



APLICACIÓN TÓPICA DE DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA DE LA ESPOROTRICHOSIS EN GATOS: SERIE DE CASOS

TOPICAL APPLICATION OF AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE AS A COMPLEMENTARY THERAPY FOR FELINE SPOROTRICHOSIS: CASE SERIES

Camila Costa Villatore¹, Tássia Sell Ferreira¹, Wendie Roldán Villalobos¹, Fabiana dos Santos Monti¹, Vanessa Cunningham Gmyterco¹, Marconi Rodrigues de Farias¹

¹ Departamento de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina y Ciencias de la Vida, Pontificia Universidad Católica de Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

E-mail para correspondencia: camila.villatore@hotmail.com

RESUMEN

La esporotricosis es una micosis de implantación causada por especies de hongos pertenecientes al complejo *Sporothrix schenckii*. En Brasil, la especie *Sporothrix brasiliensis* es la principal especie involucrada en los brotes urbanos de esporotricosis animal y humana. La terapia convencional basada en la administración de triazoles, asociados o no con yoduro de potasio, suele ser prolongada y costosa y puede causar diversos efectos secundarios. En medicina, se ha reportado el uso de anfotericina B con aplicación intralesional en casos de cromomicosis y alternaria cutánea. El objetivo del presente estudio es describir una serie de casos de gatos con esporotricosis, tratados con aplicación intralesional de anfotericina B asociada a la administración oral de itraconazol y yoduro de potasio. Fueron incluidos 19 gatos con diagnóstico de esporotricosis confirmado por exámen citopatológico y cultivo fúngico. Los pacientes presentaban lesión nasal única, lesiones cutáneas diseminadas asociadas a lesión nasal, lesiones cutáneas diseminadas o lesiones cutáneas fijas. Todos los animales fueron tratados con aplicaciones intralesionales de anfotericina B semanalmente, en conjunto con terapia sistémica con itraconazol y yoduro de potasio. De los 19 animales, 5 (26,3%) lograron cura clínica, 8 (42,1%) mejoraron significativamente, 2 (10,5%) empeoraron clínicamente, 3 (15,8%) no regresaron a controles y 1 (5,3%) falleció debido a la evolución negativa de la enfermedad. El tratamiento conjugado de anfotericina B intralesional, con itraconazol y yoduro de potasio, representa una opción efectiva y segura para la esporotricosis felina, pudiendo reducir el tiempo de terapia sistémica y mejorando el pronóstico de los casos más severos y refractarios.

Palabras clave: Esporotricosis, felino, anfotericina B, itraconazol, yoduro de potasio

ABSTRACT

Sporotrichosis is an implantation mycosis caused by fungus of *Sporothrix schenckii* complex. In Brazil, *Sporothrix brasiliensis* is the main involved species in urban cases of animal and human sporotrichosis. Conventional therapy with azoles, associated or not with potassium iodide, used to be prolonged and expensive, and can cause several adverse effects. In medicine, it has been reported the use of intralesional amphotericin B in cases of chromomycosis and cutaneous Alternaria. The aim of the present study is to describe a case series of cats affected by sporotrichosis treated with intralesional amphotericin B, associated with oral itraconazole and potassium iodide. It was included 19 cats with diagnosis of sporotrichosis confirmed through cytology and fungal culture. Patients presented nasal lesion, disseminated cutaneous lesions associated with nasal lesion, disseminated cutaneous lesions, or fixed cutaneous lesions. All the animals were treated with weekly intralesional applications of amphotericin B in conjunction with systemic therapy with itraconazole and potassium iodide. From the 19 animals, 5 (26,3%) achieved clinical cure, 8 (42,1%) improved significantly, 2 (10,5%) got clinically worse, 3 (15,8) did not return to revisions and 1 (5,3%) died due to negative progress of the disease.

Key words: Sporotrichosis, feline, amphotericin B, itraconazole, potassium iodide

Combined treatment with intralesional amphotericin B, with oral itraconazole and potassium iodide, represents an effective and safe option for feline sporotrichosis, reducing systemic therapy duration and improving prognosis in severe and refractory cases.

INTRODUCCIÓN

La esporotricosis es una micosis de implantación, de curso subagudo o crónico, causada por especies de hongos saprofitos y dimórficos pertenecientes al complejo *Sporothrix schenckii*, que afecta a humanos y animales, especialmente a los gatos (1). Esto posiblemente debido a los hábitos sociales y comportamientos de la especie, como caza, entierro de excrementos, aflamamiento de uñas en los árboles y aparición de heridas resultantes de las disputas territoriales y jerárquicas (2,3). La infección puede desarrollarse como consecuencia de arañazos, mordeduras o contacto con secreciones de heridas contaminadas de animales enfermos (1).

En Brasil, la esporotricosis ocurre de forma endémica, existiendo múltiples focos epizooticos, sobre todo en las regiones sureste y sur y, recientemente, en el noreste (4). Además, la enfermedad se concentra en los barrios más pobres de las regiones metropolitanas con escaso saneamiento básico, alta densidad poblacional, bajo nivel educativo, gran cantidad de basura, escombros, roedores y animales domésticos en situación de calle, lo que facilita su rápida propagación en estas regiones.

Mutaciones genéticas de *Sporothrix schenckii* que fueron desencadenadas a partir de la infección en felinos, permitieron el desarrollo de la especie críptica *Sporothrix brasiliensis*, la principal especie involucrada en los brotes urbanos de esporotricosis animal y humana en Brasil. Esta especie es más adaptada al organismo de los mamíferos, tiene la habilidad de formar biopelículas complejas, contiene gran cantidad de melanina y posee mayor resistencia ambiental, con una pared celular más gruesa (5). Estas características la hacen capaz de provocar infecciones diseminadas, con altas cargas parasitarias, que suelen ser resistentes a antifúngicos en dosis convencionales, especialmente en gatos (6).

La terapia convencional en gatos se basa en la administración de triazoles, principalmente itraconazol, asociado o no con yoduro de potasio. Sin embargo, esta terapia puede causar diversos efectos secundarios como anorexia, vómitos, diarrea, em-

ciación y, en casos de yodismo, trastornos neurológicos (7,8). Asimismo, el tratamiento es prolongado, difícil de realizar y costoso, además de exponer a los humanos a situaciones de riesgo. El conjunto de estos factores genera desistencia por parte de los tutores, abandono de animales infectados, bajo porcentaje de curación clínica y propagación de la enfermedad (1).

La anfotericina B es un polieno que se une al ergosterol presente en la pared celular fúngica modificando su permeabilidad, y ha sido indicado para el tratamiento de diferentes infecciones micóticas (9). En humanos, se utiliza principalmente por vía intravenosa en los casos más graves de esporotricosis cutánea diseminada o sistémica, cuando hay riesgo de vida o cuando no ha habido una buena respuesta a la terapia convencional (10,11). La anfotericina B está disponible comercialmente en forma de desoxicolato y liposomal. Cuando se administra por vía intravenosa, puede ser cardiopélica y nefrotóxica, por lo cual debe usarse con precaución y con el paciente en constante vigilancia. La forma liposomal es más segura para uso intravenoso (11).

En medicina se ha reportado el uso tópico de la anfotericina B, asociada a la procaina, con aplicación intralesional, en casos de cromomicosis (12) y alternaria cutánea (13). También se ha utilizado en forma de aerosol lipídico, vía aerosolización, como terapia complementaria en casos de aspergilosis pulmonar invasiva (9).

Los estudios sobre el uso de la anfotericina B para el tratamiento de la esporotricosis en gatos son escasos, y menos aún, utilizada por vía tópica. A pesar de la evidencia relacionada con la efectividad de la aplicación intralesional de anfotericina B asociada a itraconazol oral en casos de esporotricosis refractarios, aún se desconoce la concentración, dosis ideal y frecuencia de aplicación apropiada (14).

El objetivo del presente estudio es describir una serie de casos de gatos con esporotricosis, tratados con aplicación intralesional de anfotericina B asociada a la administración oral de itraconazol y yoduro de potasio.

SERIE DE CASOS

Fueron incluidos 19 gatos con diagnóstico de esporotricosis, atendidos en la Clínica Veterinaria Escuela de la Pontificia Universidad Católica de Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Reseña e historia clínica

De los 19 animales incluidos, 9 (47,4%) eran machos y 10 (52,6%) eran hembras. La edad de los pacientes osciló entre 4 meses y 9 años, con un promedio de 4,7 años. Con respecto al estado reproductivo, 11 (57,9%) estaban castrados mientras que 8 (42,1%) eran enteros. Todos los gatos vivían en casa y tenían libre acceso a exteriores.

Exploración clínica

En cuanto a los signos clínicos, 4 (21%) animales tenían lesión nasal (Figura 1), 9 (47,4%) tenían lesiones cutáneas diseminadas asociadas a lesión nasal (Figura 2), 3 (15,8%) tenían lesiones cutáneas diseminadas (Figura 3) y 3 (15,8%) tenían lesiones cutáneas fijas (Figura 4).



Figura 1: Gato con lesión nodular tumoral en plano y puente nasal, con afectación de mucosa nasal (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).



Figura 2: Gato con lesión nodular tumoral y ulcera en plano y puente nasal, con afectación de las conjuntivas oculares y pina derecha (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).



Figura 3: Gato con la forma diseminada de la enfermedad, presentando diversas lesiones ulcerativas (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).



Figura 4: Gato con la forma cutánea fija de la enfermedad, presentando una lesión ulcerativa en perineo (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).

Diagnóstico

El examen citopatológico fue realizado en todos los gatos a partir de muestras colectadas de las lesiones ulceradas, por impronta directa o frotis de exudados, y posteriormente teñidas con tinción de Diff-Quick. Los hallazgos citológicos fueron similares en todos los animales, y se caracterizaron por un intenso infiltrado inflamatorio piogranulomatoso con presencia de numerosas estructuras redondas a ovaladas, con citoplasma basófilo y un halo claro a su alrededor, internalizadas en los fagocitos o libres. Estos hallazgos permitieron establecer un diagnóstico presuntivo de esporotricosis (Figuras 5).

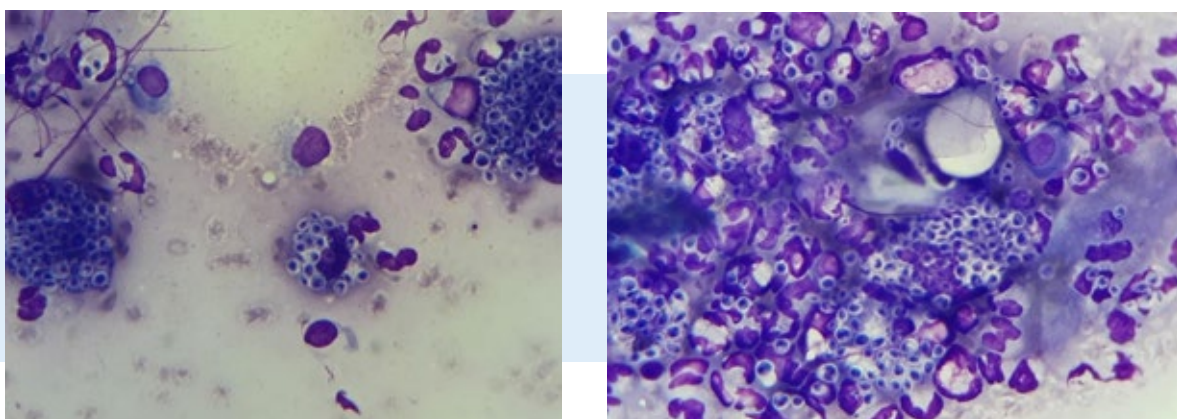


Figura 5: frotis de exudados teñidas con tinción de Diff-Quick demostrando intenso infiltrado inflamatorio piogranulomatoso con presencia de numerosas estructuras redondas a ovaladas, con citoplasma basófilo y un halo claro a su alrededor, internalizadas en los fagocitos o libres (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).

La confirmación diagnóstica se realizó mediante el cultivo de exudados de las lesiones, sembrados en medio Sabouraud Dextrosa puro, enriquecido con cicloheximida y cloranfenicol, incubado a 25°C. Después de 7 días de incubación, se observaron colonias de color negro en todas las placas, exhibiendo hifas hialinas, septadas con conidios globosos, dispuestos alrededor de los conidióforos, tomando un aspecto de "margarita", características compatibles con colonias de *Sporothrix* spp (Figura 6).



Figura 6: Hifas hialinas septadas, con conidios globosos dispuestos alrededor de los conidióforos, tomando un aspecto de "margarita" (Clínica veterinaria escuela - PUCPR).

Tratamiento

Todos los animales fueron tratados con aplicaciones intralesionales de anfotericina B, asociada a terapia sistémica con itraconazol a dosis de 100 mg/gato/24h para los animales con 3 kg o más y 10-20 mg/kg/24h para gatos de menos de 3 kg, en asociación con yoduro de potasio a dosis de 5mg/kg/24h.

La anfotericina B (Anforicin B - Laboratório Cristália, Brasil) fue utilizada en la presentación de frasco de 50 mg de polvo liofilizado inyectable, con desoxicolato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y teniendo como diluyente agua para inyección qsp: 10ml. Después de diluido, la concentración final del producto fue de 5 mg/ml. Para la manipulación, reconstitución y aplicación del fármaco se utilizó equipo de protección personal como mascarillas, lentes y guantes de látex o nitrilo.

Antes de las aplicaciones, todos los animales fueron anestesiados con ketamina 3 mg/kg, midazolam 0,3 mg/kg, metadona y dexmedetomidina 8 mcg/kg. Para la aplicación de la anfotericina B, se

utilizaron agujas hipodérmicas (13mm X 0,45mm), infiltrando el fármaco en diferentes direcciones, hasta abarcar toda la extensión de la lesión, utilizando un volumen de 0,5 a 1,5 ml según el tamaño y la localización de la lesión (Figura 7). Las aplicaciones se realizaron semanalmente. Para el control del dolor posterior a la aplicación se utilizó dipirona 25 mg/kg y/o meloxicam 0,01 mg/kg, en los casos en los que fue necesario.



Figura 7: Paciente felino durante el procedimiento de aplicación intralesional de anfotericina b en lesión en puente nasal (Clínica veterinaria escuela - PUCPR).

El número total de aplicaciones fue variable. 13 (68,4 %) animales recibieron 1 aplicación, 2 (10,5 %) recibieron 2 aplicaciones, 3 (15,8 %) recibieron 3 aplicaciones y 1 (5,3 %) recibió 5 aplicaciones. Los animales con lesiones cutáneas diseminadas requirieron un mayor número de aplicaciones, mientras que, en aquellos con lesiones cutáneas fijas, fue suficiente una sola aplicación.

Evaluación clínica de la eficacia

Para medir la efectividad del tratamiento, los animales fueron evaluados semanalmente y sometidos a un completo examen clínico y dermatológico, clasificando la respuesta terapéutica de la siguiente forma:

- **Mejoría parcial:** regresión del tamaño y/o número de lesiones durante el tratamiento propuesto;
- **Curación clínica:** remisión completa de todas las lesiones y todos los signos clínicos relacionados con la esporotricosis;
- **Fracaso terapéutico:** estancamiento o empeoramiento del cuadro clínico, independientemente del tiempo de tratamiento;

- **Empeoramiento clínico:** aumento de tamaño de las lesiones existentes y/o aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento, o exacerbación de signos clínicos extracutáneos relacionados con la esporotricosis;
- **Abandono del tratamiento:** Tutores que no acudieron a evaluación clínica/laboratorial en cuatro o más revisiones semanales consecutivas;
- **Muerte:** muerte del animal durante el periodo de tratamiento, relacionada o no con la terapia.

De los 19 animales evaluados, 5 (26,3%) se curaron clínicamente, 8 (42,1%) mejoraron significativamente, 2 (10,5%) empeoraron clínicamente, 3 (15,8%) no regresaron a revisión y 1 (5,3%) falleció debido a la evolución negativa de la enfermedad. En los 5 animales que lograron la curación clínica, el periodo de tratamiento osciló entre 30 y 90 días (media de 60 días).

Se observaron efectos secundarios en solo uno de los gatos, que presentó un absceso en el sitio de aplicación después de 2 días.

DISCUSIÓN

En el presente reporte, el uso de Anfotericina B intralesional, asociada a itraconazol y yoduro de potasio oral, logró una mejoría clínica significativa en 13 animales (68,4%), con un tiempo promedio de terapia de 60 días. El tratamiento realizado produjo una involución notoria de los signos clínicos y disminuyó el tiempo total de la terapia, que es en promedio de cuatro meses (15).

La aplicación de anfotericina B intralesional se muestra promisorio como terapia complementaria en el tratamiento de diferentes infecciones fúngicas focales en varias especies, especialmente en felinos (15). Investigadores lograron buenos resultados en un caso crónico refractario al tratamiento convencional de esporotricosis felina, utilizando anfotericina b (desoxicolato) aplicada por vía intralesional, asociada a itraconazol oral (8). El mismo equipo,

utilizando un mayor número de animales, empleó anfotericina B a una concentración de 5 mg/ml, asociada a clorhidrato de lidocaína (1%), con aplicaciones intralesionales, en volúmenes que variaron de 0,5 a 1,5 ml, con una dosis media de 3,5 mg por aplicación, y una tasa de curación clínica del 72,7% y de recurrencia del 27,3% (13).

Los principales efectos adversos observados en el sitio de aplicación incluyen tumefacción, absceso estéril, irritación y malestar local (13). En esta serie de casos, sólo un animal presentó formación de absceso después de la aplicación de anfotericina B. De igual forma, la asociación de anfotericina B con itraconazol y yoduro de potasio no mostró efectos adversos sistémicos, lo que haría segura su indicación.

Los casos diseminados, con afectación de las

vías respiratorias, son más recalcitrantes, requieren un tratamiento prolongado, tienen un mayor riesgo de dermatozoonosis y, con frecuencia, provocan el abandono prematuro del tratamiento por parte del tutor (15). En los animales de esta serie de casos que presentaban signos respiratorios y lesiones diseminadas, también se obtuvo una mejoría en la evolución clínica, lo que convierte al uso local de anfotericina B, en una interesante alternativa terapéutica para reducir el tiempo de tratamiento y aumentar las posibilidades de curación.

Se observó que, en promedio, 68% de los pacientes necesitaron solo una aplicación para producir una mejoría clínica significativa, lo que reduciría la exposición de los pacientes, generalmente ines-

tables, a los protocolos anestésicos y reduciría los costos inherentes a la hospitalización.

Los animales que no lograron la cura clínica presentaron cuadros más severos, con una combinación de lesiones nasales y cutáneas diseminadas y, muy probablemente, diseminación sistémica de las levaduras de *Sporothrix sp.*, lo que pudo dificultar la respuesta al tratamiento intralesional instituido. El abandono del tratamiento de la esporotricosis felina por parte de los tutores es frecuente, ocurriendo en un 30 a 40% de los casos (15). En esta serie de casos, la desistencia de la terapia fue de 15,8%, un porcentaje mucho menor, que evidencia las ventajas de este protocolo terapéutico.

CONCLUSIONES

A partir de los datos obtenidos en esta serie de casos, se observó que el tratamiento conjugado de anfotericina B intralesional, con itraconazol y yoduro de potasio oral, es efectivo y seguro, pudiendo minimizar el tiempo de terapia sistémica de la esporotricosis felina, mejorando el pronóstico de los casos más severos y refractarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gremião I, Menezes R, Schubach T, et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Med Mycol.* 2015; 53:15–21.
2. Barros M, Schubach T, Coll J, et al. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. *Revista Panamericana de salud pública.* 2010; 27(6):455–460.
3. Madrid I, Mattei A, Fernandes C, et al. Epimemiological findings and laboratory evalotuin of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in Southern Brasil. *Mycopathol.* 2012, 133(4):265- 273.
4. Rodrigues A, Hoog G, Zhang Y, et al. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. *Emerg Microbes Infect.* 2014; 3(5):1-10.
5. Lopez-Bezerra L, Walker L, Niño-Vega G, et al. Cell walls of the dimorphic fungal pathogens *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis* exhibit bilaminate structures and sloughing of extensive and intact layers. *Plos Negl trop dis* 2018; 12(3):e00006169.
6. Gremião I, Miranda L, Reis E, et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. *PLoS Pathog.* 2017; 13(1):1-7.
7. Barros M, Schubach A, do Valle A, et al. Cat transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 529–535.
8. Gremião I, Schubach T, Pereira S, et al. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localized sporotrichosis. *J Feline Med Surg.* 2009; 11(8): 720-723.
9. Venanzi E, Martín-Dávila P, López J., et al. Aerosolized Lipid Amphotericin B for Complementary Therapy and/or Secondary Prophylaxis in Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Single-Center Experience. *Mycopathol.* 2019; 11046(1); 1-12.
10. Almeida-Paes R, Oliveira M, Freitas D, et al. Refractory sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in humans appears to be unrelated to in vivo resistance. *Med Mycol.* 2016; 0(0):1-11.
11. Orofino-Costa R, Rodrigues A, De Macedo P, et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017; 92(5): 606–620.
12. Takahashi S, Maie O. Cutaneous chromomycosis: therapy with intra-lesional amphotericin B injections. *Hautarzt.* 1981; 32:657-570.
13. Gremiao I, Schubach T, Pereira S, et al. Treatment of feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust vet j.* 2011; (89): 346-351.
14. Malik R, Krockenberger M, O'Brien C. Intra-lesional amphotericin B--worth a try, maybe for lots of things, but we need more data! *J Feline Med Surg.* 2009; 11(13): 621-623.
15. Gremião I, Rocha E, Montenegro H, et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Braz J Microbiol.* 2021; 52(1): 107–124.