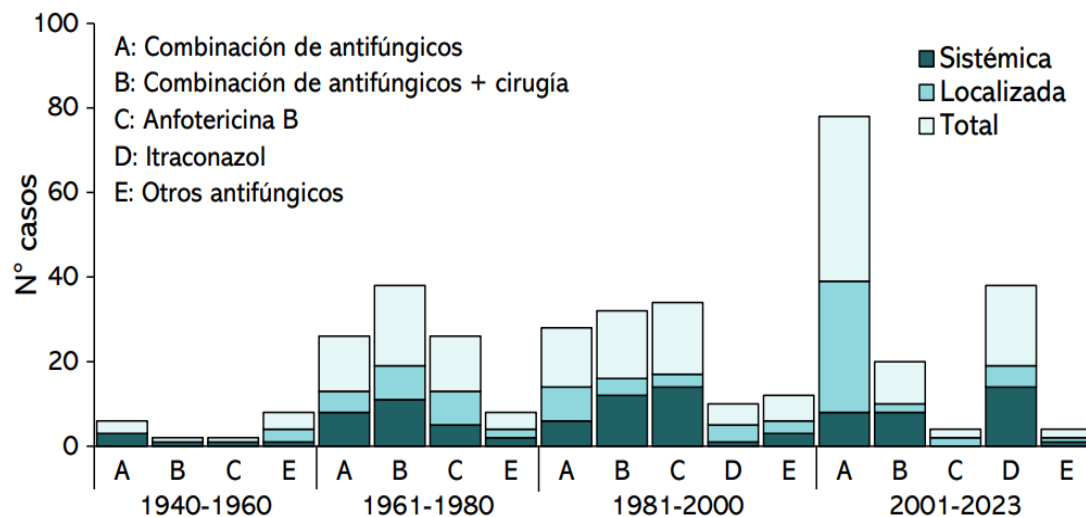
	<b>Total</b>	<b>Infección localizada</b>	<b>Infección Sistémica</b>
<b>Todos los casos, n (%)</b>	<b>(n = 211)</b>	<b>(n = 111)</b>	<b>(n = 100)</b>
<i>S. schenckii</i> *	163 (77,2)	94 (84,7)	69 (69,0)
<i>Sporothrix</i> spp.	40 (19,0)	14 (12,6)	26 (26,0)
<i>S. brasiliensis</i>	8 (3,8)	3 (2,7)	5 (5,0)
<b>Artritis, n (%)</b>	<b>(n = 94)</b>	<b>(n = 56)</b>	<b>(n = 38)</b>
<i>S. schenckii</i>	92 (97,8)	54 (96,4)	38 (100)
<i>Sporothrix</i> spp.	1 (1,1)	1 (1,8)	0 (0,0)
<i>S. brasiliensis</i>	1 (1,1)	1 (1,8)	0 (0,0)
<b>Osteomielitis, n (%)</b>	<b>(n = 87)</b>	<b>(n = 41)</b>	<b>(n = 46)</b>
<i>S. schenckii</i>	44 (50,6)	26 (63,4)	18 (39,1)
<i>Sporothrix</i> spp.	36 (41,4)	13 (31,7)	23 (50,0)
<i>S. brasiliensis</i>	7 (8,0)	2 (4,9)	5 (10,9)
<b>Otras manifestaciones clínicas, n (%)</b>	<b>(n = 30)</b>	<b>(n = 14)</b>	<b>(n = 16)</b>
<i>S. schenckii</i>	27 (90,0)	14 (100)	13 (81,3)
<i>Sporothrix</i> spp.	3 (10,0)	0 (0,0)	3 (18,7)

\* p=0,025; Chi cuadrado

## 6.8. Tratamiento y resultados clínicos

### 6.8.1. Tratamiento

Un total de 188 pacientes con esporotricosis osteoarticular que tenían datos completos del tratamiento y resultados clínicos fueron incluidos en este análisis. Entre 1960 y 2023, la combinación de antifúngicos, la combinación de antifúngicos más cirugía y anfotericina B fueron las drogas más comúnmente utilizadas, mientras que el itraconazol fue utilizado entre 1980 y 2023. La proporción de casos tratados con estos antifúngicos fue similar entre la infección osteoarticular sistémica y localizada. También hay que resaltar que el mayor número de casos tratados se observó entre el 2001 y 2023 (Figura 6).



**Figura 6.** Distribución del tratamiento a través del tiempo.

La mayoría de los casos de infección sistémica y localizada fueron tratados con la combinación de antifúngicos (49,4%) y la combinación de antifúngicos más cirugía (32,2%), respectivamente. Entre los casos de artritis, la mayoría de casos de infección localizada y sistémica fueron tratados con la combinación de antifúngicos más cirugía (37,2%) y monoterapia con anfotericina B (29,0%), respectivamente. En los casos de osteomielitis, la mayoría de casos con infección localizada y sistémica fueron tratados con la monoterapia con itraconazol (31,4%) y la combinación de antifúngicos (67,4%), respectivamente (Tabla 17).

**Tabla 17.** Tipo de tratamiento según el origen de la infección

	<b>Total</b>	<b>Infección localizada</b>	<b>Infección sistémica</b>
<b>Todos los casos, n (%)</b>	<b>(n = 188)</b>	<b>(n = 99)</b>	<b>(n = 89)</b>
Combinación de antifúngicos*	69 (36,7)	25 (25,3)	44 (49,4)
Combinación de antifúngicos y cirugía**	46 (24,5)	32 (32,2)	14 (15,7)
Anfotericina B	32 (17,0)	19 (19,1)	13 (14,6)
Itraconazol	25 (13,3)	16 (16,1)	9 (10,1)
Otros***	16 (8,5)	7 (7,8)	9 (10,1)
<b>Artritis, n (%)</b>	<b>(n = 82)</b>	<b>(n = 51)</b>	<b>(n = 31)</b>
Combinación de antifúngicos*	19 (23,2)	11 (21,5)	8 (25,8)
Combinación de antifúngicos y cirugía**	26 (31,7)	19 (37,2)	7 (22,6)
Anfotericina B	24 (29,3)	15 (29,4)	9 (29,0)
Itraconazol	8 (9,8)	5 (9,8)	3 (9,7)
Otros***	5 (6,1)	1 (1,9)	4 (12,9)
<b>Osteomielitis, n (%)</b>	<b>(n = 78)</b>	<b>(n = 35)</b>	<b>(n = 43)</b>
Combinación de antifúngicos*	37 (47,4)	8 (22,8)	29 (67,4)
Combinación de antifúngicos y cirugía**	13 (16,7)	10 (28,5)	3 (7,0)
Anfotericina B	5 (6,4)	2 (5,7)	3 (7,0)
Itraconazol	14 (17,9)	11 (31,4)	3 (7,0)
Otros***	9 (11,5)	4 (11,4)	5 (11,6)
<b>Otras manifestaciones clínicas, n (%)</b>	<b>(n = 28)</b>	<b>(n = 13)</b>	<b>(n = 15)</b>
Combinación de antifúngicos*	13 (46,4)	6 (46,1)	7 (46,7)
Combinación de antifúngicos y cirugía**	7 (25,0)	3 (23,0)	4 (26,7)
Anfotericina B	3 (10,7)	2 (15,3)	1 (6,7)
Itraconazol	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (20,0)
Otros***	2 (7,1)	2 (15,3)	0 (0,0)

\*Combinación de antifúngicos incluye, itraconazol + anfotericina B, ambos o en combinación con otros antifúngicos como terbinafina, pozaconazol, miconazol, nistatina, incluyendo Solución Saturada de yoduro de potasio (SSKI). \*\*Combinación de antifúngicos más cirugía incluye, itraconazol + anfotericina B, ambos o en combinación con otros antifúngicos como terbinafina, pozaconazol, miconazol, nistatina, incluyendo SSKI, y cirugía (artrodesis, sinovectomía, bursectomía o debridamiento). \*\*\*Otros incluye SSKI o ketoconazol.

### 6.8.2. Resultados clínicos

Para evaluar los resultados del tratamiento se incluyeron 188 casos y se compararon los dos grupos de infección (infección localizada y sistémica) con la respuesta terapéutica según el tipo de tratamiento utilizado. Estos resultados también se describieron para los casos de osteomielitis, artritis y otras manifestaciones clínicas según el tipo de tratamiento utilizado (Tabla 18).

**Combinación de antifúngicos.** El 47,8% de todos los casos que recibieron antifúngicos tuvieron cura clínica. De estos, la tasa de cura fue mayor en la infección localizada que la sistémica (64,0% vs. 38,6%). Para los casos de osteomielitis y artritis la tasa de cura fue mayor en la infección localizada. Hubo siete muertes entre los casos de osteomielitis (Tabla 18).

**Combinación de antifúngicos más cirugía.** Para todos los casos que recibieron combinación de antifúngicos más cirugía, la tasa de cura fue mayor en la infección localizada que sistémica (62,5% vs. 42,9%). Las tasas de cura también fueron mayores para los casos de osteomielitis, artritis y otras manifestaciones clínicas (Tabla 18).

**Monoterapia con anfotericina B.** Para todos los casos que recibieron solo AmB, la tasa de cura fue mayor en la infección localizada que la infección sistémica (68,4% vs. 46,2%). Asimismo, la tasa de cura fue mayor entre los casos de artritis localizada (80,0%). Esta tasa de cura para la artritis localizada fue mayor que la combinación de antifúngicos y la combinación de antifúngicos más cirugía. La tasa de mejoría clínica fue mayor en los casos de osteomielitis y artritis de origen sistémico (Tabla 18).

**Monoterapia con itraconazol.** Para todos los casos que recibieron solo itraconazol, la tasa de cura fue mayor en los pacientes con infección localizada que la infección sistémica (56,3% vs. 33,3%). Entre los casos de osteomielitis la tasa de cura fue mayor en la infección localizada (63,6%) (Tabla 18). Esta tasa de cura para la osteomielitis localizada fue similar a la combinación de antifúngicos y la combinación de antifúngicos más cirugía.

**Tabla 18.** Respuesta terapéutica en pacientes con infección osteoarticular localizada versus sistémica según tipo de terapia utilizada

	Todos los casos			Osteomielitis			Artritis			Otras manifestaciones clínicas		
	Total	Localizada	Sistémica	Total	Localizada	Sistémica	Total	Localizada	Sistémica	Total	Localizada	Sistémica
<b>Combinación de antifúngicos*, n (%)</b>	<b>(n = 69)</b>	<b>(n=25)</b>	<b>(n = 44)</b>	<b>(n = 37)</b>	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 29)</b>	<b>(n = 19)</b>	<b>(n = 11)</b>	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 13)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 7)</b>
Cura o respuesta completa	33 (47,8)	16 (64,0)	17 (38,6)	22 (59,5)	7 (87,5)	15 (51,7)	8 (42,1)	7 (63,6)	1 (12,5)	3 (23,1)	2 (33,3)	1 (14,3)
Mejoría o respuesta parcial	19 (27,5)	6 (24,0)	13 (29,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (6,9)	8 (42,1)	3 (27,3)	5 (62,5)	9 (69,2)	3 (50,0)	6 (85,7)
Muerte	7 (10,1)	1 (4,0)	6 (13,6)	7 (18,9)	1 (12,5)	6 (20,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Recurrencia o falla terapéutica	4 (5,8)	1 (4,0)	3 (6,8)	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (3,4)	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (7,7)	1 (16,7)	0 (0,0)
Muerte por otra causa	3 (4,3)	1 (4,0)	2 (4,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (6,9)	1 (5,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pérdida en el seguimiento	3 (4,3)	0 (0,0)	3 (6,8)	3 (8,1)	0 (0,0)	3 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Combinación de antifúngicos + cirugía**, n (%)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 32)</b>	<b>(n = 14)</b>	<b>(n = 13)</b>	<b>(n = 10)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 26)</b>	<b>(n = 19)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 4)</b>
Cura o respuesta completa	26 (56,5)	20 (62,5)	6 (42,9)	9 (69,2)	7 (70,0)	2 (66,7)	12 (46,2)	10 (52,6)	2 (28,6)	5 (71,4)	3 (100)	2 (50,0)
Mejoría o respuesta parcial	15 (32,6)	10 (31,3)	5 (35,7)	3 (23,1)	2 (20,0)	1 (33,3)	10 (38,5)	8 (42,1)	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (50,0)
Recurrencia o falla terapéutica	4 (8,7)	2 (6,3)	2 (14,3)	1 (7,7)	1 (10,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (5,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pérdida en el seguimiento	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Anfotericina B, n (%)</b>	<b>(n = 32)</b>	<b>(n = 19)</b>	<b>(n = 13)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 2)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 24)</b>	<b>(n = 15)</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 2)</b>	<b>(n = 1)</b>
Cura o respuesta completa	19 (59,4)	13 (68,4)	6 (46,2)	1 (20,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	17 (70,8)	12 (80,0)	5 (55,6)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100)
Mejoría o respuesta parcial	10 (31,3)	5 (26,3)	5 (38,5)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	6 (25,0)	3 (20,0)	3 (33,3)	2 (66,7)	2 (100)	0 (0,0)
Muerte	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Recurrencia o falla terapéutica	1 (3,1)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muerte por otra causa	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Itraconazol, n (%)</b>	<b>(n = 25)</b>	<b>(n = 16)</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>(n = 14)</b>	<b>(n = 11)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 3)</b>	<b>(n = 0)</b>	<b>(n = 3)</b>
Cura o respuesta completa	12 (48,0)	9 (56,3)	3 (33,3)	8 (57,1)	7 (63,6)	1 (33,3)	3 (37,5)	2 (40,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)
Mejoría o respuesta parcial	5 (20,0)	3 (18,8)	2 (22,2)	2 (14,3)	1 (9,1)	1 (33,3)	3 (37,5)	2 (40,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muerte	1 (4,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Recurrencia o falla terapéutica	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)
Pérdida en el seguimiento	5 (20,0)	3 (18,8)	2 (22,2)	3 (21,4)	2 (18,2)	1 (33,3)	1 (12,5)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)
<b>Otros***, n (%)</b>	<b>(n = 16)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>(n = 4)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 1)</b>	<b>(n = 4)</b>	<b>(n = 2)</b>	<b>(n = 2)</b>	<b>(n = 0)</b>
Cura o respuesta completa	9 (56,3)	5 (71,4)	4 (44,4)	6 (66,7)	3 (75,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (100)	2 (100)	0 (0,0)
Mejoría o respuesta parcial	3 (18,8)	0 (0,0)	3 (33,3)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Recurrencia o falla terapéutica	3 (18,8)	1 (14,3)	2 (22,2)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pérdida en el seguimiento	1 (6,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Total</b>	<b>188</b>	<b>99</b>	<b>89</b>	<b>78</b>	<b>35</b>	<b>43</b>	<b>82</b>	<b>51</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>15</b>

\*Combinación de antifúngicos incluye, itraconazol y anfotericina B, ambos o en combinación con otros antifúngicos como terbinafina, pozaconazol, niconazol, nistatina, incluyendo SSKI en algunos casos. \*\*Combinación de antifúngicos incluye, itraconazol y anfotericina B, ambos o en combinación con otros antifúngicos como terbinafina, pozaconazol, miconazol, nistatina, incluyendo SSKI en algunos casos, y cirugía (artrodesis, sinovectomía, bursectomía o debridamiento). \*\*\*Otros incluye SSKI o ketoconazol.

### 6.8.3. Resultados finales

Hubo diferencias significativas en la respuesta terapéutica entre los dos grupos ( $p=0,029$ ). En general, la tasa de cura fue mayor en la infección localizada que la sistémica (63,6% vs. 40,4%). La tasa de mejoría clínica y recurrencia fue ligeramente mayor en la infección sistémica. La tasa de mortalidad para la infección localizada y sistémica fueron 2,0 y 8.1%, respectivamente (Tabla 19). Ocho muertes ocurrieron en pacientes con osteomielitis y uno con artritis. De estos, seis muertes ocurrieron en pacientes con VIH y uno con diabetes (todos con osteomielitis).

**Tabla 19.** Resultados finales del tratamiento en la infección localizada y sistémica

	Total (n=188)	Infección localizada (n=99)	Infección sistémica (n=89)	p- valor†
Respuesta terapéutica, n (%)				<b>0,029</b>
Cura o respuesta completa	99 (52,7)	63 (63,6)	36 (40,4)	
Mejoría o respuesta parcial	52 (27,7)	24 (24,2)	28 (31,5)	
Recurrencia o falla terapéutica	14 (7,4)	5 (5,1)	9 (10,1)	
Muerte	9 (4,8)	2 (2,0)	7 (7,9)	
Pérdida en el seguimiento	10 (5,3)	4 (4,0)	6 (6,7)	
Muerte por otra causa	4 (2,1)	1 (1,0)	3 (3,4)	
Tasa de mortalidad*	4.9% (9/184)	2.0% (2/98)	8.1% (7/86)	
Tasa de sobrevida**	90,0% (165/174)	97,9% (92/94)	91,3% (73/80)	

†Chi-Cuadrado. \*Excluyendo 3 muestras por otras causas. \*\*Luego de excluir las pérdidas en el seguimiento (10 casos) y 3 muertes por otras causas no relacionadas a la esporotricosis.

## VII. DISCUSIÓN

El brote actual de esporotricosis humana y felina (Brasil, Argentina, Paraguay, y Malasia) impulsado por la transmisión zoonótica de *S. brasiliensis* sugiere cambios en los aspectos biológicos del hongo, y un incremento de casos con formas clínicas atípicas de la infección (como la esporotricosis osteoarticular), cuyos cambios podrían estar impulsados por el estado inmune del paciente, presencia de comorbilidades, exposición continua al hongo, etc. (1–4,14). Además, esto podría resultar en importantes diferencias en las presentaciones clínicas localizadas o sistémicas de la infección que hasta la fecha no se ha documentado en la literatura publicada. Asimismo, la evidencia actual puede no ser adecuada para reflejar el espectro cambiante de la esporotricosis osteoarticular, permitir la identificación temprana, aclarar las vías de transmisión, establecer un diagnóstico diferencial y realizar el manejo oportuno de los casos. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que revisa y analiza sistemáticamente los datos de 211 casos de la literatura publicada sobre las manifestaciones osteoarticulares de la esporotricosis, para evaluar las diferencias en los hallazgos epidemiológicos y clínicos entre la infección osteoarticular localizada y sistémica. En esta revisión sistemática se encontró que la infección osteoarticular sistémica es predominante en pacientes inmunocomprometidos de áreas hiperendémicas de esporotricosis. Esta se manifiesta principalmente con osteomielitis, afectando a varios huesos diferentes en individuos con infección por VIH. Asimismo, el manejo terapéutico depende de la naturaleza y la gravedad de la infección, con mejores resultados en la infección localizada que la sistémica. Por lo tanto, la infección por *Sporothrix* debe incluirse

en el diagnóstico diferencial de la inflamación osteoarticular, en individuos inmunocomprometidos de áreas hiperendémicas de esporotricosis.

En esta revisión sistemática, los casos la infección sistémica fue más frecuente en los hombres (82%), comparado con las mujeres. En un estudio de cohorte de 41 casos de osteomielitis causada por *Sporothrix*, también se encontró que la infección sistémica o multifocal fue más frecuente en hombres (76%) (11). En otra revisión de la literatura sobre casos de osteomielitis, también se encontró que la mayoría de casos ocurrieron entre los hombres (71%) (12). Nuestros hallazgos también son similares a estudios de otras infecciones fúngicas osteoarticulares, donde la mayoría de los casos ocurrieron en hombres (9,36-38). Una posible explicación es la exposición ocupacional que parece ser predominante en los hombres (152-154), excepto en el brote de esporotricosis en Brasil y los casos del Sub-Himalaya-India, donde se ha reportado más casos en mujeres (155,156). Por otro lado, la edad promedio en los casos de infección localizada fue 5 años mayor que los casos de infección sistémica. Comparado con otras infecciones fúngicas osteoarticulares (9,36-38), la edad promedio de los pacientes esporotricosis osteoarticular localizada fue mayor. Probablemente la infección localizada en adultos está relacionada con las actividades ocupacionales o el trabajo al aire libre, donde pueden sufrir una implantación traumática con material contaminado con el *Sporothrix*, y este podría llegar hasta el tejido óseo o articular.

### **7.1. Nivel de endemicidad y factores de riesgo**

En este estudio, los casos de infección osteoarticular sistémica, tenían mayores probabilidades de ser de áreas hiperendémicas, principalmente de Brasil.

Este hallazgo puede tener varias explicaciones. En primer lugar, desde 1990 Brasil ha reportado el mayor número de casos de esporotricosis humana a nivel mundial (más de 7000 casos), donde el 90% de los casos son cutáneas (2,14). En segundo lugar, Brasil ha reportado el mayor número de casos de esporotricosis felina, y una alta tasa de esporotricosis humana asociada al contacto con gatos, lo que estaría dando lugar a un creciente aumento de lesiones atípicas (2, 157,158,163). Por ejemplo, en una serie de 41 casos de esporotricosis osteoarticular de Brasil, la mayoría de los casos provenían de un área de baja condición socioeconómica y de alta transmisión de esporotricosis asociada al contacto con gatos, conocido como “cinturón de la esporotricosis” (11). Probablemente en estas áreas el rasguño o mordedura de gatos en individuos inmunocomprometidos, favorece el desarrollo de una infección sistémica, donde el *Sporothrix* por diseminación hematogena podría comprometer el tejido osteoarticular (1,11,14). En tercer lugar, Brasil tiene una alta capacidad de vigilancia epidemiológica y de laboratorio (1,2,14), lo que estaría permitiendo detectar más casos de esporotricosis osteoarticular. Finalmente, el *S. brasiliensis* es el agente etiológico más virulento entre las especies de *Sporothrix* y predominante en Brasil, el cual podría causar infecciones atípicas, como fue reportado previamente (32,158). En otras áreas hiperendémicas (como China, México, Perú y Colombia) (1,152,153,160) donde se han reportado casos aislados de esporotricosis osteoarticular, es probable que estos casos también presenten infección sistémica, comparado con la infección localizada. A pesar de esto, no se puede descartar que haya casos que fueron diagnosticados, pero no han sido publicados. Otra posible explicación es que hay casos que no son diagnosticados,

probablemente por el desconocimiento de los médicos y que en la literatura no está bien clasificado, lo que podría resultar en un subregistro de casos.

## **7.2. Hallazgos clínicos de la esporotricosis osteoarticular**

En el análisis general de los 211 casos, aunque no encontramos diferencias significativas en los hallazgos clínicos, los casos de artritis y osteomielitis fueron más frecuentes en la infección localizada (50,4%) y sistémica (46,0%), respectivamente. En una revisión sistemática de 89 casos de esporotricosis osteoarticular, la artritis (58%) fue más frecuente que la osteomielitis (42%) y los huesos largos fueron más afectados, pero los autores no diferenciaron el origen de la infección (localizada vs. sistémica) (9). A diferencia de nuestros hallazgos, en las infecciones osteoarticulares por hongos no-filamentosos, *Candida* y *Aspergillus*, *Coccidioides* e hifomicetos, la osteomielitis parece ser más frecuente que la artritis (35,36). En contraste con la artritis localizada causada por *Sporothrix*, la artritis por *Candida* y *Aspergillus* se presentan principalmente como el resultado de una diseminación hematológica (infección sistémica), sin embargo, hay que considerar que estas infecciones articulares son poco frecuentes (35,164). Respecto a los hallazgos de la osteomielitis de origen sistémico, los resultados son consistentes con la literatura publicada, donde la osteomielitis por *Candida* y *Aspergillus* se presentan principalmente como una infección hematológica (35,37,38). En otras infecciones similares como la hialohifomicosis, faeohifomicosis y coccidioidomicosis, los resultados son similares, donde los casos de infección osteoarticular se presentan principalmente con osteomielitis localizada, mientras que la diseminación hematológica es poco frecuente (35). El predominio de la

osteomielitis de origen sistémico es explicado en la literatura por la presencia de comorbilidades, coinfecciones, el estado de inmunosupresión y abuso de alcohol (35–38). Al igual que esto, la osteomielitis de origen sistémico causada por *Sporothrix*, podría ocurrir debido a la presencia de estas condiciones subyacentes. Sin embargo, esto ha sido poco estudiado.

En nuestro estudio, los individuos con infección osteoarticular sistémica, tenían mayores probabilidades de tener infección por VIH. Este hallazgo es similar a un estudio de osteomielitis debido a *Sporothrix*, donde la infección por VIH se asoció con la infección osteoarticular sistémica (11). Más recientemente un estudio que evaluó la coinfección VIH y esporotricosis encontró que la presentación clínica más frecuente fue la infección sistémica (69,47%), principalmente en Brasil (área hiperendémica), y entre estos, el recuento medio de células CD4+ fue de 154,07 células/ $\mu$ L (170). Asimismo, se encontró que entre las formas extracutáneas, la coinfección VIH y esporotricosis fue la más frecuente en la presentación osteoarticular (aunque no se diferenció el origen de la infección) (170). La asociación entre la infección sistémica y VIH y su severidad, también se podría explicar por el menor tiempo de evolución de enfermedad (10,8 meses), comparada con la infección localizada (14,7 meses). En otras infecciones fúngicas osteoarticulares, la coinfección con VIH es poco frecuente (36,37). Esto podría deberse a que la infección osteoarticular sistémica causada por *Sporothrix*, se estaría comportando como una infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, principalmente en áreas hiperendémicas de esporotricosis, lo que la diferencia de otras infecciones fúngicas osteoarticulares. En este estudio también se encontró que los individuos con infección osteoarticular sistémica,

tenían mayores probabilidades de ocurrir en pacientes con cáncer. Estos hallazgos son similares a los estudios sobre infecciones osteoarticulares causados por *Aspergillus* y *Candida*, donde es predominante la diseminación hematológica y la presencia de neoplasias (35–37). Esto evidencia nuevamente que la inmunosupresión favorece la diseminación del *Sporothrix* hasta el tejido osteoarticular.

Otras comorbilidades como la diabetes y el alcoholismo no se asociaron con la infección osteoarticular sistémica. A diferencia de esto, solo un estudio ha encontrado que la diabetes favorece la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* en los casos de infección sistémica, comparado con la infección no sistémica (166). En otros estudios, la diabetes también fue la principal comorbilidad en pacientes con infección sistémica (19), y en adultos mayores con esporotricosis cutánea (167). No hay otros estudios que evalúen las comorbilidades en pacientes con esporotricosis osteoarticular.

Al igual que en otras infecciones fúngicas osteoarticulares (37,38, 161), en el análisis del subgrupo osteomielitis, encontramos que la infección de origen sistémico afectó a 2 o más huesos. Esto se debe a que la infección sistémica es más severa y ocurre probablemente en pacientes con VIH, lo que probablemente favorece la diseminación del *Sporothrix* al tejido óseo, produciendo osteomielitis en varios huesos. Otra posible explicación es que entre los casos de VIH y esporotricosis más del 60% son infecciones de origen sistémico (170), tienen bajos recuentos de CD4+ (44,165,170) y alta probabilidad de ser hospitalizados (43), lo cual favorece la osteomielitis en múltiples huesos, como resultado de una infección severa.

En el análisis del subgrupo–artritis, encontramos que la oligoartritis o poliartritis fue más frecuente en la infección de origen sistémico y era menos probable que ocurra en la rodilla. A diferencia de esto, aproximadamente más de la mitad de los casos de artritis por *Aspergillus* y *Candida* se manifiestan afectando una sola articulación, a pesar que el mecanismo más común para el desarrollo de la artritis es la diseminación hematogena (35,164). Asimismo, encontramos que la infección sistémica se asoció con los pacientes con cáncer. Esto se debe a que el estado de inmunosupresión favorece la infección sistémica, afectando a varias articulares, como ocurre en la osteomielitis y otras infecciones fúngicas osteoarticulares (35,164).

### **7.3. Hallazgos de diagnóstico de laboratorio**

Actualmente, las pruebas para diagnosticar la esporotricosis incluyen la PCR, el test de ELISA, el cultivo, el estudio histopatológico, examen directo y la prueba cutánea de la esporotricina (2,14,44,45). Sin embargo, el cultivo de hongos sigue siendo el *gold estándar* para diagnosticar la esporotricosis (2,45). En este estudio, se encontró que el *Sporothrix* fue más frecuentemente aislado a partir de muestras de lesión cutánea, tanto en la infección localizada como la sistémica y líquido sinovial en la infección localizada. A pesar de esto es importante resaltar que hubo una alta variabilidad en las muestras utilizadas, desde muestras de lesión cutánea hasta combinaciones de diferentes muestras clínicas (muestras de biopsia sinovial, líquido sinovial, hemocultivo, etc.). Debido a esto, nuestros hallazgos resaltan la importancia del cultivo a partir de diferentes muestras clínicas, antes de iniciar la terapia antifúngica. Por otro lado, debido a su bajo costo y alta eficacia, el cultivo

de hongos se puede realizar en laboratorios desde el primer nivel de atención hasta establecimientos de salud de mayor complejidad, pero su principal limitación es que no se puede identificar la especie aislada (2,45). A diferencia de esto, la PCR es un método eficiente y de alto costo para aislar e identificar el *Sporothrix*, pero su uso está restringido a centros de mayor complejidad.

En esta revisión sistemática, en la mayoría de los reportes casos, el *Sporothrix* no había sido tipificado a nivel de especie. Solo encontramos ocho casos de esporotricosis osteoarticular causados por *S. brasiliensis*, todos reportados en Brasil. Esto se debe a que, recientemente, desde el año 2007 se ha identificado por métodos moleculares que el *S. schenckii* (*sensu stricto*), *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. lurie* son las especies clínicamente relevantes (24–27). Además, entre los casos reportados en los últimos 10 años, tampoco habían tipificado la especie de *Sporothrix*. Esto podría deberse a que los reportes usualmente son incluidos de la práctica clínica, donde no necesariamente se disponen de métodos moleculares y genéticos para identificar al hongo. Esto muestra la necesidad de más estudios clínicos para para identificar las especies *Sporothrix* asociados a la infección osteoarticular sistémica y localizada.

#### **7.4. Tratamiento y resultados clínicos**

En esta revisión sistemática, encontramos que, a través de tiempo, la combinación de antifúngicos y la monoterapia con anfotericina B fueron las drogas más comúnmente utilizadas para tratar los casos de esporotricosis osteoarticular, tanto para la infección sistémica como localizada. Posteriormente con el ingreso del itraconazol a partir de 1992, es incluido en las guías para el diagnóstico y

tratamiento de las diferentes formas de esporotricosis cutánea y extracutánea (21,171).

La guía de la IDSA-2007 y la guía de Brasil-2022, recomiendan para esporotricosis osteoarticular el tratamiento con itraconazol al menos 12 meses o la AmB, rara vez la terbinafina (21,171). Asimismo, después de una respuesta favorable a la AmB, la terapia puede cambiarse a itraconazol (21). La evidencia para la guía de la IDSA se basa en cuatro estudios, dos de ellos con 15 pacientes cada una (74,138,168,169). A diferencia de la guía de Brasil, donde las recomendaciones se centran principalmente en el itraconazol tanto para pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos (171). Entre 188 casos de esporotricosis osteoarticular, encontramos que para la infección localizada y sistémica los tratamientos más utilizados fueron la combinación de 2 o más antifúngicos, seguido de la combinación de antifúngicos más la cirugía, monoterapia con anfotericina B o itraconazol y otros antifúngicos. Al igual que estos hallazgos, en estudios sobre otras infecciones fúngicas osteoarticulares, el tratamiento con antifúngicos más cirugía son los más comúnmente utilizados (36–38). Cabe resaltar que la cirugía solo es utilizada en los casos más complicados para mantener la estructura ósea o articular. Como en los estudios sobre otras infecciones fúngicas osteoarticulares (9,11,36–38), encontramos que el tratamiento con itraconazol o anfotericina B fueron menos utilizados. Esto podría deberse a que incluimos casos desde el año 1950 a 1992, años donde aún no se disponía del itraconazol, ni guías para el tratamiento de la esporotricosis cutánea y osteoarticular. Por otro lado, la elección del tratamiento puede variar en función a la severidad de la infección, la localización de la lesión, el tipo de lesión, y otros

factores externos. Por consiguiente, en ausencia de ensayos aleatorizados y controlados para el tratamiento de la esporotricosis osteoarticular y en base a los hallazgos de esta revisión sistemática son necesarios más estudios, diferenciando el tipo de tratamiento según el origen de infección (localizada y sistémica) y la manifestación clínica como osteomielitis y artritis.

Casi el 50% de los casos que recibieron una combinación de antifúngicos tuvieron cura clínica, principalmente los pacientes con infección sistémica con osteomielitis. Asimismo, más del 50% de los pacientes con infección localizada (con osteomielitis o artritis) tratados con antifúngicos más cirugía tuvieron cura clínica. Al igual que nuestros hallazgos, entre los pacientes con osteomielitis causada por *Aspergillus*, hay una reducción en la recurrencia de la osteomielitis después del tratamiento con antifúngicos más cirugía (37). La tasa de cura fue mayor con la combinación de antifúngicos para los casos de osteomielitis de origen sistémico, comparado con las otras estrategias de tratamiento. Esto probablemente se debe a la gravedad de la osteomielitis, principalmente en los pacientes inmunocomprometidos, y al compromiso de las lesiones en varios huesos afectados, que no responden fácilmente al tratamiento con un solo antifúngico. También es importante resaltar que la tasa de cura fue más alta con la monoterapia con anfotericina B en los casos de artritis localizada (lesión menos grave), si comparamos con las otras estrategias de tratamiento. Por lo tanto, se puede justificar la monoterapia con anfotericina B en los casos de artritis localizada. La tasa de cura con la monoterapia con itraconazol fue similar a la tasa de cura con la combinación de antifúngicos y la combinación de antifúngicos más cirugía, entre los casos de osteomielitis localizada. Hasta la fecha, no existen estudios aleatorizados o

controlados que evalúen los resultados de la terapia antifúngica combinada o terapia antifúngica más cirugía, y monoterapia con anfotericina B en pacientes con esporotricosis osteoarticular. Dada la naturaleza de este estudio, no es posible sacar conclusiones definitivas sobre los resultados clínicos de la combinación de antifúngicos o la combinación de antifúngicos más cirugía y la monoterapia con anfotericina B, ya puede haber un sesgo a la hora de informar los casos notificados con éxito al tratamiento, y también existe una tendencia a informar los casos que son difíciles de tratar. Finalmente, la recurrencia o falla terapéutica fue poco frecuente. Esto probablemente esté relacionado con el abandono al tratamiento, como se observa en pacientes con osteomielitis por *Candida* (38).

No se pudo estimar el tiempo medio de tratamiento por la heterogeneidad de los antifúngicos utilizados, y porque la variable no estaba disponible en todos los casos o hubo un cambio de tratamiento. La guía de la IDSA recomienda un mínimo de 12 meses de tratamiento con itraconazol o AmB para esporotricosis osteoarticular (21). Este rango de tiempo se basó en la opinión de expertos y no en una revisión sistemática, ni en estudios aleatorizados o controlados, debido a esto, la duración del tratamiento podría variar dependiendo de la severidad de la infección, el estado del paciente y el antifúngico utilizado. Además, estas recomendaciones no abordan los beneficios de la cirugía al tratamiento con antifúngicos en los casos más complicados, que puede reducir la tasa de recaída o mejorar la respuesta terapéutica, tal como fue reportado en estudios sobre otras infecciones fúngicas osteoarticulares. La guía de la IDSA tampoco proporciona recomendaciones sobre el uso de antifúngicos en pacientes con infección osteoarticular localizada y diseminada (21), y menos en pacientes con osteomielitis

o artritis, cuyo tratamiento puede depender de la gravedad de estas manifestaciones clínicas.

En esta revisión sistemática, la tasa general de cura fue mayor en la infección localizada que la sistémica (Tabla 16). La menor tasa de cura en la infección sistémica probablemente este asociado con el alto porcentaje de infección por VIH, cuyos pacientes no se adhieren al tratamiento, presentan condiciones más graves que requieren ingreso hospitalario y largos períodos de seguimiento. Por otro lado, la tasa de mortalidad de la esporotricosis osteoarticular es baja, si comparamos con otras infecciones fúngicas osteoarticulares (9,36–38,161). Además, la tasa de mortalidad fue ligeramente más alta en la infección sistémica que la infección localizada (8,1% vs. 2,0%). Una posible explicación es que la severidad de la esporotricosis osteoarticular es baja, porque usualmente es una infección subcutánea, mientras que otras infecciones fúngicas osteoarticulares son más severas porque ocurren predominantemente en pacientes con inmunosupresión o comorbilidades (9,36–38,161). Al igual que esto, la tasa de mortalidad en los casos de infección sistémica podría ser explicada por la asociación con la infección por VIH, ya que casi todas las muertes ocurrieron en pacientes con osteomielitis y VIH (seis casos). De igual forma, la supervivencia en los pacientes con esporotricosis osteoarticular llega hasta el 90%, si comparamos con las infecciones osteoarticulares por otros hongos (90.8%) (36).

### **7.5. Limitaciones y fortalezas del estudio**

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se disponía de datos sobre los factores de riesgo, el tratamiento y el resultado clínico en todos los

casos incluidos. Asimismo, en algunos países considerados hiperendémicos como Perú, China y México se reportaron pocos casos de esporotricosis osteoarticular. Eso no significa que no existan otros posibles casos de esporotricosis osteoarticular, sino más bien no se publicó o debido al desconocimiento de los hallazgos clínicos, no pudieron ser diagnosticados. También es importante resaltar que la revisión de casos publicados puede verse afectada por sesgos de publicación como la tendencia a informar casos tratados con éxito. Por consiguiente, los casos incluidos en este estudio no necesariamente representan el total de casos de esporotricosis osteoarticular. En segundo lugar, existe una alta heterogeneidad en la información de los casos porque recopilamos diferentes fuentes de información. Por consiguiente, la calidad de los datos puede verse afectada por las definiciones no estandarizadas de casos de esporotricosis osteoarticular (infección localizada y sistémica), y la precisión de los datos reportados, ya que fue difícil recuperar información precisa sobre el resultado clínico, que no siempre se describía con suficiente detalle. En tercer lugar, incluidos reportes de casos desde el año 1950, desde cuando había evidencia limitada sobre el diagnóstico y el uso los agentes antifúngicos, y no había guías de práctica clínica para la esporotricosis. Debido a esto, la información del esquema de tratamiento y su duración fueron muy variados y no permitieron hacer comparaciones estadísticas. En cuarto lugar, dado que no existen estudios comparativos sobre la esporotricosis osteoarticular, esta revisión sistemática incluye principalmente de reportes y series de casos, que usualmente se consideran investigaciones de baja calidad y alto sesgo de sesgo. Para minimizar esta limitación, hemos evaluado la calidad de los artículos utilizando la lista de verificación de Murad et al. (55), donde el 67, 30 y 3% de los artículos incluidos

eran de alta, media y baja calidad, respectivamente. Dado que incluimos artículos de calidad media y baja, los hallazgos de este estudio podrían resultar en un posible sesgo al momento de sacar conclusiones principalmente sobre los factores de riesgo, el tratamiento y los resultados clínicos, ya que varios estudios no disponían de esta información y muchos resultados clínicos solo mostraban mejoría clínica. En quinto lugar, el pequeño tamaño de muestra en las series de casos y el estudio de cohorte incluidos, y la heterogeneidad de los casos notificados hacen que sea difícil generalizar los hallazgos o sugerir causalidad. Finalmente, es importante reconocer que esta revisión sistemática de informes/series de casos no puede ubicarse en la parte superior de la jerarquía de una pirámide de evidencia científica (que representa la validez), porque la certeza de la evidencia es baja; ya que depende del diseño de los estudios incluidos, su riesgo de sesgo, así como otros factores como la imprecisión, la indirección, la inconsistencia y la probabilidad de sesgo de publicación.

A pesar de estas limitaciones, este estudio es la recopilación más grande y el análisis más detallado de los casos de esporotricosis osteoarticular. A diferencia de la literatura publicada con 89 casos, en el presente estudio se incluyeron 211 casos de esporotricosis osteoarticular. Asimismo, realizamos análisis ajustados para evaluar las diferencias en los hallazgos epidemiológicos y clínicos e hicimos una descripción detallada de los tipos de tratamientos utilizados entre la infección osteoarticular sistémica y localizada para mejorar nuestro conocimiento sobre la esporotricosis osteoarticular, que anteriormente no fue descrita en otros estudios. Por lo tanto, la inferencia de esta revisión sistemática se podría utilizar para la toma de decisiones.

## VIII. CONCLUSIONES

- a) Los casos de esporotricosis osteoarticular se han reportado en trece países y la infección osteoarticular sistémica se reporta principalmente en áreas hiperendémicas como Brasil.
- b) La infección por VIH y cáncer son condiciones subyacentes que favorecen la infección osteoarticular sistémica. Además, la osteomielitis de origen sistémico afecta a 2 o más huesos.
- c) El *Sporothrix* spp. se aísla principalmente a partir del cultivo de muestras de lesión cutánea y líquido sinovial en la infección osteoarticular sistémica, comparada con la infección localizada.
- d) La tasa general de curación fue mayor en la infección localizada que la sistémica; y según la manifestación clínica, la tasa de curación con anfotericina B y la combinación de antifúngicos fue mayor en los casos de artritis localizada y osteomielitis sistémica, respectivamente. Dada la naturaleza de este estudio, la heterogeneidad de los datos y los resultados observados, no es posible sacar conclusiones definitivas sobre los resultados clínicos de la combinación con antifúngicos y la anfotericina B.

## **IX. RECOMENDACIONES**

- a) En pacientes inmunocomprometidos con esporotricosis se sugiere evaluar la presencia de lesiones osteoarticulares (osteomielitis o artritis) sobre todo en áreas hiperendémicas de esporotricosis.
- b) Para un diagnóstico oportuno de la esporotricosis osteoarticular, se sugiere realizar el cultivo de muestras de lesión cutánea y líquido sinovial, principalmente en pacientes con infección sistémica.
- c) A pesar que el tratamiento con la combinación de antifúngicos y la monoterapia con anfotericina B son bastante utilizados y muestran altas tasas de curación, es necesario realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia de este tipo de tratamiento según el origen de la infección (localizada y sistémica) y las manifestaciones clínicas de estas (osteomielitis y artritis).

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2015 Jan;53(1):3-14.
2. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Oct;24(4):633-54.
3. Lopes-Bezerra, L.M.; Mora-Montes, H.M.; Bonifaz, A. Sporothrix and Sporotrichosis. In *Current Progress in Medical Mycology*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2017; Chapter 9; pp. 309–331.
4. Rodrigues AM, Fernandes GF, de Camargo ZP. Sporotrichosis. In: Bayry J. (eds) *Emerging and Re-emerging Infectious Diseases of Livestock*. Springer: Cham. 2017; pp. 391-421.
5. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. *J Fungi (Basel).* 2017 Feb 10;3(1):6.
6. Aung AK, Teh BM, McGrath C, Thompson PJ. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. *Med Mycol.* 2013;51(5):534-44.
7. Aung AK, Spelman DW, Thompson PJ. Pulmonary Sporotrichosis: An Evolving Clinical Paradigm. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Oct;36(5):756-66.
8. Ramírez-Soto MC, Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Ocular Sporotrichosis. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):951.
9. Rammaert B, Gamaletsou MN, Zeller V, Elie C, Prinapori R, Taj-Aldeen SJ, Roilides E, Kontoyiannis DP, Brause B, Sipsas NV, Walsh TJ,

- Lortholary O. Dimorphic fungal osteoarticular infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Dec;33(12):2131-40.
10. Kauffman CA. Central Nervous System Infection with Other Endemic Mycoses: Rare Manifestation of Blastomycosis, Paracoccidioidomycosis, Talaromycosis, and Sporotrichosis. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(3):64.
  11. Ramos V, Astacio GS-M, do Valle ACF, de Macedo PM, Lyra MR, Almeida-Paes R, et al. Bone sporotrichosis: 41 cases from a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009250.
  12. Lederer HT, Sullivan E, Crum-Cianflone NF. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep*. 2016;11:31-35.
  13. Altner PC, Turner RR. Sporotrichosis of bones and joints. Review of the literature and report of six cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1970;68:138-148.
  14. Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):606-620.
  15. Conceição-Silva F, Morgado FN. Immunopathogenesis of Human Sporotrichosis: What We Already Know. *J Fungi (Basel)*. 2018 Jul 31;4(3):89
  16. Appenzeller S, Amaral TN, Amstalden EM, et al. *Sporothrix schenckii* infection presented as monoarthritis: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):926-928.

17. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB. Sporotrichosis arthritis: clinical features in seven patients. *Ann Intern Med.* 1977;86(3):294-297.
18. Atdjian M, Granda JL, Ingberg HO, Kaplan BL. Systemic sporotrichosis polytenosynovitis with median and ulnar nerve entrapment. *JAMA.* 1980;243(18):1841-1842.
19. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Paredes-Solís V, Cepeda-Valdés R, González GM, Treviño-Rangel RJ, Fierro-Arias L. Cutaneous disseminated sporotrichosis: clinical experience of 24 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Feb;32(2):e77-e79.
20. Moreira JA, Freitas DF, Lamas CC. The impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: a systematic review. *Infection.* 2015 Jun;43(3):267-76.
21. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 15;45(10):1255-65.
22. Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis.* 2021 Dec;21(12):e364-e374.
23. Lopes-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, Nino-Vega G, Rodrigues AM, de Camargo ZP, et al. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The

- evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Med Mycol.* 2018 Apr 1;56(suppl\_1):126-143.
24. Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol.* 2007 Oct;45(10):3198-206
  25. Marimon R, Gené J, Cano J, Guarro J. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. *Med Mycol.* 2008 Sep;46(6):621-5.
  26. Rodrigues AM, de Hoog G, Zhang Y, de Camargo ZP. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. *Emerg Microbes Infect.* 2014;3(5):e32.
  27. Zhao L, Cui Y, Zhen Y, Yao L, Shi Y, Song Y, et al. Genetic variation of *Sporothrix globosa* isolates from diverse geographic and clinical origins in China. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Oct 11;6(10):e88.
  28. Ramírez-Soto MC, Aguilar-Ancori EG, Quispe-Ricalde MA, Muñoz-Duran JG, Quispe-Florez MM, Chinen A. Molecular identification of *Sporothrix* species in a hyperendemic area in Peru. *J Infect Public Health.* 2021 May;14(5):670-673.
  29. Flórez-Muñoz SV, Alzate JF, Mesa-Arango AC. Molecular Identification and Antifungal Susceptibility of Clinical Isolates of *Sporothrix schenckii* Complex in Medellin, Colombia. *Mycopathologia.* 2019 Feb;184(1):53-63.
  30. Rojas OC, Bonifaz A, Campos C, Treviño-Rangel RJ, González-Álvarez R, González GM. Molecular Identification, Antifungal Susceptibility, and Geographic Origin of Clinical Strains of *Sporothrix schenckii* Complex in Mexico. *J Fungi (Basel).* 2018 Jul 20;4(3):86.

31. Ramírez-Soto MC, Aguilar-Ancori EG, Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Ecological Determinants of Sporotrichosis Etiological Agents. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(3):95.
32. Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Sporothrix Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal-Animal Transmission. *PLoS Pathog*. 2016 Jul 14;12(7):e1005638.
33. Gremião ID, Miranda LH, Reis EG, Rodrigues AM, Pereira SA. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. *PLoS Pathog*. 2017 Jan 19;13(1):e1006077.
34. Biancardi AL, Freitas DF, Valvieste VR, et al. Multifocal choroiditis in disseminated sporotrichosis in patients with HIV/AIDS. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(1):67-70.
35. Gamaletsou MN, Rammaert B, Brause B, Bueno MA, Dadwal SS, Henry MW, et al. Osteoarticular Mycoses. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4):e0008619.
36. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Osteoarticular Infections Caused by Non-Aspergillus Filamentous Fungi in Adult and Pediatric Patients: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50):e2078.
37. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Moriyama B, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, et al. Aspergillus osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome. *J Infect*. 2014 May;68(5):478-93.

38. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, et al. Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis*. 2012 Nov 15;55(10):1338-51.
39. Badley AD, van Scoy RE. Long-term follow-up of multifocal osteoarticular sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):394-395.
40. Aronowitz PB, Gilroy M, Christiansen KN. Disseminated Sporotrichosis with Osteolytic Bone Involvement. *J Gen Intern Med*. 2017;32(9):1063.
41. Shimizu T, Akita S, Harada Y, et al. Sporotrichal Tenosynovitis Diagnosed Helpfully by Musculoskeletal Ultrasonography. *Intern Med*. 2017;56(10):1243-1246.
42. Wang JP, Granlund KF, Bozzette SA, Botte MJ, Fierer J. Bursal sporotrichosis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):615-616.
43. Freitas DF, Valle AC, da Silva MB, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV, et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Aug 28;8(8):e3110.
44. Bonifaz A, Toriello C, Araiza J, Ramírez-Soto MC, Tirado-Sánchez A. Sporotrichin Skin Test for the Diagnosis of Sporotrichosis. *Journal of Fungi*. 2018; 4(2):55.
45. Arenas R, Sánchez-Cardenas CD, Ramirez-Hobak L, Ruíz Arriaga LF, Vega Memije ME. Sporotrichosis: From KOH to Molecular Biology. *Journal of Fungi*. 2018; 4(2):62.

46. Eustace KE, Sampaio FM, Lyra MR, Quintella L, do Valle AC. Cutaneous disseminated sporotrichosis complicated by osteomyelitis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):192-193.
47. Fisher JF, Duma RJ, Markowitz SM, Shadomy S, Espinel-Ingroff A, Chew WH. Therapeutic failures with miconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13(6):965-968.
48. WEBSTER FS, WILLANDER D. Chronic sporotrichal synovitis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1957;39-A(1):207-215.
49. Freitas DF, de Siqueira Hoagland B, do Valle AC, et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med Mycol.* 2012;50(2):170-178.
50. Freitas DF, Santos SS, Almeida-Paes R, et al. Increase in virulence of *Sporothrix brasiliensis* over five years in a patient with chronic disseminated sporotrichosis. *Virulence.* 2015;6(2):112-120.
51. Sanz J, Andreu JL, Martínez-García G, Suarez D, Mulero J, Larrea A. Sporotrichial bursitis. *Br J Rheumatol.* 1998;37(4):461-462.
52. Gladstone JI, Littman M. Osseous sporotrichosis. Failure of treatment with potassium iodide and sulfadimethoxine and success with amphotericin B. *Am J Med.* 1971;51(1):121-133.
53. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA.* 2015 Apr 28;313(16):1657-65.

54. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 3;10:ED000142.
55. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):60-63.
56. Wells, G, Shea, B, O'Connell, D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality form for Cohort Studies. [https://www.ohri.ca//programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Fecha de acceso: 26 de septiembre, 2022.
57. al-Tawfiq JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1403-1406.
58. Amirali MH, Liebenberg J, Pillay S, Nel J. Sporotrichosis in renal transplant patients: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):79.
59. Arenas R, Latapi F. Sporotrichose généralisée. [Generalized sporotrichosis. Study of a Mexican case treated with amphotericin B and ketoconazole]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1984;77(3):385-391.
60. Bonifaz A y Cordobés B. Esporotricosis linfangítica con afección ósea. *Bioquímica* 1989; 54: 21-23.

61. Bustamante B, Lama JR, Mosquera C, Soto L. Sporotrichosis in human immunodeficiency virus infected Peruvian patients: two case reports and literature review. *Infect Dis Clinical Pract.* 2009;17(2):78-83.
62. Calhoun DL, Waskin H, White MP, et al. Treatment of systemic sporotrichosis with ketoconazole. *Rev Infect Dis.* 1991;13(1):47-51.
63. Campos-Macías P, Arenas R, Vega-Memije M, Kawasaki M. *Sporothrix schenckii* type 3D (mtDNA-RFLP): report of an osteoarticular case. *J Dermatol.* 2006;33(4):295-299.
64. Castro RM, de Sabogal MF, Cuce LC, Salebian A. Disseminate sporotrichosis - report of a clinical case with mucocutaneous, osteoarticular, and ocular lesions. *Mykosen.* 1981;24(2):92-96.
65. Chang AC, Destouet JM, Murphy WA. Musculoskeletal sporotrichosis. *Skeletal Radiol.* 1984;12(1):23-28.
66. Chávez FI, Cabada BJ, Uribe JEE, et al. Esportricosis sistémica: comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Med Int Mex.* 2007;23(1):87-90.
67. Chowdhary G, Weinstein A, Klein R, Mascarenhas BR. Sporotrichal arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(2):112-114.
68. Comstock C, Wolson AH. Roentgenology of sporotrichosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1975;125(3):651-655.
69. Barbaryan A, El Atrouni W, Bailuc S, et al. Isolated *Sporothrix schenckii* Monoarthritis. *Case Rep Infect Dis.* 2018;2018:9037657.

70. Ferreira LC, Barroso PF, Tonomura E, Akiti T, Rodrigues KM. Osteomyelitis caused by *Sporothrix schenckii* in an immunocompetent patient. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(4):527-529.
71. de Carvalho Aguinaga F, Trope BM, Fernandes NC, Engel DC, Ramos-E-Silva M. Sporotrichosis with bone involvement: an alert to an occupational disease. *Case Rep Dermatol*. 2014;6(1):114-118.
72. DeHart DJ. Use of itraconazole for treatment of sporotrichosis involving a knee prosthesis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(2):450.
73. Dehaven KE, Wilde AH, O'Duffy JD. Sporotrichosis arthritis and tenosynovitis. Report of a case cured by synovectomy and amphotericin B. *J Bone Joint Surg Am*. 1972;54(4):874-877.
74. Downs NJ, Hinthorn DR, Mhatre VR, Liu C. Intra-articular amphotericin B treatment of *Sporothrix schenckii* arthritis. *Arch Intern Med*. 1989;149(4):954-955.
75. DURAN RJ, COVENTRY MB, WEED LA, KIERLAND RR. Sporotrichosis; a report of twenty-three cases in the upper extremity. *J Bone Joint Surg Am*. 1957;39-A(6):1330-1342.
76. Edwards C, Reuther WL 3rd, Greer DL. Disseminated osteoarticular sporotrichosis: treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J*. 2000;93(8):803-806.
77. Friedman SJ, Doyle JA. Extracutaneous sporotrichosis. *Int J Dermatol*. 1983;22(3):171-176.

78. Gomes Paixão A, Galhardo MCG, Almeida-Paes R, et al. The difficult management of disseminated *Sporothrix brasiliensis* in a patient with advanced AIDS. *AIDS Res Ther.* 2015;12:16.
79. Gordhan A, Ramdial PK, Morar N, Moodley SD, Aboobaker J. Disseminated cutaneous sporotrichosis: a marker of osteoarticular sporotrichosis masquerading as gout. *Int J Dermatol.* 2001;40(11):717-719.
80. Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, Wald A. Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):838-840.
81. Govender S, Rasool MN, Ngcelwane M. Osseous sporotrichosis. *J Infect.* 1989;19(3):273-276.
82. Gullberg RM, Quintanilla A, Levin ML, Williams J, Phair JP. Sporotrichosis: recurrent cutaneous, articular, and central nervous system infection in a renal transplant recipient. *Rev Infect Dis.* 1987;9(2):369-375.
83. Gutierrez-Galhardo MC, do Valle AC, Fraga BL, et al. Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Mycoses.* 2010;53(1):78-80.
84. Hagemann PO. Sporotrichosis tendonitis and tenosynovitis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1968;79:193-198.
85. Halverson PB, Lahiri S, Wojno WC, Sulaiman AR. Sporotrichal arthritis presenting as granulomatous myositis. *Arthritis Rheum.* 1985;28(12):1425-1429.
86. Hasan SR. Fungal osteomyelitis of ulnar bone: A Rare Type And Presentation. Malasia. Disponible en:

<https://www.morthoj.org/supplements/2018/EO16-Fungal-Ostemyelitis-Bone.pdf>

87. Hassan K, Turker T, Zangeneh T. Disseminated sporotrichosis in an immunocompetent patient. *Case Reports Plast Surg Hand Surg.* 2016;3(1):44-47.
88. Hay EL, Collawn SS, Middleton FG. Sporothrix schenckii tenosynovitis: a case report. *J Hand Surg Am.* 1986;11(3):431-434.
89. Horsburgh CR Jr, Cannady PB Jr, Kirkpatrick CH. Treatment of fungal infections in the bones and joints with ketoconazole. *J Infect Dis.* 1983;147(6):1064-1069.
90. Howell SJ, Toohey JS. Sporotrichal arthritis in south central Kansas. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(346):207-214.
91. Janes PC, Mann RJ. Extracutaneous sporotrichosis. *J Hand Surg Am.* 1987;12(3):441-445.
92. Jebson PJ, Steyers CM, Strottmann MP. Intraarticular Sporotrichosis of the Wrist. *Iowa Orthop J.* 1990;10:98-100.
93. Jones N. Photo quiz. Osteoarticular sporotrichosis. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):59-203.
94. Khan MI, Goss G, Gotsman A, Asvat MS. Sporotrichosis arthritis. A case presentation and review of the literature. *S Afr Med J.* 1983;64(28):1099-1101.
95. Koëter S, Jackson RW. Successful total knee arthroplasty in the presence of sporotrichal arthritis. *Knee.* 2006;13(3):236-237.

96. Kohler LM, Hamdan JS, Ferrari TC. Successful treatment of a disseminated *Sporothrix schenckii* infection and in vitro analysis for antifungal susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(1):117-120.
97. Kumar R, van der Smissen E, Jorizzo J. Systemic Sporotrichosis with Osteomyelitis. *J Can Assoc Radiol.* 1984. 35:83-84.
98. Lesperance M, Baumgartner D, Kauffman CA. Polyarticular arthritis due to *Sporothrix schenckii*. *Mycoses.* 1988;31(12):599-603.
99. Levinsky WJ. Sporotrichial arthritis. Report of a case mimicking gout. *Arch Intern Med.* 1972;129(1):118-119.
100. LURIE HI. Five unusual cases of sporotrichosis from South Africa showing lesions in muscles, bones, and viscera. *Br J Surg.* 1963;50:585-591.
101. Mahajan VK, Sharma NL, Shanker V, Gupta P, Mardi K. Cutaneous sporotrichosis: unusual clinical presentations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 May-Jun;76(3):276-80.
102. Manhart JW, Wilson JA, Korbitz BC. Articular and cutaneous sporotrichosis. *JAMA.* 1970;214(2):365-367.
103. Marrocco GR, Tihen WS, Goodnough CP, Johnson RJ. Granulomatous synovitis and osteitis caused by *Sporothrix schenckii*. *Am J Clin Pathol.* 1975;64(3):345-350.
104. McWilliams H, Ganguly N. Rose Handler's Knee A Case of Osteoarticular Sporotrichosis. *Kansas J Med.* 2011; 4(3): Supplement.  
<https://doi.org/10.17161/kjm.v4i3.11385>

105. McLawhorn JM, Khattab M, Martinez-Parachini R, Thind S, Kirkpatrick A, Vaseer S. Osteoarticular Sporotrichosis vs Rheumatoid Arthritis: A Tale of Two Granulomatous Arthritides. *Am J Med.* 2019;132(7):826-829.
106. Mikkelsen WM, Brandt RL, Harrell ER. Sporotrichosis; a report of 12 cases, including two with skeletal involvement. *Ann Intern Med.* 1957;47(3):435-459.
107. Moeller DA, Hirsch J. Ultrasonic evaluation of chronic sporotrichosis. *J Clin Ultrasound.* 1982;10(5):238-239.
108. Mogavero GT, Fishman EK, Magid D. Osseous sporotrichosis: CT appearance. Case report. *Clin Imaging.* 1991;15(1):56-58.
109. Molstad B, Strom R. Multiarticular sporotrichosis. *JAMA.* 1978;240(6):556-557.
110. Orofino-Costa R, Bóia MN, Magalhães GA, et al. Arthritis as a hypersensitivity reaction in a case of sporotrichosis transmitted by a sick cat: clinical and serological follow up of 13 months. *Mycoses.* 2010;53(1):81-83.
111. Orofino-Costa R, de Mesquita KC, Damasco PS, et al. Infectious arthritis as the single manifestation of sporotrichosis: serology from serum and synovial fluid samples as an aid to diagnosis. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25(1):54-56.
112. Ortiz O, Lefkovitz Z. Case report 678. Sporotrichal arthritis. *Skeletal Radiol.* 1991;20(5):376-378.

113. Oscherwitz SL, Rinaldi MG. Disseminated sporotrichosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1992;15(3):568-569.
114. Bueno P, de Lima B, Sulzbacher M, Papke A, Rossi L, Leví Tres G, et al. SPOROTRICHOSIS PRESENTING AS A RHEUMATOID SYNDROME: A CASE REPORT. *Adv Rheumatol.* 2018;58(Suppl 1):23.
115. Parker JD, Sarosi GA, Tosh FE. Treatment of extracutaneous sporotrichosis. *Arch Intern Med.* 1970;125(5):858-863.
116. Patange V, Cesani F, Phillipott J, Villanueva-Meyer J. Three-phase bone and Ga-67 scintigraphy in disseminated sporotrichosis. *Clin Nucl Med.* 1995;20(10):909-912.
117. Patel R, Busby LP, Motamedi D. Delayed Diagnosis in a Case of Smoldering Sporotrichal Monoarthropathy. *J Radiol Case Rep.* 2019;13(1):17-23.
118. Penaloza JA, Lavallo P, Cardoso A, Zamacona P. Sporotrichosis of skin and joints. Report of a case treated with potassium iodide sulfamethoxazole-trimethoprim. *Dermatol Rev Mex.* 1980; 24(2-3):190-199.
119. Purvis RS, Diven DG, Drechsel RD, Calhoun JH, Tying SK. Sporotrichosis presenting as arthritis and subcutaneous nodules. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 2):879-884.
120. Rex J. Itraconazole-digoxin interaction. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):525.

121. Ribeiro BN, Ribeiro RN, Penna CR, Frota AC. Bone involvement by *Sporothrix schenckii* in an immunocompetent child. *Pediatr Radiol*. 2015;45(9):1427-1430.
122. Riggs S, Moore AJ, Gyorkey F. Articular sporotrichosis. *Arch Intern Med*. 1966;118(6):584-587.
123. Saaibi DL, Zúñiga-Montes LR, Charry-Barrios M, et al. Polyarticular *Sporothrix schenckii* Infection In an Immunocompetent Host. *J Clin Rheumatol*. 1996;2(4):215-220.
124. Saeed L, Weber RJ, Puryear SB, et al. Disseminated Cutaneous and Osteoarticular Sporotrichosis Mimicking Pyoderma Gangrenosum. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz395.
125. Schabinski VG, Oehring H, Brandt HP. Zum Krankheitsbild der Sporotrichose. *Dtsch. med. Wschr*. 1962. 87:692-702
126. Sendrasoa FA, Ranaivo IM, Sata M, Razanakoto NH, Andrianarison M, Ratovonjanahary V, et al. Osteoarticular sporotrichosis in an immunocompetent patient. *Med Mycol Case Rep*. 2021;32:50-52.
127. Serstock DS, Zinnerman HH. Pulmonary and articular sporotrichosis. Report of two cases. *JAMA*. 1975;233(12):1291-1293.
128. Sharon VR, Kim J, Sudhakar S, Fung MA, Maniar A. Disseminated cutaneous sporotrichosis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(1):95.
129. Shaw JC, Levinson W, Montanaro A. Sporotrichosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5 Pt 2):1145-1147.

130. Shelley WB, Sica PA Jr. Disseminate sporotrichosis of skin and bone cured with 5-fluorocytosine: Photosensitivity as a complication. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(2):229-235.
131. Singh MF, Fernandes SR, Samara AM. Sporothrix schenckii infection mimicking sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(2):248-249.
132. Solorzano S, Ramirez R, Cabada MM, Montoya M, Cazorla E. [Disseminated cutaneous sporotrichosis with joint involvement in a woman with type 2 diabetes]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(1):187-190.
133. STEELE WL. Sporotrichosis infection of the knee joint: report of a case. *South Med J.* 1958;51(3):373-379.
134. Stratton CW, Lichtenstein KA, Lowenstein SR, Phelps DB, Reller LB. Granulomatous tenosynovitis and carpal tunnel syndrome caused by Sporothrix schenckii. *Am J Med.* 1981;71(1):161-164.
135. Weitzner R, Mak E, Lertratanakul Y. Articular sporotrichosis. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):382.
136. Wilson SD, Grossheim R, Blaine JW, Ferguson RB. Case report of synovial sporotrichosis involving both wrists. *J Med Vet Mycol.* 1988;26(5):307-309.
137. Wilson DE, Mann JJ, Bennett JE, Utz JP. Clinical features of extracutaneous sporotrichosis. *Medicine (Baltimore).* 1967;46(3):265-279.
138. Winn RE, Anderson J, Piper J, Aronson NE, Pluss J. Systemic sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis.* 1993;17(2):210-217.

139. Winter TQ, Pearson KD. Systemic sporothrixosis. *Radiology*. 1972;104(3):579-583.
140. Xavier MO, Bittencourt LR, Silva CM, Vieira RS, Pereira HC. Atypical presentation of sporotrichosis: report of three cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):116-118.
141. Yamaguchi T, Ito S, Takano Y, et al. A case of disseminated sporotrichosis treated with prednisolone, immunosuppressants, and tocilizumab under the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2012;51(15):2035-2039.
142. Yao J, Penn RG, Ray S. Articular sporotrichosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(204):207-214.
143. Yacobucci GN, Santilli MD. Sporotrichosis of the knee. A case report. *Orthopedics*. 1986;9(3):387-390.
144. Zambrano AI, Church EC, McKay KM, Carnes SK, Morse RJ, Leveque TK, Roxby AC. A Disfiguring Rash. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jul 8;8(7):ofab332.
145. 张和康, 邱建玲, 毕建礼. 孢子丝菌病累及多发性骨酪1例报告. *实用放射学杂志*, 1994, 10(1):17.
146. 曹志坚. 右股骨及髌关节孢子丝菌病. *中华放射学杂志*, 1995, 29(8):574.
147. Meek MR, Farooq S, Messer A, Liu J, Jahan-Tigh RR. A 48-Year-Old Man With Bilateral Hand Edema and Ulcers. *Clin Infect Dis*. 2022;74(1):161-163.

148. Kongwattananon W, Rattanaphong T. Granulomatous panuveitis in disseminated sporotrichosis: case report and review of the literature. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):11.
149. Siqueira AM, D'Angioli WM, Lopera B, Souza IGC, Löwenthal N, Rossit J, et al. Case Report: Osteomyelitis Due to *Sporothrix brasiliensis* in Two Immunocompetent Patients Requiring Surgical Amputation. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(6):1351-1355.
150. de Sousa BIC, Ferreira LCF, de Lima MMR, Netto JDSB, Astacio GS, Bernardes-Engemann AR, et al. Osteoarticular Sporotrichosis of the Knee Caused by *Sporothrix brasiliensis*: Two Similar Cases with Different Outcomes. *J Fungi (Basel).* 2023;9(10):956.
151. Lynch PJ, Voorhees JJ, Harrell ER. Systemic sporotrichosis. *Ann Intern Med.* 1970;73(1):23-30.
152. Ramírez Soto MC. Sporotrichosis: The Story of an Endemic Region in Peru over 28 Years (1985 to 2012). *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0127924.
153. Toriello C, Brunner-Mendoza C, Ruiz-Baca E, Duarte-Escalante E, Pérez-Mejía A, Del Rocío Reyes-Montes M. Sporotrichosis in Mexico. *Braz J Microbiol.* 2021 Mar;52(1):49-62.
154. Yao L, Song Y, Zhou JF, Cui Y, Li SS. Epidemiological and clinical comparisons of paediatric and adult sporotrichosis in Jilin Province, China. *Mycoses.* 2020 Mar;63(3):308-313.
155. Rabello VBS, Almeida MA, Bernardes-Engemann AR, Almeida-Paes R, de Macedo PM, Zancopé-Oliveira RM. The Historical Burden of Sporotrichosis in Brazil: a Systematic Review of Cases Reported from 1907

to 2020. *Braz J Microbiol.* 2021 Nov 26. doi: 10.1007/s42770-021-00658-1.

156. Verma S, Verma GK, Singh G, Kanga A, Shanker V, Singh D, Gupta P, Mokta K, Sharma V. Sporotrichosis in sub-himalayan India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(6):e1673.

157. Barros MB, Schubach Ade O, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):529-35.

158. Cognialli RCR, Cáceres DH, Bastos FAGD, Cavassin FB, Lustosa BPR, Vicente VA, et al. Rising Incidence of *Sporothrix brasiliensis* Infections, Curitiba, Brazil, 2011-2022. *Emerg Infect Dis.* 2023 Jul;29(7):1330-1339.

159. Gómez-Gaviria M, Martínez-Álvarez JA, Mora-Montes HM. Current Progress in *Sporothrix brasiliensis* Basic Aspects. *J Fungi (Basel).* 2023 Apr 29;9(5):533.

160. Lv S, Hu X, Liu Z, Lin Y, Wu H, Li F. Clinical Epidemiology of Sporotrichosis in Jilin Province, China (1990-2019): A Series of 4969 Cases. *Infect Drug Resist.* 2022;15:1753-1765.

161. Taj-Aldeen SJ, Gamaletsou MN, Rammaert B, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Bone and joint infections caused by mucormycetes: A challenging osteoarticular mycosis of the twenty-first century. *Med Mycol.* 2017;55(7):691-704.

162. Asperges E, Albi G, Truffelli F, Salvaderi A, Puci F, Sangani A, Zuccaro V, Scotti V, Orsolini P, Brunetti E, Bruno R. Fungal Osteomyelitis: A Systematic Review of Reported Cases. *Microorganisms*. 2023;11(7):1828.
163. Almeida-Paes R, de Oliveira MM, Freitas DF, do Valle AC, Zancopé-Oliveira RM, Gutierrez-Galhardo MC. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Sep 18;8(9):e3094.
164. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Sipsas NV, Moriyama B, Kontoyiannis DP, et al. Candida Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2015;3(1):ofv207.
165. Queiroz-Telles F, Buccheri R, Benard G. Sporotrichosis in Immunocompromised Hosts. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(1):8.
166. Magalhães VCR, Colombo SA, Peres NTA, Moura AS, Lyon AC, Lyon S, et al. Clinical factors associated with systemic sporotrichosis in Brazil. *Mycoses*. 2024;67(1):e13656.
167. Gomes RDSR, do Valle ACF, Freitas DFS, de Macedo PM, Oliveira RVC, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM, Gutierrez-Galhardo MC. Sporotrichosis in Older Adults: A Cohort Study of 911 Patients from a Hyperendemic Area of Zoonotic Transmission in Rio de Janeiro, Brazil. *J Fungi (Basel)*. 2023 Jul 30;9(8):804.
168. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB. Fungal arthritis. III. Sporotrichal arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1979; 9:66–74.

169. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med.* 1993; 95:279–85.
170. Uemura EVG, Rossato L. Sporotrichosis co-infection with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Mycoses.* 2023;66(10):845-853.
171. Orofino-Costa, Rosane, Freitas DFS., Bernardes-Engemann AR, Rodrigues AM, Talhari C, Ferraz, CE. "Human sporotrichosis: recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management." *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2022;97(6):757-7.

## Anexo. PRISMA 2020 checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	5-8
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	9–12
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	13
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	25,26,27
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	24,25
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	24,25
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27,28
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	31
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	28,30
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	31-33
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	33
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	33,34
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	34
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	34,35
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	34,35
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	31-33
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	31-33
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	37,38
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	37
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	38,39
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	41,42
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	43-55
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	43-55
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	43-55
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	NA
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	NA
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	56-67
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	68-70
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	68-70
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	71,72
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	NA
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	NA
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	NA
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	No hubo
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	NA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	NA

## Anexo: Ficha de recolección de información

**Proyecto:** Diferencias en los hallazgos epidemiológicos y clínicos entre la infección osteoarticular exógena y endógena causada por *Sporothrix*: Una revisión sistemática de datos de participantes individuales

**Código del caso (ID):** \_\_\_\_\_

### Datos del caso:

- a. Nombre del Hospital: \_\_\_\_\_  
b. Año: \_\_\_\_\_  
c. Idioma: \_\_\_\_\_

### Características Demográficas del caso:

- a. Sexo: M ( ) F ( )  
b. Edad: \_\_\_\_ años  
c. País de residencia: \_\_\_\_\_ No especifica ( )  
d. Ocupación: \_\_\_\_\_ No se sabe ( )

### Características epidemiológicas

#### Factor de riesgo:

- a. Inoculación traumática con material vegetal: Si ( ) No ( ) No se sabe ( )  
b. Contacto con gatos: Si ( ) No ( ) No se sabe ( )  
c. Contacto con gatos con esporotricosis: Si ( ) No ( ) No se sabe ( )  
d. No describe factor de riesgo: Si ( )  
e. Otro factor de riesgo: Especificar \_\_\_\_\_

#### Variables clínicas

##### Origen de la infección:

- a. Infección exógena o primaria: Si ( ) No ( )  
b. Infección endógena o esporotricosis diseminada: Si ( ) No ( )  
Si la respuesta es "Si" incluya los órganos donde se aisló el hongo: \_\_\_\_\_  
c. No especifica o desconoce: Si ( ) No ( )

##### Manifestación clínica:

- a. Osteomielitis: Si ( ) No ( ) Localización: \_\_\_\_\_  
b. Artritis: Si ( ) No ( ) Respuesta "Si" revisar: Monoartritis ( ) Poliartrosis ( )  
Localización: \_\_\_\_\_  
c. Tenosinovitis: Si ( ) No ( )  
Localización: \_\_\_\_\_  
d. Bursitis: Si ( ) No ( )  
Localización: \_\_\_\_\_  
e. No especifica: Si ( ) Comentario: \_\_\_\_\_

**Tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico:** \_\_\_\_\_ (días)

##### Estructuras osteoarticulares comprometidas:

- a. Para osteomielitis y tenosinovitis: Huesos lagos ( ) Huesos cortos ( ) Huesos planos ( )  
b. Para artritis: Rodilla ( ) Muñeca ( ) Tobillo ( ) Hombro ( ) Cadera ( )  
c. Para poliartrosis: Rodilla ( ) Muñeca ( ) Tobillo ( ) Hombro ( ) Cadera ( )  
Comentarios: \_\_\_\_\_  
d. Huesos infectados: Un hueso infectado ( ) Dos huesos infectados ( )  $\geq 3$  huesos infectados ( )  
d. Para bursitis: Bursa olecranium ( ) Bursa prepatelar ( ) Bursa suprapatelar ( )

e. No especifica: Si ( ) Comentario:\_\_\_\_\_

**Comorbilidades**

a. Infección por VIH: Si ( ) Recuento de CD4+:\_\_\_\_\_ No ( ) No se sabe ( )

b. Diabetes: Si ( ) Más detalles:\_\_\_\_\_ No ( ) No se sabe ( )

c. Cáncer: Si ( ) Especificar\_\_\_\_\_ No ( ) No se sabe ( )

d. Enfermedad autoinmune: Si ( ) Especificar:\_\_\_\_\_ No ( ) No se sabe ( )

e. Alcoholismo: Si ( ) No ( ) No se sabe ( )

f. Enfermedad renal: Si ( ) Especificar:\_\_\_\_\_ No ( ) No se sabe ( )

**Alcoholismo:** Consumo crónico o periódico de alcohol, caracterizados por la imposibilidad de controlar la ingesta, frecuentes episodios de intoxicación (definición WHO).

**Diagnóstico:**

**Prueba de diagnóstico:**

a. Estudio micológico: Si ( ) No ( )

b. Estudio histopatológico: Si ( ) No ( )

c. Los 2 exámenes: Si ( ) No ( )

**Muestra clínica:**

a. Líquido sinovial: Si ( ) No ( )

b. Biopsia: Si ( ) No ( )

c. Muestra seropurulenta de lesión cutánea: Si ( ) No ( )

d. Muestras de tejido óseo: Si ( ) No ( )

e. 2 o más muestras clínicas ( ) Especificar:\_\_\_\_\_

**Resultado del cultivo** -- aislamiento del *Sporothrix*: Si ( ) No ( )

**Especie aislada:** *S. schenckii* ( ) *S. brasiliensis* ( ) *S. globosa* ( ) *Sporothrix* spp. ( )

**Resultado del estudio histopatológico:** Positivo ( ) Negativo ( )

**Tratamiento:**

a. Itraconazol: Si ( ) No ( ) Dosis/día:\_\_\_\_\_

b. SSKI: Si ( ) No ( ) Dosis/día:\_\_\_\_\_

c. Anfotericina B: Si ( ) No ( ) Dosis/día:\_\_\_\_\_

d. Otros antifúngicos: Si ( ) No ( ) Nombre:\_\_\_\_\_ Dosis/día:\_\_\_\_\_

e. No recibió tratamiento: ( ) Especificar:\_\_\_\_\_

**Duración del tratamiento:** \_\_\_\_\_ (meses)

**Resultado del tratamiento:**

Cura: ( ) Mejoría clínica ( ) Falla terapéutica ( ) Pérdida durante el seguimiento ( )

Comentario sobre el tratamiento:\_\_\_\_\_

**Falla terapéutica:** Se define como la no respuesta al tratamiento al menos por 12 meses o más (recomendación estándar).

**Tratamiento previo con inmunosupresores:**

a. Corticoides: Si ( ) No ( ) Nombre:\_\_\_\_\_ Dosis/día:\_\_\_\_\_

b. Otros: Si ( ) No ( ) Nombre:\_\_\_\_\_ Dosis/día:\_\_\_\_\_

**Definiciones:**

- a) **Criterios de inclusión y exclusión de los casos:** Los casos de infección osteoarticular causada por *Sporothrix* y los casos de esporotrichosis diseminada con afectación osteoarticular confirmado por laboratorio, mediante análisis histopatológico o el aislamiento del *Sporothrix* en un cultivo de hongos de muestras clínicas (líquido sinovial, exudado purulento) o tejidos (piel, hueso, etc.) serán incluidos en este estudio. Si existieran dudas para incluir un caso se discutirán con el asesor (ALLC) y el investigador (MCRS). Se excluirán reportes de casos sin confirmación de laboratorio (cultivo de hongos o estudio histopatológico), sin detalles clínicos completos y artículos solo con resúmenes.
- b) **Definición de caso:** Los casos de esporotricosis osteoarticular serán clasificados como infección osteoarticular si ellos tienen una lesión de las estructuras osteoarticulares, incluyendo, osteomielitis, artritis, bursitis y/o tenosinovitis con o sin afectación de los huesos, o múltiples huesos afectados.
- c) **Infección exógena.** Pacientes en los que la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* se presenta acompañada de lesiones linfocutáneas o cutáneo fijas. También incluye en este grupo, aquellos pacientes en los que la infección osteoarticular causada por *Sporothrix* se presenta como una infección aislada (osteomielitis, artritis, bursitis y/o tenosinovitis), sin compromiso de lesiones linfocutáneas, cutáneo fijas, diseminadas o multifocales.
- d) **Infección endógena.** Pacientes con esporotricosis diseminada o multifocal, incluyendo afectación osteoarticular.
- e) **Estudio histopatológico positivo.** Estudio histopatológico positivo se define cuando la biopsia teñida con PAS se puede observar levadura, mientras que en la tinción de Grocott se observan las levaduras en forma de cigarro. Esto se podría acompañar de una reacción supurativa o granulomatosa, con microabscesos necróticos centrales rodeados de histiocitos epitelioides, al mismo tiempo rodeados de células plasmáticas y linfocitos, principalmente en las lesiones dérmicas. el interior los abscesos, principalmente en la esporotricosis cutánea fija. Los cuerpos de asteroides se observan mejor con PAS (Arenas et al., 2018).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Arenas et al. Sporotrichosis: From KOH to Molecular Biology. *J. Fungi*. 2018;4:62.

Anexo: Carta del Comité de ética



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

CAREG-ORVEI-015-20

Lima, 24 de febrero del 2020

Señor:  
**RAMÍREZ SOTO. MAX CARLOS**  
Presente.-

Estimado Investigador:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez informar que hemos recibido el Proyecto de Investigación Titulado: **DIFERENCIAS EN LOS HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS ENTRE LA INFECCIÓN OSTEOARTICULAR EXÓGENA Y ENDÓGENA CAUSADA POR SPOROTHRIX: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE DATOS DE PARTICIPANTES INDIVIDUALES, SIDISI 201269**, el cual ha sido revisado y registrado en la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. De acuerdo al Manual de Procedimientos de nuestra universidad y por sus características, este proyecto no requiere evaluación por el Comité Institucional de Ética en Humanos o en Animales, pudiendo iniciar su ejecución.

Agradeceremos tenga a bien presentar su informe de cierre al concluir la ejecución de su proyecto.

Atentamente,

  
Dr. Carlos Zamudio Fuentes  
Director  
Dirección Universitaria de Investigación,  
Ciencia y Tecnología



/spp

Av. Honorio Delgado 430, SMP   
(511) 319-0000   
[www.cayetano.edu.pe](http://www.cayetano.edu.pe) 

## Anexo. Reportes de casos y series de casos de esporotricosis osteoarticular recuperados de la literatura

Autor, año (Ref.), # caso	Año	Sex	Edad (años)	País	Origen de infección	Manifestación clínica	Especie
al-Tawfiq et al., 1998 (55)	1998	Masculino	47	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Altner y Turner, 1970 (13), case 1	1968	Masculino	60	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Altner y Turner, 1970 (13), case 2	1965	Femenino	57	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Altner y Turner, 1970 (13), case 3	1963	Masculino	60	USA	Sistémica	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Altner y Turner, 1970 (13), case 4	1967	Masculino	54	USA	Localizada	Bursitis	<i>S. schenckii</i>
Altner y Turner, 1970 (13), case 6	1967	Masculino	44	USA	Localizada	Sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Amirali et al., 2020 (58)	2020	Masculino	56	Sudáfrica	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Appenzeller, 2006 (16), caso 1	2006	Masculino	35	Brasil	Localizada	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Appenzeller, 2006 (16), caso 2	2006	Masculino	47	Brasil	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Arenas et al., 1984 (59)	1984	Masculino	51	Mexico	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Aronowitz et al., 2017 (40)	2017	Masculino	89	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Atdjian et al., 1970 (18)	1970	Masculino	37	USA	Sistémica	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Badley et al., 1996 (39)	1985	Masculino	49	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Barbaryan et al., 2018 (69)	2018	Masculino	33	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Biancardi et al., 2016 (34), caso 1	2016	Masculino	36	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>
Biancardi et al., 2016 (34), caso 2	2016	Masculino	25	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>
Biancardi et al., 2016 (34), caso 3	2016	Masculino	45	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix spp.</i>
Bonifaz et al., 1989 (60)	1989	Masculino	57	Mexico	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Bustamente et al., 2009 (61)	1999	Femenino	30	Peru	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 1	1991	Masculino	68	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 2	1991	Masculino	62	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 3	1991	Masculino	35	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 4	1991	Masculino	43	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 5	1991	Masculino	57	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 6	1991	Masculino	84	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 7	1991	Masculino	26	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Calhoun et al., 1991 (62), caso 8	1991	Masculino	66	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Campos-Marcias et al., 2006 (63)	2006	Masculino	74	Mexico	Localizada	Osteomielitis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Castro et al., 1980 (64)	1980	Masculino	26	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Chang et al., 1984 (65), Caso 1	1982	Masculino	56	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Chang et al., 1984 (65), Caso 2	1984	Femenino	77	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Chang et al., 1984 (65), Caso 3	1982	Masculino	71	USA	Localizada	Bursitis	<i>S. schenckii</i>
Chávez et al., 2007 (66)	2007	Femenino	78	Mexico	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Chowdhary et al., 1991 (67)	1991	Masculino	49	USA	Localizada	Artritis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Comstock et al., 1975 (68), caso 3	1975	Masculino	40	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Comstock et al., 1975 (68), caso 4	1975	Masculino	45	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Crout et al., 1977 (17), caso 1	1964	Femenino	64	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Crout et al., 1977 (17), caso 2	1964	Masculino	51	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>

## Anexo. Reportes de casos y series de casos de esporotricosis osteoarticular recuperados de la literatura

Autor, año (Ref.), # caso	Año	Sex	Edad (años)	País	Origen de infección	Manifestación clínica	Especie
Crout et al., 1977 (17), caso 3	1977	Masculino	60	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Crout et al., 1977 (17), caso 4	1977	Femenino	67	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Crout et al., 1977 (17), caso 5	1977	Masculino	54	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Crout et al., 1977 (17), caso 6	1977	Masculino	25	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Crout et al., 1977 (17), caso 7	1977	Masculino	50	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Ferreira et al., 2014 (70)	2014	Masculino	35	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
de Carvalho et al., 2014 (71)	2014	Femenino	48	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Dehart et al., 1995 (72)	1987	Masculino	56	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Dehaven et al., 1972 (73)	1972	Masculino	41	USA	Localizada	Artritis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Downs et al., 1989 (74)	1989	Masculino	59	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Duran et al., 1957 (75)	1957	Femenino	24	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Edwards et al., 2000 (76)	2000	Masculino	43	USA	Sistémica	Artritis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Eustace et al., 2013 (46)	2013	Femenino	39	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Fisher et al., 1978 (47)	1978	Masculino	34	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Freitas et al., 2015 (50)	2015	Masculino	61	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>
Freitas et al., 2012 (49)	2012	Femenino	46	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 3	1937-1980	Femenino	64	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 4	1937-1980	Masculino	60	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 5	1937-1980	Femenino	67	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 6	1937-1980	Masculino	54	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 7	1937-1980	Masculino	25	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 8	1937-1980	Masculino	52	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Friedman et al., 1983 (77), Caso 9	1937-1980	Masculino	50	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Gladstone et al., 1971 (52)	1966	Masculino	49	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Gomes et al., 2015 (78)	2015	Femenino	20	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>
Gordhan et al. 2001 (79)	2001	Masculino	60	Sudáfrica	Sistémica	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Gottlieb et al., 2003 (80)	2003	Masculino	49	USA	Sistémica	Artritis, tenosinovitis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Govender et al., 1989 (81), caso 1	1989	Masculino	8	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Govender et al., 1989 (81), caso 2	1989	Masculino	29	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Govender et al., 1989 (81), caso 3	1989	Masculino	50	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Govender et al., 1989 (81), caso 4	1989	Masculino	27	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Gullberg et al., 1987 (82)	1987	Masculino	50	USA	Sistémica	Artritis y sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Gutierrez-Galhardo et al., 2010 (83), caso 2	2012	Masculino	47	Brasil	Sistémica	Osteomielitis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Hageman P, 1968 (84), caso 1	1968	Masculino	64	USA	Localizada	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Hageman P, 1968 (84), caso 2	1966	Femenino	58	USA	Localizada	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Hageman P, 1968 (84), caso 3	1966	Masculino	65	USA	Localizada	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>

## Anexo. Reportes de casos y series de casos de esporotricosis osteoarticular recuperados de la literatura

Autor, año (Ref.), # caso	Año	Sex	Edad (años)	País	Origen de infección	Manifestación clínica	Especie
Halverson et al., 1985 (85), caso 1	1980	Masculino	45	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Halverson et al., 1985 (85), caso 2	1966	Masculino	63	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Hasan SR, 2013 (86)	2013	Femenino	65	Malasia	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Hassan et al., 2016 (87)	2016	Masculino	56	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Hay et al., 1986 (88)	1981	Masculino	73	USA	Sistémica	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Horsburgh et al. 1983 (89), caso 1	1991	Masculino	49	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Horsburgh et al. 1983 (89), caso 2	1980	Masculino	35	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Horsburgh et al. 1983 (89), caso 3	1981	Masculino	53	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 1	1977-1987	Masculino	49	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 10	1977-1987	Masculino	58	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 11	1977-1987	Masculino	61	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 12	1977-1987	Masculino	34	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 2	1977-1987	Femenino	61	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 3	1977-1987	Masculino	53	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 4	1977-1987	Masculino	63	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 5	1977-1987	Masculino	30	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 6	1977-1987	Masculino	60	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 7	1977-1987	Masculino	54	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 8	1977-1987	Masculino	83	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Howell et al., 1998 (90), caso 9	1977-1987	Masculino	62	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Janes et al., 1987 (91)	1987	Masculino	45	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Jebson et al., 1990 (92)	1987	Masculino	66	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Jones N., 1999 (93)	1999	Masculino	59	Sudáfrica	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Khan et al., 1983 (94)	1981	Masculino	43	Sudáfrica	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Koëter et al., 2006 (95)	2001	Masculino	66	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Kohler et al., 2007 (96)	2007	Femenino	55	Brasil	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Kumar et al., 1984 (97)	1984	Femenino	60	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Lederer et al., 2016 (12)	2015	Masculino	39	USA	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Lesperance et al., 1988 (98)	1981	Masculino	34	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Levinsky et al., 1972 (99)	1970	Masculino	68	USA	Localizada	Artritis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Lurie HI. 1963 (100), caso 3	1963	Masculino	50	Sudáfrica	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Lurie HI. 1963 (100), caso 4	1963	Masculino	45	Sudáfrica	Localizada	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Lurie HI. 1963 (100), caso 5	1954	Masculino	38	Sudáfrica	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Mahajan et al., 2010 (101)	2010	Femenino	25	India	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Manhart, 1970 (102)	1969	Masculino	61	USA	Sistémica	Artritis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Marroco et al., 1975 (103), caso 2	1975	Masculino	55	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>

## Anexo. Reportes de casos y series de casos de esporotricosis osteoarticular recuperados de la literatura

Autor, año (Ref.), # caso	Año	Sex	Edad (años)	País	Origen de infección	Manifestación clínica	Especie
McWilliams et al., 2011 (104)	2011	Masculino	45	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Mclawhorn et al., 2019 (105)	2019	Masculino	47	USA	Localizada	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Mikelsen et al., 1957 (106), caso 10	1946	Masculino	70	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Mikelsen et al., 1957 (106), caso 11	1957	Masculino	59	USA	Sistémica	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Moeller et al., 1982 (107)	1982	Masculino	68	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Mogavero et al., 1991 (108)	1991	Masculino	43	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Molstad et al., 1978 (109)	1978	Masculino	34	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Orofino-Costa et al., 2010 (110)	2010	Femenino	31	Brasil	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Orofino-Costa et al., 2008 (111)	2008	Femenino	88	Brasil	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Ortiz et al., 1991 (112)	1991	Masculino	39	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Oscherwitz et al., 1992 (113)	1992	Masculino	38	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Bueno et al., 2018 (114)	2018	Femenino	56	Brasil	Sistémica	Artritis, osteomielitis y sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Parker et al., 1970 (115), caso 6	1970	Femenino	68	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Parker et al., 1970 (115), caso 7	1967	Masculino	58	USA	Localizada	Sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Parker et al., 1970 (115), caso 9	1970	Masculino	32	USA	Localizada	Artritis y sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Patange et al., 1995 (116)	1995	Masculino	27	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Patel et al., 2019 (117)	2019	Masculino	41	USA	Localizada	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Peñaloza et al., 1980 (118)	1978	Masculino	67	Mexico	Sistémica	Sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Purvis et al., 1993 (119)	1993	Masculino	55	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Ramos et al., 2020 (11), caso 1	ND	Masculino	44	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 10	ND	Femenino	57	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 11	ND	Femenino	39	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 12	ND	Femenino	49	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 13	ND	Femenino	78	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 14	ND	Femenino	41	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 15	ND	Femenino	68	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 16	ND	Femenino	61	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 17	ND	Masculino	20	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 19	ND	Masculino	52	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 20	ND	Masculino	38	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 21	ND	Femenino	33	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 22	ND	Femenino	16	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 23	ND	Masculino	24	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 24	ND	Masculino	69	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 25	ND	Masculino	44	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 27	ND	Masculino	51	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 29	ND	Masculino	29	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.

## Anexo. Reportes de casos y series de casos de esporotricosis osteoarticular recuperados de la literatura

Autor, año (Ref.), # caso	Año	Sex	Edad (años)	País	Origen de infección	Manifestación clínica	Especie
Ramos et al., 2020 (11), caso 3	ND	Masculino	55	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 30	ND	Masculino	35	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 31	ND	Masculino	18	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 32	ND	Masculino	41	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 33	ND	Femenino	43	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 34	ND	Masculino	55	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 36	ND	Masculino	49	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 37	ND	Masculino	29	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 38	ND	Masculino	38	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 39	ND	Femenino	79	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 40	ND	Masculino	39	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 41	ND	Femenino	31	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 7	ND	Masculino	37	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 8	ND	Femenino	73	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Ramos et al., 2020 (11), caso 9	ND	Femenino	77	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Rex J., 1992 (120)	1992	Masculino	68	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Ribeiro et al., 2015 (121)	2015	Masculino	5	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Riggs et al., 1996 (122)	1964	Masculino	56	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Saaibi et al., 1996 (123)	1996	Femenino	36	Colombia	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Saeed et al., 2019 (124)	2019	Femenino	35	USA	Sistémica	Artritis, bursitis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Schavinski., 1962 (125)	1957	Masculino	58	Alemania	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Sendrasoa et al., 2021 (126)	2021	Masculino	34	Madagascar	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Serstock et al., 1975 (127)	1975	Masculino	77	USA	Localizada	Artritis y sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Sharon et al., 2013 (128)	2013	Masculino	53	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Shaw et al., 1989 (129)	1989	Masculino	30	USA	Sistémica	Artritis y sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Shelley et al., 1978 (130)	1978	Masculino	39	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Shimizu et al., 2017 (41)	2016	Masculino	72	Japon	Localizada	Sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Singh et al., 2004 (131)	1998	Masculino	46	Brasil	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Solorzano et al., 2015 (132)	2015	Femenino	53	Peru	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Steele et al., 1958 (133)	1954	Masculino	48	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Stratton et al. 1981 (134), caso 2	1976	Masculino	49	USA	Localizada	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Wang et al., 2000 (42)	2000	Masculino	55	USA	Localizada	Bursitis	<i>S. schenckii</i>
Weitzner et al., 1977 (135)	1970	Masculino	49	USA	Sistémica	Sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Wilson et al., 1988 (136)	1984	Masculino	41	USA	Localizada	Sinovitis	<i>S. schenckii</i>
Wilson et al., 1967 (137) caso 1	1964	Masculino	64	USA	Sistémica	Osteomielitis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Wilson et al., 1967 (137) caso 2	1964	Masculino	51	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Wilson et al., 1967 (137) caso 3	1958	Masculino	56	USA	Sistémica	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Wilson et al., 1967 (137) caso 4	1960	Femenino	47	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>

### Anexo. Reportes de casos y series de casos de esporotricosis osteoarticular recuperados de la literatura

Autor, año (Ref.), # caso	Año	Sex	Edad (años)	País	Origen de infección	Manifestación clínica	Especie
Winn et al., 1993 (138) caso 1	1993	Masculino	51	USA	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Lynch et al., 1963 (151) caso 1	1963	Masculino	64	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Lynch et al., 1966 (151) caso 2	1966	Masculino	71	USA	Sistémica	Otros	<i>S. schenckii</i>
Lynch et al., 1968 (151) caso 3	1968	Masculino	51	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Lynch et al., 1960 (151) caso 4	1960	Masculino	52	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Winn et al., 1993 (138) caso 3	1988	Masculino	49	USA	Localizada	Artritis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Winn et al., 1993 (138) caso 4	1993	Masculino	65	USA	Localizada	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Winter et al., 1972 (139) caso 1	1957	Masculino	56	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Winter et al., 1972 (139) caso 4	1972	Masculino	64	USA	Sistémica	Artritis, osteomielitis y bursitis	<i>S. schenckii</i>
Winter et al., 1972 (139) caso 5	1969	Masculino	60	USA	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Xavier et al., 2013 (140)	2013	Masculino	51	Brasil	Localizada	Artritis	<i>Sporothrix</i> spp.
Yamaguchi et al., 2012 (141)	2006	Masculino	78	Japon	Sistémica	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Yao et al., 1986 (142)	1982	Masculino	29	USA	Localizada	Artritis	<i>S. schenckii</i>
Yocobucci et al., 1986 (143)	1981	Masculino	35	USA	Localizada	Artritis y osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Zambrano et al., 2021 (144)	2021	Femenino	44	USA	Sistémica	Tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Zhang et al., 1994 (145)	1994	Femenino	9	China	Sistémica	Artritis y osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Zhijian C, 1995 (146)	1995	Masculino	14	China	Sistémica	Artritis y osteomielitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Meek et al., 2022 (147)	2022	Masculino	47	USA	Sistémica	Tenosinovitis	<i>Sporothrix</i> spp.
Caso no publicado 1	1994	Masculino	42	Mexico	Localizada	Osteomielitis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Caso no publicado 2	1994	Femenino	19	Mexico	localizada	Osteomielitis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Caso no publicado 3	1944	Masculino	27	Mexico	Localizada	Osteomielitis y tenosinovitis	<i>S. schenckii</i>
Kongwattananon, et al., (148)	2023	Femenino	62	Tailandia	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. schenckii</i>
Siqueira, et al., (149) casos 1		Masculino	66	Brasil	Localizada	Artritis	<i>S. brasiliensis</i>
Siqueira, et al., (149) casos 2	2017	Masculino	68	Brasil	Sistémica	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>
de Sousa, et al., (150) casos 1	2016	Femenino	78	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>
de Sousa, et al., (150) casos 2	2016	Femenino	37	Brasil	Localizada	Osteomielitis	<i>S. brasiliensis</i>

ND: No disponible