



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

**MALASSEZIA SPP: UNA ACTUALIZACIÓN DEL ESTADO DEL
CONOCIMIENTO**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la
consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y
título de Especialista en Micología Médica

Yósselin Morales Rodríguez

B-14509

San José, junio 2021

DEDICATORIA

A mi estrella en el cielo, mi madre...

AGRADECIMIENTOS

El camino ha sido largo y muchos han estado en el proceso. A todos ellos les debo las gracias;

A Dios, en primer lugar, que sin él nada sería posible,

A mi familia, que son siempre mi fortaleza,

A mis amigos, que me llenaron el camino de buenas vibras. Sobre todo, a los de Diagnóstico Molecular, que me impulsaron a continuar y creyeron en mí.

A todos mis profesores y tutores, que me apoyaron a seguir caminando. En especial a la Dra. Sandoval por enseñarme la micología con tanta pasión.

A la CCSS por permitirme formarme como especialista, para servir mejor.

Y por supuesto, a esta casa de saber que siempre nos abre sus puertas, mi amada UCR.

Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Micología Médica



Esp. Allan Valverde Vindas
Profesor tutor



M.SC. Indrid Salas Campos
Lectora



Esp. Lilliana Sandoval Carpio
Lectora



Yósselin Morales Rodríguez
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	vii
RESUMEN EN INGLES	viii
LISTA DE CUADROS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIACIONES	xi
INTRODUCCIÓN	1
1. GENERALIDADES.....	2
1.1 DEFINICIÓN DEL GÉNERO <i>Malassezia</i>	2
1.2 SINONIMIA DE LA ENFERMEDAD	2
1.3 HISTORIA	3
1. ETIOLOGÍA	8
1.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA Y ASPECTOS GENÉTICOS	8
1.2 DESCRIPCIÓN DE AGENTES ETIOLÓGICOS.....	11
1.3 OTROS ASPECTOS: CAMBIO MORFOLÓGICO O DE FASES.....	31
2. ECOLOGÍA	32
2.1 ECOLOGÍA DE <i>Malassezia</i> EN LA PIEL HUMANA	32
2.2 ECOLOGÍA DE <i>Malassezia</i> EN CAVIDADES ANATÓMICAS HUMANAS.....	33
2.3 ECOLOGÍA DE <i>Malassezia</i> EN ANIMALES	33
2.4 ECOLOGÍA DE <i>Malassezia</i> EN OTROS AMBIENTES NATURALES.....	34
3. ASPECTOS VETERINARIOS	35
4. EPIDEMIOLOGÍA	38
4.1 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	38
4.2 FUENTE DE INFECCIÓN Y VÍA DE ENTRADA.....	38
4.3 SEXO Y EDAD	39
4.4 PERIODO DE INCUBACIÓN.....	39
4.5 FACTORES PREDISPONENTES.....	39
5. PATOGÉNESIS	42
5.1 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	42
5.2 FACTORES DE VIRULENCIA	42
6. RESPUESTA INMUNE.....	56

6.1	RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANTE <i>Malassezia</i> EN PITIRIASIS VERSICOLOR.	56
7.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	73
7.1	ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL GÉNERO <i>Malassezia</i>	73
7.2	ENFERMEDADES ASOCIADAS AL GÉNERO <i>Malassezia</i>	79
7.3	OTRAS CONDICIONES MENOS FRECUENTES Y MÁS CONTROVERSIALES ASOCIADAS A <i>Malassezia</i>	83
7.4	RELACIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	84
8.	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	86
9.	DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	89
9.1	DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO.....	89
	Toma de la muestra	89
	Examen directo	90
	Examen directo con Luz de Wood	93
	Cultivo micológico	95
	Identificación de especies	97
9.2	DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	99
9.3	DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y MOLECULAR	99
10.	TRATAMIENTO.....	102
10.1	TRATAMIENTO TÓPICO.....	102
10.2	TRATAMIENTO SISTÉMICO	103
10.3	RECIDIVAS.....	104
10.4	SUSCEPTIBILIDAD A ANTIFÚNGICOS	105
11.	MODELOS DE INFECCIÓN	107
11.1	VARIANTES GENÉTICAS	107
	CONCLUSIONES	110
	REFERENCIAS.....	112

RESUMEN EN ESPAÑOL

Este manuscrito corresponde a una actualización del estado del conocimiento sobre el género *Malassezia*, contemplando sus aspectos taxonómicos, etiología, ecología, relaciones inmunológicas y manifestaciones clínicas asociadas. Este hongo se encuentra formando parte de la microbiota de variadas especies de mamíferos, aves e incluso reptiles, en los que desarrolla relaciones comensales en la mayoría de los casos. No obstante, ante la influencia de diversos factores ambientales y propios del individuo, es capaz de desarrollar enfermedad; frecuentemente, en la piel, y cuyo tratamiento puede resultar prolongado. Las interacciones involucradas en este proceso patológico son muy amplias, y hoy en día son objeto constante de estudio. Por lo que la información respecto a este género es vasta, y aunque las bases del conocimiento se mantienen, los aspectos más novedosos fueron incluidos en esta recopilación.

RESUMEN EN INGLES

This manuscript is an update of the state of knowledge about the genus *Malassezia*, including its taxonomic aspects, etiology, ecology, immunological relationships and associated clinical manifestations. This fungus is part of the microbiota of various species of mammals, birds and even reptiles, in which it develops commensal relationships in most cases. However, under the influence of various environmental and individual factors, it is capable of developing disease, often on the skin, and whose treatment can be prolonged. The interactions involved in this pathological process are very broad, and today are the subject of constant study. Therefore, the information regarding this genus is vast, and although the bases of knowledge are maintained, the most novel aspects were included in this compilation.

LISTA DE CUADROS

CUADRO 1. Aspectos morfológicos generales de las especies de <i>Malassezia</i>	21
--	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Taxonomía de <i>Malassezia</i>	11
FIGURA 2. Morfología microscópica de: <i>M. pachydermatis</i> , <i>M. furfur</i> , <i>M. yamatoensis</i> , <i>M. caprae</i> , <i>M. sympodialis</i> y <i>M. dermatis</i>	25
FIGURA 3. Morfología microscópica de: <i>M. sloofiae</i> , <i>M. japonica</i> , <i>M. nana</i> , <i>M. equina</i> , <i>M. obtusa</i> y <i>M. globosa</i>	26
FIGURA 4. Morfología microscópica de: <i>M. restricta</i> , <i>M. vespertilionis</i> , <i>M. arunolokei</i> , y <i>M. cuniculi</i>	27
FIGURA 5. Morfología macroscópica de: <i>M. pachydermatis</i> , <i>M. furfur</i> , <i>M. yamatoensis</i> , <i>M. caprae</i> , <i>M. sympodialis</i> y <i>M. dermatis</i>	28
FIGURA 6. Morfología microscópica de: <i>M. sloofiae</i> , <i>M. japonica</i> , <i>M. nana</i> , <i>M. equina</i> , <i>M. obtusa</i> y <i>M. globosa</i>	29
FIGURA 7. Morfología microscópica de: <i>M. restricta</i> , <i>M. vespertilionis</i> , <i>M. arunolokei</i> y <i>M. cuniculi</i>	30
FIGURA 8. Representación esquemática de las principales interacciones inmunológicas de <i>Malassezia</i> en la piel	72
FIGURA 9. Imagen de casos de pitiriasis versicolor variedad hipocromiante.....	75
FIGURA 10. Imagen de casos de pitiriasis versicolor variedad hipercromiante.....	76
FIGURA 11. Imagen de caso de foliculitis.....	77
FIGURA 12. Imagen de casos de blefaroconjuntivitis y dacriocitis	78
FIGURA 13. Imagen de casos de dermatitis seborrética y dermatitis atópica.....	81
FIGURA 14. Imagen de examen directo positivo por <i>Malassezia</i> en KOH	91
FIGURA 15. Imagen de tinción de Kane y de Giemsa positivas por <i>Malassezia</i>	91
FIGURA 16. Imagen de examen directo positivo por <i>Malassezia</i> en blanco de calcofluor	93
FIGURA 17. Imagen de caso de pitiriasis versicolor bajo luz de Wood.....	95
FIGURA 18. Imagen de cultivo positivo por <i>Malassezia</i>	97
FIGURA 19. Esquema de diagnóstico bioquímico de especies de <i>Malassezia</i>	96

LISTA DE ABREVIACIONES

AhR: aril hidrocarbano

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CMI: concentración mínima inhibitoria

CLR: receptores de lectina tipo C

CLSI: Instituto de estándares clínicos y de laboratorio

HLA: antígeno humano leucocitario

HSV: virus de herpes simple

ICAM: moléculas de adhesión intercelular

ICZ: indol 3,2 β carbazol

IL: interleucina

INF: interferón

ITS: regiones “internal transcribed spacer”

KOH: hidróxido de potasio

L-DOPA: 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

MALDI-TOF: espectrofotometría de masas con tiempo de vuelo

MOR: micro opioides

PCR: reacción en cadena polimerasa

POMC: proopiomelanocortina

RFLP: técnica de polimorfismos de longitud con fragmentos de restricción

ROS: especies reactivas de oxígeno

RPMI: Instituto Memorial Parque Roswell

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

sp. especie

spp.: especies

TLR: receptores de tipo Toll

TNF: factor de necrosis tumoral

UV: ultravioleta

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Yósselin Morales Rodríguez, con cédula de identidad 1-1540-0417, en mi condición de autor del TFG titulado Malassezia spp: una actualización del estado del conocimiento

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Yósselin Morales Rodríguez

Número de Carné: B14509 Número de cédula: 1-1540-0417

Correo Electrónico: vkamorales@gmail.com

Fecha: 08-07-2021 Número de teléfono: 8815-8036

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Esp. Dr. Allan Valverde Vindas

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se ven forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá

INTRODUCCIÓN

Malassezia es un género de microorganismos levaduriformes pertenecientes al phylum Basidiomycota, a los cuales no se les ha descrito aún su estado teleomorfo (1)(2). Se caracterizan por su dependencia lipofílica y su capacidad de transicionar entre una fase levaduriforme y una fase filamentosa (3).

Actualmente se agrupan dentro de este género a 18 especies, de las cuales *M. sympodialis*, *M. restricta* y *M. globosa* se reportan mayor incidencia en humanos (4); otros autores añaden también a *M. furfur* dentro de las más comunes (1).

Durante los años 2016 a 2018 se han incluido cuatro especies nuevas dentro de la base de datos genética del National Center of Biotechnology Information, incluida las secuencias génicas de la especie *M. verpertilionis*, descrita y aislada a partir de piel en murciélagos en Estados Unidos (5).

Malassezia tiene una distribución mundial, que es influenciada por la edad de los individuos y factores geográficos (6), incluso mediado por factores estacionales donde la variación del clima y la temperatura, favorecen la proliferación de estas levaduras lipofílicas, incrementando incluso su patogenicidad (7).

La complejidad de las interacciones entre un organismo eucariota unicelular como *Malassezia* con un tejido multicelular como la piel, donde se desarrollan la mayoría de los cuadros clínicos asociados, puede conllevar a la aparición de procesos de enfermedad (2). Debido a que su naturaleza oportunista adelgaza la línea entre ser un comensal y convertirse en un patógeno, regida en gran parte, por las interacciones propias del sistema inmunológico y su óptimo funcionamiento (8).

Malassezia ha sido vinculada con un espectro de enfermedades principalmente asociadas a la piel, ya sea como agente etiológico o como oportunista acompañante; dentro de las que se describen la pitiriasis versicolor (cuadro clínico más común), dermatitis seborreica, foliculitis, dermatitis atópica e incluso infecciones sistémicas como la fungemia (1).

1. GENERALIDADES

1.1 DEFINICIÓN DEL GÉNERO *Malassezia*

Malassezia es un género de levaduras pertenecientes a los Basidiomycetes (1)(2). Se caracterizan dentro del reino Fungi, por su dependencia lipofílica y su presentación dimórfica, aunque su estado teleomorfo aún no ha sido descrito (2)(3).

Estas levaduras oportunistas son parte importante de la microbiota normal de la piel humana, donde se desarrollan como comensales, la mayoría de las veces. (2) Aunque ante diversos cambios en el microambiente son capaces de inducir patología; tradicionalmente asociadas a la pitiriasis versicolor, foliculitis y dermatitis atópica (9).

Sin embargo no son exclusivamente antropofílicas, ya que han sido descritas de manera comensal y patógena en otros animales como: mamíferos, aves, reptiles, e incluso, invertebrados (2)(10).

Morfológicamente, corresponden a levaduras de pared gruesa formada de varias capas y con la característica típica, de mostrar una cicatriz ancha en el punto de gemación de la nueva levadura hija (1).

Y corresponde al único género dentro del orden de los Malasseziales (11).

1.2 SINONIMIA DE LA ENFERMEDAD

Dado que *Malassezia* es un género asociado más frecuentemente con la pitiriasis versicolor, la mayoría de los sinónimos otorgados corresponde a referencias sobre esta presentación clínica por encima de las otras enfermedades asociadas a *Malassezia*.

Siendo así, por algún tiempo se le llamó tinea versicolor (12), aunque ahora se sabe que este nombre es incorrecto, pues el término tinea o tiña es exclusivo para las patologías causadas por los hongos contenidos en el grupo de los dermatofitos. “Versicolor” hace alusión a las tonalidades variadas (hipo y/o hiperocrómicas) que aparecen en las manchas de la piel típicas de esta patología (13).

Igualmente se han usado otros términos para referirse a la pitiriasis versicolor, entre ellos cromofitosis, mal de amor, manchas hepáticas, dermatomicosis furfurácea, acromia parasitaria y tiña flava (1).

Cromofitosis es erróneo pues no se trata de una micosis por hongos negros por el prefijo “cromo”. Tampoco es correcto tiña flava, pues como se mencionó las tiñas son por hongos dermatofitos, “flava” hace alusión a la despigmentación de la piel comúnmente presentada en estos casos (14).

Dermatomicosis furfurácea hace referencia a “furfur” que es la envoltura que se desprende de algunos cereales como el salvado y recuerda la descamación fina que ocurre en la pitiriasis versicolor (15).

Acromia parasitaria, también es un término incorrecto, pues a pesar de que sí ocurre acromia en algunos casos, esta no se debe a un origen parasitario si no de origen fúngico como se delucidó posteriormente (16).

Manchas hepáticas y mal de amor, son términos coloquiales para hacer referencia a la enfermedad aunque esta no tiene ninguna vinculación hepática, de índole amoroso o del corazón (13).

Sin embargo, ya desde 1846 a 1877, se empezaba a usar el término correcto pitiriasis versicolor (1).

1.3 HISTORIA

Las primeras descripciones de este hongo y las patologías asociadas datan desde el siglo XIX, aunque con alusiones muy vagas. (1) Sus descripciones han sido controversiales desde los primeros estudios y con ello los cambios de nomenclatura, debido a dificultad de crecimiento en cultivo, las similitudes morfológicas con otras levaduras y las colonias variables (8).

En 1846, Karl Eichstedt fue el primero en asociar las manchas de colores claros o marrones de pacientes con un hongo, es decir, fueron las primeras descripciones de la pitiriasis versicolor y su agente etiológico. Igualmente, un año después el estudiante de medicina Theodore Sluyter en su tesis doctoral hace las mismas descripciones acerca de la patología (8)(17).

Unos años después, en 1853, Robin denominó al agente causal de esa condición dermatológica como *Microsporum furfur* y a la enfermedad como tinea versicolor, debido a que relacionaba a los dermatofitos como agentes etiológicos, quizás en parte por la fina descamación que se desprende de las lesiones (1).

Para 1873, el hongo con mayor auge era *Cryptococcus* sp., de manera que Rivolta al encontrar levaduras doblemente contorneadas en piel de pacientes con psoriasis, las clasificó dentro de ese género. Sin embargo, ese contorno grueso no se trataba de la cápsula de *Cryptococcus* sp., sino más bien, de la pared lipofílica que le daba un aspecto de doble capa a las levaduras (18).

En 1874, Malassez, observa un tipo de “esporas” de varias formas en pacientes con condiciones anormales en la piel y lo considera un tipo de hongo diferente a *Cryptococcus* sp (18)(19).

Diez años después, Bizzozero observó estas estructuras similares a las “esporas de Malassez” pero con formas definidas redondas u ovals, y por tanto llamó *Saccharomyces sphaericus* y *Saccharomyces ovalis*, respectivamente (1).

Para 1887 empiezan a realizarse descripciones de condiciones dermatológicas como eccemas seborreicos, por médicos como Unna (18), de modo que para 1889 Baillon relaciona estas condiciones con el hongo y propone el nombre de *Malassezia furfur* para el agente etiológico, en honor a las primeras descripciones de Malassez (19). Aunque no logró cultivar el hongo (18).

Sin embargo en 1904, el reconocido micólogo Sabouraud propone el género *Pytirosporium*, para estas mismas levaduras, que las describe como unidas y sin elementos hifales, aisladas de las finas escamas de la piel normal de cuero cabelludo, de hecho el término “Pityron” significa escamas (18).

Esto llevó a la coexistencia de los dos géneros, que sumado a la variabilidad morfológica y dificultad de cultivo, llevaba a la confusión y controversia (19). De hecho por algún tiempo se utilizaron los términos *Pytirosporium orbiculare*, *Pytirosporium ovale* y *Malassezia furfur* para el mismo agente (1).

El tiempo transcurre hasta 1913, cuando Castellani y Chalmers por primera vez logran cultivar levaduras lipofílicas y ovales, a partir de piel normal y de pacientes con dermatitis seborreicas. Las llaman *Pytirosporium ovale*, en honor a las descripciones previas (18).

Más tarde en 1925, Weidman aísla por primera vez levaduras zoofílicas, no lipodependientes y las llama *Pytirosporium pachydermatis*. En 1935 Dodge, describe detalladamente que fueron aisladas de rinocerontes de la India con dermatitis exfoliativa, de hecho el término “pachydermatis” proviene de piel-gruesa (18).

Pero, para esa misma época, en 1933 Oto y Huang, y en 1934 Rhoda Benham, logran aislar el hongo, demostrando por primera vez la dependencia lipofílica de *Malassezia* (19).

Unos años después en 1951, Morris Gordon aísla y autentifica levaduras de doble contorno, redondas que se producen en conglomerados a partir de las escamas de pacientes con pitiriasis versicolor, así como pacientes con la piel normal; y vuelve a renombrar a las levaduras como *Pytirosporium orbiculare*, basado en la morfología y las diferencia de *P. ovale* (18).

Sin embargo, para la década de los 70 se logra inducir la producción de hifas por parte de las dos especies, probando variedad de condiciones de cultivo, y que además las hifas son indistinguibles en los casos de pitiriasis versicolor. Ya en 1964, había sido descrito el medio Dixon por parte de Van Abbe, a partir del cual se realizan diferentes modificaciones para obtener mejores resultados (18).

A partir de 1980, empiezan a asociarse nuevos cuadros clínicos a este hongo. Se le considera posible agente causal de infecciones sistémicas oportunistas, sobre todo en neonatos prematuros con alimentación parenteral (18).

Posteriormente, en 1986, la comunidad micológica empieza a aclarar la taxonomía del hongo, de modo que The International Commission on Taxonomy Fungi unifica los dos géneros como *Malassezia*, aceptando la especie *M. furfur* (18).

Y para la década de 1990-1999, investigadores como Simmons, Guého y Guillot, entre otros, revisan por completo la taxonomía de este género (1). En 1990 aceptan a *M. sympodialis* como una especie diferente, por el porcentaje guanina-citosina en su ADN respecto a *M. furfur*. Y para 1996, eran taxonómicamente aceptadas seis especies, y gracias a los avances

de la biología molecular durante las últimas décadas se han descrito nuevas especies; en 2002 se reconocieron cuatro especies más dentro de las antropofílicas (*M. yamatoensis*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. arunolokei*), y se unieron cuatro más a *M. pachydermatis* dentro de las relacionadas con la piel de otros animales (*M. brasiliensis*, *M. cuniculi*, *M. psittaci*, *M. verpertilionis*) (5)(18)(20)(21).

Actualmente, es un género que continúa en constantes estudios. Hace dos años, en 2018, Lorch y otros investigadores aislaron la especie más nueva a partir de murciélagos del oeste y el este de Estados Unidos (5). Por lo que con esta introducción, se contabilizan ya 17 secuencias de genoma completo de aislamientos de *Malassezia* (*M. yamatoensis* 2004, *M. dermatis* 2002, *M. japonica* 2003, *M. arunolokei* 2016, *M. brasiliensis* 2016, *M. cuniculi* 2011, *M. psittaci* 2016, *M. verpertilionis* 2018, *M. pachydermatis* 1925, *M. furfur* 1889, *M. sympodialis* 1990, *M. caprae* 2004, *M. sloofiae* 1996, *M. obtusa* 2007, *M. globosa* 1996, *M. restricta* 1996, *M. nana* 2004, *M. equina* 2007), las cuales sin duda seguirán en aumento, en parte gracias a las nuevas herramientas moleculares que brindan muchas ventajas respecto a los métodos con los que se contaba el siglo pasado (5)(20).

De hecho, en nuestro tiempo las investigaciones sobre *Malassezia*, van más allá de los hallazgos de nuevas especies, y se dedican al estudio de su relación con el microbioma humano.(4) Es un género que se ha relacionado tradicionalmente con patologías dermatológicas, y que ahora se encuentran nuevas vinculaciones con condiciones como el cáncer de piel e incluso otras más pretenciosas como la enfermedad de Parkinson (22)(23). Por tanto, es un hongo que seguramente seguirá sorprendiéndonos durante el avance de la historia moderna de la micología.

En nuestro país, *Malassezia* es uno de los géneros comúnmente reportados en la práctica diaria. No obstante, la historia documentada al respecto es bastante escasa, quizás los primeros datos provienen de Caballero y Salas en 1989, en una investigación de los agentes fúngicos y bacterianos causantes de otitis en Costa Rica, donde se menciona este género dentro de los responsables (24). Más adelante en 2007, Salas realiza una actualización del estado de la micosis y la taxonomía (19) y una defensa de trabajo final de graduación sobre la epidemiología de niños fallecidos en el Hospital Nacional de Niños por infecciones nosocomiales que revela interesantes datos sobre las infecciones sistémicas por este género

(25). Mientras que en 2015; Badilla, Salas y Sandoval realizan una identificación de las especies de *Malassezia* aisladas de pitiriasis versicolor en pacientes costarricenses, lo que arroja los datos más recientes sobre esta condición dermatológica en el territorio nacional (26). Y finalmente, en 2016, Vargas realiza una revisión bibliográfica del conocimiento actual de la micosis para el trabajo final de graduación por el título de Licenciatura en Microbiología y Química Clínica (27).

De manera que a lo largo de la historia, ha sido un género al que se ha dedicado considerable tiempo de estudio, y que sigue siendo hoy en día uno de los hongos más frecuentes dermatológicamente; por lo que podría presumirse que con el pasar de los años, seguirán sumándose nuevas referencias a la historia de *Malassezia*.

1. ETIOLOGÍA

1.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA Y ASPECTOS GENÉTICOS

La taxonomía y nomenclatura de las especies de *Malassezia* ha sido confusa y caótica durante mucho tiempo, hasta recientemente donde las técnicas filogenéticas moleculares han logrado una separación más precisa (8).

Desde las primeras descripciones, se postularon dos especies diferentes según su morfología levaduriforme, *Pityrosporum orbiculare* para las redondas y *Pityrosporum ovale* para las formas ovales (28).

Con el mismo patrón, desde que Robin en 1853 designó las levaduras como *Microsporon furfur*, ha pasado por diversos géneros desde *Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Pityrosporum*, *Dermatophyton* y *Monilia* (8).

El género *Malassezia* comprende hoy en día 18 especies diferentes entre ellas, separadas por sus características celulares, morfología, porcentajes de guanina + citosina, secuencias de ADN y ARN, requerimientos de ácidos grasos, actividad catalasa, desdoblamiento de esculina y temperaturas de crecimiento (18).

Hasta hace dos décadas, apenas se aceptaban *M. furfur*, *M. pachydermatis* y *M. sympodialis*, y con el advenimiento de las técnicas moleculares se empezaron a incluir muchas más especies dentro del género, incluso por medio de mapeos genéticos del microbioma humano se les ha localizado en otros sitios anatómicos además de la piel (5)(18)(29).

Por mucho tiempo, la controversia en el género se centraba en la habilidad de producción de formas miceliales; hasta que en 1977 varios grupos lograron la inducción de micelio a partir de formas levaduriformes y así logró resolverse el conflicto, unificando las especies en el género *Malassezia*, aunque por algún tiempo siguió usándose *Pityrosporum* (8).

Dichos autores lograron el cambio de las levaduras a la forma micelial a través del cultivo de las blastosporas en un medio líquido suplementado con Tween 80 y ajustado en buffer de sales, con agitación constante y temperatura de 29 °C. Y luego de siete días en estas

condiciones lograron observar la formación de filamentos, en las cepas experimentales usadas de *P. orbiculare* (30).

Aun así, en los 90, la situación taxonómica seguía siendo caótica y la comparación de resultados entre diferentes grupos de estudio fue un reto imposible, hasta 1995 cuando finalmente Jaques Guillot y Eveline Gueho, se dispusieron a comparar los diferentes aislamientos por secuenciación de la subunidad grande del ARNr y el ADN nuclear (31).

Las serovariedades A, B, C de acuerdo a los antígenos de superficie, consideradas para *Malassezia furfur* por Cunningham en 1990 (32); pasaron a contarse como especies apartes en la nueva descripción molecular de Gueho en 1996 (33), por lo que se les conoce ahora como *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. restricta*, respectivamente (8).

A partir de este punto, se reconocieron siete especies: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae* y *M. restricta*. Posteriormente, las nuevas especies se reconocen por diferenciación filogenética con las secuencias aceptadas para estas cepas tipo (8).

De tal manera, estas especies de levaduras lipofílicas están clasificadas dentro del reino Fungi, división Basidiomycota, subdivisión Ustilaginomycotina, clase Malasseziomycetes, orden Malasseziales, familia Malasseziaceae, género *Malassezia*, con 18 especies descritas: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. restricta*, *M. vespertilionis*, *M. brasiliensis*, *M. nana*, *M. cuniculi*, *M. equina*, *M. psittaci*, *M. aranulokei*, *M. yamatoensis*, *M. japonica*, *M. dermatis* y *M. caprae*. (1)(5)(16)(20)(34).

Sin embargo, a partir del estudio genético del microbioma humano, empezaron las divagaciones acerca de las relaciones filogenéticas de las especies de *Malassezia* con los diversos nichos ecológicos, y para 2015, Wu y sus colaboradores proponen una re evaluación de la genómica comparativa de este género, con énfasis en la fisiología y filogenia, así como la adaptación de las especies a la piel humana (35).

De modo que proponen en su investigación la existencia de tres clados, denominados A, B, C; basados en sus relaciones de nicho, producción de enzimas y la presencia o no de ciertos genes propios del metabolismo de estas levaduras (35).

En el clado A, se incluyen las especies causantes de fungemia *M. furfur* y otras tres que son menos reportadas en piel sana de humanos: *M. japonica*, *M. yamatoensis* y *M. obtusa*. En el clado B, incluye un sub-clado que se compone de las más comunes en piel humana *M. globosa* y *M. restricta* (aunque este es un hecho que varía con la geografía) y el otro sub-clado con *M. sympodialis*. Mientras que en el clado C, están *M. cuniculi* y *M. slooffiae*, que difieren poco en sus genomas y son raras en piel humana (35).

La diferenciación en estos clados la realizaron de acuerdo a las familias génicas detectadas y analizadas en función de su utilidad para el metabolismo. Por ejemplo, en el clado B que contiene la mayoría de las especies habitantes de la piel humana, se encontró la presencia de genes codificantes por proteasas PrsW, los cuales están ausentes en otras especies y en otros Basidiomycetes; lo que sugiere una adquisición horizontal de los mismos probablemente a partir de otros microorganismos habitantes normales de la piel como *Propionibacterium* o *Streptococcus*, en los que de hecho se encuentran familias génicas codificantes por este tipo de proteasas (35).

De modo, que el estudio taxonómico de este género desde la perspectiva genómica y más aún desde el punto de vista de las relaciones ecológicas, puede generar nuevos datos quizás cada vez más precisos de la filogenia de *Malassezia*.

Quizás el árbol filogenético más reciente, que incluye la mayoría de las especies descritas es el realizado por Lorch *et al.* (figura 1), para la descripción de *M. vespertilionis* en 2018, aunque cabe destacar que no todos los autores realizan las nuevas descripciones de especies basados en esta separación por clados (5).

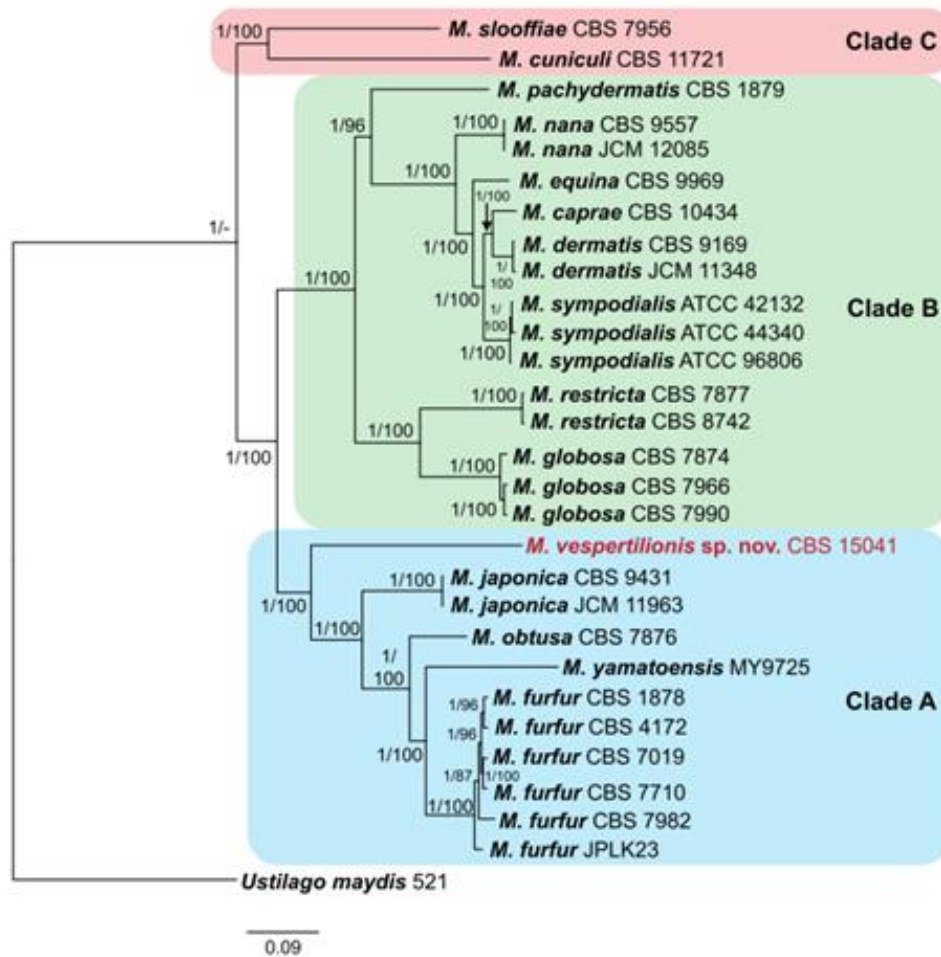


Fig 1. Representación taxonómica de las principales especies de *Malassezia* descritas. Filogenia comparativa basada en secuencias de aminoácidos conservados a partir de repositorio genético de las especies, similitudes analizadas por método Bayesiano. Tomado de: Lorch *et al.*, 2018 (5).

1.2 DESCRIPCIÓN DE AGENTES ETIOLÓGICOS

Malassezia es un género perteneciente a los basidiomicetes, dentro de la división Basidiomycota, subdivisión Ustilaginomycetes, orden Malasseziales de la cual es el único género (1).

A pesar de que los miembros de los Ustilaginomycetes son un grupo muy diverso, se reconocen por ser hongos levaduriformes en estado anamorfo y miceliales en estado teleomorfo; aunque de *Malassezia* no se conoce su estado sexual (36).

Aun así es hongo levaduriforme, que cuando está en forma parasitaria produce micelio, sobre todo en los casos de pitiriasis versicolor y esporádicamente se encuentran algunos reportes de cortes histológicos de foliculitis o dermatitis donde se han observado micelio (19).

Se reproducen por gemación enteroblástica monopolar, donde entre la célula madre y la hija se forma un septo que deja una cicatriz en sitio de gemación (8).

Los miembros de este género son microbiota normal cutánea humana, y pueden ser aislados de zonas sebáceas de la piel, particularmente el pecho, la espalda y la cabeza. La colonización de la piel con especies particulares obedece a un patrón asociada a la edad del paciente y la localización geográfica (14).

En este sentido, continuamente se reporta en la literatura a *M. globosa* como la más abundante de las especies, tanto en piel sana como en cuadros de pitiriasis versicolor (10)(16)(19). Aunque algunas investigaciones en otras latitudes geográficas mencionan que *M. sympodialis* es la más frecuentemente aislada en piel sana y *M. globosa* en pitiriasis versicolor (37)(38).

Sin embargo, en Costa Rica, la especie más comúnmente aislada de casos de pitiriasis versicolor es *Malassezia furfur*, que en otras geografías no es tan frecuente su reporte. (26)

Por otra parte, estas levaduras poseen requerimientos especiales para su desarrollo, la mayoría de ellas son lipofílicas, pues necesitan ácidos grasos como fuente de carbono. De ellas solo *M. pachydermatis* es lipofílica pero no lipodependiente, por lo que crece bien en medios no suplementados con compuestos lipídicos. Además crecen a temperaturas desde los 30°C hasta incluso 40°C (2)(16)(19).

De igual forma entre las especies de *Malassezia* existe gran variedad de morfología y de tamaño, así como de su capacidad de formar micelio. Las estructuras fúngicas pueden ser redondeadas o globosas como en *M. globosa* y a veces *M. furfur*, cilíndricas como *M. obtusa* y a veces *M. furfur* u ovoides como *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y a veces también *M. furfur* (16).

Aunque actualmente, más que la forma de las levaduras, predomina la identificación molecular de las especies a partir de las subunidades de ARN ribosómico (8). A partir de esta metodología se reconocen actualmente 18 especies dentro de este género, las más recientes *M. vespertilionis*, *M. psittaci*, *M. brasiliensis* y *M. arunalokei* (5)(34)(20).

Otras como *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta*, *M. obtusa*, descritas todas en 1996, han sido puestas en duda durante algunos años por la dificultad de separación morfológica, sin embargo, molecularmente se encuentran secuencias específicas para cada una (16).

Asimismo, las especies de *Malassezia* han sido clasificadas a lo largo del tiempo por varias técnicas, incluida la serológica. De este modo, se supo que estas levaduras poseen antígenos distintos en la superficie de su pared, de forma que se clasificaron en serovariedades como A, B y C. Las dos primeras, microscópicamente se describían como redondas conocidas como *Pytirosporium orbiculare*; mientras que las de la serovariedad C eran ovales denominadas *P. ovale*. Hoy en día esta clasificación no se utiliza y son taxonómicamente especies separadas (18).

A continuación, se describirán particularidades etiológicas de las especies de *Malassezia*. Y se resumen en el cuadro posterior (cuadro 1).

Malassezia pachydermatis

Aislada por primera vez en 1925 en la India a partir de piel de rinocerontes con lesiones descamativas, llamada en ese momento *Pytirosporium pachydermatis* (10).

Posee la habilidad de crecer en medios no suplementados, pues es una levadura lipofílica pero no lipodependiente. Comúnmente se encuentra causando otitis en animales, principalmente perros o gatos (39). La presencia en humanos suele ser transitoria y asociada a mascotas (40).

Son levaduras de elipsoidales a ligeramente cilíndricas con gemación monopolar y cicatriz en el punto de brote. No se les ha observado formación de micelio (figura 2.a). Las colonias son pequeñas, convexas, cremosas y amarillo pálido aunque se han descrito unos escasos aislamientos ligeramente rosados, crecen después de siete días a 32°C (figura 5.a) (10).

En el 2015, Wu y colaboradores, proponen que no se trata de una especie únicamente lipofílica, sino, que la ausencia de genes codificantes por lípido-sintetasas la hacen también lipodependiente como las demás levaduras de su género. Y atribuyen la razón de su crecimiento en cultivo de agar Sabouraud-dextrosa sin suplementación, al hecho de que este agar en su fórmula original incluye 6 µg de ácido palmítico por cada gramo de peptona, con lo que para esta especie es suficiente para su crecimiento (35). Aun así, tradicionalmente se sigue reconociendo como la única no lipodependiente.

Malassezia furfur

Genéticamente es la misma especie antes llamada *Pytirosporium ovale*, descrita por primera vez por Baillon en 1889. La cepa tipo fue aislada de un caso de pitiriasis versicolor en el tronco de un niño de Finlandia (10).

Es una especie antropofílica, muy asociada a casos de pitiriasis versicolor en tronco, cara, pecho, espalda y extremidades, donde puede obtener mayor cantidad de ácidos grasos al ser lipodependiente (16).

Esta especie es capaz de crecer a diferentes concentraciones de Tween (20, 40, 60 y 80), tiene una reacción de catalasa fuertemente positiva y la prueba de esculina es negativa (41).

Las colonias crecen bien a 32 °C en siete días, son umbonadas o ligeramente levantas, cremosas y suaves (figura 5.b). Las levaduras tienen formas desde ovoides hasta cilíndricas o globosas, con base de gemación ancha y a menudo producen pseudohifas (figura 2.b) (10).

Tiene la particularidad de poder crecer a 41°C, lo que la diferencia de *M. globosa*, a la que morfológicamente se asemeja. Quizás por esto es la especie más común como agente etiológico de las pitiriasis versicolor en los países tropicales, incluida Costa Rica (10)(26).

Malassezia yamatoensis

Identificada en 2004 por Sugita, Tajima y otros a partir de un aislamiento de dermatitis seborreica en la nariz de un paciente. Crece bien después de siete días a 32°C, con colonias convexas o planas, pequeñas, cremosas, pálidas o ligeramente amarillas (figura 5.c). Las levaduras son ovoides y con gemación monopolar (figura 2.c), tiene reacción catalasa pero no tiene actividad β-glucosidasa, lo que la distingue de otras especies. (10)

Generalmente se reporta en casos de dermatitis seborreicas o atópicas en humanos aunque no es muy frecuente, y no se reporta en individuos sanos (28).

Malassezia sympodialis

Descrita desde 1990 por Simmons y Guého a partir de microbiota normal de un hombre sano de 33 años de edad. Esta especie fue clasificada por aparte, pues al inicio se consideraba como la serovariedad A de *M. furfur*. Se considera antropofílica aunque también puede encontrarse en otros animales (28).

Como la mayoría de las especies tiene buen crecimiento a 32°C por siete días, con colonias aplanadas ligeramente elevadas en el centro, de color pálido a amarillo-café y cremosas (figura 5.d). Mientras que las levaduras son ovoides o globosas y aunque la gemación sigue siendo monopolar, los brotes pueden surgir simpodialmente con una base de gemación más estrecha (figura 2.d) (10). Bioquímicamente se diferencia por una catalasa y esculina positivas y su capacidad de crecimiento de todas las concentraciones de agar Tween (20, 40, 60 y 80) (41).

Malassezia caprae

De importancia veterinaria sobretodo, descrita de aislamientos de piel sana de cabras por Cabañes en España durante el 2007, aunque también hay reportes en caballos (28).

Alcanza un adecuado crecimiento a los 7-10 días a 30 °C en agar Dixon, pues es lipodependiente (figura 2.e). Las colonias son pequeñas en forma umbonada, lisas, brillantes u opacas y cremosas; y no se ha descrito la formación de micelio (figura 5.e) (10).

Malassezia dermatis

Reconocida en 2002 por Sugita, Takashima y otros en lesiones de un paciente con dermatitis atópica en Tokyo, Japón. Pero también se aísla de pacientes con piel sana en países asiáticos (10).

Sus colonias son muy similares a la de *M. sympodialis* y de un tamaño de 5-6 mm de diámetro a los siete días a 32°C en agar Dixon (figura 5.f). Las levaduras pueden ser de varias formas: globosas, ovoides o elipsoidales, aunque su gemación es predominantemente monopolar y no produce filamentos (figura 2.f) (10). Existen contradicciones con respecto a su

bioquímica, en algunos momentos ha sido catalogada como catalasa negativa y otras veces como catalasa positiva (10)(28).

Malassezia slooffiae

Descrita por Midgley y Ghého en 1996 a partir de un aislamiento de la piel de la oreja de un cerdo. Y los aislamientos por lo general siguen siendo en animales: cerdos, gatos, cabras y vacas. Se reporta muy rara vez en lesiones de humanos, donde son más comunes otras especies (10).

Las colonias son planas, cremosas, pálidas y redondas; mientras que las levaduras son cortas y cilíndricas, a las que no se les han descrito filamentos. Pueden crecer a 40°C (figura 3.a y figura 6.a) (10). Bioquímicamente de acuerdo al esquema de identificación de Rendic modificado en 2003, es catalasa positiva, esculina negativa y no crece en Tween 20 (42).

Malassezia japonica

Aislada de piel sana de una mujer japonesa en 2003, descrita por Sugita, Kodoma y otros. Solamente se ha reportado de piel sana y piel con dermatitis atópica en humanos (10).

Las colonias crecen después de siete días a 32 °C de forma plana o ligeramente rugosa, color amarillo pálido, cremosas, con margen ondulado (figura 6.b). Las levaduras son cilíndricas con base de gemación ancha y no se observa micelio (figura 3.b) (10). Su temperatura máxima de crecimiento es a 37 °C, la catalasa es fuertemente positiva y asimila bien el Tween 60 y 80 (41).

Malassezia nana

La cepa tipo proviene de un aislamiento de otitis externa felina en Japón. Descrita en 2004 por Hirai, Kano y otros. No se mencionan casos en humanos, pero sí en piel sana de gatos y vacas, así como en otitis bovina (10).

Crece bien a 32 °C, a los siete días de incubación produce colonias convexas, suaves, cremosas y borde definido (figura 6.c). Las levaduras son ovoides o globosas y tampoco se ha observado filamentos (figura 3.c). (10) Posee actividad catalasa y β -glucosidasa, no crece más allá de los 37 °C y asimila Tween 40, 60 y 80 (28).

Malassezia equina

Descrita por primera vez en 2007 por Cabañes y Boekhout, en piel sana del ano de caballos. Aunque ya había sido aislada por Nell en 2002, también de caballos y la llamó *M. equi*, pero como su descripción no estaba completa, el nombre fue invalidado y se atribuyó a Cabañes (10)(43). Esta especie no ha sido aislada de humanos, solo se conoce en piel anal de vacas y caballos sanos en España (10).

Crece máximo a 37 °C, con colonias cremosas, arrugadas y bordes radiados (figura 6.d). Las levaduras son ovoides o elipsoidales y sin filamentos (figura 3.d) (10). No logra desdoblar la esculina y asimila bien Tween 40, 60 y 80 (41).

Malassezia obtusa

Es una descripción de Midgley, Guillot y Guého de 1996 a partir de un raspado de la piel de la ingle de un individuo sano.(10) Es en realidad una especie rara, con reportes principalmente en piel de humanos y algunas veces en casos de otitis canina o piel sana de caballos y cabras (10).

Colonialmente se observan convexas, suaves, cremosas o pastosas, con bordes lombados a 32°C por siete días (figura 6.e). Las levaduras son cilíndricas, romboides y ápices obtusos, algunas veces pueden verse filamentos (figura 3.e) (10). Por su bioquímica se sabe que no asimilan bien el Tween, pero tienen actividad catalasa y desdoblan la esculina (42).

Malassezia globosa

Identificada en un caso de pitiriasis versicolor de un paciente de Reino Unido en 1996, descrita por Midgley, Ghého y Guillot. Corresponde a lo que antes era la serovariedad B de *M. furfur* (10).

Las colonias son particularmente arrugadas o cerebriiformes, con bordes lombados y color amarillo pálido; después de los siete días a 37 °C (figura 6.f). Las levaduras son esféricas con filamentos cortos (figura 3.f). En su bioquímica es similar a *M. obtusa*, diferenciándose en que no tiene actividad β -glucosidasa (42).

La morfología de esta especie, corresponde a la que antes se conocía como *Pytirosporium orbiculare*, por sus descripciones de forma y la inhabilidad de crecer en ácidos oleicos, sin

embargo, como no se conserva el aislamiento original de *P. orbiculare*, no puede asegurarse por completo si corresponden a la misma especie (10).

Esta levadura ha sido particularmente estudiada por su asociación con nematodos, de los que se ha postulado que podrían ser reservorios y explicaría el hecho de que se encuentren secuencias génicas de *M. globosa* en suelos de varias latitudes Europeas y no solo en casos dermatológicos en humanos o rumiantes domésticos (10)(44)(45).

Malassezia restricta

Mencionada por primera vez por Ghéno, Guillot y Midgley en 1996, a partir de un aislamiento obtenido de piel sana de humanos. Es la misma que anteriormente se llamaba serovariedad C de *M. furfur* (10). Se encuentra en humanos, principalmente en cuello, cara, orejas y cuero cabelludo. Aunque puede que se encuentre también en otros hábitats, aunque no ha sido cultivada en ninguno de los casos (10)(44).

Las colonias a los siete días a 32 °C son pequeñas, planas o ligeramente elevadas, amarillo pálido a café claro, suaves y de márgenes lombados (figura 7.a). Las levaduras son ovoides a globosas, lo que confunde con *M. globosa* en cultivo, aunque las colonias son diferentes (figura 4.a). Probablemente se trata de lo que antes se conocía como *Pytirosporium ovale* (10). Se reconoce por no generar reacción catalasa, tampoco desdobla esculina, ni crece en concentraciones variadas de Tween o a 37°C, por lo que es de las especies más fastidiosas (41)(42).

Malassezia vespertilionis

Aislada en 2018 por Lorch y otros, a partir de piel de murciélagos de la subfamilia *Myotinae*, originarios del este y oeste de Estados Unidos (5).

Las colonias crecen en un rango de 7- 40°C, lo cual es único entre las especies descritas y probablemente es una adaptación a los murciélagos, por los periodos de hibernación y actividad. También es lípido dependiente (figura 4.b y figura 7.b). Se relaciona filogenéticamente con el mismo clado de *M. furfur*, *M. yamatoensis*, *M. japonica* y *M. obtusa*. Sin embargo, aún es necesario más estudio sobre la patogenicidad y biología de esta especie (5).

Malassezia arunolokei

Es la especie más nueva descrita en casos humanos. Fue aislada de pacientes hindúes con la piel sana y con dermatitis seborréica, en 2016 por Hoonavar, Rudramurthy y Prasad. Llamada así en honor a Arunaloke Chakrabarti, por las numerosas contribuciones al desarrollo de la micología en India y Asia (20).

Esta especie produce colonias después de siete días a 34 °C, pequeñas, planas, suaves y moderadamente convexas en algunos casos (figura 7.c). Las levaduras son de ovoides a globosas, sin observación de hifas (figura 4.c). Es catalasa y esculina negativas, pero crece a Tween 20, 40 y 60. Es similar molecularmente a *M. restricta* (20).

Malassezia cuniculi

Corresponde a una descripción de Cabañes en 2011, a partir de piel de conejos (21). Lo cual resulta una novedad, pues no se reportan mucho en mamíferos lagomorfos,

Son levaduras lipodependientes, con reacción catalasa y crecimiento a varias temperaturas incluidas 40 °C y 45 °C, las colonias son color crema de consistencia cerosa. Mientras que las levaduras son esféricas (figura 4.d y figura 7.d) (21).

Los árboles filogenéticos por secuenciación de ITS-5.8S de ARNr, la ubican cercana a *M. slooffiae*, pero se diferencian en un 10 % de las posiciones de nucleótidos. Cabe destacar que en ocasiones anteriores se ha mencionado la presencia de *Malassezia* en roedores, pero esta es la primera especie validada. (21)

Malassezia psittaci

También es una descripción de Cabañes y sus colaboradores brasileños en 2016, pero en lesiones en los picos de loros “habladores” (34).

Las describen como colonias grandes, color crema, suaves, cremosas y moderadamente convexas; y las levaduras de globosas a ovales. Poseen reacción catalasa y esculina negativas, crecen en las concentraciones habituales de Tween y no crecen a 37°C (34).

Malassezia brasiliensis

Descrita junto con la especie anterior por los mismos autores en 2016, igualmente de lesiones del pico de *Amazona aestiva*, una de las aves más longevas y, lamentablemente, comercializadas de la familia Psittaciformes del Sur de América (46).

Las colonias crecen bien a 32 °C por siete días, son cremosas, moderadamente convexas con el centro elevado. Las levaduras son ovoides o elipsoidales. Catalasa positiva, desdoblamiento de esculina negativo y crecimiento en Tween 20, 40, 60 y 80. Crece máximo a 40 °C (34).

Con este aislamiento, se contabilizan ya 18 especies descritas y separadas de *Malassezia*.

Cuadro 1. Aspectos generales de las especies de *Malassezia* descritas (1)(5)(10)(20).

ESPECIE	PRIMERA DESCRIPCIÓN	PRIMER AISLAMIENTO	CARACTERÍSTICAS GENERALES	ASPECTOS CLÍNICOS
<i>Malassezia pachydermatis</i>	1925, India	Piel de rinocerontes “ <i>Pytirosporum pachydermatis</i> ”	Microscópico: levaduras elipsoidales o cilíndricas con gemación monopolar y cicatriz en el punto de brote. Macroscópico: colonias son pequeñas, convexas, cremosas y amarillo pálido. No se les ha observado micelio. (7d / 32°C) Bioquímica: no lipoddependiente, catalasa, esculina y crecimiento en Tween variable.	Otitis en animales. En humanos es microbiota transitoria
<i>Malassezia furfur</i>	1889, Finlandia	Pitiriasis versicolor en el tronco de un niño “ <i>Pytirosporum ovale</i> ”	Microscópico: levaduras ovoides, cilíndricas o globosas, con base de gemación ancha y a menudo producen pseudohifas. Macroscópico: colonias umbonadas o levantas, cremosas y suaves. (7d / 32°C) Crece a 41°C Bioquímica: Crece a diferentes concentraciones de Tween (20, 40, 60 y 80), catalasa +, esculina -	Especie antropofílica, asociada a pitiriasis versicolor
<i>Malassezia yamatoensis</i>	2004, Japón	Dermatitis seborreica en la nariz de un paciente	Microscópico: levaduras son ovoides y con gemación monopolar. Macroscópico: colonias convexas o planas, pequeñas, cremosas, pálidas o ligeramente amarillas (7d / 32°C) Bioquímica: catalasa +, esculina -, crecimiento a diferentes concentraciones de Tween.	Dermatitis seborreicas o atópicas en humanos. Poco frecuente
<i>Malassezia sympodialis</i>	1990, Francia	Piel de un hombre sano	Microscópico: levaduras son ovoides o globosas y los brotes pueden surgir simpodialmente con una base de gemación más estrecha. Macroscópico: colonias aplanadas ligeramente elevadas en el centro, de color pálido a amarillo-café y cremosas (7d / 32°C)	Se considera antropofílica aunque también puede encontrarse en otros animales

			Bioquímica: catalasa +, esculina + y crece de todas las concentraciones de Tween.	
<i>Malassezia caprae</i>	2007, España	Piel sana de cabras	Microscópico: levaduras ovoides o esféricas con gemación unipolar de base estrecha Macroscópico: colonias son pequeñas en forma umbonada, lisas, brillantes u opacas y cremosas; y no se ha descrito la formación de micelio (7d / 32°C) Bioquímica: catalasa +, esculina +, crece en todas las concentraciones de Tween, crecimiento pobre a 37°C	Importancia veterinaria, reportes en caballos
<i>Malassezia dermatis</i>	2002, Japón	Paciente con dermatitis atópica	Microscópico: levaduras globosas, ovoides o elipsoidales, gemación predominantemente monopolar y no produce filamentos. Macroscópico: colonias son de 5-6 mm de diámetro, aplanadas o umbonadas centralmente, cremosas, brillantes o pálidas, amarillas o blancas (7d / 32°C) Bioquímica: catalasa y esculina variable, crece en todas las concentraciones de Tween.	Pacientes con piel sana y casos de dermatitis atópica
<i>Malassezia slooffiae</i>	1996, Reino Unido	Piel de la oreja de un cerdo	Microscópico: levaduras son cortas y cilíndricas, no se les han descrito filamentos. Macroscópico: colonias son planas, cremosas, pálidas y redondas (7d / 32°C). Pueden crecer a 40°C. Bioquímica: catalasa +, esculina - y no crece en Tween 20	Aislamientos en animales: cerdos, gatos, cabras y vacas. Se reporta muy rara vez en pitiriasis versicolor
<i>Malassezia japonica</i>	2003, Japón	Piel sana de una mujer japonesa	Microscópico: levaduras son cilíndricas con base de gemación ancha y no se observa micelio. Macroscópico: colonias planas o ligeramente rugosas, color amarillo pálido, cremosas, con margen ondulado (7d / 32°C). Crece máximo a 37°C Bioquímica: catalasa + y asimila Tween 60 y 80.	En piel sana y piel con dermatitis atópica en humanos

<i>Malassezia nana</i>	2004, Japón	Otitis externa felina	Microscópico: levaduras son ovoides o globosas. Macroscópico: colonias convexas, suaves, cremosas y borde definido. No se ha observado filamentación (7d / 32°C). Crece máximo a 37 °C Bioquímica: catalasa +, esculina +, asimila Tween 40, 60 y 80.	No se mencionan casos en humanos, pero sí en piel sana de gatos y vacas, así como en otitis bovina
<i>Malassezia equina</i>	2007, España	Piel sana del ano de caballos	Microscópico: levaduras son ovoides o elipsoidales y sin filamentos. Macroscópico: colonias cremosas, arrugadas y bordes radiados (7d / 32°C) Bioquímica: esculina - y asimila bien Tween 40, 60 y 80	No ha sido aislada de humanos, solo se conoce en piel anal de vacas y caballos sanos
<i>Malassezia obtusa</i>	1996, Reino Unido	Piel de la ingle de un individuo sano	Microscópico: levaduras son cilíndricas, romboides y ápices obtusos Macroscópico: colonias convexas, suaves, cremosas o pastosas, con bordes lombados. Algunas veces pueden verse filamentos (7d / 32°C) Bioquímica: asimilación de Tween variable, catalasa +, esculina +.	Aislamientos de piel de humanos y algunas veces en casos de otitis canina o piel sana de caballos y cabras.
<i>Malassezia globosa</i>	1996, Reino Unido	Piel de paciente con pitiriasis versicolor	Microscópico: levaduras esféricas con filamentos cortos Macroscópico: colonias arrugadas o cerebriformes, con bordes lombados y color amarillo pálido. (7d / 32°C) Bioquímica: esculina -, catalasa +, crece bien a Tween 20 y 80	Pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, foliculitis
<i>Malassezia restricta</i>	1996, Reino Unido	piel sana de humanos	Microscópico: levaduras esféricas u ovales con base de implantación ligeramente estrecha. Macroscópico: colonias pequeñas, planas o ligeramente elevadas, amarillo pálido a café claro, suaves y de márgenes lombados. (7d / 32°C) Bioquímica: catalasa -, esculina -, no crece en concentraciones variadas de Tween o a 37°C, conocida como fastidiosa	En humanos, principalmente en cuello, cara, orejas y cuero cabelludo
<i>Malassezia vespertilionis</i>	2018, Estados Unidos	piel de murciélagos <i>Myotis</i>	Microscópico: levaduras ovoides o elipsoidales, gemación unipolar.	Solo hay descripciones en murciélagos

			<p>Macroscópico: colonias crecen de 7- 40°C, de color crema, aplanadas o ligeramente convexas, cremosas, laxas, con bordes irregulares.</p> <p>Bioquímica: Catalasa -, esculina -, crecimiento variable en Tween</p>	
<i>Malassezia cuniculi</i>	2011, España	piel de conejos	<p>Microscópico: levaduras esféricas</p> <p>Macroscópico: colonias color crema de consistencia cerosa. (7d / 32°C)</p> <p>Bioquímica: catalasa + y crece a varias temperaturas incluidas 40 °C y 45 °C, lipíodependiente</p>	Hasta ahora solo en conejos
<i>Malassezia psittaci</i>	2016, Brasil	lesiones en los picos de loros “habladores”	<p>Microscópico: levaduras de globosas a ovals.</p> <p>Macroscópico: colonias grandes, color crema, suaves, cremosas y moderadamente convexas (7d / 32°C)</p> <p>Bioquímica: catalasa -, esculina -, crecen en las concentraciones habituales de Tween y no crecen a 37°C.</p>	Solo hay descripciones en loros
<i>Malassezia brasiliensis</i>	2016, Brasil	pico de aves <i>Amazona aestiva</i>	<p>Microscópico: levaduras son ovoides o elipsoidales.</p> <p>Macroscópico: colonias cremosas, moderadamente convexas con el centro elevado. (7d / 32°C)</p> <p>Bioquímica: catalasa +, esculina - y crece en varias concentraciones de Tween y máximo a 40 °C</p>	Aislada solo en esta especie de aves
<i>Malassezia arunolokei</i>	2016, India	pacientes hindúes con la piel sana y con dermatitis seborreica	<p>Microscópico: levaduras son de ovoides a globosas, sin observación de hifas. Macroscópico: colonias pequeñas, planas, suaves y moderadamente convexas en algunos casos (7d / 34°C).</p> <p>Bioquímica: catalasa -, esculina - , crece a Tween 20, 40 y 60</p>	Aislamientos en piel sana y dermatitis seborreica

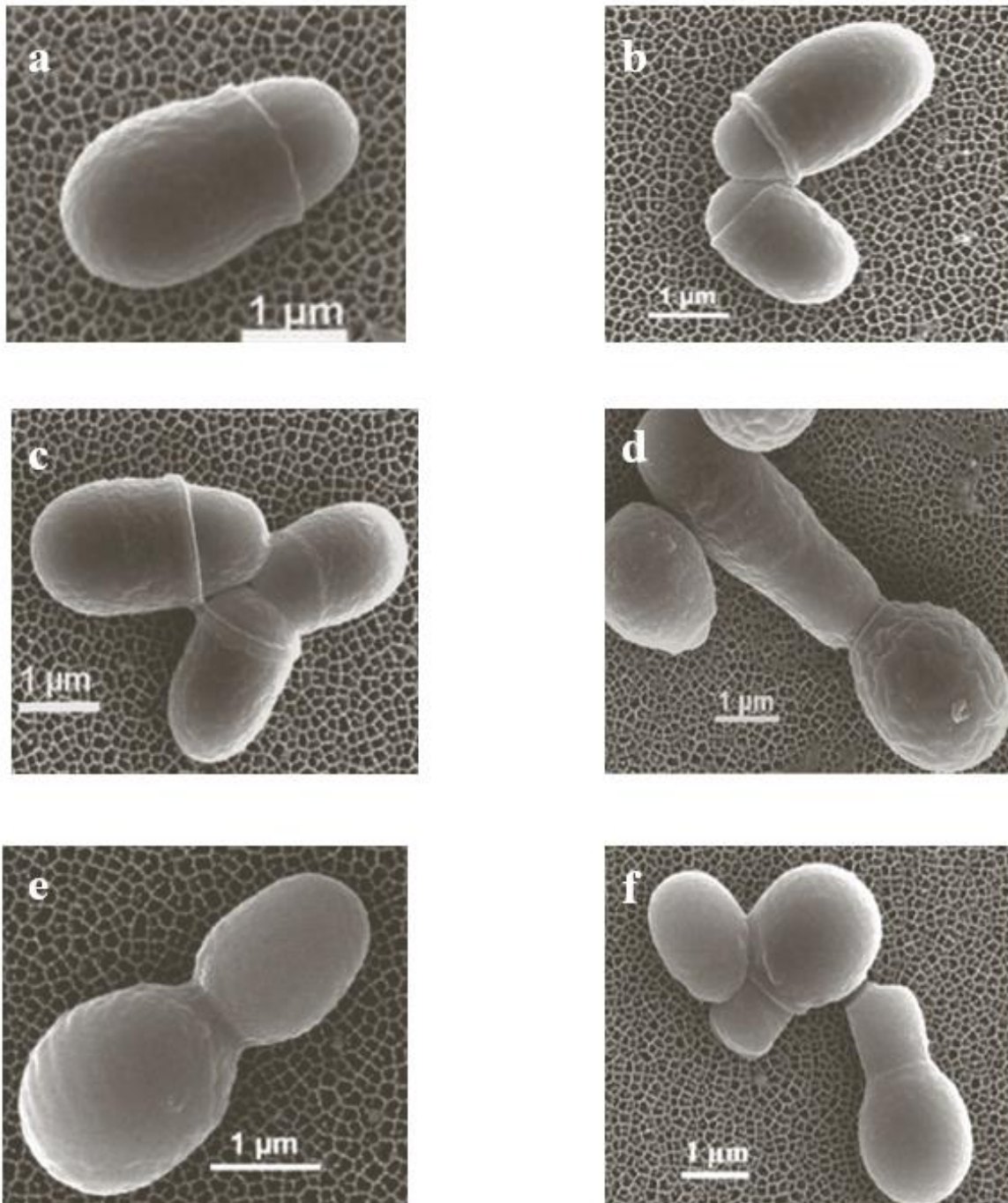


Fig 2. Características morfológicas de las blastosporas de *Malassezia* vistas a microscopía electrónica de barrido. *M. pachydermatis*, blastosporas ovoides a ligeramente cilíndricas con base de implantación ancha (a). *M. furfur*, blastosporas elipsoidales con base de implantación ancha (b). *M. yamatoensis*, levaduras cortas cilíndricas con base de implantación ancha (c). *M. sympodialis*, levaduras ovales, gemación simpodial y tubo germinativo (d). *M. caprae*, blastosporas ovoides o romboidales con base de implantación estrecha y pared corrugada (e). *M. dermatitis*, levaduras ovoides o globosas, con pared en formas helicoidales (f).

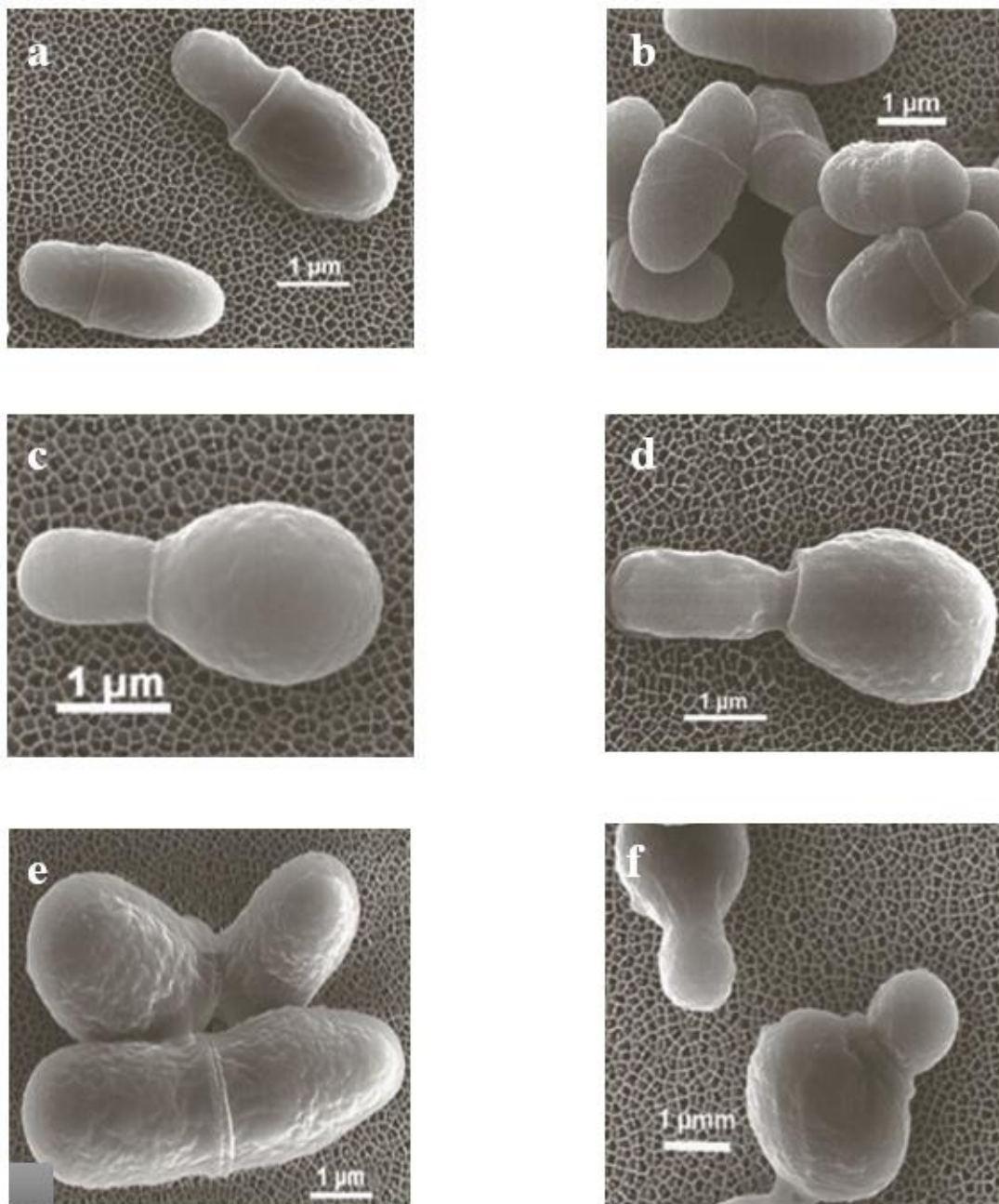


Fig 3. Características morfológicas de las blastosporas de *Malassezia* vistas a microscopía electrónica de barrido. *M. slooffiae*, blastosporas ligeramente cilíndricas con base de implantación ancha más o menos marcada (a). *M. japonica*, blastosporas ligeramente cilíndricas con base de implantación ancha (b). *M. nana*, levaduras ovoides con base de implantación comparativamente estrecha (c). *M. equina*, blastosporas elongadas con base de implantación estrecha (d). *M. obtusa*, levaduras cilíndricas a ligeramente romboidales con base de implantación ancha (e). *M. globosa* blastosporas esféricas con base de implantación ligeramente estrecha (f).

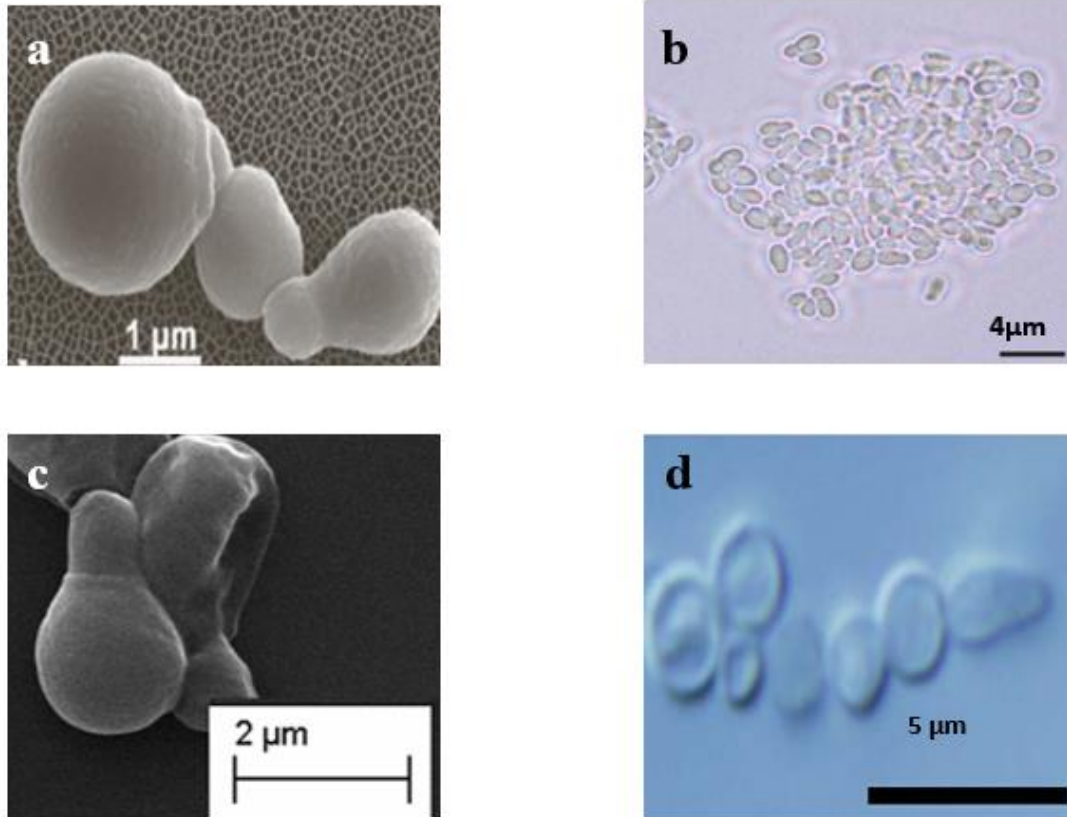


Fig 4. Características morfológicas de las blastosporas de *Malassezia* vistas a microscopía electrónica de barrido. *M. restricta* blastosporas ovoides o globosas con base de implantación relativamente estrecha (a). *M. verpertilionis*, levaduras elipsoidales u ovals con gemación unipolar (b). *M. arunolokei*, levaduras ovals o globosas con base de implantación ancha (c). *M. cuniculi*, blastosporas redondas (e). *M. brasiliensis* y *M. psittaci*, sin representación visual.

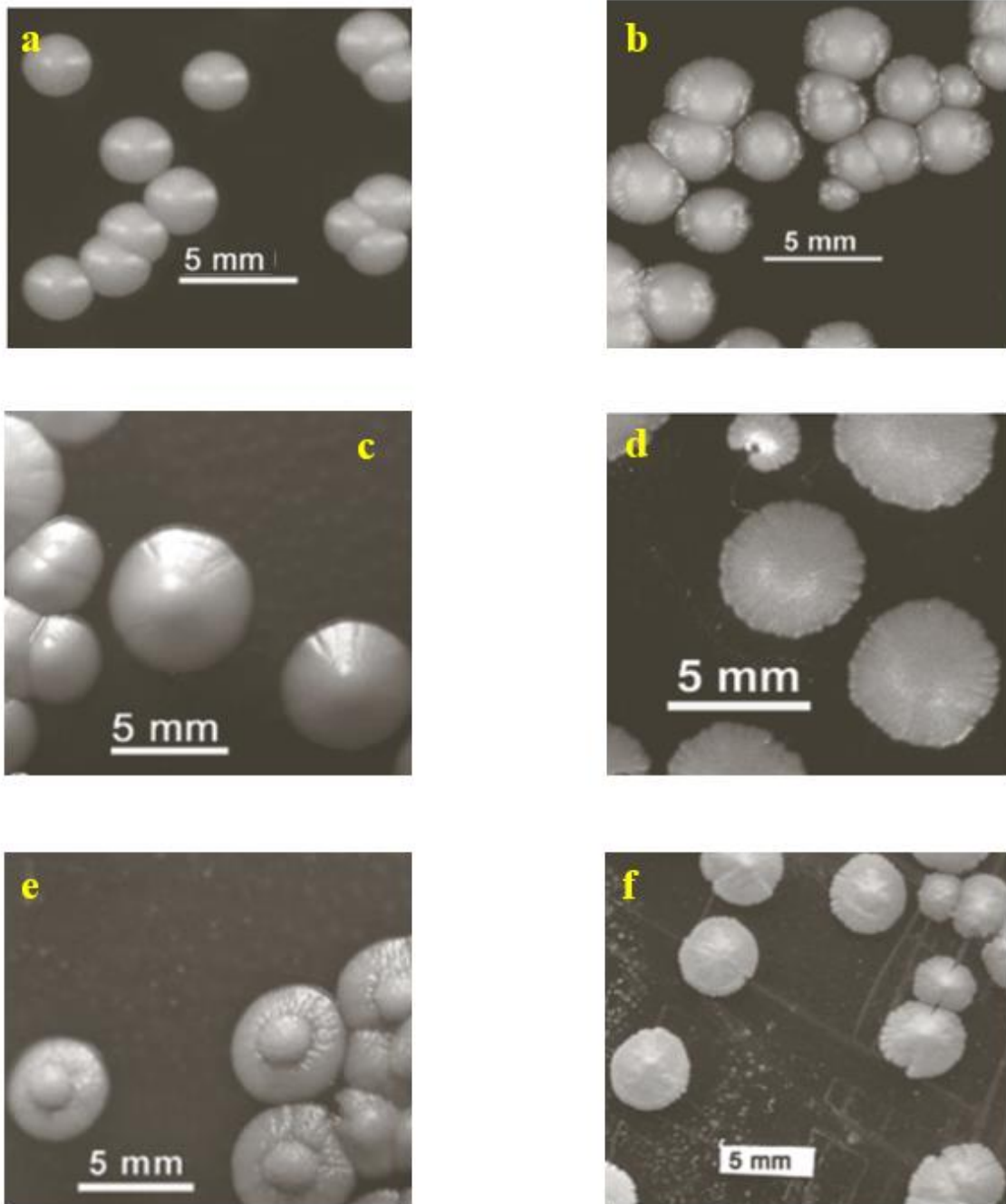


Fig 5. Características morfológicas de las colonias de *Malassezia* vistas al esteroscopio. *M. pachydermatis*, colonias son pequeñas, convexas, cremosas (a). *M. furfur*, colonias umbonadas o levantadas, cremosas y suaves. (b). *M. yamatoensis*, colonias convexas o planas, pequeñas, cremosas (C). *M. sympodialis*, colonias aplanadas ligeramente elevadas en el centro y cremosas (d). *M. caprae*, colonias son pequeñas en forma umbonada, lisas, brillantes u opacas y cremosas (e). *M. dermatis*, colonias son de 5-6 mm de diámetro, aplanadas o umbonadas centralmente, cremosas, brillantes o pálidas (f).

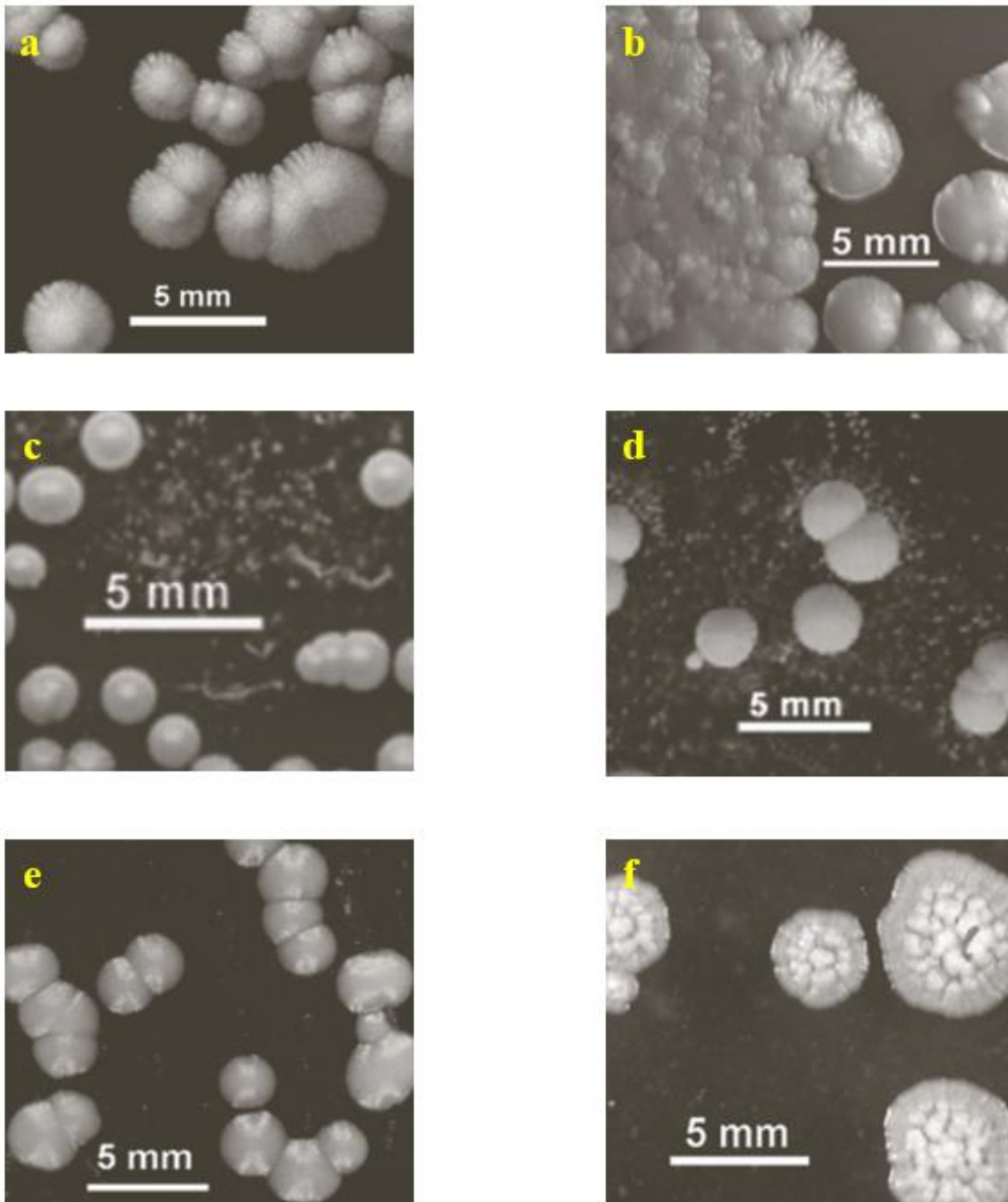


Fig 6. Características morfológicas de las colonias de *Malassezia* vistas al esteroscopio. *M. pachydermatis*, colonias son pequeñas, convexas, cremosas *M. slooffiae* colonias son planas, cremosas, pálidas y redondas (a). *M. japonica*, colonias planas o ligeramente rugosas, cremosas, con margen ondulado (b). *M. nana*, colonias convexas, suaves, cremosas y borde definido (d). *M. equina*, colonias cremosas, arrugadas y bordes radiados (e). *M. obtusa*, levaduras cilíndricas a ligeramente romboidales con base de implantación ancha (f).

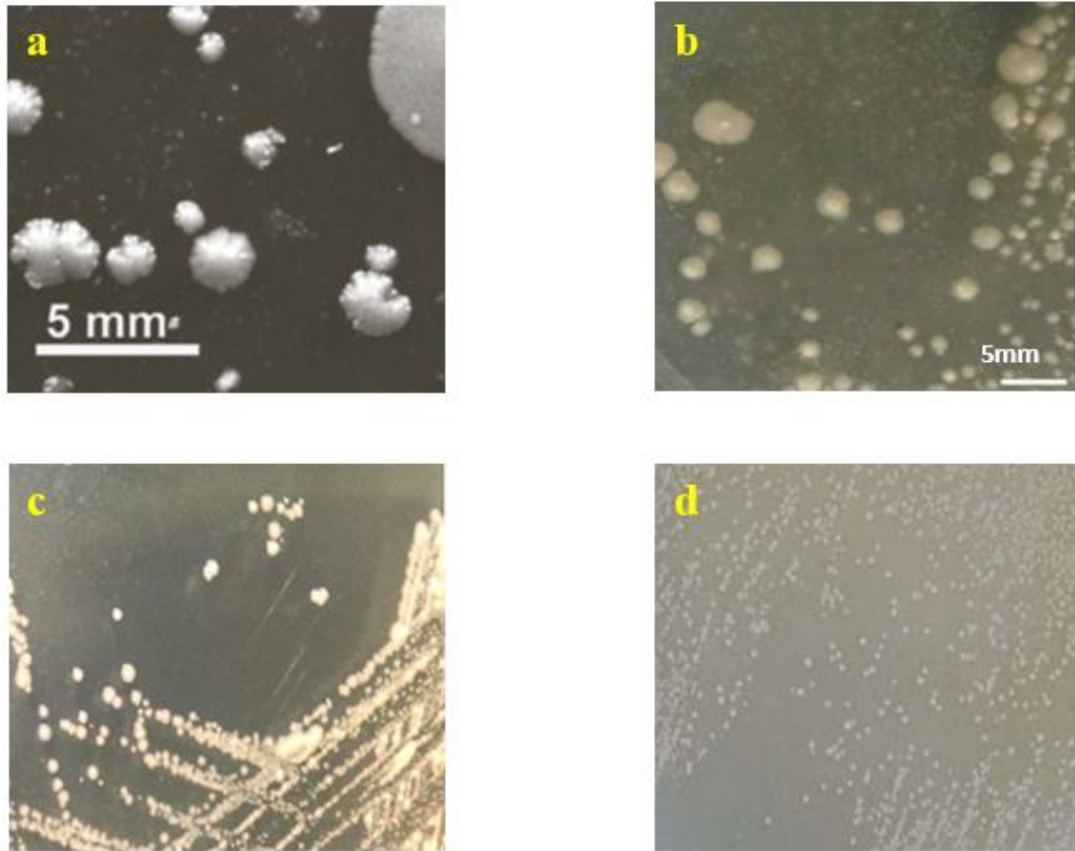


Fig 7. Características morfológicas de las colonias de *Malassezia* vistas al esteroscopio. *M. restricta* colonias pequeñas, planas o ligeramente elevadas, suaves y de márgenes lombados (a). *M. verpertilionis*, colonias aplanadas o ligeramente convexas, cremosas, laxas, con bordes irregulares. (b). *M. arunolokei*, colonias pequeñas, planas, suaves y moderadamente convexas (c). *M. brasiliensis* y *M. psittaci*, sin representación visual.

1.3 OTROS ASPECTOS: CAMBIO MORFOLÓGICO O DE FASES

El cambio de morfología es crítico en la mayoría de los casos para la patogénesis, virulencia y ciclo de vida del hongo. *Malassezia* es uno de los géneros en esta categoría, principalmente cuando se asocia con casos de pitiriasis versicolor, donde la forma micelial le permite ventajas de infección (1)(30).

En el caso de *Malassezia* se considera que el determinante del cambio morfológico es la presencia de L-DOPA, un compuesto melánico de la piel que ha sido descrito en varios estudios y se le vincula con respuestas biológicas en mamíferos (47)(48).

Se sugiere la posibilidad de que *Malassezia* produce inhibidores de tirosinasa que le permitan obtener la L-DOPA para la formación de la melanina de su pared (49)(50).

Por otra parte, el ácido kojic, agente quelante producido por varios hongos, también tiene efectos sobre la morfología de *Malassezia*, porque es este capaz de actuar como inhibidor de muchas actividades fúngicas, incluso inducir producción de micelio (49).

2. ECOLOGÍA

2.1 ECOLOGÍA DE *Malassezia* EN LA PIEL HUMANA

Malassezia representa cerca del 50-80 % de los organismos eucariotas presentes en la piel humana. Y se ubica a lo largo de todo el cuerpo, con excepción de los pies, de donde no se han aislado estas levaduras en cultivo (2).

Y a pesar de que las lesiones de pitiriasis versicolor frecuentemente causadas por este género, se distribuyen a nivel de tronco superior y cara (1); lo cierto es que estas levaduras se encuentran en muchos sitios anatómicos, incluso en algunos casos regionalizadas por especies. Aunque este hecho varía también considerando la población en estudio.

Theelen *et al.*, mencionan que de las especies descritas de *Malassezia*, *M. restricta* se encuentra predominantemente en el canal auditivo externo, retroauricular y la glabella, mientras que *M. globosa* se ubicado más en espalda, la región occipital y las ingles. Aunque también las demás especies se han ubicado a lo largo de todas las regiones anatómicas con menos frecuencia y una distribución espacial más aleatoria, esto de acuerdo a estudios en cultivo (2).

No obstante, los análisis metagenómicos más recientes, muestran frecuencias y distribución diferentes, por ejemplo *M. sympodialis* se describe como de las más abundantes en piel humana, por encima de *M. restricta* o *M. globosa*, en una población de personas caucásicas (2).

Igualmente, otros estudios en poblaciones asiáticas muestran que la distribución de *Malassezia* es muy variable dependiendo del sexo, el sitio anatómico e incluso las estaciones climáticas. Siendo *M. restricta* y *M. globosa* las más predominantes en hombres sanos, y *M. globosa* y *M. sympodialis* en mujeres sanas (51).

No obstante, estos son datos aislados, pues no pueden extrapolarse a toda la población a lo largo del mundo, pues como bien se describe, estas distribuciones obedecen a múltiples factores individuales y ambientales (2).

Por otro lado, se sabe que la colonización de la piel humana por este microorganismo empieza a ocurrir unos 6 - 12 meses después del nacimiento (52), posteriormente, las poblaciones de

la levadura se mantienen bajas hasta la pubertad, cuando a raíz del aumento de las glándulas sebáceas, los niveles *Malassezia* empiezan a incrementar hasta condiciones estables (6).

Asimismo se sugiere que la colonización de *Malassezia* al variar con la edad y la pubertad, puede ser un factor protector en los adultos frente a otros organismos patógenos que también pueden colonizar la piel, específicamente los dermatofitos (2).

Incluso algunos estudios demuestran los cambios constantes de la microbiota de la piel a través de mapeos genéticos poblacionales, en los que hay variación de los microorganismos encontrados de acuerdo a factores tan diversos como el estilo de vida. Así demuestra un mapeo de microbiota realizado a científicos expedicionarios de la Antártida y astronautas japoneses, que mostraron aumentos en la colonización de *Malassezia* en piel en periodos extensos de falta de duchas o durante periodos de estrés (29).

2.2 ECOLOGÍA DE *Malassezia* EN CAVIDADES ANATÓMICAS HUMANAS

De la misma manera, un análisis de microbioma a nivel nasal en casos de rinitis alérgicas y en individuos sanos identificó varios géneros de hongos dentro de los cuales el género *Malassezia* era de los más predominantes (2).

Igualmente, se ha reportado la presencia también de *Malassezia* en cavidad oral, lo que sugiere que se desarrolla como comensal. Se ha encontrado en sitios cercanos a los dientes o el conducto radicular en la dentadura. Estos hallazgos son a partir de estudios moleculares, pues no ha sido aislada en cultivo a partir de muestras de estas zonas (53).

Y por otra parte, surgen los cuestionamientos acerca de su presencia colonizadora de la microbiota intestinal, debido a estudios que indican aislamientos a partir de muestras de heces. Sin embargo, para afirmar este hecho aún son necesario mayores investigaciones al respecto (2)(54).

2.3 ECOLOGÍA DE *Malassezia* EN ANIMALES

Malassezia ha sido descrita en gran cantidad de animales a partir de aislamientos en cultivo o en relación con estudios metagenómicos. Destacan principalmente: perros, gatos, caballos, cabras, cerdos, conejos, rinocerontes, leones, camellos, osos, coyotes, hurones, zorros,

puercoespines, entre otros (2)(10)(55)(56); encontrándose tanto de manera comensal como patogénica.

En carnívoros es responsable principalmente de cuadros de otitis de oído externo y dermatitis (57). Aunque también reportan casos un poco más complicados a raíz de las reacciones alérgicas desencadenadas (39).

Cabe destacar que la mayoría de las especies de *Malassezia*, tienen su origen a partir de aislamientos veterinarios, de ahí su nomenclatura, por ejemplo *M. caprae* fue aislada de cabras por primera vez y *M. equina* a partir de caballos sanos (58). Por su parte, algunas especies se encuentran más ampliamente distribuidas en el reino animal, como *M. furfur* o *M. sympodialis* (2).

2.4 ECOLOGÍA DE *Malassezia* EN OTROS AMBIENTES NATURALES

Más recientemente, a partir de estudios de ecología marina, se han logrado identificar secuencias génicas que coinciden con las propuestas para *Malassezia*, a partir de muestreos a esponjas y corales marinos, lo que da una nueva perspectiva del amplio hábitat que podría tener este hongo, lejos incluso de sus ambientes tradicionales (2).

De hecho, a raíz de estos hallazgos, algunos estudios se han dedicado a analizar secuencias de microorganismos a partir de muestras del sedimento del fondo marino, donde también se han encontrado secuencias muy similares a las de *M. restricta*, y que dejan la perspectiva de si se trata exactamente de las mismas especies del ámbito terrestre (11).

Sin embargo, no son los únicos hallazgos genéticos particulares de *Malassezia*, Renker *et al.* en 2002 publicaron un estudio donde encuentran secuencias moleculares por ITS (transcribed spacer region, por sus siglas en inglés) de las especies *M. restricta* y *M. globosa* asociadas a ciertos géneros de nematodos presentes en el suelo forestal de los bosques de Europa Central. E incluso se les vincula a estos invertebrados como vectores o acarreadores de este hongo en casos de otitis externa en animales (2)(44)(45).

Como ya se conoce, las diversas especies de *Malassezia* son colonizadoras de un amplio rango de animales, desde osos, murciélagos, conejos hasta grandes paquidermos (5)(21)(56)(59). Sin embargo, no siempre cursan como meros colonizadores, también pueden causar patología en ellos (18).

3. ASPECTOS VETERINARIOS

Este es un género que tiene una estrecha relación con la veterinaria, de hecho, la mayoría de las especies descritas provienen de aislamientos en animales, desde las más antiguas como *M. pachydermatis* hasta las nuevas inclusiones como *M. vespertilionis*.

Dentro del ámbito veterinario, *Malassezia* se reconoce particularmente como agente causal común de otitis externa en perros y gatos, aunque también en algunos rumiantes (10).

Igualmente es un motivo de consulta frecuente por casos de dermatitis atópicas en mascotas, donde se observan lesiones eritematosas, con varios grados de alopecia, descamativas, con exudados grasos y por lo general en regiones intertriginosas o interdigitales. En algunos animales pueden ser bastante severas y causar complicaciones considerables, evolucionando a escaras oscuras y pruriginosas, así como pápulas y mayor eritema, que se exacerban en la reacción alérgica empeorando el cuadro clínico y son un problema en animales que padecen hipersensibilidades (10)(60).

El agente causal en la mayoría de estas patologías es la especie *M. pachydermatis* que es parte comensal de la microbiota de piel en animales e incluso mucosas, sin embargo, no es la única, pues también se reportan casos de *M. dermatis* y *M. sympodialis* (39)(61).

Estos cuadros, al igual que en los humanos, están asociados a factores predisponentes como la alta humedad, el cambio de pH, el uso de corticoesteroides, nutrición deficiente y presencia de otros microorganismos comensales (39).

Sin embargo, la habilidad virulenta de las levaduras también es responsable del cuadro clínico, pues la literatura menciona la formación de biofilms por parte de *M. pachydermatis*; demostrada en casos de dermatitis en perros, donde es capaz de exacerbar la lesión favoreciendo la producción de enzimas lipasas y fosfolipasas por parte de las levaduras, lo que aumenta los efectos irritativos en la piel del animal (62).

En el caso de los gatos, las patologías de este tipo son menos frecuentes, aunque se han aislado estas especies de oído externo y mucosas de felinos sanos en un bajo porcentaje, así como en casos de otitis y dermatitis. De hecho *M. nana* fue descrita por primera vez de un aislamiento de gatos japoneses (10).

Cuando hay patología en oído se presenta un exudado ceroso en el canal auditivo, y en las dermatitis hay con frecuencia alopecia, eritema, descamación e hiperpigmentación (57).

Por otra parte, estas levaduras también son parte de la microbiota de otros mamíferos con valor comercial, en los que la presencia de lesiones cutáneas puede tener repercusiones económicas, como en el caso de las granjas de cerdos de donde también se han encontrado algunas cepas de *M. pachydermatis* provenientes de otros animales con los que tuvieron contacto, en este caso perros (55).

Igualmente, otros estudios han encontrado *Malassezia* en equinos sanos, colonizando regiones como boca, axila, región perianal y piel; de las que no se descarta que ante condiciones particulares podrían causar enfermedades dermatológicas (43).

También ha sido reportada en casos de otitis en ganado vacuno, en asociación con infecciones parasíticas por los nematodos rhabditiformes del género *Rhabditid* y ácaros del género *Raillietia*, una condición que se reporta sobre todo en las regiones tropicales, donde es todo un problema para la industria del ganado de raza Gyr e Indubrasil porque la forma de las orejas predispone estas vacas a la infección (45).

Por otra parte, en la literatura incluso se utiliza el término “zoonosis”, pues en algunos casos se han documentado pequeños brotes de fungemias por *M. pachydermatis* en neonatos hospitalizados, presuntamente por contagio a falta de higiene de sus cuidadores médicos, quienes eran dueños de mascotas acarreadoras de estas levaduras (63).

En Costa Rica, se han realizado varias ponencias científicas relacionadas con *Malassezia* en congresos de veterinaria clínica. En 2013, Granados, Calderón y Urbina, exponen los resultados de los aislamientos e identificaciones de levaduras del conducto auditivo externo de cerdos de una granja en Santa Bárbara, Heredia. Dentro de las levaduras, encontraron colonizaciones por *Malassezia* spp. de las poblaciones de cerdos completas, y en algunos de ellos *M. pachydermatis*, pero sin signos de otitis externa. Este último sobretodo en cerdas en edad gestacional, donde se desarrolla una retención de grasa para el anabolismo de la gestación y la lactancia (64).

En 2014, Urbina *et al.*, exponen también en conferencia, el hallazgo e identificación de *M. pachydermatis*, en conducto auditivo externo de perros con y sin otitis en nuestro país. Reportan un 18.3 % de otitis relacionada con esta levadura y un 17 % de animales sin otitis, pero con poblaciones incrementadas de *M. pachydermatis*. Por otra parte, hacen un importante señalamiento sobre el tipo de oreja como factor predisponente para el desarrollo

de la enfermedad y la infección, pues no se encontró con mayor frecuencia en perros de orejas péndulas, como se menciona en la literatura (65).

Estas son quizás las actualizaciones más recientes sobre el tema, después de los reportes de otitis en animales costarricenses de Caballero y Salas en 1989 (24).

4. EPIDEMIOLOGÍA

4.1 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La distribución de las especies varía geográficamente, así en España y Japón es común el reporte de *M. sympodialis* en pacientes sanos. Mientras que en Reino Unido, la especie más frecuente en cuero cabelludo de niños y adultos es *M. globosa*, aunque en adultos predomina sobretodo *M. restricta*, mientras que *M. furfur* es muy poco común en estas latitudes (14).

En otros lugares como el este de Asia se reporta más *M. dermatis*, mientras que *M. obtusa* ha sido aislada en Suecia, Canadá, Bosnia, Segovia, Irán e Indonesia (35).

En Latinoamérica, México reporta un 50 % de prevalencia en zonas costeras y tropicales, con predominio de *M. globosa* (1)(66). En Bolivia, Argentina y Brasil, la especie más predominante es *M. sympodialis* (26). Mientras que Perú demostró un predominio de *M. slooffiae* en un estudio realizado por Crespo en 2014 (67).

En Costa Rica, de acuerdo al único estudio realizado al respecto en 2015 por Badilla, Salas y Sandoval, la especie predominante en casos de pitiriasis versicolor es *M. furfur* (26).

4.2 FUENTE DE INFECCIÓN Y VÍA DE ENTRADA

Las levaduras de *Malassezia* se consideran parte de la flora normal de la piel grasa y los folículos pilosos, por la que fuente de infección es endógena (1).

Se han reportado algunos pocos contagios de persona a persona, en casos de madre a hijo de manera horizontal por el estrecho contacto de la piel durante los primeros meses del neonato (1).

La colonización de los recién nacidos ocurre desde los primeros meses, según se cree, aunque no hay datos concretos. Sí se conoce que en el caso de los neonatos hospitalizados, la colonización ocurre en un 37 a 100 % de los casos debido al contacto constante, de ahí el cuidado con los casos de infecciones sistémicas en esta población (14).

La aparición de brotes no es frecuente, sin embargo, pueden encontrarse algunos casos excepcionales en la literatura relacionados con actividades particulares, como un brote de *M.*

pachydermatis en 1993-1995, causando fungemias en neonatos, asociado a la manipulación por el personal de salud que tenía contacto con mascotas (40).

4.3 SEXO Y EDAD

Los casos asociados a *Malassezia* se han reportado desde niños recién nacidos hasta ancianos, con predominio en personas jóvenes de 18-25 años (1). Esta condición en el caso de la pitiriasis se atribuye a un factor hormonal relacionado con la actividad de las glándulas sebáceas, que favorece el crecimiento de las levaduras comensales por su preferencia lipofílica (16). De hecho los reportes de casos, van en aumento porcentual hasta de un 90 % después de la pubertad (1).

En cuanto al sexo, no hay distinción, la relación es 1:1, aunque algunos autores reportan una incidencia ligeramente mayor en mujeres (16). Pero no puede descartarse que se trate de un mayor porcentaje de consultas dermatológicas en mujeres que hombres. Sin embargo, otros autores mencionan que la incidencia por sexo también depende del sitio anatómico y el método diagnóstico (51).

4.4 PERIODO DE INCUBACIÓN

Al ser una levadura ampliamente distribuida en países tropicales, donde una gran parte de la población tiene infección endógena por *Malassezia*, no es posible determinar periodos de incubación, ya que como microbiota autóctona se dificulta estimar el tiempo en que se inicia la presentación del cuadro (17).

Aunque se presume que en los casos donde se desarrolla parasitismo, por ejemplo en extranjeros que visitan países tropicales temporalmente, podría presentarse las manifestaciones en un periodo de entre 5 a 20 días (1).

4.5 FACTORES PREDISPONENTES

En el caso de las patologías asociadas a *Malassezia*, este aspecto sí es de especial relevancia, sobre todo en pitiriasis versicolor.

Dentro de estos factores se suman: la humedad, el calor, la exposición al sol, uso de cremas y bronceadores grasosos, uso de corticosteroides, falta de higiene, defectos en la producción de linfocinas, hiperhidrosis, embarazo, deficiencias nutricionales, aumento de cortisol en plasma, ciertas actividades ocupacionales que involucran aumento del sudor, así como cierta susceptibilidad genética (1)(14)(16).

Todas estas condiciones se consideran factores predisponentes, porque suponen un aumento de los niveles de sudoración y liberación de sebo que favorece el desarrollo de las levaduras. De hecho estudios indican un aumento de los casos de pitiriasis versicolor asociadas al cambio de estación hacia el verano, donde aumenta la temperatura que favorece la sudoración y liberación de ácidos grasos, así como el recambio epitelial más lento para evitar la deshidratación de la piel (7)(51).

Pareciera que, de todas las condiciones, las más influyentes son el estado de la piel, tanto como la seborrea, la hiperhidrosis y la humedad relativa ambiental. Esta última debido a que provoca mayor sudoración con poca evaporación y el calor que disminuye el recambio celular facilitando la persistencia de *Malassezia* en la piel, lo que explica las altas prevalencias en los trópicos. Mientras que en países con climas templados, la incidencia suele ser considerablemente menor y con frecuencia solo en los meses de verano y otoño (1)(19)(66)(67).

En el caso particular del rol de los niveles de cortisol en plasma, se conoce que tiene un papel particular en la exacerbación de cuadros como la psoriasis y la dermatitis atópica, y unido a esto aparece un actor frecuente en nuestro tiempo, el estrés, ya que contribuye a la severidad de enfermedades crónicas inflamatorias incluso en la piel, debido a la desregulación que provoca sobre la actividad del eje hipotálamo-pituitaria- adrenales (H-P-A), encargado entre muchas otras funciones, de la liberación de hormonas como el cortisol (68)(69).

De acuerdo a los resultados obtenidos en cohortes de pacientes sometidos a eventos estresantes de manera prolongada y que padecían afecciones crónicas de la piel, se sabe que el incremento en el pico de eventos estresantes conlleva a la severidad de la enfermedad cerca de un mes después. Esto asociado a que los eventos estresantes provocan la disminución de los niveles de cortisol en plasma, entre más prolongados y elevados sean los niveles de estrés diario menores resultan los niveles medios de cortisol plasmático (69).

Esto se explica porque el cortisol tiene actividad tanto a nivel central como periférico del eje H-P-A y conduce a la activación de los mastocitos de la piel, alteración la función de la barrera epitelial y regulación positiva de secreción de citoquinas proinflamatorias; lo que provoca eventualmente la exacerbación de condiciones dermatológicas crónicas y predispone a la piel afectada a ser ocupada por microorganismos comensales como *Malassezia* sp (70).

5. PATOGÉNESIS

5.1 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La pitiriasis versicolor fue la primera enfermedad relacionada con las levaduras del género *Malassezia*, aunque para 1846, esta condición no se asociaba todavía a un agente causal específico, hasta que Eichstedt lo atribuyó a un origen fúngico (19)(28).

Es un padecimiento endógeno, que desde el inicio se apuntaba bien hacia la presentación de variantes crónicas de la piel, una clara y otra oscura (71). Aunque inicialmente se hablara de un caso particular de tinea (12).

No obstante, es probable que se trate de una patología aún más antigua de lo que se encuentra en la literatura, pues se trata de un organismo comensal que podría especularse en coexistencia con el ser humano desde el inicio, de acuerdo a los análisis del microbioma (35). Incluso no podría desecharse la idea de que se mencione no explícitamente dentro de las patologías dermatológicas de los primeros tratados de medicina humana (72).

5.2 FACTORES DE VIRULENCIA

Adaptación al medio externo

Malassezia es un género levaduriforme que ha sido capaz de desarrollar diferentes estrategias para sobrevivir en el medio externo, logrando incluso relaciones de comensalismo con sus hospedadores causándoles el daño mínimo, pero obteniendo de ellos todas las condiciones necesarias para su desarrollo (28).

Estas levaduras son encontradas habitualmente en la piel sana, donde adquieren los nutrientes esenciales para su crecimiento sin causar enfermedad, en la mayoría de los casos (73). *Malassezia* se encuentra adaptada a la temperatura y el microambiente sebáceo de la piel (74), por lo que se considera parte de la microbiota normal de este órgano (1).

Igualmente se ha comprobado el desarrollo de las levaduras en un ambiente microaerófilo, que explica la capacidad de *Malassezia* de sobrevivir a las partes profundas de los folículos pilosos o sobre el estrato córneo de la piel, creciendo de la forma micelial o levaduriforme (74).

Por otra parte, *Malassezia* por si misma contribuye a la disrupción de la barrera epitelial por la producción de ácidos grasos libres (ácido araquidónico) que pueden causar daño en la integridad de la piel y contribuir a la inflamación e irritación (73)(75).

Al igual que se ha evaluado el efecto inhibitor que provocan las levaduras sobre el gen de la TGasa I, una enzima dependiente de calcio que codifica por el entrecruzamiento de las proteínas involucradas en la diferenciación de las células escamosas para la formación del estrato córneo de la piel, lo cual sugiere que *Malassezia* provoca una ruptura inicial en la barrera funcional de la epidermis para su penetración (76).

Incluso estas levaduras son capaces de modificar el citoesqueleto de las células del huésped para su penetración en los estratos córneos epiteliales, tal como se ha demostrado en cultivo de líneas celulares de queratinocitos humanos y microscopía de fluorescencia con auramina-rodamina, donde se ha podido observar la disgregación de las fibras de actina de los queratinocitos para facilitar la fagocitosis de las levaduras (4)(76)(77).

De modo que, estas adaptaciones le confieren ventajas evolutivas y le sirven como factores de virulencia para la colonización de su microambiente.

Adhesión: reconocimiento

El primer paso para que se logre desarrollar una infección es el reconocimiento del patógeno. El contacto inicial del hongo con el hospedador ocurre a través de la interacción directa de los componentes de pared con receptores de reconocimiento de patógenos en la membrana de las células del huésped, o puede ser un reconocimiento indirecto a través de metabolitos solubles liberados por *Malassezia*, muchos de los cuales tienen participación factores de virulencia en la patogénesis del hongo (78).

En el reconocimiento directo se involucran una amplia gama de proteínas y carbohidratos del patógeno, que funcionan a manera de receptores de membrana para el reconocimiento por parte del hospedador. En las secciones siguientes se abordará este apartado por más detalle. Por ahora, se ahondará más en el reconocimiento indirecto.

Reconocimiento indirecto:

Si bien es cierto, que el reconocimiento directo de las levaduras ocurre de una manera muy eficiente por parte del huésped, no es la única manera en que el hongo puede tener sus primeros contactos con el hospedador.

Existe además, el reconocimiento indirecto de muchos de los productos específicos del metabolismo de *Malassezia*, y que son capaces de actuar como factores de virulencia promoviendo la inflamación y la patología, otros pueden ser reguladores de la producción de mediadores inflamatorios y contribuir con el balance de la inmunidad (4).

Estos productos específicos, son muchas veces liberados a partir del metabolismo de ácidos grasos que realiza *Malassezia* para su adecuado desarrollo, y surgen a partir de la digestión realizada por lipasas y fosfolipasas, unas de las enzimas más preponderantes de estas levaduras al considerarse como lipofílicas (4).

Dichos productos de degradación, sin embargo, tienden a iniciar la respuesta inflamatoria en la piel, por lo que son considerados dentro de los factores de virulencia de este género de levaduras(4).

Algunos de esos compuestos son el ácido oleico y el ácido araquidónico (18). El ácido oleico tiene un efecto irritante y descamativo en los queratinocitos (79). Mientras que por su parte el ácido araquidónico, produce eicosanoides proinflamatorios que llevan al daño y la inflamación en el estrato córneo de la piel, contribuyendo a la disfunción de la barrera epitelial y la inducción de la queratinización anormal (4).

Aparte de esto, *Malassezia* es capaz de producir una variedad de alcaloides indólicos, estos productos de degradación sirven de ligandos del receptor de aril hidrocarbano (AhR) presente en las células de epitelio (18). A través de estos receptores, se desarrollan una serie de respuestas que van desde el aumento en la expresión de este mismo receptor en las células epiteliales, hasta la inducción de la apoptosis de los melanocitos y la inhibición del estallido respiratorio en neutrófilos, modulando así la respuesta inmune del huésped ante la invasión (4). Por tanto, dichos derivados indólicos además de actuar como ligandos, son importantes factores de virulencia, como se explicará adelante en más detalle.

Adhesion: biopelículas

La adhesión es reconocida como el primer paso para que se lleve a cabo la infección del hospedero, ya que juega un rol decisivo en la patogénesis de los microorganismos (80). En este sentido, la adhesión conlleva una serie de mecanismos de reconocimiento de los patógenos por parte de las células del individuo que le permiten desarrollar los primeros contactos (8).

En este paso, además de los muchos receptores proteínicos que se ven involucrados, es relevante el papel de la hidrofobicidad, ya que las interacciones hidrofóbicas contribuyen en la adhesión entre los microorganismos y las superficies biológicas o artificiales (80).

En el caso de *Malassezia*, la hidrofobicidad es mediada por manoproteínas asociadas a la pared de las células fúngicas y hay una amplia variabilidad entre las especies. Esta característica constitutiva le brinda una ventaja fisiológica a estas levaduras, ya que además de mediar la adhesión, permite que se lleve a cabo el primer paso para la formación de estructuras especializadas en la colonización, como lo son las biopelículas (80).

Las biopelículas son estructuras formadas por aglomeraciones de levaduras con abundante matrix extracelular que la recubre y le permite la unión, a manera de pegamento, sobre la superficie y entre los mismos organismos (62).

En el estudio realizado por Angiolella *et al.* en 2017 todos los aislamientos de *Malassezia furfur* analizados fueron capaces de desarrollar biopelículas en superficies inanimadas; y indica la posibilidad de que las demás especies de este género sean capaces de desarrollar igualmente biopelículas *in vivo* (80). Este hecho es comprobado por Figueredo *et al.* en 2012, en un estudio sobre la capacidad de formación de biopelículas por *M. pachydermatis* aisladas de lesiones dérmicas en perros, en la que la mayoría de los aislamientos fueron igualmente capaces de desarrollar estas estructuras (81).

En cuanto a su composición, se especula que podría ser muy similar a las biopelículas de *Candida sp.*, donde se incluyen como parte de la matriz diferentes macromoléculas como proteínas, carbohidratos, lípidos y ADN (80).

Su formación se desarrolla en un complejo proceso de interacciones que ocurre por fases. En el caso de los hongos levaduriformes inicia con la adsorción de las levaduras a la superficie que es el primer contacto; luego la adhesión al medio con desarrollo de un tapiz basal de levaduras y el inicio de producción de matrix extracelular; posteriormente la formación de

microcolonias; seguido de la maduración de la biopelícula con un número significativo de levaduras, hifas, matriz extracelular y canales que permiten el movimiento de nutrientes en toda la estructura; y finalmente la dispersión de las levaduras hacia sitios de infección aledaños (82).

Diferentes estudios concuerdan en que su formación en un medio *in vitro* ocurre después de las 24 - 48 horas de colonización, con material extracelular suficiente para el desarrollo adecuado de las películas después de las 48 h a 72 h (80)(81)(82).

La formación de las biopelículas no es un hecho aislado, por el contrario, pueden incluso involucrarse otros microorganismos en la misma matriz. Bumroongthai *et al.* en 2016 describen la producción de biopelículas en cultivo de *M. pachydermatis* y *Candida parapsilosis* aisladas de perros con dermatitis seborreica (82).

Todos estos hechos nos dan una perspectiva importante sobre *Malassezia* y su capacidad de infección al hospedero; pues su hidrofobicidad le facilita la adherencia y su rol de formación de biopelículas nos muestra que ambos aspectos pueden ser considerados factores de virulencia en estas levaduras (80).

Estas capacidades le brindan ventajas frente a las defensas de su hospedador, disminuyendo la eficacia de procesos como la fagocitosis, la muerte mediada por monocitos, la acción de citoquinas y la migración de macrófagos (82). Incluso se especula que su formación puede ser capaz de acrecentar otras funciones biológicas de *Malassezia* como la producción de fosfolipasas y con esto aumentar su capacidad de virulencia (81).

La formación de estas estructuras de adhesión es un factor de virulencia que toma especial importancia en la capacidad de *Malassezia* de colonizar superficies plásticas (80). Lo cual amplía su espectro de presentaciones clínicas, provocando cuadros más complicados como las fungemias asociadas al catéter intravenoso para nutrición parenteral (16) o incluso catéteres venosos centrales (73).

Esta matriz extracelular es importante porque en cierta medida es la responsable de la emergente resistencia a antifúngicos y la disminución de la susceptibilidad a las drogas comunes usadas en el tratamiento de *Malassezia* (83).

Composición lipídica de la pared

Malassezia es reconocida como una levadura lipofílica, desde las primeras investigaciones en el género (8), que posee una pared celular bastante gruesa, reflejo de su compleja composición lipídica (28), producto de que su proporción de lípidos en la pared es bastante más grande que la de otras levaduras, abarcando cerca de un 15 % del contenido total de la estructura (84). Sin embargo, la composición lipídica de estas levaduras no es constante, lo que refleja su capacidad de obtener lípidos de diversas fuentes nutricionales (28).

La alta proporción de lípidos se piensa que es uno de los factores de virulencia más importantes de la levadura, pues le confiere resistencia a la fagocitosis y regulación negativa de la respuesta inmune innata inflamatoria (85). Además esta gran cantidad de ácidos grasos, le permite una alta estabilidad mecánica y osmoresistencia, lo que también le permite tener ventajas adaptativas en su relación usual de comensalismo con el hospedador (84).

Por otra parte, esa pared altamente lipofílica influye en los mecanismos de adhesión a superficies como la piel, que se ve mediada por la hidrofobicidad, lo que también le favorece en la colonización y evasión de los mecanismos de respuesta inmunológica (84).

Melanina

La melanina se ha vinculado como factor de virulencia en muchos hongos patógenos, como *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* o *Talaromyces marneffeii*, al igual que en *Malassezia* (18).

Se trata de un pigmento ubicuo distribuido en muchos reinos biológicos y se considera que no es una sustancia única sino un conjunto con propiedades similares (49). Son moléculas formadas a partir de la polimerización oxidativa de compuestos indólicos o fenólicos. Dentro de sus características resaltan: su alto peso molecular, su estabilidad, su forma indefinida, carga negativa y que son resistentes a la degradación por ácidos (50).

Son capaces de formarse a partir de varios compuestos generando diferentes tonalidades de color, de manera que existen las eumelaninas derivadas de la 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina o L-DOPA (involucradas en *Malassezia*); las piemelaninas, las feomelaninas, las neuromelaninas y las alomelaninas; todas generadas a partir de diferentes rutas metabólicas (50).

La melanina es capaz de proteger al hongo de muchas maneras frente a las agresiones del hospedador, sus funciones incluyen: actuar como buffer fisiológico de procesos de oxidación-reducción, proteger al patógeno de estrés ambiental tal como radiación ultravioleta (UV), temperaturas extremas, enzimas hidrolíticas, metales, radicales libres y se encuentra directamente implicada en la resistencia a antifúngicos (49).

Igualmente, el recubrimiento de las levaduras con compuestos melánicos hace que sean menos susceptibles a la respuesta inmune por parte del individuo (86).

Por lo tanto, todas estas implicaciones hacen que se le reconozca como uno de los factores de virulencia más fuertes en la patogénesis de *Malassezia*.

Adaptación del talo como respuesta al entorno parasitario

Malassezia es una de las especies fúngicas capaces de cambiar su morfología levaduriforme a micelial durante la infección, principalmente en cuadros clínicos relacionados con la pitiriasis versicolor; por tanto esa producción de hifas se considera un factor de virulencia (1).

La producción *in vitro* de hifas para el estudio de esta especie, ha sido un problema constante en este ámbito, sin embargo, en el estudio realizado por Youngchim *et al.* en 2013, se logra la inducción del dimorfismo en cultivo mediante la adición de L-DOPA y ácido kojic o kójico al medio con lípidos. El L-DOPA es capaz de cambiar morfológicamente a las levaduras induciendo a la filamentización (49).

El L-DOPA es un compuesto melánico de la piel que ha sido descrito en varios estudios y se le vincula con respuestas biológicas en mamíferos (50). Se sugiere la posibilidad de que *Malassezia* produzca inhibidores de tirosinasa, que le permiten obtener L-DOPA de la epidermis para su propia pigmentación y su desarrollo micelial, mientras interfieren directamente con la formación de melanina cutánea e inducen a la despigmentación de la piel; incluso se ha encontrado la presencia de inhibidores de tirosinasa en cultivos de *Malassezia*; que también se han implicado en la despigmentación de la piel (50).

Por otra parte, el ácido kojic o kójico, es un agente quelante producido por varios hongos capaz de inhibir la melanización utilizado en tratamientos dermatológicos y preservación del color de los alimentos y cosméticos. En *Malassezia*, es capaz de inducir cambios en las levaduras en piel sana a desarrollar parasitismo con la producción de micelio (49).

Por otra parte, la capacidad de desarrollar hifas le permite establecerse en el epitelio y manipular el nicho para la sobrevivencia en el hospedador, incluso se considera que facilita la infección mixta por otros microorganismos como bacterias (17).

Enzimas

En condiciones normales, cuando *Malassezia* coloniza la piel que es su principal nicho, explota los nutrientes esenciales del medio para su crecimiento, sin provocar enfermedad. Cuando este proceso se altera, *Malassezia* debe adaptarse modificando la expresión de enzimas involucradas en la adquisición de energía, como lipasas y fosfolipasas (87).

Malassezia, es una levadura particular, pues, posee defectos en la síntesis de los ácidos mirísticos que sirven como precursor para los ácidos grasos de cadena larga, de ahí su lipodependencia (84). Por tanto, su carencia de ácidos grasos propios, hace que deban obtener los ácidos grasos de fuentes exógenas para sus requerimientos nutricionales (35):

Molecularmente esta deficiencia metabólica se explica por la ausencia de genes que codifiquen para sintasas de ácidos grasos, estudiado en *M. globosa* y *M. restricta*, principalmente (84).

Sin embargo, en su genoma posee abundantes genes que codifican por hidrolasas, lipasas y fosfolipasas que les permitirían proveerse de los ácidos grasos del medio externo, y a la vez son reflejo de la necesidad nutricional de la levadura (18)(35). Son capaces de formar ácidos grasos de cadena larga a partir de cadenas cortas, o transformar ácidos grasos saturados en insaturados; esto para sus requerimientos estructurales como la formación de la pared de la levadura (84).

De acuerdo con el estudio de Wu *et al.* en 2015 sobre la genómica comparativa de *Malassezia*, encontraron una ausencia significativa de dos familias genéticas involucradas en el metabolismo. Por un lado, los genes codificantes por enzimas involucradas en el catabolismo de carbohidratos y la hidrólisis de los mismos. Esto concuerda con la necesidad de la levadura de utilizar lípidos como fuente de carbono (35). Y por otro lado, una vez más la ausencia de los genes codificantes por sintetasas de ácidos grasos, asegurando la lipodependencia de la levadura y no solo la lipofilia como se sugería (87).

Los autores hacen la aclaración con *M. pachydermatis* que se ha reconocido como lipofílica no lipodependiente al crecer en medios de Sabouraud-dextrosa sin adición de lípidos. Sin

embargo, el contenido del agar indica que la peptona tiene un 0.6 % de lípidos en su composición, específicamente ácido palmítico (35).

Esto debatiría la idea original sobre *M. pachydermatis*, considerando que los genes codificantes por sintetasa lipídicas se encuentran igualmente ausentes en su genoma (35).

De hecho, Juntachhai en 2009, en un estudio sobre la actividad lipasa y fosfolipasa en las diferentes especies de *Malassezia*, encontró diferencias significativas en su expresión, siendo que especies como *M. globosa* poseen mayor actividad lipasa lo que se relaciona directamente con su patogenicidad. Mientras otras como *M. pachydermatis* poseen menor actividad fosfolipasa (88).

No obstante, a pesar de que la actividad fosfolipasa se relaciona más con especies zoofílicas, también se observa en especies antropofílicas como *M. furfur* (35).

Algunos estudios mencionan que la actividad lipasa de *Malassezia globosa* es capaz de incrementarse en los meses de verano promovida por el cloruro de sodio y el ácido láctico (componentes del sudor), provocando cuadros como la foliculitis, lo que nos demuestra que también el medio externo toma parte importante en el desarrollo del parasitismo por *Malassezia*. (7)

También posee una gran capacidad queratolítica y produce una enzima con actividad lipoxigenasa con producción de lipoperóxidos que pueden dañar las membranas celulares e interferir con la actividad celular (73).

Citoquinas

Toda esta producción de lipasas y otras enzimas, así como los productos resultantes de la degradación de los lípidos; no pasa desapercibida por el sistema inmunológico, lo que cual convierte a todas estas enzimas en eventuales factores de virulencia.

M. furfur como modelo de estudio, es conocida por tener actividad lipasa y esto junto con su habilidad de activar complemento puede contribuir a la inflamación inespecífica en la piel (89). Se ha visto que algunas de las citoquinas involucradas en el proceso inflamatorio de cuadros como la dermatitis seborreica causada por *Malassezia* son las interleucinas IL 1, IL 6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α) (90).

Baroni *et al.* en 2001 encontraron una regulación negativa en la IL-1 α , el TNF- α y el bloqueo en la expresión de la IL-6. Y por otro lado una regulación positiva hacia la producción de IL-

12, involucrada en el switch hacia la respuesta inmune TH1 y el TNF- β que inhibe la respuesta de hipersensibilidad retardada. También se ha observado que los niveles de IL-2 e Interferón γ (INF- γ) de pacientes con dermatitis seborreica se encuentran marcadamente disminuidos (91).

Por otro lado, *M. furfur* además de modular la producción de citoquinas, estimula la expresión del gen codificante por moléculas de adhesión intercelulares tipo 1 o ICAM-1 en las células como los queratinocitos, lo que aumenta el reconocimiento de las levaduras y juega un rol preponderante en la inmunidad, ya que, las ICAM-1 funcionan como moléculas de atracción de células inmunológicas a los sitios de infección (91)(92).

Endorfinas

De acuerdo a varios estudios realizados en este género de levaduras, se ha llegado a encontrar relaciones muy curiosas entre metabolitos propios de los individuos y sus efectos en este hongo, que incluso pueden ser objeto importante en la patogénesis. Ese es el caso de las β -endorfinas, que son capaces de modificar la expresión de las lipasas y fosfolipasas en *Malassezia*, aumentando así su capacidad metabólica (93).

Las β endorfinas son neuromoduladores endógenos opioides, producidos principalmente por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenales, que poseen diversas funciones fisiológicas en el sistema nervioso central y los tejidos periféricos (93).

Las células epiteliales de los mamíferos son capaces de expresar el gen POMC (pro-opiomelanocortina), que codifica por la producción de β endorfinas. Y su tejido blanco asociado es la piel, en la que tienen diversas funciones como la regulación de la pigmentación, la vasculatura, el sistema inmune y otras funciones referentes a la dermis (94). Por otra parte, las β endorfinas son reconocidas a través de los receptores de micro-opioides (MOR) en la superficie celular de los melanocitos, keratinocitos y terminaciones nerviosas (95), y se ha visto que tienen relación con ciertas condiciones patológicas en la piel, como la psoriasis, dermatitis atópica y otras reacciones inflamatorias (96).

Estos receptores MOR son proteínas G con dominios transmembrana, que juegan roles importantes en señales extracelulares a feromonas, azúcares, aminoácidos, fuentes de nitrógeno y otros (97). No obstante, estos receptores parecen no ser únicos de los estratos córneos de la piel.

De acuerdo a estudios realizados, a partir del aislamientos de *Malassezia* de pacientes con dermatitis seborréica y pacientes con la piel sana, se comprobó que la exposición de las colonias a β endorfinas es capaz de inducir la expresión de mayor cantidad de fosfolipasas, lo que llevaría a considerarlo un factor de virulencia para las levaduras de *Malassezia* y su rol en la patogénesis de enfermedades en piel (94). Esto ocurre porque los péptidos de opioides endógenos son capaces de actuar como ligandos de los receptores micro-opioides presentes en la pared de las levaduras, principalmente de especies como *M. pachydermatis* (97).

De acuerdo a un estudio desarrollado por Cafarchia *et al.* en 2004 sobre *Malassezia pachydermatis*; se logró la producción de fosfolipasas mediada por la acción de las β endorfinas en aislamientos de estas levaduras de perros sanos y perros con lesiones cutáneas. En dicha investigación se evaluó además la presencia de los receptores de micro opioides a través de uso de diferentes concentraciones de naloxon, un antagonista de las β endorfinas en los receptores MOR (98).

El estudio mostró que los receptores MOR se encuentran igualmente expresados en la superficie de las levaduras y sugiere que los mecanismos de expresión de los receptores se encuentran estrechamente relacionados con la composición química de la piel e influyen en la expresión fenotípica de *Malassezia* como comensal o patogénica, por el aumento en la producción de fosfolipasas (99).

Esto nos da un amplio panorama de las complejas interacciones que ocurren entre *Malassezia* y el individuo hospedante. Y nos muestra como algunos factores naturales de los mamíferos (ser humano) como la producción de endorfinas, pueden ser capaces de incrementar reacciones en microorganismos colonizadores que aumenten su capacidad de virulencia.

Incluso es descrito que estos receptores bajo el ligando adecuado son capaces de influir en la composición de la pared de las especies de *Malassezia*. Pues pueden provocar cambios en los mecanismos químicos e inmunológicos de los componentes de la piel, de donde eventualmente las levaduras tomarán los lípidos que formarán parte de su pared, variando así su contenido (100). Sin embargo, las rutas metabólicas a través de las cuales las β endorfinas son capaces de incrementar la producción de fosfolipasas en *Malassezia*, aún no han sido bien descritas en la literatura y constituyen un tema amplio de estudio para los próximos años.

Pigmentos indólicos

Dos vías metabólicas de *Malassezia* pueden considerarse dentro de sus factores de virulencia: la producción de fosfolipasas y la síntesis de pigmentos indólicos (18).

Malassezia como parte de la obtención de nutrientes del medio para su adecuado desarrollo, es capaz de utilizar el triptófano como fuente de nitrógeno, y a partir de este catabolismo se liberan variedad de alcaloides indólicos, tales como *malassezina*, indirubina y el indol 3,2 β carbazol (ICZ) (99)(101).

El triptófano es un aminoácido clasificado dentro de los aminoácidos esenciales, que los mamíferos adquieren de la dieta. Su síntesis ocurre por la vía de la hidroxilación de la fenilalanina. Estos dos aminoácidos aromáticos junto con la tirosina, provienen bioquímicamente de la vía intermediaria del ácido corísmico, y son importantes en microorganismos y plantas (101).

Los derivados indólicos producto del metabolismo de este aminoácido, son importantes pigmentos de *Malassezia*, y varían entre las especies (102). Sirven de potentes ligandos del receptor de aril hidrocarbano (AhR) de las células y pueden incluso inducir la expresión de este receptor en todas las células de la epidermis (103).

Se ha estudiado que la unión de estos ligandos indólicos a los receptores interviene en el daño por la luz ultravioleta, la apoptosis, el ciclo celular y la carcinogénesis (18).

Los receptores de AhR median la melanogénesis inducida por la luz UV en los melanocitos, mientras que la malassezina al unirse a estos receptores provoca la apoptosis celular, causando pérdida de la pigmentación de la piel (99). Además los indoles también pueden inhibir el estallido respiratorio de los neutrófilos, disminuyendo así las defensas del hospedador (101).

Estos compuestos pueden regular el sistema inmune a través de una variedad de respuestas biológicas que podrían inducir a patología en la piel, el nicho más común de *Malassezia*, e incluso explicar sus manifestaciones, convirtiéndolos en un factor de virulencia altamente efectivo (4).

Otros metabolitos

Además de estos compuestos derivados del triptofano, *Malassezia* es capaz de producir ácidos dicarboxílicos, principalmente el ácido azeálico, como parte de su metabolismo de ácidos grasos de cadena larga (17).

Estos ácidos pueden inhibir competitivamente a la tirosinasa DOPA y causar efecto citotóxico en los melanocitos hiperactivos, porque bloquean el paso de la tirosina a la melanina (18). Sin embargo, se ha observado que estos ácidos no tienen efecto sobre los melanocitos normales, pero sí se asocia directamente como causa de la hipopigmentación en cuadros como la pitiriasis versicolor.

Otro ácido importante producto del catabolismo lipídico, es el ácido oleico. Este se involucra en los efectos descamativos e irritantes en los keratinocitos, el cual ocurre en algunas presentaciones patológicas de *Malassezia* como la dermatitis seborreica o la producción de caspa (8). El ácido araquidónico produce citoquinas inflamatorias y conduce a la inflamación y el daño del estrato córneo de la piel (18).

De modo que no solo las vías metabólicas en sí corresponden a factores de virulencia, sino también los compuestos derivados de su catabolismo e incluso son capaces de explicar los fenómenos que ocurren en muchas patologías asociadas a estas levaduras lipofílicas.

Vesículas extracelulares

Más recientemente fue descrita la producción de vesículas extracelulares para el género *Malassezia*, tal como se describe para otros microorganismos principalmente bacterias.

En un estudio publicado por Vallhov en febrero de 2020, se menciona la capacidad de *M. sympodialis* de liberar vesículas extracelulares al medio externo, denominadas por los autores como MalaEx con un tamaño promedio de 200 nm (92)(104).

Las vesículas extracelulares liberadas por los hongos tienen participación en la comunicación entre los microorganismos y la modulación de la respuesta inmune, por lo que se consideran estrategias de virulencia que podrían tener un fuerte impacto en el proceso de la infección (105).

En el caso de las vesículas MalaEx, se cree que podrían ser acarreadoras de alérgenos e inducir diferentes respuestas de citoquinas inflamatorias por parte de las células

mononucleares periféricas (92). Dentro de su contenido también resalta la presencia de ARNs no codificantes que podrían expresarse diferencialmente según el pH de crecimiento de las levaduras, que se registran en 5.5 en piel sana y 6.1 en dermatitis atópicas (105).

De hecho se reporta la liberación de muchos más alérgenos por parte de *M. sympodialis* en crecimiento en cultivo con condiciones de pH similares a la dermatitis atópica, que a pH similares a la piel sana (106).

La mayoría de los alérgenos conocidos de *Malassezia*, tiene una similitud filogenética altamente conservada y con homologías parecidas con proteínas de mamíferos. Por lo que se habla de la inducción de células T autoreactivas a los alérgenos de *Malassezia* y su papel en la inflamación sostenida presentada en algunos cuadros clínicos, sobretodo en piel (4).

A pesar de ser descritas recientemente, se sabe que los contenidos de estas vesículas extracelulares podrían figurar como factores de virulencia importantes para estas levaduras.

Hasta el momento, no existe una investigación exhaustiva que compare factores de virulencia entre las especies. De hecho la mayoría de los estudios se realizan en unas pocas especies, usualmente *M. pachydermatis* y *M. globosa*. Sin embargo, casos como las exovesículas MalaEx que se han venido estudiando sobretodo en *M. sympodialis*, y de las que aún se sabe poco sugieren que puede existir diferencias entre los factores de virulencia entre las especies. (87)(104).

6. RESPUESTA INMUNE

6.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANTE *Malassezia* EN PITIRIASIS VERSICOLOR.

A pesar de que la piel está en un constante recambio, en algunas condiciones dermatológicas este proceso no ocurre de manera normal, si no que en condiciones de inflamación se asocia con hiperplasia epidermal, en la que también podrían verse involucradas las levaduras de *Malassezia* spp. como parte de la microbiota comensal (107).

El mecanismo por el cual ocurre esta condición no es completamente claro, sin embargo, se sugieren algunas hipótesis al respecto. Se plantea que el hongo es capaz de secretar proteínas que podrían actuar como factores de crecimiento o incluso moléculas que en la superficie de los queratinocitos pueden funcionar como señales estimuladoras de crecimiento (28)(107).

Por otra parte, puede pensarse que las blastosporas al contrario tienen un papel indirecto y que es a causa de las propias reacciones inmunológicas que ocurre la hiperplasia. Se sabe que pueden involucrarse roles inflamatorios de las células inmunológicas, aunque no hay mecanismos claros descritos de cómo podrían darse estos hechos (107).

Respuesta inmune, proceso multifactorial

La respuesta inmunológica en *Malassezia* sp, funciona de una manera muy similar a lo que ocurre con otros microorganismos que se encuentran de manera comensal en la piel (figura 8).

Se inicia con la respuesta inmune innata, y depende del reconocimiento de patrones microbianos a partir de los receptores de membrana que se encuentran en muchas células, como neutrófilos, macrófagos, queratinocitos y las células de Langerhans (10). Y a partir de ese reconocimiento se desarrollan cascadas de activación que guían a la producción de citoquinas inflamatorias y vías de mecanismos de ataque oxidativos y no oxidativos (10).

Posteriormente aparece la respuesta adaptativa en la piel que no solo se encarga de eliminar aquellos organismos que sobrevivieron a la respuesta inmune innata; si no que también tiene funciones de reconocimiento de antígenos de microorganismos tanto patógenos como comensales, para controlar la homeostasis natural de la piel y otros órganos (10).

Sin embargo, las condiciones e intensidad en que se desarrolla esa respuesta inmunológica es un proceso multicondicional, que no solo implica la presencia de las levaduras, el desarrollo de micelio o la respuesta inmunológica que desarrolle el individuo; si no que es un conjunto mucho más amplio donde se involucran además los procesos de disbiosis de los agentes microbianos comunes de la piel, el daño al epitelio, los alérgenos e incluso la genética. En una reciente publicación (mayo, 2020) de Sparber et al., se contemplan estos actores diversos de la respuesta de *Malassezia* spp en la piel (78).

Respuesta inmunológica ante *Malassezia* spp.: reconocimiento y adhesión

Inicialmente, en el proceso de reconocimiento directo de las levaduras por parte de las células epiteliales se involucran una serie importante de receptores de membrana, así como proteínas y carbohidratos del patógeno infectante. Este reconocimiento lleva a la activación de vías de señalización intracelulares en las células del hospedador involucradas en procesos de inmunidad (figura 8).

En el caso de *Malassezia* ese primer contacto ocurre a través de receptores de reconocimiento de patógenos de la familia lectina tipo C acoplados a Syk (CLR), que están principalmente expresados en células mieloides y son capaces de reconocer gran cantidad de carbohidratos y glicoproteínas de la pared de las levaduras (4).

La unión de estos receptores con sus ligados y su internalización desencadena la activación de múltiples vías de señalización intracelulares como: MAPK, NF- κ B y NFAT, además del inflamósoma (figura 8) (108).

Dentro de los receptores involucrados en este proceso de reconocimiento, se encuentran dos receptores asociados a la región FC de las inmunoglobulinas G (FcR-y) que son la Dectina-2 y Mincle (receptor inducible de lectina C dependiente de Ca), que reconocen distintos ligandos de *Malassezia*. Por un lado, Dectina -2 reconoce al hongo a través de la α 1-2 manosa; mientras que Mincle lo hace a través de dos diferentes glicolípidos (4).

El receptor Mincle por ser un receptor altamente pleomórfico puede unirse a variedad de ligandos a través de dos sitios de unión complementarios, descrito anteriormente en su papel de reconocimiento de micobacterias (109) y podría estar involucrado en la respuesta regulatoria o inhibitoria en *Malassezia* spp (4) tal como se ha descrito en otros hongos (110).

Por otra parte, se encuentran los receptores Dectina- 1 que reconocen β -glucano y se unen a *Malassezia* generando la activación del inflamosoma NLRP3 (4).

Además de todos estos, se habla del receptor Langerin, que podría estar involucrado en reconocimiento de *Malassezia* en piel. El cual tiene una importante expresión en las células de Langerhans epidermales y las células dendríticas de la dermis (4), que son precisamente la primera barrera con la que se encuentra *Malassezia* al entrar en contacto con el sistema inmune del huésped en piel.

Igualmente como en la gran mayoría de microorganismo existe reconocimiento por los receptores de tipo Toll (TLRs), principalmente TLR-2, que están ampliamente expresados en las células de diferentes tejidos humanos, y son capaces de reconocer muchas sustancias biológicas como lipopéptidos (91). En esta unión se desencadena la liberación y modificación de expresión de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos por los queratinocitos, quienes también expresan TLR y pueden colaborar con la respuesta inmunológica, principalmente asociado con la expresión de MyD88 (4)(73).

De modo que todos esos péptidos y carbohidratos de la pared de las levaduras pueden actuar como factores de virulencia, mediando el primer contacto de *Malassezia* con su hospedador. Cabe señalar que a pesar de que receptores como Dectina-2 y Mincle, tradicionalmente se han asociado a *Malassezia* spp, ahora parecen no ser del todo esenciales para el reconocimiento, porque aún sin ellos, se logra desencadenar la respuesta inmunológica (111). Esto probablemente, se debe a la redundancia en los receptores porque igualmente con el TLR2 a través de la vía de señalización de Card9, se logran similares respuestas inmunológicas ante *Malassezia* spp. en la piel. Incluso explica la vía de MyD88 que normalmente se activa por receptores de tipo Toll y se presenta activa en el reconocimiento de *Malassezia* spp (78).

Por su parte, la vía de Card9 guía las señales hacia una respuesta adaptativa principalmente de tipo T CD4+ con células T secretoras de IL-17a. (111) En la piel esta interleucina no solo es producida por las células T $\alpha\beta$, sino también por las T $\gamma\delta$ y las células linfoides, que la expresan más constitutivamente para la regulación de la respuesta inmunológica (78).

Aparte de este reconocimiento directo de las levaduras, existe el reconocimiento indirecto, mediado principalmente por los productos de degradación del metabolismo de las levaduras.

Estos metabolitos son capaces de actuar como factores de virulencia promoviendo la inflamación y la patología, mientras otros pueden ser reguladores de la producción de mediadores inflamatorios y contribuir con el balance de la inmunidad (4).

Estos productos específicos, son muchas veces liberados a partir del metabolismo de ácidos grasos que realiza *Malassezia* para su adecuado desarrollo, y surgen a partir de la digestión realizada por lipasas y fosfolipasas, unas de las enzimas más preponderantes de estas levaduras al considerarse como lipofílicas (87). Estos productos de degradación, tienden a iniciar la respuesta inflamatoria en la piel, por lo que son considerados dentro de los factores de virulencia de este género de levaduras (4).

Algunos de esos compuestos son el ácido oleico y el ácido araquidónico(8) . El ácido oleico tiene un efecto irritante y descamativo en los queratinocitos (4)(98). Mientras que por su parte el ácido araquidónico, produce eicosanoides proinflamatorios que llevan al daño y la inflamación en el estrato córneo de la piel, contribuyendo a la disfunción de la barrera epitelial y la inducción de la queratinización anormal (4).

Además, *Malassezia* es capaz de producir una variedad de alcaloides indólicos, que sirven de ligandos del receptor de aril hidrocarbano (AhR) presente en las células de epitelio (figura 8). (102) El reconocimiento de las levaduras por parte de estos receptores tiene implicaciones importantes, pues representa una vía de homeostasis en la piel, ya que promueve una respuesta de tipo TH17 y estimula la producción de la IL-17A. Esta respuesta previene el sobrecrecimiento de *Malassezia* spp. en la piel (2).

Estos datos son importantes para entender el papel comensal de *Malassezia* spp, y como sus interacciones moderadas con el sistema inmunológico, permiten un balance de manera que puede existir como parte de la microbiota normal de la piel.

Sin embargo, esto no siempre ocurre de esta manera, y precisamente es en esos casos donde existe un desbalance en las respuestas inmunológicas y los demás factores, cuando empieza a desarrollarse la enfermedad. Incluso la respuesta moduladora de tipo TH17, no siempre resulta controladora de la respuesta inmune, también es capaz de producir citocinas inflamatorias y quimioatrayentes celulares que pueden llevar a la hiperproliferación de los queratinocitos, conduciendo así a procesos patológicos como en la dermatitis atópica por *Malassezia* spp (78).

Respuesta inmunológica ante *Malassezia spp.*: liberación de antígenos, penetración y presentación

La estimulación del sistema inmunológico por parte de *Malassezia spp.*, ocurre desde que las levaduras entran en contacto con la piel. De hecho, en estudios hechos sobre componentes de la pared de *Malassezia spp.* (como la proteína Mal s1) sugieren que las levaduras son capaces efectivamente de atravesar la barrera epitelial y probablemente, liberar antígenos alérgicos en la piel, de manera que tanto los antígenos exógenos liberados como las levaduras mismas entran en contacto con las células de Langerhans de la epidermis para iniciar el desarrollo de la respuesta inmunológica. Incluso, se sugiere que algunas especies como *M. furfur*, son capaces de invadir los queratinocitos y resistir la fusión del fagolisozoma (107).

De acuerdo a modelos con *M. furfur*, se conoce que ese contacto con las células de Langerhans inmaduras y la penetración, ocurre mediante la unión a receptores de manosa u otros receptores similares, e incluso por un proceso de pinocitosis. En estas células se ha observado la expresión de correceptores como CD83 y un aumento de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, lo que promueve el reconocimiento y facilita la penetración de las levaduras. Mientras que en cuanto maduran, las células de Langerhans se convierten en buenas presentadoras de antígenos en MHC hacia los linfocitos T, para continuar las vías de señalización inmunológicas (2)(107).

Además se sugiere que esta presentación antigénica tiene lugar en la misma barrera epitelial. Incluso estudios en pacientes con dermatitis atópicas se ha observado un aumento en la expresión de moléculas intracelulares de adhesión ICAM-1 y de HLA-DR (antígeno humano leucocitario), que en alrededor de 24 horas, llevan a un incremento también de infiltrados linfocitarios CD3 en su mayoría de CD4+ (2)(107).

A pesar de esto, las vías de penetración, liberación y presentación de antígenos de *Malassezia spp.* en la piel aún no han sido descritos completamente.

Respuesta inmunológica ante *Malassezia spp.*: interacción con los linfocitos T

Después del reconocimiento de los antígenos por parte de los receptores de membrana de células como las dendríticas, estas viajan a los nódulos linfáticos asociados a la piel, donde interactúan con las células T CD4 vírgenes, para llevar a cabo una diferenciación de la respuesta T hacia TH1 o TH2 continuando con la expansión clonal, estas células posteriormente vuelven a los estratos de la piel donde llevan a cabo la liberación de citoquinas dependiendo de la respuesta a desarrollar (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 y IL-2 en la TH1 protectora o IL-10, IL-4 y IL-5 en la TH2 no protectora) (10).

Basado en hipótesis formuladas sobre la interacción de *Malassezia* con la piel de los caninos, se explican ciertas de las vías que influyen en la generación de una respuesta inmunológica por parte del individuo a estas especies de levaduras.

En la superficie de piel, las levaduras de *Malassezia spp.* son capaces de producir antígenos que les permiten penetrar la piel y ser capturadas por las células de Langerhans o las células dendríticas de la epidermis (figura 8) (107). Estas células, posteriormente, viajan hacia los nódulos linfáticos regionales para cumplir su función y presentar los antígenos en términos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, que en cooperación con varias citocinas pueden estimular a los linfocitos T cooperadores o T CD4, para que lleven a cabo la diferenciación hacia linfocitos de respuesta TH1 y/o TH2, dependiendo de las citocinas predominantes. Una mayor liberación de IL-4 y IL-13 estimula una respuesta TH2, mientras que la IL-12 guía hacia una respuesta TH1 (10)(107) .

A pesar de que en la piel pueden encontrarse variedad de células inmunológicas, los linfocitos B normalmente no son parte de ellas. Sin embargo, existen inmunoglobulinas específicas contra la microbiota comensal de la piel en individuos sanos, aunque el papel de la inmunidad humoral en estos casos es muy limitada (10).

Aun así, los linfocitos T CD4 pueden estimular a los linfocitos B para que puedan diferenciarse hacia células plasmáticas, productoras de anticuerpos. Por ejemplo, la liberación de IL-2 e INF- γ por los linfocitos TH1 induce la producción de IgG, mientras que la IL-4 y la IL-13 por las TH2 promueve la producción de IgE; aunque se conoce que estos dos procesos no son mutuamente excluyentes, si no que pueden darse simultáneamente (2)(107).

No obstante, estas respuestas pueden ser armas de doble filo, porque a pesar de que las IgG específicas contra *Malassezia* spp. pueden brindar cierto grado de protección frente a las levaduras, también pueden activar el sistema de complemento causando daño epidermal e inflamación (107)(111).

Otras inmunoglobulinas como las IgE son capaces de sensibilizar a los mastocitos, y ante la exposición a los antígenos de *Malassezia* spp. pueden llevar a la liberación de mediadores inflamatorios, guiando hacia una respuesta de hipersensibilidad de tipo I, presente en algunos de los cuadros clínicos más comunes de las dermatitis por *Malassezia* spp (107).

Estas células, junto con las inmunoglobulinas secretorias y citoquinas, son altamente efectoras contra los antígenos endógenos y exógenos que entran en contacto con la barrera epitelial, además de mantener el equilibrio entre el daño a los microorganismos y los efectos en el mismo tejido (107).

Mediadores de la respuesta innata ante *Malassezia*

Sistema de complemento

Malassezia spp. es capaz de activar la vía clásica y alternativa del complemento, sin embargo, la molécula exacta capaz de activar las cascadas aún no está clara. Se sugiere, como en otras levaduras, que las β -glucanas podrían estar involucradas (108).

Por medio de sus tres vías de activación, la producción de fragmentos opsonizantes y péptidos inflamatorios, el complemento constituye una herramienta importante en la defensa innata de la piel, donde inicia la inflamación local y el reclutamiento de neutrófilos, que normalmente no se encuentran en el epitelio, únicamente cuando ocurren casos de inflamación (10).

Además se postula que el fragmento C3 podría encontrarse depositado en las lesiones de dermatitis seborreica, lo que sugiere que parte de la enfermedad puede ser guiada por inflamación vía complemento (112)(113).

Transferrina

De acuerdo con estudios realizados, se conoce que la transferrina es una de las proteínas solubles presentes en el estrato córneo de la piel, probablemente derivada del sudor, lo que también es importante para el control de la microbiota normal de la piel (114).

La transferrina es capaz de funcionar como parte de la respuesta inmune innata contra los patógenos externos, pues limita el acceso al hierro necesario para el metabolismo de los microorganismos (10). Además es capaz de inhibir la adhesión bacteriana, así como limitar el crecimiento de otras levaduras como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Histoplasma capsulatum* (10)(114).

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos corresponden a moléculas normalmente derivadas de aminoácidos que tienen acción sobre los diferentes microorganismos, algunas de ellas liberadas constitutivamente por las células y otras en respuesta al daño o invasión. Hasta el momento se han descrito por lo menos 10 péptidos antimicrobianos en la piel, incluidos: β -defensinas humanas, psoriasinas, catelicidina, IL-37 y dermicina. Y se ha observado que se encuentran en mayores concentraciones en las lesiones epiteliales por pitiriasis versicolor que en la piel sana (10)(115).

Por ejemplo, la IL-37 que normalmente se encuentra como precursor inactivo, está altamente presente en las lesiones por pitiriasis y en mayores concentraciones en los sitios con más estructuras fúngicas de *Malassezia* spp., lo que sugiere un rol importante en la respuesta innata en esta patología (10)(116).

La mayoría de estos péptidos anti microbianos en la piel son producidos por los queratinocitos de manera constitutiva o como resultado de la infección o inflamación (10).

En estudios realizados en cultivo de queratinocitos y *Malassezia* spp., se logró demostrar que cuando los queratinocitos internalizan las levaduras, se produce una activación de la vía de proteínas kinasas para la producción de β -defensinas, que sirven de quimioatrayentes para neutrófilos y macrófagos, que seguidamente liberan citoquinas inflamatorias como la IL-6 y la IL-8 (10)(115).

Estas moléculas no solo son eficaces para matar ciertos microorganismos, sino que también actúan como mediadores de la inflamación y se involucran en la producción de citoquinas por parte de las células locales (10).

Respuesta inmune mediada por células ante *Malassezia*.

Esta respuesta es una de las más estudiadas en cuanto a la inmunidad por este hongo. Se ha detectado por estudios de inhibición de migración leucocitaria que existe hasta un 75% de respuesta inmune celular en individuos sanos frente a la fase micelial de *Malassezia* y se conoce que una deficiencia en respuesta mediada por células puede predisponer al hospedador al sobrecrecimiento de levaduras de *Malassezia* spp (107).

Respuesta inmune celular y producción de citoquinas: neutrófilos, monocitos y polimorfonucleares

De los fagocitos que participan en la respuesta innata contra *Malassezia* spp., los neutrófilos son de los más importantes y se ha visto que su activación y muerte de microorganismos está mediada por vías dependientes del complemento (10). Sin embargo, en estudios *in vitro* sobre la capacidad de los neutrófilos de matar las levaduras de *Malassezia* spp. en comparación con su acción sobre otros hongos, se ha determinado una capacidad reducida de lograr la muerte del hongo (10).

Existen algunas explicaciones para este fenómeno, una de ellas es basada en el ácido azeálico. Se sabe que cuando *Malassezia* spp. crece en presencia del ácido oleico (componente graso en la piel) es capaz de producir ácido azealico como metabolito y este es capaz de disminuir la producción de O₂, H₂O₂ y OH por parte de los neutrófilos; de manera que finalmente la producción del ácido azeálico resulta protectora para *Malassezia* spp. frente a los mecanismos de muerte de los neutrófilos (figura 8) (10)(117).

Otra hipótesis que pretende explicar porque *Malassezia* spp. es capaz de sobrevivir a la muerte por los neutrófilos es un factor constitutivo de las levaduras, precisamente su gruesa pared rica en lípidos. Se sugiere que la pared previene la activación de los neutrófilos, protegiéndolas de la fagocitosis (10)(118).

Por otra parte, los metabolitos derivados del triptófano en *Malassezia*, también tienen parte en esta capacidad disminuida de los neutrófilos frente a estas levaduras. Se ha demostrado en cultivos de neutrófilos, que cuando estos compuestos indólicos son añadidos, las células disminuyen su capacidad de producción de especies reactivas de oxígeno o ROS, de manera que estos compuestos producto del metabolismo de *Malassezia*, son antagonistas directos de la respuesta inmune y además contribuyen al hecho de la inflamación mínima observada en la pitiriasis versicolor (10)(101).

Por otra parte, de acuerdo a estudios sobre la interacción de *Malassezia furfur* con las células fagocíticas, se ha encontrado que los monocitos reconocen las levaduras a través de los receptores de manosa, receptores de β -glucanas y receptores de complemento. A partir de ese reconocimiento, los monocitos incrementan la producción de IL-8 (pro-inflamatoria) (10)(119).

En cuanto a los granulocitos, ante el reconocimiento de antígenos de *Malassezia furfur*, incrementan los niveles de IL-8 y IL-1 α , que llevan a la quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos T hacia la piel, en un intento de respuesta inflamatoria. (10) Se ha observado que en pacientes con psoriasis la quimioatracción celular suele ser mayor que en pacientes control (120).

Por otra parte, estudios realizados en líneas celulares de polimorfonucleares de sangre periférica en cultivo con diferentes especies de *Malassezia*; se han obtenido resultados diversos en cuanto a la producción de citoquinas, sobretodo IL-1 β , IL-6 y TNF- α (figura 8). Algunas especies de levaduras como *M. restricta*, son inclusive más estimulantes que otras para la producción de ciertas citoquinas pro inflamatorias. Sin embargo, de acuerdo a lo observado cuando la cantidad de levaduras es proporcionalmente mayor a la de polimorfonucleares, ocurre al contrario una supresión en la producción de citoquinas, específicamente IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Esta habilidad de *Malassezia* spp puede correlacionarse con su capacidad de ser parte de la microbiota normal de la piel, donde causa la mínima inflamación. E igualmente en los casos de pitiriasis versicolor donde la gran cantidad de carga del hongo puede disminuir la estimulación del sistema inmunológico y evitar una respuesta inflamatoria significativa (10)(121).

Como sucede con la pared lipídica de las levaduras que provoca una modulación de la respuesta inmune. La pared no solo funciona como protección contra la fagocitosis, sino que

también limita la capacidad de producción de citoquinas de acuerdo a estudios *in vitro* donde se ha encontrado una disminución de los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , por parte de los polimorfonucleares en incubación con levaduras de *Malassezia*. Esto también contribuye a la capacidad de este hongo de existir como comensal en la piel de la mayoría de los individuos (10).

De hecho, se ha observado un incremento en la incidencia en los cuadros clínicos asociados a *Malassezia* en pacientes con ciertos grados de inmunosupresión, como mayor incidencia de pitiriasis versicolor en pacientes trasplantados renales, mayores casos de foliculitis en trasplantados de médula ósea o de corazón, así como de dermatitis atópica en pacientes seropositivos por el virus de la inmunodeficiencia humana (122). Aunque la respuesta inmune celular contra *Malassezia* está presente en individuos que incluso no han experimentado cuadros patológicos (10).

Este ha sido un tema que se ha estudiado continuamente con individuos sanos como controles e individuos con pitiriasis versicolor a través de ensayos de transformación de leucocitos (LT) e inhibición de la migración de leucocitos (LMI), sin embargo, no se llega a resultados del todo concluyentes, pues se trata de respuestas considerablemente variables entre los individuos y los cuadros presentados, así como las especies de *Malassezia* a las que se encuentran expuestos (123).

Respuesta inmune celular: mastocitos

De acuerdo con los estudios realizados, los mastocitos de pacientes con dermatitis atópicas al ser estimulados con levaduras de *Malassezia furfur* son capaces de liberar citoquinas proinflamatorias, que se vinculan con la exacerbación de la condición dermatológica (4).

Estas células son activadas directamente por el reconocimiento a través de receptores tipo Toll 2 o por el receptor de alta afinidad de IgE Fc ϵ RI de IgE unida a antígeno, posteriormente se lleva a cabo la degranulación de los mastocitos, que contribuye a la disrupción de la barrera epitelial y la amplificación de la respuesta inflamatoria. De hecho, el principal contacto de las levaduras con las células propiamente inmunológicas se favorece durante los procesos de inflamación crónica y daños a la barrera epitelial (4).

En pacientes con colonización por *Malassezia*, se ha asociado principalmente una respuesta por parte de las células T de tipo TH2 polarizada hacia células alergénicas, por ejemplo los linfocitos T GATA3+ que se ha identificado a partir de lesiones de pitiriasis versicolor, así como en perros con dermatitis alérgicas y que guían principalmente a una respuesta de tipo TH2 (4)(124).

Sin embargo, no solo son este tipo de linfocitos los que participan en la inmunidad dirigida hacia *Malassezia*., también se ha encontrado participación muy relevante de linfocitos TH1 que guían hacia la inflamación, pero sobretodo de células productoras de IL-17 y IL-22, que resultan reguladoras de los procesos inflamatorios (4).

Además de esto es importante recordar que la activación de una respuesta TH17 reguladora puede servir de señal para que se induzca la producción de receptores de lectina C en los linfocitos T, lo que lleva al reconocimiento de otros hongos, principalmente *Candida albicans* en piel (4).

Respuesta inmune celular: células epiteliales

En las lesiones por pitiriasis versicolor, la mayoría de las células inflamatorias presentes son linfocitos T maduros, principalmente CD4+ o T reguladores, además de las células de Langerhans que resultan claves para el desarrollo de las cascadas inmunitarias. Incluso se han determinado algunos monocitos, granulocitos y macrófagos, aunque en cantidades significativamente menores (10).

Asimismo, en la pitiriasis versicolor, los infiltrados de células son realmente pocos en comparación con los que se presentan en otros cuadros dermatológicos por hongos, como las tinea. Quizás esto puede obedecer al papel de compuestos como las pitiriarubinas y los lípidos de la pared de las levaduras que son capaces de regular negativamente la producción de especies reactivas de oxígeno y citocinas, como se explicó anteriormente, lo que conlleva un menor reclutamiento celular hacia los sitios de infección (10)(117)(119).

No obstante, en otras patologías también causadas por *Malassezia*, como la dermatitis seborrética, sí se han encontrado cantidades significativas de células NK y linfocitos CD16+ que indican una reacción de tipo irritante (10).

En los casos de foliculitis el proceso es diferente, pues la extensión de los infiltrados celulares depende mucho de la ruptura del folículo. Si se encuentra intacto, la mayor parte de las células son linfocitos, pero cuando hay ruptura el tipo celular cambia y pueden encontrarse otros como neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y plaquetas para responder al daño al epitelio (125).

Respuesta inmune celular epitelial: papel de los melanocitos

Las reacciones de los melanocitos tienen gran importancia en patologías como la pitiriasis versicolor donde en las lesiones hipopigmentadas se ha encontrado un número similar de melanocitos que en la piel normal, sin embargo, en las lesiones la deposición de la melanina en los melanosomas y los gránulos suelen ser menores que en la piel normal, lo que explicaría la hipopigmentación, mientras que los queratinocitos no se ven realmente afectados (126).

Existen varias teorías que explican la hipopigmentación, aunque los mecanismos por los cuales se afectan los melanocitos en la pitiriasis versicolor no son del todo claros. Al inicio, se creía que obedecía al ácido azeálico como inhibidor de la tirosina que es una enzima involucrada en la melanogénesis y por tanto podría tener consecuencias citotóxicas que afectan a los melanocitos. Posteriormente, se ha mencionado a la actividad lipoxigenasa que puede llevar a la producción de lipoperoxidos que dañan a los melanocitos, llevando a la poca pigmentación. Hoy en día se habla del papel de los metabolitos derivados del triptófano, como la malasezina que induce apoptosis en los melanocitos, llevando a una síntesis deficiente de la melanina lo que resulta en la hipopigmentación (10)(99)(101). A pesar de esto, los mecanismos que llevan a las lesiones hipopigmentadas aún no están del todo claros.

Respuesta inmune celular epitelial: papel de los queratinocitos

La interacción de *Malassezia* con los queratinocitos es una de las más importantes, porque estas células son las más abundantes en la piel y no tienen solo un rol estructural sino que además tienen un papel inmunológico. Incluso, se ha observado que en la pitiriasis versicolor hay hifas intracelularmente en los queratinocitos (10).

Para que se lleven a cabo estas interacciones de manera eficaz es necesario la presencia de moléculas de unión. Se han determinado algunos ligandos en la pared de las levaduras que funcionan a manera de adhesinas, en general se trata de un mosaico de proteínas, porque tienen muchos dominios de unión con funciones específicas (10).

Asimismo, los queratinocitos son capaces de activar una maquinaria enzimática posterior a estos reconocimientos moleculares de *Malassezia*, aunque el hongo es capaz de resistir la acción de la mayoría de estas enzimas gracias a su pared lipídica (10)(76). Incluso, en el estrato córneo de la piel se ha encontrado variedad de especies de *Malassezia* demostrando así su capacidad de adhesión, aunque esto no se correlacione con la severidad de la presentación de la infección (10).

Liberación de citoquinas por los queratinocitos

Como se mencionaba, los queratinocitos son capaces de producir gran cantidad de citoquinas y mediadores inmunológicos, algunos de manera constitutiva y otros como resultado del daño (10).

Se han realizado numerosos estudios sobre la medición de las citoquinas producidas por estas células epiteliales en presencia de levaduras de *Malassezia furfur*, a diferentes concentraciones. Estos análisis han obtenido diversas respuestas en cuanto a las citoquinas estimuladas en incremento o por el contrario disminución en presencia del hongo. Hay variaciones significativas dependiendo de las especies de *Malassezia* estudiadas, las líneas celulares utilizadas e incluso el tiempo de exposición de las células a las levaduras; por tanto, es un poco pretencioso llegar a conclusiones definitivas sobre los efectos en los queratinocitos en cuanto a la liberación de componentes solubles (76).

Sin embargo, en general, se puede saber que en el caso de las citoquinas propias de una respuesta tipo TH2, es decir IL-5, IL-10, IL-13, IL-4, en gran medida aumentan ante la presencia de las levaduras, lo que ocurre muy similarmente *in vivo* en pacientes con dermatitis atópica (10)(127).

Un factor importante en la producción de citoquinas parece ser la presencia de la pared lipídica o la remoción de esta por medios químicos de manera. Donde las levaduras con pared

intacta no incrementan los niveles de IL-1 α , IL-6, TNF- α o IL-8 o los aumentan muy poco, mientras que la IL-10 intracelular sí se aumenta considerablemente. Por el contrario en las levaduras tratadas, aumentan las IL-6, IL-1 α y IL-8, pero no el TNF- α y disminuyen los niveles de IL-10.(10)(118) Estos resultados revelan que efectivamente la producción de citoquinas en los queratinocitos, se altera ante la presencia de *Malassezia* donde la presencia de una pared altamente lipídica parece ser un factor importante pero no decisivo para la estimulación de las cascadas de citoquinas en estas células, aunque puede contribuir de gran manera a la inflamación de la piel y la exacerbación de ciertas condiciones cutáneas (79).

De cualquier manera, los autores de estos estudios explican que de manera *in vivo* las reacciones son bastante similares. *Malassezia* es capaz de regular positivamente la producción de citoquinas lo que puede explicar las manifestaciones inflamativas en presentaciones como la dermatitis seborreica, y que la IL-6 y IL-8 llevan a un incremento en la proliferación de los queratinocitos y la migración de los leucocitos a la piel, lo que exacerba la enfermedad (10).

Por ejemplo, de la respuesta TH2 se sabe que es capaz de estimular a los queratinocitos infectados con *Malassezia furfur*, llevando a la producción de IL-8, péptidos antimicrobianos y β -defensina 2. (10) (77) Y la IL-8 es pro-inflamatoria y quimioatrayente, dos procesos que se involucran continuamente en la inflamación (10)(91).

Por otro lado, en los pacientes con psoriasis, se ha observado un incremento significativo de factor de crecimiento tumoral, TGF- β , y la proteína de choque térmico 70. El TGF- β afecta la migración y proliferación de los queratinocitos, además contribuye a la proliferación de las levaduras llevando a los cuadros exacerbados vistos en algunos casos de psoriasis (10)(127).

A su vez, se ha concluido que la hiperplasia de los queratinocitos parece ser un efecto directo de la colonización por *Malassezia* y no producto de la intervención del sistema inmunológico. Además, entre mayor es la carga fúngica, se presenta mayor apoptosis en los queratinocitos (10).

Mediadores de la respuesta adaptativa ante *Malassezia*: actividad humoral

La respuesta adaptativa humoral surge a partir del reconocimiento y la inducción inicial de la respuesta innata, de tal forma que posteriormente puede tenerse una respuesta de memoria, donde median las inmunoglobulinas. Los anticuerpos predominantes hacia *Malassezia* son de tipo IgG e IgM. Y aunque los anticuerpos de tipo IgE no se detectan normalmente en individuos sanos, sí son comunes en los pacientes con dermatitis atópica donde median reacciones alérgicas, incluso se asocian los niveles altos de IgE con exacerbaciones de la condición dermatológica (4)

No obstante, algunos autores encontraron IgE específicas de *Malassezia furfur* en pacientes sin dermatitis atópicas, lo que contrasta con la mayoría de los reportes sobre la inmunidad humoral en estas levaduras (123).

En cuanto a la respuesta humoral generada hacia la fase micelial del hongo, los títulos de anticuerpos de tipo IgG e IgM, son considerablemente mayores en los pacientes con pitiriasis versicolor que los individuos sanos (123).

Específicamente en cuanto a la inmunoglobulina G (IgG), en los sujetos tanto sanos como con pitiriasis versicolor se encontró un aumento en la proporción de IgG4, que normalmente es la subclase que se encuentra en menor proporción. Lo que puede responder a la continua exposición de los sujetos a los antígenos de *Malassezia*, al ser parte de la microbiota normal (123).

Además, hay presencia de las subclases IgG1 e IgG3, lo que indica que *Malassezia* es capaz de presentar antígenos proteínicos al sistema inmunológico, así como IgG2, lo que indica que también presenta antígenos de tipo carbohidrato (123).

Un aspecto relevante en cuanto a las IgG, es que en condiciones de pitiriasis versicolor, su efecto como opsonina y activador de complemento al contrario de resolver la situación con la destrucción de los patógenos extracelulares, parece que exagera la respuesta inflamatoria (107).

En los individuos sanos, la presencia de anticuerpos de *Malassezia* se correlaciona con la presencia del hongo en la piel de manera comensal. La estimulación del sistema inmunológico ocurre desde temprana edad y es de suficiente duración con anticuerpos de tipo

IgM e IgG; mientras que los títulos de IgA son bastante bajos, lo que indica que la estimulación de la mucosa ocurre solamente en pocos casos en individuos sanos (10).

En cuanto al factor de la edad, hay disminuciones de la presencia de las inmunoglobulinas en piel conforme aumenta la edad de los individuos, aunque este hecho no es exclusivo para la inmunidad frente a este tipo de levaduras, si no que obedece a la fisiología inmunitaria natural que disminuye con la edad (107).

A pesar de esto, el papel que desempeñan los anticuerpos en las estas condiciones dermatológicas no se encuentra del todo claro.

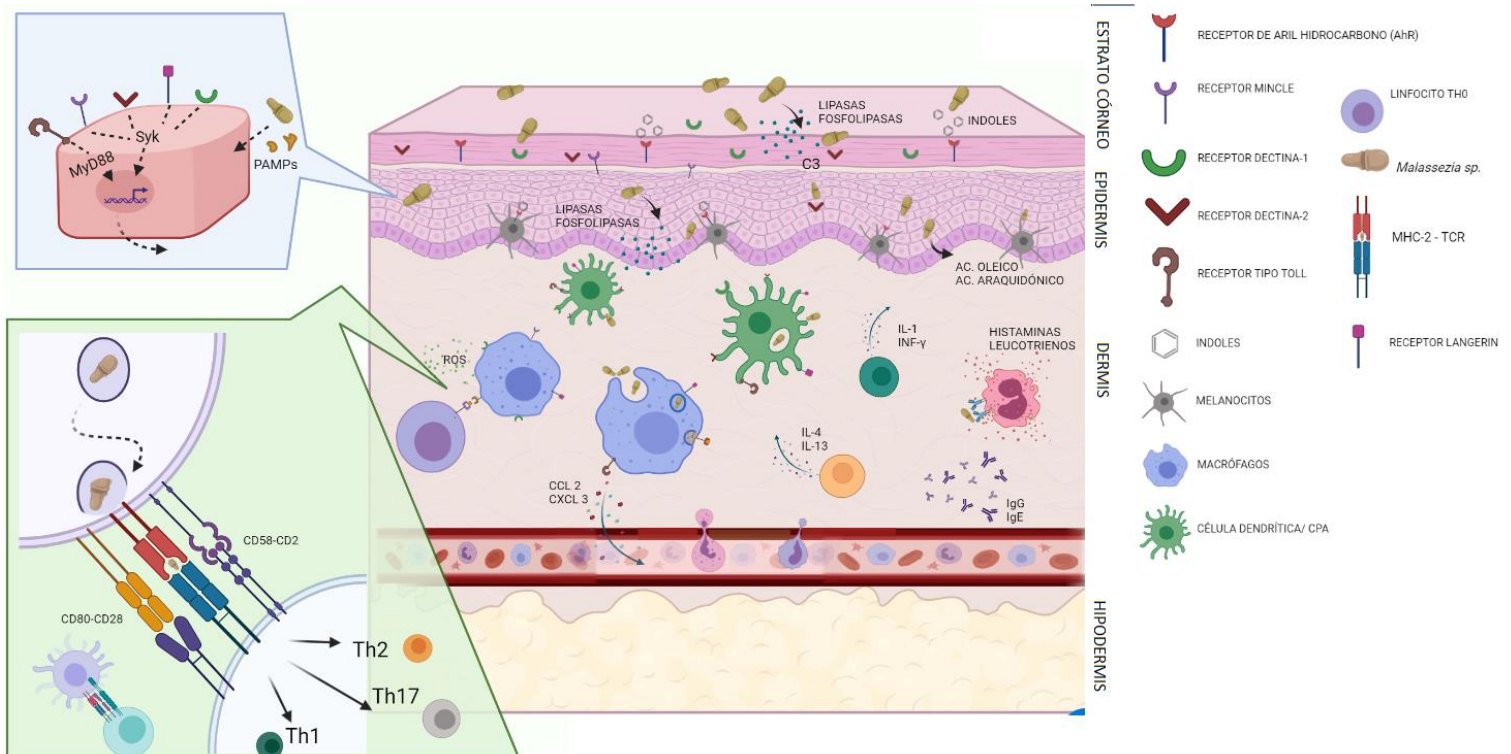


Fig. 8 Principales interacciones inmunológicas de *Malassezia sp* en la piel humana. Las levaduras son reconocidas a nivel del estrato córneo y de epidermis a través de receptores de reconocimiento directo e indirecto comunes en los hongos y algunos específicos para *Malassezia sp*, lo cual desencadena una cascada de reacciones inmunológicas con fagocitosis, presentación de antígenos, vías de señalización intracelular y liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioatrayentes; que conducen a respuestas de tipo TH1, TH2 y reguladora. (Fuente: elaboración propia)

7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Malassezia se ha asociado a lo largo del tiempo con diferentes condiciones clínicas, dentro de las que predominan las asociadas a la piel; pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, foliculitis y dermatitis atópica. Incluso se enumeran dentro de los cuadros clínicos el acné vulgaris, psoriasis, dacriocistitis, blefaritis, pustulosis neonatal, papilomatosis confluyente y reticulada, otitis y las infecciones oportunistas sistémicas sobretodo en neonatos (1)(16)(28)(41). Existen incluso algunos reportes controversiales de onicomycosis y infecciones nodulares del cabello (14)(41)(128). A pesar de ser un organismo comensal, no se considera un oportunista en estas condiciones clínicas (19).

En alguna literatura puede encontrarse el término malasseziasis o malasseziosis para referirse a las condiciones clínicas de este hongo, y además las clasifican en las categorías: cutánea, profunda y sistémica. Dentro de la cutánea incluyen tres categorías más: la pitiriasis versicolor, los casos inflamativos diferentes de pitiriasis versicolor pero con filamentos y las asociadas a la presencia de levaduras (16).

Aunque esta clasificación no sea muy tradicional y utilizada, en adelante se expondrán en más detalle las principales formas clínicas causadas por este género fúngico y aquellas a las que se le asocia como agente causal.

7.1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL GÉNERO *Malassezia*

Pitiriasis versicolor

Comprende el 5 % de las micosis en general y un 20 % de las superficiales. La endemia en climas templados es de 0.5 % a un 4 % y en climas calurosos hasta un 50 %, con aumento de los casos en verano (16).

Es una infección superficial del estrato córneo de la piel, en el que las levaduras de *Malassezia* son capaces de desarrollar filamentos, lo que aumenta el daño patológico y facilita la infección (10).

Clínicamente se trata de lesiones crónicas a manera de parches en la piel, con escasa descamación y presencia de hipopigmentación o hiperpigmentación, pueden ser confluyentes o aisladas (10)(129).

Esta lesión es más de carácter estético, ya que las lesiones son asintomáticas, sin irritación ni respuesta inflamatoria. Solo un 5 % de los pacientes mencionan prurito en los síntomas con lesiones eritrematosas y entre un 1-2 % hacen lesiones papulares (19).

Topográficamente, por lo general, se ubican en distribución centrípeta en tronco, cabeza, brazos, pecho y espalda, que corresponden a las zonas de más sudoración (1). En niños suelen frecuentarse en la cara (19), y en algunos casos en adultos puede extenderse incluso a nalgas y abdomen; en mujeres a veces se propaga a los sitios de contacto de la ropa interior sintética (16). En general, la distribución de las lesiones guarda estrecha relación con la distribución de las glándulas sebáceas.

Las lesiones, por lo general, resaltan al ser expuestas al sol o bronceado y en esos casos se pueden ver acompañadas de ligero prurito y eritema (13).

La variedad hiperpigmentante, se puede iniciar como un cuadro agudo de placas eritemo-escamosas, muy poco inflamadas que luego de que el padecimiento se vuelve crónico disminuyen la intensidad y se manifiestan como manchas hiperpigmentadas café claro. Por lo general, surgen en personas de piel clara (figura 10) (1)(129).

En el caso de la variante hipopigmentante, que es la más frecuente, sobretodo en piel morena, se presenta como manchas claras cubiertas de una descamación muy fina, con bordes irregulares, inician pequeñas y confluyen a un aspecto cartográfico. A veces la despigmentación las hace casi acrómicas (figura 9) (1)(41).

Existen algunas particularidades como las placas con un “pseudo” borde activo porque tienen una coloración central diferente y se han visto en pacientes con uso de corticoesteroides. Además, todas las manchas pueden ser de una misma tonalidad o presentar variedad en un mismo paciente, de ahí la referencia del nombre de la enfermedad “versicolor” (16).

La microscopía electrónica permite observar que en las lesiones de pitiriasis versicolor, los melanocitos pueden encontrarse tumefactos grandes, con vacuolización de las mitocondrias e intensa degeneración de algunas de las células en las zonas hipopigmentadas. Además, en las lesiones hiperpigmentadas los melanosomas están anormalmente grandes, mientras que en las lesiones hipopigmentadas se observan con un tamaño reducido (16).

Por otra parte, no existe relación demostrada entre la antigüedad de las lesiones con la pigmentación de las mismas, ya que son mecanismos diferentes los que guía a una u otra condición. Sin embargo, en las primeras descripciones de la enfermedad se habla de la aparición de manchas rojas o café claro que luego terminan por ser despigmentadas y por otro lado la aparición de manchas oscuras. Se sabe que los cuadros pueden coexistir y que el rango de colores que presentan es variado. Pero no hay registros precisos que indiquen que la antigüedad de la lesión pueda provocar el cambio de color. Con el tiempo, si no hay tratamiento, las máculas pueden confluir dando la apariencia de mapa cartográfico y podrían unirse las manchas de ambos tonos (1)(16)(130)(131).

Sin embargo, se sabe que la hipopigmentación se conduce más por un proceso de destrucción de los melanocitos, mientras que la hiperpigmentación contiene un componente inflamatorio y aumento de melanosomas.



Fig 9. Imágenes de pacientes con pitiriasis versicolor, variante hipocrómica, en torso y miembros superiores. (Fuente propia)



Fig 10. Imágenes de paciente con pitiriasis versicolor en el torso, variante hiperocrómica. (Fuente propia)

Foliculitis

Esta es la presentación manifestada por pápulas foliculares, eritematosas o pustulosas de 2 a 4 mm de diámetro, con prurito y exacerbación por exposición a la luz solar. Las levaduras de *Malassezia* se ubican dentro de los folículos con inflamación (figura 11) (16).

Localizadas en torso, cuello, hombros y brazos, pero nunca en la cara, y por lo general ocurren en adultos jóvenes (14).

Se asocia con condiciones predisponentes o en individuos susceptibles con procesos de inmunosupresión, terapias esteroideas, embarazo, leucemias, trasplantes de médula ósea u órganos sólidos, diabetes o pacientes con síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (1)(14).

La foliculitis puede ser monomorfa, es decir, papular, moluscoide y pustular; o polimorfa, es decir, papulopustular (16). Aunque la patología completa de la enfermedad aún es desconocida, se propone hoy en día que obedece a una infección de los folículos por la misma microbiota normal (41).



Fig 11. Imagen de paciente joven con lesiones papulares y pustulares foliculosas en el tronco causadas por *Malassezia* sp. (Fuente propia.)

Blefaritis y blefaroconjuntivitis

Esta condición se relaciona con diferentes agentes etiológicos. Por ejemplo, se ha asociado a un origen parasitario causado por *Demodex folliculorum*, bacteriano por *S. aureus* y en un 20 % de los casos a un origen fúngico ocasionados por *Malassezia* (1).

Es un proceso inflamatorio de la conjuntiva con aumento de la vascularización que afecta el borde de los párpados, ocasionando eritema, descamación y pérdida parcial de las pestañas. Además se manifiesta con intenso prurito y por lo general en niños (figura 12) (1)(10).

Al parecer puede explicarse por el hecho de que las secreciones sebáceas del ojo podrían favorecer el crecimiento de las levaduras lipofílicas, de las que se han reportado casos de *M. furfur* y *M. globosa* (10)(132).

En algunas ocasiones además se encuentra junto con cuadros de dermatitis seborreica (10).

Dacrocistitis

Se refiere a una obstrucción del saco lagrimal con inflamación y lagrimeo, que por lo general se asocia con infecciones bacterianas (16). Sin embargo, se considera que *Malassezia* también está involucrada en este padecimiento (figura 12) (14).

La presencia de las levaduras en la lesión se explica igual que en la blefaritis, a raíz de la liberación de ácidos grasos en el ojo, mientras que la cronicidad del padecimiento se explica como consecuencia del taponamiento del conducto lagrimal (1).



Fig 12. Imágenes de pacientes con blefaroconjuntivitis (izquierda) y con dacriocistis (derecha) causadas por *Malassezia* sp (1).

Infecciones sistémicas

Es la menos frecuente de las condiciones clínicas causadas a este hongo, sin embargo es la más importante por el porcentaje de mortalidad (15).

En este caso, hay dos grupos de alto riesgo, los niños prematuros con trastornos diversos y los adultos inmunosupresos; en ambos se puede asociar con nutrición parenteral.

En esta presentación se considera un patógeno emergente, que puede vincularse con el uso de catéteres en la población pediátrica de bajo peso al nacer, administración de emulsiones lipídicas por catéter venoso central, largas hospitalizaciones que favorecen la colonización y contaminación (16).

Se ha vinculado a sepsis en neonatos con focos primarios variados como gástrico, conjuntival, piel e incluso orina (95). Así como casos reportados de endocarditis con invasión de válvulas aórticas por uso de catéteres centrales, osteomielitis, neumonías y hasta meningitis (1)(10).

En adultos inmunosupresos se asocia con infecciones invasivas y enfermedad gastrointestinal que repercuten en otras condiciones con manifestaciones pulmonares y cutáneas, así como pacientes con malignidades hematológicas y enfermedades como Crohn (15)(133).

También es frecuente encontrarse con *M. pachydermatis* como agente causal de fungemias en neonatos, porque sus bajos requerimientos lipídicos le dan facilidades de colonización (10).

Otomycosis

Se han reportado casos de otomicosis en humanos, que es una de las presentaciones más frecuentes en veterinaria (57).

Es un cuadro similar al ocasionado por *Candida* con obstrucción del canal auditivo, y se diferencia de los casos por hongos filamentosos, donde se puede ver incluso saprofitación, porque aquí *Malassezia* continúa levaduriforme (1).

Se atribuye la patología a que el sebo del oído facilita el crecimiento y desarrollo de las levaduras lipofílicas (10). Es una entidad exfoliativa, adematizada, erito-escamosa que cursa con hipoacusia moderada y comezón (1).

En casos más extremos, sin tratamiento, puede llegar a causar destrucción del hueso temporal y destrucción de los tejidos blandos adyacentes (16).

7.2 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL GÉNERO *Malassezia*

Dermatitis seborreica

Esta es una condición clínica con la que se asocia *Malassezia*, pero no se puede confirmar que este sea su agente causal, sino que se encuentra presente en la lesión y si es controlada puede mejorar el cuadro clínico (10).

Es un proceso crónico, inflamatorio y descamativo acompañado con alta secreción de sebo y de origen multifactorial, que afecta el pecho, la cara, pestañas, esternón, cejas, cuero cabelludo y detrás de las orejas (figura 13) (16).

En la dermatitis seborreica juegan un papel importante la composición del sebo y la sudoración que alcaliniza la piel, porque hay un aumento de los ácidos grasos de cadena corta producto de la transformación de los triglicéridos por enzimas lipasas como las liberadas por *Malassezia*, esto lleva a un efecto irritante que favorece la descamación presente en este tipo de patología (134).

Se considera que la dermatitis seborreica puede vincularse a diversos orígenes, incluyendo factores nutricionales, medicamentosos, inmunológicos, infecciosos, neurológicos, ambientales, hormonales, por productos químicos e incluso razones genéticas (1)(41).

Una población importante en estos casos son los adultos, predominantemente en varones. Y con una alta incidencia (80 %) en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana, donde estas lesiones cutáneas son unos de los indicadores más tempranos del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (16).

Topográficamente, las lesiones en cuero cabelludo son muy comunes, por lo que se suele vincular a *Malassezia* con la caspa vulgar, pero se entiende que este no es su agente causal (41). En lactantes también se asocia a una condición clínica conocida como “costra de leche”, que se refiere a un cuadro de dermatitis seborreica con escamas de aspecto oleoso blancas-amarillentas, aunque tampoco *Malassezia* es su agente causal (16).

Dermatitis atópica

Es un padecimiento de base genética, crónico y recurrente en la piel que se caracteriza por reacciones exacerbadas a estímulos físicos e irritantes directos (figura 13) (16).

El rol de *Malassezia* en estos casos no es directo sino que se infiere de la respuesta de los pacientes y de la respuesta a los alérgenos producidos por las levaduras (18). Esto, ya que los pacientes responden a las terapias antifúngicas y además tienen una alta prevalencia de anticuerpos IgE específicos contra *Malassezia*. Aunque ambos hechos no son contundentes, porque la mayoría de los azoles usados en la terapia antifúngica también tienen acción sobre *Staphylococcus aureus*, que es otro microorganismo asociado en esta patología. Y por otro lado, esta misma bacteria es capaz de mediar el mecanismo inmunológico de superantígeno, logrando una estimulación directa de las células T que median toda la respuesta inmune (10). De modo que el papel de *Malassezia* en esta patología no es aún del todo claro, como tampoco lo es la etiología de la enfermedad (14).



Figura 13. Imágenes de pacientes con dermatitis seborreica (izquierda) y con dermatitis atópica (derecha) asociadas a *Malassezia* sp. (16) (135).

Papulomatosis confluyente y reticulada de Gougerot-Carteaud

Es una dermatosis que se caracteriza por placas irregulares no inflamatorias, de color café claro, elevadas ligeramente y dan un aspecto reticulado, incluso llegan a parecer placas verrugosas (1). Es un trastorno de la queratinización con aumento del número de las células transicionales entre el estrato granuloso y córneo donde se han ubicado las levaduras (16).

Por lo que se asocia a *Malassezia* con esta condición clínica, pero no es su agente causal específico (1). Se puede tratar, por el contrario, de una enfermedad multifactorial (16).

Las placas pueden localizarse en tronco y cuello de pacientes de origen africano, principalmente, con proporciones similares por sexo. Aunque realmente se trata de un evento muy poco común (10).

Pustulosis neonatal cefálica

Es propio de los recién nacidos y se manifiesta en la cara y cuello (1). Se refiere a múltiples pápulas y pústulas eritemato-escamosas similares a una miliaria sebácea, en áreas foliculares por lo que se asocia con *Malassezia* (16).

Se considera que en estos casos, la poca inmunidad del recién nacido y el contacto estrecho con la madre juegan un rol importante (18)(41). En este cuadro han sido vinculadas *M. furfur*, *M. dermatis*, *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. japonica* (1). Se les ha asociado a esta entidad

clínica por varias razones: se encuentran las levaduras en los folículos, no se conoce la causa exacta de la pustulosis y se eliminan bien con ketoconazol (16).

Psoriasis

La psoriasis es una de las condiciones dermatológicas más complejas y a la que se le han atribuido numerosos agentes causales, aunque se trata más de una afección compleja, influida incluso por la genética y el metabolismo. En estos casos *Malassezia* puede ser un factor exacerbador de la condición clínica (10).

Se presenta en diversas áreas corporales, clásicamente en codos, uñas, rodillas y cuero cabelludo. Se manifiesta como un agrandamiento de las células epidérmicas de manera acelerada generando acantosis e hiperqueratosis (1).

En esta clínica hay una participación importante del sistema inmunológico, donde la secreción de péptidos antimicrobianos por parte de los keratinocitos, es responsable de disminuir las poblaciones de *Malassezia* normales en la piel, y de manera retroalimentativa, la producción de esos péptidos antimicrobianos puede estimularse a raíz de la presencia de las levaduras que interactúan con el sistema inmunológico (120).

Este estado inflamativo puede causar que las levaduras logren invadir estratos de la piel y causar estrés en los keratinocitos ya predispuestos, lo que llevaría a incrementos de la IL-37 que contribuye en la patología de las psoriasis, exacerbando el cuadro clínico (41)(120).

Balanitis

Esta condición a veces hace referencia a casos de pitiriasis versicolor en el pene o zonas perineales, principalmente en pacientes de zonas tropicales con antecedentes de hiperhidrosis que favorecen la condición (16). Sin embargo, se han encontrado colonizaciones asintomáticas de *Malassezia* en estas regiones, sobretodo cercano a las glándulas sebáceas. Las especies más aisladas según el estudio de Mayser *et al.*, corresponden a *M. globosa*, *M. furfur* y *M. slooffiae* y se asocian más a casos de balanitis inespecífica (136). Se ha mencionado como factores predisponentes la circuncisión, en los que la literatura menciona mayores incidencias de infecciones virales y fúngicas como las candidiasis (137).

7.3 OTRAS CONDICIONES MENOS FRECUENTES Y MÁS CONTROVERSIALES ASOCIADAS A *Malassezia*.

Una de las condiciones que genera más conflicto cuando se reporta como agente causal, es la **onicomicosis**. Algunos autores la incluyen dentro de los cuadros clínicos asociados a este género, aunque otros consideran que, al ser un comensal en la piel, es poco probable que sea capaz de generar un cuadro clínico como este, en los que de hecho se ha reportado como coinfección de otros agentes como *Candida albicans* y *Trichophyton rubrum* (16).

Sin embargo, otras literaturas describen a las lesiones como subungueales, distales, con moderada paquioniquia, similares a las onicomicosis por dermatofitos. Además, de casos de onicólisis, afectación palmar e hiperqueratosis similares a las tiñas (1).

Se reportan principalmente en países cálidos donde la pitiriasis versicolor es común, por lo que tal vez influya que las levaduras parasiten el borde distal de las uñas (1)(138).

Otro cuadro clínico que se ha encontrado reportado en la literatura, aunque es poco mencionado y solo se consta de un reporte es una **infección nodular en pelo**, descrita en una paciente de 7 años de edad en Brasil, que presentaba un cuadro similar a una piedra blanca, con nódulos adherentes a lo largo de los filamentos del cabello que podían ser arrancados con facilidad. Microscópicamente no invadían la hebra y podían observarse levaduras redondas de gemación unipolar. No se obtuvo crecimiento en agar Difco por lo que se cubrió con una capa de aceite de oliva y a los cuatro días se obtuvieron colonias cremosas de apariencia grasosa. Las levadura eran elipsoidales semejantes a *M. furfur*, de las cuales se obtuvieron nuevos aislamientos de la misma paciente, y respondieron al tratamiento con shampoo de sulfito de selenio (128).

El caso parece muy curioso y fundamentado, aunque no se ha reportado nada similar en otros pacientes. Aun así *Malassezia* es capaz de infectar los folículos pilosos, donde causa la mayoría de las patologías asociadas.

En cuanto a la **caspa** es una condición relacionada con *Malassezia*, pero debe tomarse en cuenta de que el hongo no es la causa de la enfermedad. Las levaduras son parte normal de la piel y por tanto se encuentran también en cuero cabelludo, y el hallazgo en las escamas que se liberan de la caspa puede ser un hecho natural. La caspa es una descamación a causa de la inflamación subclínica de la piel que lleva a la pérdida de la integridad de la capa de

queratinocitos. En esta condición se libera localmente TNF- α por los queratinocitos, y la presencia de levaduras como *Malassezia* conduce a la activación de una respuesta proinflamatoria e inmunógena, pero no puede decirse que sea el agente causal de la caspa (139).

En Costa Rica, la pitiriasis versicolor y otras patologías asociadas a *Malassezia*, son motivo constante de consulta en la práctica clínica, sin embargo, las prevalencias y descripciones de cuadros clínicos están ausentes en la literatura, como en la mayoría de las micosis en nuestro país.

Se conoce poco de incidencias de estas patologías, y hasta el momento se asocian la mayoría de casos de pitiriasis versicolor a *M. furfur* (26), aunque no existen más estudios que reafirmen estos hallazgos y nos permitan tener un panorama más amplio de las implicaciones de este género en la micología y dermatología nacional; esta es una rama de la microbiología que sin duda necesita mayor documentación clínica.

7.4 RELACIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Es sabido que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), condiciona a los pacientes a una mayor susceptibilidad a infecciones causadas por diferentes microorganismos (140). Además las manifestaciones más recurrentes se dan a nivel de piel, de hecho se especula que el hongo *Malassezia* es el agente etiológico más probable en las dermatitis seborréicas en pacientes con VIH/SIDA, de un 30 a 80 % de los casos (141).

Los estudios actuales demuestran que la infección por VIH no predispone a que haya una colonización más abundante de *Malassezia* en la piel, sin embargo, en pacientes con infección avanzada en fase SIDA se evidencia la progresión de las lesiones cutáneas (140)

La dermatitis seborréica en estos pacientes, está directamente relacionado con el deterioro inmunológico específico de los Linfocitos T CD4 (LT CD4) y sus citoquinas, así como la disminución de la cantidad de células de Langerhans; que lleva a un crecimiento desenfrenado de las levaduras que normalmente colonizan áreas ricas en lípidos como la piel (142).

Este hecho es explicado quizás por los infiltrados lesionales que se describen en las dermatitis seborréicas, en las que se han encontrado presencia de linfocitos, principalmente LT CD4+, que se proponen como moduladores de la enfermedad (90).

Asimismo, la relación entre el sistema inmune y *Malassezia* en la dermatitis seborréica se ha dividido en cuatro grandes áreas: la respuesta humoral a las levaduras, el switch inmunológico linfocitario, la proliferación linfocitaria y la razón de LT CD4/CD8 (142).

En estos estudios realizados por Faergemann *et al.* en 2001 y Ashbee *et al.* en 1992, se observó una razón de LT CD4/CD8 normal o baja en pacientes con dermatitis seborreica y un estado inmunológico normal. Por lo que alteraciones en esta proporción pueden también ser indicativos de los cuadros más exacerbados en pacientes con depleción de los niveles de CD4, como los son los portadores de VIH (143).

Por otra parte, la dermatitis atópica es otro de los cuadros clínicos causados por *Malassezia* que son asociados a pacientes VIH. En este caso la presentación más comúnmente asociada es la forma de foliculitis eosinofílica localizada como pústulas en cara y tronco; una entidad propia de este tipo de pacientes y vinculada directamente con el deterioro inmunológico dado por la disminución de linfocitos CD4, implicados en el desarrollo y regulación de la respuesta inmune (1).

Por lo que las condiciones inmunológicas de estos pacientes, llevan a un comportamiento diferente de las levaduras; donde las defensas del hospedero son menos agresivas y los factores de virulencia de *Malassezia* pueden desarrollarse de forma más eficaz, provocando en los pacientes presentaciones clínicas más exacerbadas.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen muchas entidades similares a las pigmentaciones de la piel que ocurren en casos de pitiriasis versicolor, y deben ser tomadas en cuenta por la importancia de un buen diagnóstico y el tratamiento asociado según el agente causal de la patología presentada.

En el caso de la variedad **hipocromiante** de la pitiriasis versicolor, esta debe distinguirse la pitiriasis alba, la dermatitis solar hipocromiante, la sífilides hipocromiante o collar de Venus, la leucodermia residual o punteada, el intertrigo calórico, casos inderterminados de lepra y las eccemátides (1)(16).

La pitiriasis alba es una dermatosis de evolución crónica y asintomática, en la que se presentan manchas hipocrómicas cubiertas de una descamación fina. La causa se desconoce, se relaciona con la piel seca o como consecuencia de una dermatitis no específica; y suelen ser más preponderantes en exposición al sol. De hecho es difícil distinguir este cuadro de una dermatitis solar hipocromiante (139).

Puede incluso parecerse a algunos de tipos de lepras inderminadas que posteriormente evolucionarán hacia un tipo lepromatosa o tuberculoide, y que en sus inicios pueden presentar manchas hipocrómicas acompañadas de anhidrosis y alopecia. Aunque como es bien conocido el agente causal en estos casos es *Mycobacterium tuberculosis* (139).

Por su parte las leucodermias al ser en mayoría lesiones despigmentadas suelen ser objeto de diagnóstico diferencial. Generalmente se producen como consecuencia postinflamatoria y comprenden un conjunto grande de dermatosis (144).

En cuanto a las sífilides algunas pueden presentarse como leucodermias localizadas principalmente en el cuello, por lo que deben considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales para la pitiriasis versicolor (144).

Las eccemátides son un grupo de lesiones eritematoescamosas de causa desconocida, que podrían aparecer en piel predispuesta, incluso se acepta que podría tratarse de una hipersensibilidad a bacterias o levaduras, aunque este hecho no está claro (139).

El intertrigo calórico suele presentarse en las capas superiores de la piel causado por la humedad y se presenta como manchas o placas rojas brillantes, por lo que eventualmente podría confundirse con pitiriasis versicolor (139).

En cuanto a las variedades del todo **acromiantes**, deben diferenciarse del vitíligo (16). Este en sus inicios podría confundirse con pitiriasis versicolor, ya que se manifiesta con máculas totalmente blancas, en las que microscópicamente hay una ausencia completa de melanocitos. Las etiologías son múltiples y con factores desencadenantes variados (145).

Por su parte la variedad **hipercromiante**, debe diferenciarse de la pitiriasis rosada, nevos melanocíticos, melasma, melanodermias poslesionales, léntigos, efélides y manchas “café con leche” (1).

La pitiriasis rosada es una erupción exantematoso aguda, con una escamación muy fina de color rojo salmón en la periferia y que tiende a la resolución espontánea. Son parches ovalados por lo general que siguen una dispersión en las líneas de tensión de la piel. Al igual que la pitiriasis versicolor se extienden por el tronco y las partes proximales de brazos y piernas, rara vez en cara. Se relaciona con la reactivación del virus herpético humano 7 (HSV-VII) o el virus herpético humano 7 (HSV-VI) (145).

Los nevos melanocíticos, son neoformaciones benignas únicas o múltiples constituidas por melanocitos que se reúnen a manera de nido y se ubican en la dermis, epidermis o ambas. Estas marcas pueden aparecer desde el nacimiento hasta las dos primeras décadas de vida; pero no tienen ninguna relación micológica (139).

El melasma se refiere a una condición hiperpigmentaria adquirida de color marrón claro u oscuro que se presenta en zonas expuestas, más a menudo en la cara y se debe a la exposición a la luz solar. Puede presentarse en el embarazo, por ingesta de hormonas o puede ser idiopática (145).

El lentigo es una lesión pigmentaria de tipo mácula marrón o pardo-oscuro, que se puede presentar en cualquier parte de la piel y se debe al incremento del número de melanocitos con hiperplasia epidérmica (144).

Las melanodermias también son aumentos en la pigmentación cutánea a partir del incremento de la melanina epidérmica, ocasionando manchas pardas, grises o fuertemente oscuras. Es por eso que deben diferenciarse de casos de pitiriasis versicolor hipercromiante (144).

Por su parte, las efélides son las lesiones comúnmente llamadas pecas. Estas se presentan en zonas de fotoexposición, por lo general son lesiones pequeñas de tonalidad marrón (145).

Mientras que las “manchas café con leche” son máculas marronadas de márgenes irregulares y que se presentan del nacimiento para toda la vida. Su coloración hace que se conviertan en diagnóstico diferencial en las pitiriasis versicolor (144).

Existen algunas **formas excepcionales** que deben también tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial; como la tiña microspórica del cuerpo, la tinea imbricata o Tokelau, el líquen nítidos, reacciones acneiformes, morfea y atrofodermia de Pasini y Pierini (1).

La morfea es una esclerodermia localizada con placas engrosadas en tronco y extremidades que al principio pueden parecer de color malva y después pardo, de ahí que deba hacerse diagnóstico diferencial con otras patologías crónicas de la piel. Suelen desaparecer en un periodo de dos a tres años, aunque en niños pequeños debido al reemplazo de la grasa subcutánea por capas colágenas, podría llegar a ocasionar atrofia en extremidades (146).

El líquen es un trastorno inflamatorio de la piel y también de las mucosas cuya causa es desconocida, pero se asocia a factores inmunes. Se describe como pápulas planas malva o rosa que suelen ser pruriginosas, por lo que deben diferenciarse de entidades micológicas que también causan comezón (146).

En cuanto a las tiñas, aunque en determinadas presentaciones podría similar una pitiriasis versicolor, estas tienen como agente etiológico los hongos dermatofitos.

Respecto a la atrofodermia de Pasini y Pierini, es una condición poco común con una etiología que aún hoy se encuentra en debate, pero que presenta placas deprimidas de color café grisáceo de formas redondeadas lisas. Se ubica en abdomen, tronco, brazos, espalda. Por tanto es necesario ser tomada en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales, aunque como se mencionó es poco reportada (147).

9. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

9.1 DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

Toma de la muestra

Por lo general, el procedimiento utilizado para la toma de estas muestras superficiales es un raspado con bisturí sin filo sobre la lesión, de manera que se puedan obtener las escamas finas que se desprenden de la lesión (1).

El paciente debe citarse con las indicaciones claras de no aplicarse ningún tipo de tratamientos, ni cremas, ni talcos, por lo menos 15 días antes del raspado. Además, el día de la consulta, a lo sumo, lavarse solamente con agua y jabón, sin demasiado esfuerzo para evitar perder las escamas de la piel (148).

La piel debe ser limpiada adecuadamente antes de la toma de la muestra, de preferencia con alcohol al 70 %, aunque para los casos sospechosos de pitiriasis versicolor, se recomienda no limpiar profundamente o del todo no limpiar, con el fin de evitar que se pierdan las escamas finas donde se encuentra el hongo (149).

Las escamas recolectadas pueden depositarse en una placa de Petri limpia o bien montarse directamente sobre un portaobjetos con un par de gotas de solución de hidróxido de potasio al 10, 20 o 25 %, al que luego se le coloca un cubreobjetos limpio (148).

Otra técnica que puede resultar efectiva es el uso de la cinta adhesiva. En este caso, la cinta se dobla y se presiona sobre la piel afectada y posteriormente se coloca abierta sobre una gota de medio (KOH, azul de metileno, tinta de Parker, solución Albert) sobre un portaobjetos (16).

Estas técnicas funcionan bien para los casos de pitiriasis versicolor, dermatitis atópica, dermatitis seborreica y la psoriasis. En los casos de foliculitis, suelen emplearse técnicas tradicionales en el diagnóstico de otras patologías como el Test de Tzanck que consiste en la toma de muestra del contenido líquido de las vesículas herpéticas o de la base de las lesiones úlceras costrosas, se rompen las lesiones con un bisturí o incluso con el mismo portaobjetos que se presiona sobre la vesícula abierta para obtener el líquido, el portaobjetos con la muestra se fija con metanol y se tiñe con giemsa o azul de toluidina (150).

Otros autores han realizado el diagnóstico de la foliculitis por *Malassezia*, con un raspado con bisturí estéril de las pápulas o pústulas, luego haciendo un extendido sobre el portaobjetos y fijándolo al calor para la posterior tinción. Y esta misma técnica puede utilizarse en casos de pustulosis o papulomatosis, pues dermatológicamente son lesiones similares (151).

Para el caso de las muestras de blefaritis o dacriocitis es aceptado el uso de torundas estériles para recolectar la secreción y a partir de estas realizar un examen directo y cultivo de ser posible según la cantidad de muestra (152).

En el caso de las fungemias, las muestras aceptadas con hemocultivos por el método de lisis-centrifugación o hemocultivos en botellas para sistemas automatizados de incubación, que deben ser inoculados con la cantidad de sangre necesaria según las especificaciones de las botellas de cultivo (152).

Examen directo

Después de la toma de la muestra, el material debe ser examinado al microscopio de luz en una preparación al fresco entre portaobjetos y cubreobjetos, como se describió previamente, o en su defecto con la cinta adhesiva (148).

Esta preparación se debe calentar ligeramente con el fin de aclarar los detritos y material queratinoso que pueden interferir en la observación de los elementos fúngicos. Esto puede realizarse en una plancha a 75 °C o flameando la preparación en mechero (148).

Algunos autores, recomiendan adicionar al KOH, que funciona como aclarante, unas gotas de tinta azul de Parker, azul de metileno o solución de Albert, con el fin otorgar coloración a la preparación y mejorar la observación de los elementos fúngicos (16)(149).

El colorante penetra la pared fúngica y se acumula dentro del citoplasma de las levaduras y compartimentos hifales. También pueden observarse en colorante Kane, que tiene una formulación de glicerol, Tween 80, azul de metileno y agua destilada; y logra teñir uniformemente las levaduras lipofílicas y no penetra en levaduras no lipofílicas (figura 15) (153).

El examen directo se realiza al microscopio de luz en una observación a 20X a 40X, donde pueden observarse varios patrones en el caso de la pitiriasis versicolor:

1. abundante micelio corto acodado y blastosporas en racimos,
2. poco micelio y muchas blastosporas o
3. abundante micelio y pocas blastosporas. (figura 14) (148).

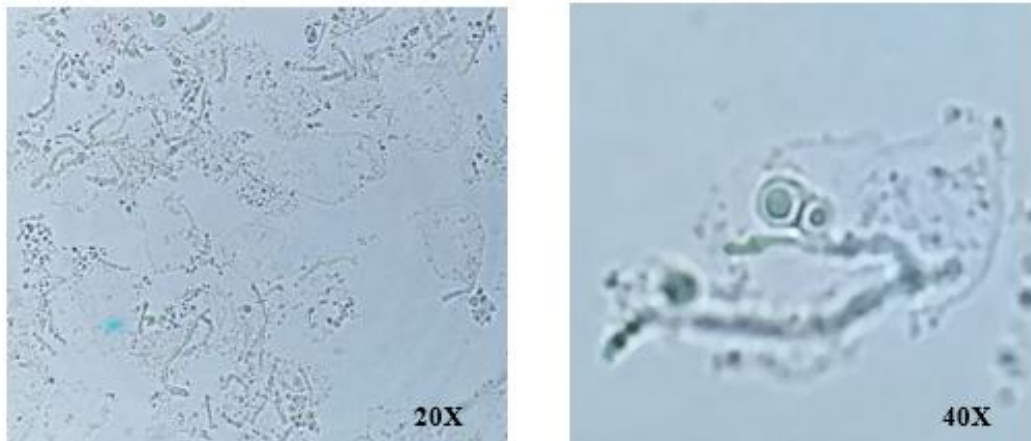


Fig 14. Imagen de examen directo en montaje de hidróxido de potasio (KOH) de paciente con pitiriasis versicolor. Se observan abundantes hifas cortas acodadas y escasas blastosporas (izquierda) y detalle de levadura de *Malassezia* sp. con pared gruesa refringente en microscopía de luz (derecha) 20X-40X-Zoom fotográfico. (Fuente propia)

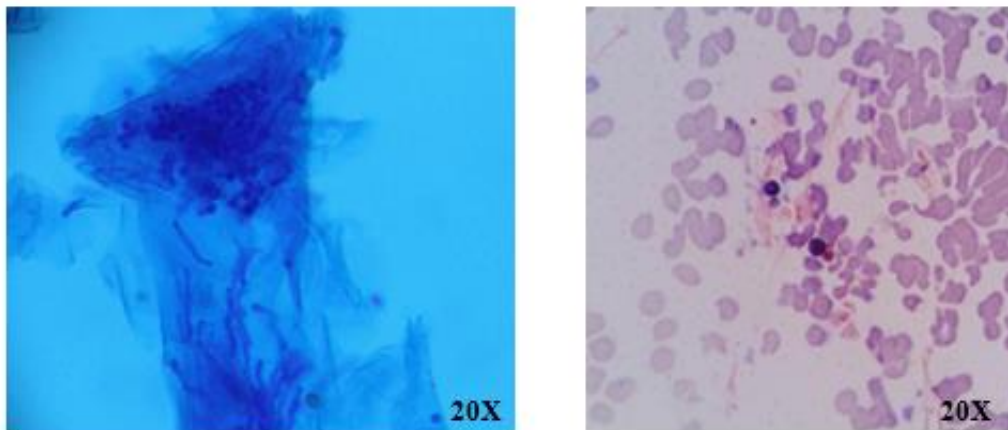


Fig 15. Imagen de examen directo en montaje de Kane (izquierda) y Giemsa (derecha) de *Malassezia* sp. Se observan abundantes hifas cortas acodadas (izquierda) y blastosporas (izquierda y derecha con pared gruesa refringente en microscopía de luz (derecha) 20X. (imagen propia)

Las blastosporas pueden ser ovaladas o redondeadas de 4 a 8 μm con base de implantación ancha y los fragmentos de micelio a veces pueden ser también largos y delgados. Cuando ambas estructuras están juntas semejan la imagen clásica de "espagueti con albóndigas" descrita en los casos de pitiriasis versicolor (figura 14, 15 y 16) (16)

En el caso de las foliculitis, fungemias y dermatitis seborreica, únicamente se observan las blastosporas ovaladas o redondeadas, con un tamaño un poco más pequeño de $\leq 2.0-4.0 \mu\text{m}$, pared gruesa, y base de implantación ancha (152).

Por otra parte, el examen directo también puede realizarse al microscopio de fluorescencia, en el caso de contar con el equipo. Puede hacerse una preparación del material con una gota de blanco de calcoflúor y observarse entre 390-420nm. (figura 16) (152)(154).

Cabe mencionar una técnica de Padilha-Gonçales para la toma de la muestra de escamas en los casos sospechosos de pitiriasis versicolor, se trata de una modificación del procedimiento con cinta adhesiva. Se toman varias cintas del área afectada se sumerjen en azul de algodón por varios minutos, se lava el exceso de colorante con agua, se secan en papel filtro, se hacen varios pasajes en alcohol absoluto con el fin de deshidratar las cintas y después se colocan en un tubo de centrifugación con solución de xileno. En la centrifugación el xileno disuelve las cintas y las escamas quedan libres en el tubo, luego se concentran en el fondo, se decanta el sobrenadante y las escamas se recojen con un asa, se ponen en un portaobjetos con medio de montaje como azul de metileno o bálsamo de Canadá y se observan al microscopio. El objetivo del procedimiento, es aumentar la posibilidad de encontrar las levaduras en casos complicados de diagnóstico (16)(71).

También se debe mencionar la tinción de Gram y la tinción de Giemsa dentro de las posibilidades de examen directo, sobretodo en los casos de dermatitis seborreica o foliculitis donde se observan las blastosporas y prácticamente no hay micelio (figura 15) (1).

Y en los casos que se ha usado microscopía electrónica para fines investigativos, se pueden observar las levaduras con la pared multilaminar, engrosada y con estriaciones diagonales (155).

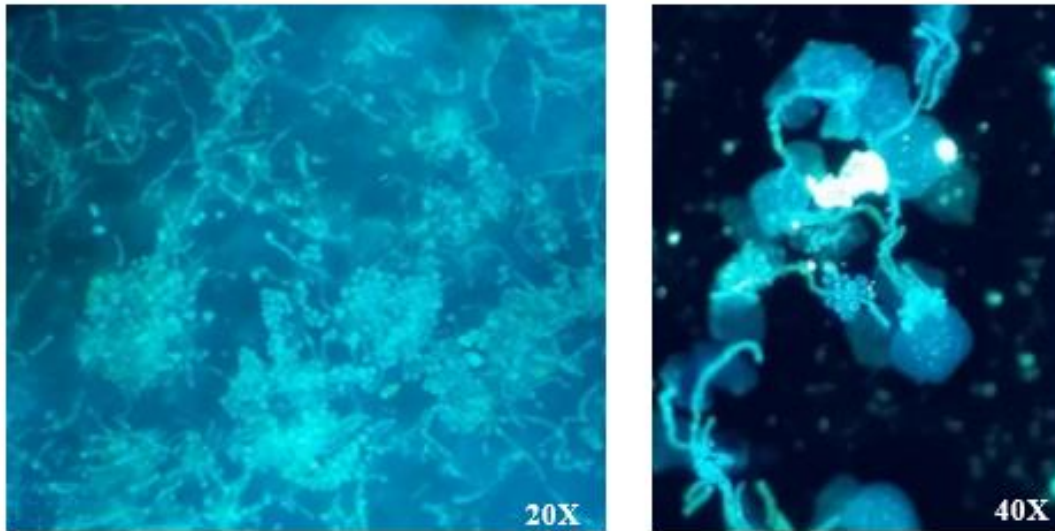


Fig 16. Imagen de examen directo de lesión de pitiriasis versicolor, tratada inicialmente con corticoesteroides, se observan abundantes blastosporas de pared gruesa en racimos e hifas largas a causa del tratamiento inadecuado. Observación en blanco de calcoflúor. 20X- 40X (Fuente propia)

Examen directo con Luz de Wood

Esta técnica se emplea por lo general a nivel de consultorio médico o en casos poco extensos de pitiriasis versicolor. Se utiliza una lámpara ultravioleta de baja intensidad en un cuarto donde la luz o la claridad sea muy poca. La lámpara se coloca sobre las placas sugestivas de pitiriasis versicolor, las cuales ante la excitación de la luz ultravioleta generan una fluorescencia amarillo-verdosa característica. Además suele usarse para control terapéutico, ya que en algunos casos los pacientes persisten con hipocromía a pesar de que ya no tienen actividad fúngica, lo cual varía la intensidad de la fluorescencia (1).

Estas lámparas emiten una radiación ultravioleta de longitud de onda larga, emitida por una fuente de mercurio a alta presión y utilizan un filtro de silicato de bario con óxido de níquel, que es lo que se conoce como "luz de Wood". Este filtro solo permite el paso de la luz de entre 320-400 nm, por lo que puede penetrar la dermis media que absorbe las ondas largas y produce que el tejido fluoresca en las ondas bajas. De esta forma la melanina dérmica y epidérmica absorben la luz de ese ancho de onda, mientras que el colágeno después de absorber la longitud de onda emite fluorescencia a ondas visibles en el rango de azules (156).

En la pitiriasis versicolor, el fenómeno ocurre debido al aumento de la cantidad de colágeno dérmico iluminado, como resultado de la disminución de la melanina intermedia, en los casos de hipopigmentación (figura 17)(157). Mientras que en los casos de hiperpigmentación o personas con fototipos de piel más oscuros, puede ser más difícil de distinguir pues la melanina absorbe la luz fuertemente. Lo que puede observarse es el contraste del borde de las lesiones donde la piel adyacente es menos pigmentada y refleja la luz de manera normal, haciendo que se vea un contraste en las zonas limítrofes de las lesiones (156).

Cabe resaltar que se pueden presentar falsos positivos por el uso de ciertas cremas o geles, además de los casos de eritrasma donde la fluorescencia es de color anarajado bajo la luz de Wood, así como bacterias y hongos causantes de otras patologías dérmicas (139).

Una técnica semiológica muy sencilla que suele ser efectiva en los casos de pitiriasis versicolor es el raspado con una cureta o simplemente con la uña que ante casos positivos, la piel descamaría finamente, esta técnica se conoce como signo de Besnier o del uñazo (158)(159).

Otra técnica sencilla que puede hacerse para casos de pitiriasis versicolor, es tan solo estirar la piel afectada y observar la descamación fina característica, a lo que se conoce como signo de Zireli (160).

Además, es común en la práctica dermatológica el uso del dermatoscopio, donde en el caso de las pitiriasis versicolor pueden observarse las máculas hiperpigmentadas con un pigmento marrón difuso con distribución reticular y la presencia de las escamas finas. Mientras que en las máculas hipopigmentadas se pueden ver placas blanquecinas bien delimitadas con escama fina en la superficie (161).



Fig 17. Imagen de paciente con pitiriasis versicolor, resultado de fluorescencia de las máculas hipopigmentadas frente a la luz de Wood. (Fuente propia)

Cultivo micológico

En el caso de la pitiriasis versicolor, el examen directo es conclusivo para el diagnóstico; por lo general el cultivo no se realiza, aunque resulta importante para la identificación de especie y casos complicados, donde la clínica y el examen directo no correlacionan (148).

Al ser una levadura lipofílica, el cultivo resulta fastidioso, pues necesita de un medio enriquecido con ácidos grasos de cadenas largas. Para tales efectos, funciona adecuadamente el Saboraud glucosado con 10 % de aceite de oliva en su formulación y de preferencia el medio Dixon que posee en su formulación ácido oleico. Lo adecuado es incubar por 7 días a 32°C, para obtener colonias levaduriformes (1)(16).

En algunos casos, se obtienen buenos resultados en la recuperación en cultivo, sembrando las escamas recién obtenidas en agar Sabouraud sin antibióticos y añadiendo una fina capa de aceite de oliva estéril a la preparación, con incubación a 32 °C por una semana. Sin embargo, esta técnica requiere de las habilidades de expertos, pues de acuerdo a las comunicaciones orales, no es tan sencillo en algunos casos (19). Padilla en 2005 también menciona la posibilidad de cultivar las levaduras en agar Mycosel adicionado con 10 % de aceite de olivo, ácido oleico o Tween 80, con incubación de entre 31-35 °C por 3 a 7 días. Con esta técnica se obtuvo una recuperación de 46.4 % de cultivos positivos, no obstante se aconseja de preferencia el agar Dixon por su mejor recuperación (71).

El agar Dixon se encuentra comercialmente y consiste en una base de extracto de malta y enriquecimiento con ácidos grasos (Tween 40, glicerol y ácido oleico), además de cicloheximida y cloranfenicol. De manera que este medio especial permite aislar y mantener cepas de *Malassezia* contemplando su característica de lipodependencia (figura 18) (148).

En el caso de infecciones sistémicas por *Malassezia*, existen reportes de recuperación de levaduras a partir de hemocultivos con los suplementos tradicionales, por lo general en pacientes inmunodeprimidos y alimentación parenteral. A estos hemocultivos positivos se les realizaron extendidos en portaobjetos que fueron teñidos con Tinción de Gram donde se observaron levaduras semejantes a *Malassezia*. Dada la lipofilicidad de la mayoría de especies de estas levaduras, los hemocultivos se subcultivaron en agar Sabouraud con una capa de aceite de oliva y a partir de este cultivo en placa se obtuvo la recuperación de las levaduras para la identificación (162).

Adicionalmente algunos autores, mencionan el uso de botellas de hemocultivo con caldo infusión cerebro-corazón, glicerol y tween 80, con crecimiento a los 10 días a 32 °C y a partir de ahí subcultivos a agar Dixon por otros 5 días (163).

Sin embargo, los resultados de recuperación suelen ser inconsistentes, ya que no siempre se logra el crecimiento de las levaduras en las botellas de hemocultivo tradicionales. Probablemente la fuente de lípidos en algunos casos es insuficiente para el crecimiento adecuado de las especies lipodependientes de *Malassezia*, a pesar de que los pacientes cuenten con nutrición rica en lípidos. De manera que se recomienda suplementar las botellas con tween o glicerol, aunque el procedimiento puede introducir contaminantes o inhibir el crecimiento de *Malassezia*, si la cantidad de lípidos es excesivamente alta (164).

Por eso, autores como Marcon *et al.* en 1986, recomiendan el método de recolección de las muestras en sangre en tubos de lisis centrifugación y sembrarlas directamente en agar suplementado con lípidos, en ese caso las levaduras se mantienen estables hasta por 8 horas y tienen una recuperación adecuada en agar después de 3 a 5 días (165).

Las colonias en cultivo de *Malassezia* son color blanco-amarillento, beige o a veces rosado pálido, cremoso y muy frágiles. Se observan algunas variaciones dependiendo de las especies, pueden ser colonias convexas, planas o ligeramente convexas, pueden ser lisas o con variantes rugosas (1)(16).

Existe comercialmente un agar cromogénico diseñado para la identificación de especies de *Malassezia*. Consiste en una mezcla de agar, peptonas, cloranfenicol y compuestos cromogénicos, a los que deben ser añadidos proporciones adecuadas de Tween 40 y glicerol en la preparación. Resulta útil sobretodo para el subcultivo de muestras sanguíneas positivas por estas levaduras, donde *M. furfur* tiende a observarse de color rosa pálido, aspecto cremoso y rugoso, otras especies diferentes a esta suelen verse de color rosado a violeta, mientras que algunas *Candida* spp., que también pueden crecer en este agar, se ven de colores: verdes, azules, malvas o rosados; así como otras levaduras que suelen crecer en color blanco (16).

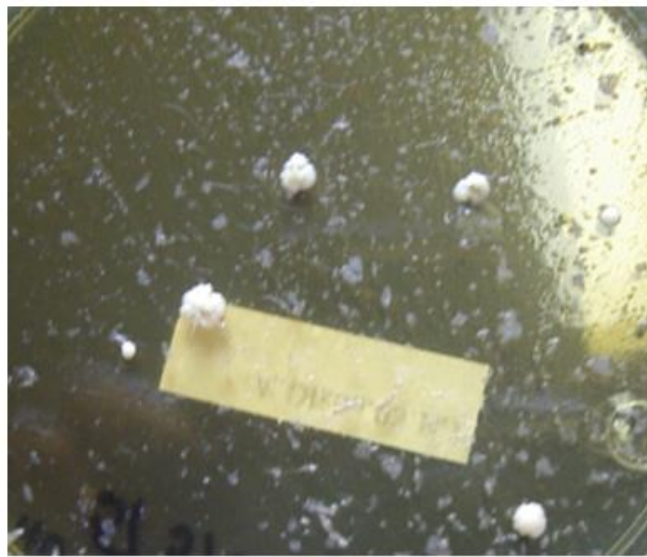


Figura 18. Cultivo de *Malassezia* sp en agar Dixon después de 10 días de incubación. (Fuente propia)

Identificación de especies

Para la identificación es necesario realizar pruebas bioquímicas, a partir de las cuales pueden deducirse algunas de las especies. Sin embargo, la identificación definitiva solo se logra por métodos moleculares (148).

El análisis bioquímico tradicional es el que fue utilizado por Guého en 1996 y posteriormente simplificado por Rendic en 2003 (figura 19), el cual analiza el perfil de reacción de las levaduras ante las pruebas de catalasa, utilización de ácidos grasos de cadena larga con tween 20, 40, 60 y 80 y la presencia de la enzima β -glucosidasa (42).

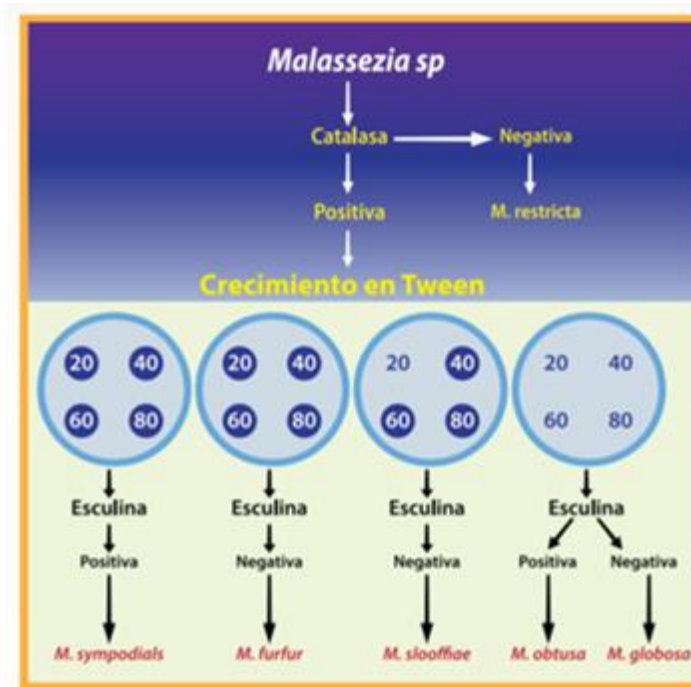


Fig 19. Representación esquemática de la marcha bioquímica para la identificación de especies de *Malassezia* (42).

El esquema permite una orientación de las especies principales del género. La mayoría de ellas tienen reacción catalasa, excepto *M. restricta*, mientras que *M. furfur* y *M. sympodialis* crecen en todas las concentraciones de tween, pero *M. furfur* no desdobra la esculina. Por su parte *M. slooffiae* no crece en tween 20. Y *M. obtusa* y *M. globosa* no crecen en ninguna de las concentraciones de tween, pero *M. obtusa* tiene actividad β -glucosidasa a diferencia de *M. globosa* (31).

Ahora bien, con la introducción de las nuevas especies a este género, esquemas basados en propiedades bioquímicas resultan insuficientes, por tanto, de preferencia actualmente se recurre a los métodos moleculares que cada vez se encuentran más a la mano y a menor costo, como se explicará más adelante.

9.2 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

No es común tomar biopsias de este tipo de lesiones, pues el examen directo resulta bastante sencillo y de valor diagnóstico, sin embargo, en casos de diagnósticos diferenciales podrían realizarse procedimientos ligeramente más invasivos (139).

En una lámina de corte histológico con diagnóstico sospechoso de pitiriasis versicolor, se observaría un leve proceso inflamatorio, estructuras fúngicas como levaduras y micelios cortos en la capa córnea. Estas estructuras pueden observarse bien en tinción de PAS o ácido peryódico de Schiff, tinción de hematoxilina-eosina o metenamina de plata. En los casos de una pitiriasis versicolor atrófica hay degeneración de las fibras elásticas y presencia de histiocitos activados por un proceso crónico de inflamación tisular. Algunos elementos fúngicos pueden observarse dentro de los queratinocitos y pueden verse además hiperqueratosis y acantosis de la epidermis con infiltrados linfocitarios perivasculares, células plasmáticas, además de los histiocitos de la dermis (1)(158).

En la foliculitis, los folículos están dilatados por la queratina y las levaduras se extienden al infundíbulo y conducto pilosebáceo, hay reacción inflamatoria con neutrófilos, linfocitos, histiocitos e incluso células gigantes (139).

En las formas atróficas de foliculitis hay pérdida del patrón retiforme de la epidermis, ectasia vascular y adelgazamiento de las fibras de colágeno, en ciertos casos pueden verse infiltrados inflamatorios (16).

En la papilomatosis confluyente y reticulada se muestra hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis. Se observan áreas de atrofia focal del estrato espinoso de Malpighi, los vasos sanguíneos se observan dilatados y muestran un infiltrado inflamatorio linfocítico (16).

A pesar de esto, la histología no es un método diagnóstico de rutina para las enfermedades causadas y asociadas a *Malassezia*.

9.3 DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y MOLECULAR

Para el diagnóstico de la pitiriasis y las otras patologías asociadas con *Malassezia*, no es usual el uso de técnicas serológicas. Debe tomarse en cuenta que al ser esta una levadura parte de la microbiota normal de la piel, es un antígeno al que nos encontramos expuestos desde edades tempranas y por tanto la inmunidad natural es frecuente (1).

Sin embargo, en algunos casos, sobre todo con fines investigativos, suelen usarse técnicas serológicas con empleo de animales de laboratorio. Como por ejemplo algunos estudios sobre la dermatitis en cobayos y ratones blancos, en los que se desarrolla similar a los humanos, y ha permitido el estudio de antifúngicos (16).

No hay pruebas intradérmicas para el diagnóstico de estas patologías y para fines investigativos suelen emplearse anticuerpos y técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Aunque no es lo más usual (16).

Actualmente, como en la mayoría de las líneas de investigación y diagnóstico clínico, es más común el uso de técnicas moleculares. En tal caso, han sido empleadas desde amplificaciones de genes específicos en PCR de punto final o tiempo real hasta las enzimas de restricción RFLP. Sobretudo para la identificación de especies de *Malassezia* spp (166).

Para la identificación por PCR, son utilizadas como en la mayoría de las levaduras, las regiones de “internal transcribed spacer” o ITS de la subunidad 26S de ARN ribosomal, tanto en metodologías de PCR de punto final, así como tiempo real (167)(168).

En el caso de las enzimas de restricción, autores como Mirhendi *et al.* en 2005 o Gaitains *et al.* en 2002 utilizaron las regiones ITS de la subunidad 26S para la identificación de aislamientos de *Malassezia*, a partir de muestras de piel. Obtuvieron resultados favorables y concordantes con las identificaciones bioquímicas en todos los casos, por lo que recomiendan la utilización del método para la práctica del laboratorio, pues lo consideran sencillo, accesible y rentable. Sin embargo, como realmente para los efectos diagnósticos de los laboratorios clínicos no es trascendental la identificación de las especies de *Malassezia*, las enzimas de restricción no son un método utilizado de rutina (169)(170)(171).

Igualmente, se han realizado PCR de punto final, a partir de extracciones de ADN de muestras de sangre de neonatos sospechosos de fungemias, en las que se ha logrado obtener la amplificación de las regiones ITS correspondientes a *Malassezia*, sin embargo, la correlación con la recuperación en cultivo suele ser menor, pues en algunos casos los hemocultivos resultaban positivos por estas levaduras, pero la detección molecular no siempre era satisfactoria (172).

Actualmente, una de las tecnologías que tiene mayor auge en la identificación bacteriana y fúngica es la ionización por espectrofotometría de masas con tiempo de vuelo MALDI- TOF (del inglés: Matrix Associated Laser Desorption Ionization -Time of Flight Mass

Spectrometry). Esta técnica ha sido utilizada por varios autores para la identificación de especies de *Malassezia* a partir de muestras de pacientes con pitiriasis versicolor, foliculitis y dermatitis seborreicas. Fue comparada con la técnica de PCR-RFLP para cepas ATCC que posteriormente se incluyeron en las bases de datos del MALDI-TOF para futuras identificaciones. Ciertamente, es una tecnología de punta y de mucho alcance para la investigación en hongos, sin embargo, a criterio de autores como Honnavar *et al.*, en 2018 debe valorarse la importancia del uso del MALDI-TOF en el diagnóstico de las enfermedades causadas por *Malassezia*, pues es una técnica costosa, con requerimientos especiales y que no se encuentra disponible en todos los laboratorios de diagnóstico clínico (173).

Además se debe considerar que para poder hacer uso de metodologías moleculares con las técnicas actuales se debe partir de un crecimiento en cultivo, y siendo *Malassezia* un hongo de necesidades nutricionales especiales, es importante tomar en cuenta esto para valorar la utilidad diagnóstica de rutina de estas pruebas (174).

10. TRATAMIENTO

El tratamiento de las entidades clínicas causadas por *Malassezia*, por lo general tiene un buen efecto y es relativamente simple. Sin embargo, las recidivas son bastante comunes, sobretodo si se trata de la pitiriasis versicolor (139).

Existe tratamiento tanto local como sistémico, dependiendo de la extensión de las lesiones, el tipo de enfermedad y las recidivas. Por lo general, se recomienda un tratamiento mixto para incrementar el éxito de la respuesta y con repeticiones periódicas para evitar la recurrencia de la enfermedad en los casos de las lesiones cutáneas (16).

Quizás a nivel clínico en Costa Rica, pareciera que no es importante la diferencia entre especies pues el tratamiento prescrito suele ser el mismo, con azoles, sin embargo, se sabe que existe diferencia en la efectividad del tratamiento entre las especies. Algunas de ellas necesitan de periodos más prolongados de tratamiento para lograr una eficacia clínica completa e incluso varían las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de acuerdo a algunos ensayos con azólicos, como *M. furfur* predominante en nuestro país y que se ha identificado como menos susceptible que otras especies (28)(175).

10.1 TRATAMIENTO TÓPICO

Los tratamientos empleados son múltiples y variados, quizás porque es una de las enfermedades de la piel más antiguamente descritas. En el caso de la pitiriasis versicolor, uno de los más viejos es la aplicación de lociones o champú con sulfuro de selenio al 1- 2.5 % por las noches, y removerlo al día siguiente (15).

Igualmente, se pueden utilizar otras lociones, cremas o jabones con ácido salicílico o azufre al 1-3 %, toques de solución de yodo al 1 %, hipoclorito de sodio en solución acuosa o alcohólica al 20 %, propilenglicol al 50 %, tolnaftato, tolclato, pirrolnitrina, ácido undecilénico, ácido retinoico al 0.005 % en crema o lociones, ciclopiroxinamina al 1 %, terbinafina al 1 % (1)(15).

Asimismo, pueden usarse en solución, crema o gel cualquiera de los imidazoles al 1 o 2 % con aplicación por 2 o 3 semanas. Aunque siempre es recomendable evitar usar medios

oleosos para la aplicación de los principios activos, esto considerando la lipofilidad del hongo (15)(71).

La aplicación correcta de las cremas y lociones es por 3 o 4 semanas a diario. El champú por su parte se deja en la cabeza y la espuma se aplica sobre el área afectada, se deja unos minutos y se enjuaga, y debe utilizarse durante por lo menos 2 a 4 semanas. Además de la aplicación en aerosol que permite una mejor distribución y se recomienda en zonas pilosas (2)(15).

En el caso de las foliculitis por *Malassezia* siempre es recomendable, acompañar el tratamiento local antigúngico con exfoliantes y tratamiento sistémico para mejores resultados. El tratamiento con derivados azólicos como ketoconazol al 2 %, con dos aplicaciones al día se ha observado que es bastante eficaz si además se reducen los factores predisponentes (15).

En cuanto a la terbinafina tópica, no se recomienda en pacientes menores de 12 años porque su seguridad no se ha establecido aún. Aparte que su eficacia resulta variable entre las especies de *Malassezia*, se ha visto menor respuesta en *M. furfur*, *M. globosa* y *M. obtusa*, mientras que *M. sympodialis* ha presentado mayor susceptibilidad (2)(15).

En pacientes con VIH y otras inmunosupresiones, responden bien a los azoles tópicos y el ketoconazol oral (15).

También existen productos en el mercado que combinan un antifúngico fungiestático con uno fungicida más un dispersor de escamas (piritionato de zinc, ciclopiroxolamina, keluamida), recomendado en casos de pitiriasis (1).

Para los casos particulares de blefaritis y blefaroconjuntivitis se recomiendan soluciones o cremas que contengan ketoconazol, clotrimazol y otros derivados azólicos, con una aplicación únicamente palpebral (1).

10.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO

Es recomendable en lesiones muy extensas o sistémicas. El uso de azoles es aconsejable, por ejemplo, el ketoconazol en diversos esquemas de tratamiento. Puede darse una sola dosis de 400 o 200 mg diarios por un periodo de 10 a 30 días según la respuesta y la condición fisiológica del paciente. Y puede empezar a verse un cambio en las lesiones de la piel después de los 20 días de tratamiento (176).

El itraconazol se puede administrar por cinco días con dosis de 100 a 200 mg diarios; en los casos graves hasta por 15 días de tratamiento (176).

El fluconazol también es una buena opción porque su absorción no depende del pH gástrico, por lo que puede ser administrado en conjunto con antiácidos. En un estudio de 2002 Faergemann *et al.* lograron buenos resultados en lesiones extensas y recidivas de pitiriasis versicolor con una dosis única de 400 mg (176)(177).

Para el caso de fungemias el tratamiento suele ser anfotericina B o azoles, pero deben eliminarse los catéteres involucrados en la infección y demás factores predisponentes para lograr el éxito del tratamiento. Las dosis suelen ser de 200 a 400 mg por día en el caso de los azoles. Y, aunque también son alternativas de tratamiento, existen algunas evidencias de fallos terapéuticos con el uso de voriconazol, posaconazol y fluconazol. El periodo de tratamiento no está definido en todos los casos pero se sugieren al menos 14 días de terapia (1)(2).

Y en caso particular de las dacriocitis, es recomendado el drenaje con aplicación de azoles sistémicos (1).

También suele recomendarse el uso de tratamiento sistémico con ketoconazol o itraconazol 200 mg/día para los casos de foliculitis, por tiempos variables según la respuesta obtenida (1).

10.3 RECIDIVAS

Las recidivas son frecuentes en los casos de pitiriasis versicolor y suelen persistir por tiempo indefinido, debido a que *Malassezia* parte de la microbiota normal de la piel. Tienden a desaparecer cuando el paciente se encuentra en climas fríos o templados y aparecen nuevamente en climas calientes y húmedos. Aunque también depende del tipo de piel, la carga fúngica en la piel y factores predisponentes, así como la respuesta inmune del paciente (15).

Las recidivas parecen casi inevitables, se habla de un 60 a 80 % después del tratamiento, además, de tomar en cuenta el tiempo que se requiere para el recambio epitelial para que se genere una cromía uniforme nuevamente (15).

Con el fin de evitar estas recidivas se recomienda una higiene adecuada, uso de ropa de algodón que evite sudoración excesiva, evitar aplicación de aceites y bronceadores, así como evitar la administración de glucocorticoides. Además, se recomienda usar los champúes o jabones de azufre o antimicóticos al menos dos días al mes. Incluso se habla de tratamiento oral con itraconazol o ketoconazol 200 o 400 mg una o dos veces al mes (15)(71).

Para las fungemias en neonatos se recomienda abundantes medidas higiénicas para evitar la persistencia de las levaduras en las superficies innanimadas y en las manos del personal médico que atiende a los menores (15).

10.4 SUSCEPTIBILIDAD A ANTIFÚNGICOS

Desafortunadamente, no existe ningún método estandarizado para la determinación de la susceptibilidad antifúngica para *Malassezia*, tampoco criterios para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). Aun así en algunos casos han sido modificados los protocolos estandarizados del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para la determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias (2).

Galvis *et al.*, en 2020 determinaron la CMI para un aislamiento clínico de *M. sympodialis*, por medio de las tiras E-test con las modificaciones necesarias para el crecimiento de la levadura en cultivo. Probaron anfotericina B y voriconazol a concentraciones de 0.002-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y fluconazol 0.016-256 $\mu\text{g}/\text{mL}$; y utilizaron los puntos de corte de cepas ATCC de *Candida albicans*. Para su hallazgo encontraron CMI de 0.064 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el voriconazol, 6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para fluconazol y 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la anfotericina B, lo que calificaría esa última como resistente. Sin embargo, por el desenlace del caso clínico no fue posible considerar si la aparente resistencia *in vitro* a la anfotericina B se traducía a un fallo terapéutico. Ni existen tampoco puntos de comparación estandarizados para evaluar la eficacia del método, y se requiere de mayor evidencia para determinar si el uso de tiras E test a nivel clínico proporciona una buena correlación con la evidencia práctica (163)(178).

También otros grupos de investigación han sugerido estrategias que permitan encontrar las CMI de diferentes aislamientos de esta levadura. Por ejemplo, con la suplementación de los medios RPMI (Roswell Park Memorial Institute) con bilis, glucosa, glicerol y Tween 20, con

el fin de lograr el crecimiento de las levaduras. Velegraki *et al.* en 2004 probaron los métodos de dilución en caldo y E test, para diferentes aislamientos y antifúngicos. Su experiencia sugiere el uso de tiras E test frente al método de microdiluciones, que requiere más complejidad y tiene algunas desventajas como la agrupación de las levaduras en caldo. Aunque en ningún caso existen estandarizaciones, ellos encontraron una susceptibilidad favorable frente a los azoles y terbinafina, mientras que en el caso de anfotericina B los resultados son variables, no concluyentes y por lo general con altas CMI (179).

Dejando de lado las estandarizaciones, la evidencia práctica sugiere que existe susceptibilidad a los azoles, terbinafina y anfotericina B dependiendo de la especie de *Malassezia* (2).

De modo que *M. sympodialis* y *M. pachydermatis* parecen ser más susceptibles, mientras que *M. furfur* y *M. globosa*, menos susceptibles. El itraconazol y el ketoconazol parecen ser más efectivos que el fluconazol y el voriconazol (2)(178).

En cuanto a la anfotericina B parece tener una mayor concentración mínima inhibitoria cuando se trata de las formulaciones liposomales frente a *M. furfur*, y mejores resultados cuando se combina con un azol en el esquema de tratamiento de fungemias. Por otro lado, frente a la terbinafina, *Malassezia* tiene una susceptibilidad variable entre las especies (2).

11. MODELOS DE INFECCIÓN

Se reportan escasos estudios clínicos sobre el uso de animales para fines investigativos en *Malassezia*. Sin embargo, se ha utilizado el cobayo o conejillo de indias y el ratón blanco para simular una dermatosis similar a la de los humanos. Es curioso, porque a pesar de que ocurre en estos animales, no se presenta en ratones sin pelo, quizás a causa de la distrofia de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas (16).

Asimismo, otros grupos han reproducido casos de otitis y dermatitis en modelos murinos, quienes desarrollaron la enfermedad después de 17 a 21 días. Esto permite evaluar su utilidad para futuras investigaciones en el desarrollo de antimicóticos tanto en para uso veterinario como humano (180).

11.1 VARIANTES GENÉTICAS

Actualmente se han realizado algunas investigaciones sobre la existencia de variantes de las especies ya descritas para *Malassezia*, sobre todo aquellas que afectan en el área de la veterinaria.

Cafarchia *et al.* en 2008 estudiaron 185 aislamientos de *M. pachydermatis* de diferentes sitios de la piel de perros sanos y con lesiones. Encontraron tres variaciones en el gen de la quitina sintasa-2 y ocho en la región del ITS-1 del ADN ribosomal. Algunas de las variantes en la región ITS se encontraron en muestras variadas de la piel, mientras que algunas se localizaban en sitios particulares. Además, encontraron que los genotipos hallados en perros con lesiones en la piel, por lo general mostraban mayor actividad fosfolipasa. Aunque sugieren que la distribución de los genotipos y subgenotipos depende de la afinidad de las levaduras por el individuo y los sitios particulares de la piel (181).

También el equipo colombiano de Celis-Ramírez, en 2019, encontró variaciones genotípicas en *M. pachydermatis* a partir de aislamientos de canal auditivo externo de perros, utilizando enzimas de restricción sobre las regiones ITS2, que coincidieron con las secuencias I, IV y V que se han propuesto para esta especie, pero no encontraron relaciones con la actividad fosfolipasa (182).

Por su parte, Machado *et al.*, en 2010 estudiaron también las variantes genotípicas de esta especie evaluando las regiones ITS y el gen de la quitina sintasa 2 a partir de muestras tomadas de perros brasileños, y concluyeron que las variantes genéticas son múltiples para *M. pachydermatis* y la distribución puede estar guiada por factores ecológicos y áreas geográficas específicas; así como una actividad lipasa superior en aquellas variantes aisladas de perros con lesiones en la dermis (183).

También Buommino *et al.*, en 2016, en un estudio sobre la correlación entre las variantes genéticas de *M. pachydermatis* y sus factores de virulencia, encontraron diferencias significativas en cuanto a la expresión de citoquinas proinflamatorias por parte de algunos genotipos. Esto abre puertas a futuras investigaciones sobre dianas terapéuticas y variabilidad genética en otras especies de *Malassezia* también (184).

En cuanto a los estudios en especies más antropofílicas, un grupo asiático liderado por Zhang en 2010, estudió varios aislamientos de *Malassezia furfur* de la piel humana clasificados por zonas geográficas y grupos étnicos. Usando técnicas de identificación molecular encontraron cinco distintos grupos o clusters entre los aislamientos, que se asocian a diferentes enfermedades de la piel y grupos étnicos, por lo que proponen que existe una amplia diversidad genética entre las especies de *M. furfur* entre la población, dependiendo de la enfermedad cursante, la etnia y el origen geográfico (185).

De modo que este tema es probablemente muy amplio, y aún no ha sido estudiado a cabalidad. Así como en estas especies, es posible que existan variados polimorfismos genéticos en muchas de ellas, y aún más intrigante el hecho de que exista una distribución basada en aspectos epidemiológicos.

De hecho, los estudios sobre predisposiciones genéticas son pocos y aún no se encuentran datos claros. En casos como la dermatitis atópica y la psoriasis en relación con *Malassezia*, se conoce que genéticamente involucran un factor de herencia familiar. De hecho, muchos clusters génicos en estudios familiares han sido candidatos de investigación, y que tienen sobretodo relación con la expresión de proteínas de piel, integrinas, moléculas de adhesión y células inmunitarias, tales como el gen MS4A2 que codifica por la subunidad β del receptor de la IgE en su porción FC, Fc ϵ RI β ; o el gen FLG que codifica por la filagrina epitelial. Mientras que para la pitiriasis versicolor, los aspectos génicos descritos completamente son

muy pocos y se toma mucho en cuenta el aspecto multifactorial de la dermatología. Por tanto, es un aspecto del que todavía se necesita contar con mayor información (28)(186)(187).

CONCLUSIONES

El género *Malassezia* corresponde a un hongo comensal que se ubica a nivel de los estratos más externos de la epidermis y que ante variaciones de las condiciones normales puede ser capaz de producir enfermedad.

Históricamente, se reporta en patologías desde hace más de 100 años, con presentaciones clínicas variadas como pitiriasis versicolor, foliculitis, fungemias, blefaritis y otomicosis, además se asocia a otros cuadros de etiología desconocida como la dermatitis seborrética, dermatitis atópica y psoriasis.

Este género ha pasado por diversas clasificaciones taxonómicas y actualmente cuenta con 18 especies reconocidas filogenéticamente, que varían en su frecuencia de reporte según las regiones geográficas y los cuadros clínicos asociados. En Costa Rica la especie más común es *M. furfur* en casos de pitiriasis versicolor.

Este hongo posee diversos factores de virulencia que le permiten la adaptación al parasitismo como su pared lipídica, capacidad de formación de micelio, desarrollo de biopelículas, vesículas de excreción, enzimas y citoquinas, que le permiten defenderse de las agresiones del hospedador por parte del sistema inmunológico.

Malassezia no solo se asocia con afecciones en humanos, sino que tienen una estrecha relación con la micología veterinaria, y es responsable de algunos cuadros dermatológicos en animales domésticos y silvestres, sobretodo otitis en perros y ganado.

Su diagnóstico es posible con la realización de un examen directo de las lesiones donde se observan las levaduras de base de implantación ancha y/o micelio corto acodado según la patología de la que se trate. La confirmación del hallazgo se realiza mediante cultivo, que suele ser más demandante por los requerimientos lipídicos del hongo.

La identificación de las especies puede lograrse por métodos bioquímicos, aunque actualmente se prefieren los métodos moleculares de secuenciación genética que ofrecen mayor especificidad y sensibilidad.

El tratamiento de las micosis causadas por *Malassezia* abarca una gama importante de antifúngicos y sustancias con propiedades antimicóticas que van desde soluciones de yodo y

jabones con azufre hasta los triazoles de nueva generación, tanto de uso tópico como sistémico. Por lo general, resultan eficaces en la desaparición de los cuadros clínicos, aunque en algunos casos como la pitiriasis versicolor suelen ocurrir recidivas que necesitan tratamiento intermitente.

La información sobre *Malassezia* es abundante y variada, actualmente hay una tendencia a las investigaciones sobre la determinación de sensibilidades antimicóticas por métodos estandarizados, así como los polimorfismos genéticos poblacionales y sus implicaciones clínicas, que contribuyen a ampliar aún más el conocimiento en este tema.

REFERENCIAS

1. Bonifaz A. *Micología médica básica México*, D.F: McGraw Hill Education. 2012.
2. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol*. 2018;56:S10–25.
3. Gaitanis G, Magiatis P, Stathopoulou K, Bassukas ID, Alexopoulos EC, Velegraki A, et al. AhR ligands, malassezin, and indolo[3,2-b]carbazole are selectively produced by *Malassezia furfur* strains isolated from seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol* . 2008;128(7):1620–5.
4. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Host responses to *Malassezia* spp. in the mammalian skin. *Front Immunol*. 2017;8:1–7..
5. Lorch JM, Palmer JM, Vanderwolf KJ, Schmidt KZ, Verant ML, Weller TJ, et al. *Malassezia vespertilionis* sp. Nov.: A new cold-tolerant species of yeast isolated from bats. *Persoonia Mol Phylogeny Evol Fungi*. 2018;41:56–70
6. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):494–504.
7. Akaza N, Akamatsu H, Takeoka S, Sasaki Y, Mizutani H, Nakata S, et al. *Malassezia globosa* tends to grow actively in summer conditions more than other cutaneous *Malassezia* species. *J Dermatol*. 2012;39(7):613–6.
8. Ashbee R, Evans G V. *Immunology of Diseases Associated with. Society*. 2002;15(1):21–57.
9. Neves RP, Correia Magalhães OM, Da Silva ML, De Souza-Motta CM, De Queiroz LA. Identification and pathogenicity of *Malassezia* species isolated from human healthy skin and with macules. *Brazilian J Microbiol*. 2005;36(2):114–7.
10. Boekhout T, Mayser P, Guého-Kellermann E, Velegraki A, editores. *Malassezia and the Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010
11. Amend A. From Dandruff to Deep-Sea Vents: *Malassezia*-like Fungi Are Ecologically Hyper-diverse. *PLoS Pathog*. 2014;10(8):8–11
12. Dotz WI, Henrikson DM, Yu GSM, Galey CI. *Tinea versicolor*: A light and electron microscopic study of hyperpigmented skin. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(1):37–44

13. Rodríguez-Vindas J. Micología médica. 1era ed. San José, Costa Rica; 1998. 96–99.
14. Anaissie E, McGinnis M, Pfaller M. Clinical Mycology. 2da ed. Nhuyen T, Hodgson S, editors. New York, USA: Elsevier, Inc; 2009. 251–270 p.
15. Torres E, Arenas R, Atoche-Diéguez C. Infecciones causadas por el género *Malassezia*. Med Cutan Ibero Lat Am. 2008;36(6):265–84.
16. Arenas R. Micología médica ilustrada. 4ta ed. Romero-Hernandez G, editor. México, D.F: McGraw Hill Education; 2011. 92–104 p.
17. Casillas B, Fernández Martínez RF, Coutiño GM, Arenas R. Pitiriasis versicolor y *Malassezia* spp: Una revisión. Dermatologia Cosmet Medica y Quir. 2014;12(1):52–7.
18. Chander J. Textbook of medical mycology. 4ta ed. India: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2018.
19. Salas-Campos I. Pitiriasis versicolor, estado actual de esta micosis y taxonomía de *Malassezia*. Rev del Col Microbiol y Quim Clin Costa Rica. 2007;13:59–62.
20. Honnavar P, Prasad GS, Ghosh A, Dogra S, Handa S, Rudramurthy SM. *Malassezia arunalokei* sp. nov., a Novel yeast species isolated from seborrheic dermatitis patients and healthy individuals from India. J Clin Microbiol. 2016;54(7):1826–34.
21. Cabañes FJ, Vega S, Castell G. *Malassezia cuniculi* sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. Med Mycol. 2010;49(1):40–8.
22. Gaitanis G, Velegraki A, Magiatis P, Pappas P, Bassukas ID. Could *Malassezia* yeasts be implicated in skin carcinogenesis through the production of aryl-hydrocarbon receptor ligands? Med Hypotheses. 2011;77(1):47–51
23. Laurence M, Benito-León J, Calon F. *Malassezia* and Parkinson's disease. Front Neurol. 2019;10:1–12.
24. Caballero M, Salas-Campos I. Agentes bacterianos y fúngicos causantes de otitis en Costa Rica. Rev Ciencias Vet. 1989;11:27–9.
25. Blanco-Herrera N. Estudio epidemiológico sobre la colonización e infección nosocomial en pacientes fallecidos en el Hospital Nacional de Niños, 2005-2006. Universidad de Costa Rica; 2007
26. Badilla-Mora A, Salas-Campos I, Sandoval-Carpio L. Identificación de especies de *Malassezia* aisladas de pitiriasis versicolor. Rev del Col Microbiol y Quim Clin Costa

- Rica. 2015;21(1):12–7
27. Vargas-Vargas M del M. *Malassezia*: una actualización acerca de su importancia clínica. Tesis de grado Licenciatura. Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. Universidad de Costa Rica Ed.; 2016..
 28. Giusiano GE. *Malassezia* estado del conocimiento y perspectivas en su estudio. Rev Argent Microbiol. 2006;38(1):41–8.
 29. Sugita T, Yamazaki T, Yamada S, Takeoka H, Cho O, Tanaka T, et al. Temporal changes in the skin *Malassezia* microbiota of members of the Japanese Antarctic Research Expedition (JARE): A case study in Antarctica as a pseudo-space environment. Med Mycol. 2015;53(7):717–24.
 30. Dorn Michael, Roehnert Klaus. Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium. Journal of Investigative Dermatology. 1977;69(2):244-8.
 31. Guillot J, Guého E. The diversity of *Malassezia* yeasts confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. Antonie Van Leeuwenhoek. 1995;67(3):297–314.
 32. Cunningham AC, Leeming JP, Ingham E, Gowland G. Differentiation of three serovars of *Malassezia furfur*. J Appl Bacteriol. 1990;68(5):439–46.
 33. Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. Antonie van Leeuwenhoek, Int J Gen Mol Microbiol. 1996;69(4):337–55.
 34. Cabañes FJ, Coutinho SDA, Puig L, Bragulat MR, Castellá G. New lipid-dependent *Malassezia* species from parrots. Rev Iberoam Micol. 2016;33(2):92–9.
 35. Wu G, Zhao H, Li C, Rajapakse MP, Wong WC, Xu J, et al. Genus-Wide Comparative Genomics of *Malassezia* Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. PLoS Genet. 2015;11(11):1–26.
 36. González-Morán A, Martín-López R, Ramos ML, Román C, González-Asensio MP. Atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini. Estudio de cuatro casos. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2005;96(5):303-6.
 37. Hernández Hernández F, Méndez Tovar LJ, Bazán Mora E, Arévalo López A, Valera Bermejo A, López Martínez R. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. Rev Iberoam Micol. 2003;20(4):141–4.
 38. Arenas R, Isa RI, Cruz AC. Pitiriasis versicolor en Santo Domingo, República

- Dominicana. Datos morfológicos de *Malassezia* spp. in vivo en 100 casos. Rev Iberoam Micol. 2001;18(1):29–32.
39. Jangi Bajwa. Diagnostic Dermatology: Canine *Malassezia* dermatitis. Can Vet J. 2007;57:203–4
 40. Chang HJ, Miller HL, Watkins N, Arduino MJ, Ashford DA, Midgley G, et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. N Engl J Med. 1998;338(11):706–11.
 41. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev. 2012;25(1):106–41.
 42. Rendic O E, Díaz J C, Fich S F. Caracterización de especies del género *Malassezia* en pacientes con dermatitis seborreica y en controles. Rev Med Chil. 2003;131(11):1295–300.
 43. Nell A, Herrtage ME, James SA, Bond CJ, Hunt B. Identification and distribution of a novel *Malassezia* species yeast on normal equine skin. Vet Rec. 2002;150(13):395–8.
 44. Renker C, Alpei J, Buscot F. Soil nematodes associated with the mammal pathogenic fungal genus *Malassezia* (Basidiomycota: Ustilaginomycetes) in Central European forests. Biol Fertil Soils. 2003;37(1):70–2.
 45. Duarte ER, Resende JCP, Rosa CA, Hamdan JS. Prevalence of yeasts and mycelial fungi in bovine parasitic otitis in the state of Minas Gerais, Brazil. J Vet Med Ser B. 2001;48(8):631–5.
 46. Sciabarrasi A, Ruíz M, Siroski P. Valores sanguíneos del loro hablador chaqueño (*Amazona aestiva xanthopteryx*) adulto, en cautiverio en el Centro de Rescate "La Esmeralda" de la provincia de Santa Fe, Argentina. Ciencias Vet. 2019;37(2):22–31.
 47. Gauthier GM. Dimorphism in Fungal Pathogens of Mammals, Plants, and Insects. PLoS Pathog. 2015;11(2):1–7.
 48. Patel CD, Markande AR. Mycelial form of dimorphic fungus *Malassezia* species dictates the microbial interaction. Indian J Microbiol 2019;59(3):266–72
 49. Youngchim S, Nosanchuk JD, Pornsuwan S, Kajiwara S, Vanittanakom N. The Role of L-DOPA on Melanization and Mycelial Production in *Malassezia Furfur*. PLoS One. 2013;8(6):1–12.

50. Urán M, Cano L. Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. *Infectio*. 2008;12(2):128–48.
51. Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, Takeoka S, Kishi M, Mizutani H, et al. Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *J Dermatol*. 2010;37(9):786–92.
52. Nagata R, Nagano H, Ogishima D, Nakamura Y, Hiruma M, Sugita T. Transmission of the major skin microbiota, *Malassezia*, from mother to neonate. *Pediatr Int*. 2012;54(3):350–5.
53. Dupuy AK, David MS, Li L, Heider TN, Peterson JD, Montano EA, et al. Redefining the human oral mycobiome with improved practices in amplicon-based taxonomy: Discovery of *Malassezia* as a prominent commensal. *PLoS One*. 2014;9(3):1–11.
54. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017;8(3):352–8
55. Pinter L, Anthony RM, Glumac N, Hajsig D, Pogačnik M, Drobnič-Koorok M. Apparent cross-infection with a single strain of *Malassezia pachydermatis* on a pig farm. *Acta Vet Hung*. 2002;50(2):151–6.
56. Salkin IF, Gordon MA, Stone WB. *Pityrosporum pachydermatis* in a black bear (*Ursus americanus*). *Med Mycol*. 1978;16(1):35-8.
57. Crespo MJ, Abarca ML, Cabañes FJ. Occurrence of *Malassezia* spp. in the external ear canals of dogs and cats with and without otitis externa. *Med Mycol*. 2002;40(2):115–21.
58. Boekhout T, Theelen B, Castell G, Caba FJ. Two new lipid-dependent *Malassezia* species from domestic animals. 2007;7(2004):1064–76.
59. Carles LP. Tesis Doctoral: Estudio fenotípico y molecular de las especies *Malassezia pachydermatis* y *Malassezia furfur* aisladas en animales. Facultat de Veterinària Departament de Sanitat i d' Anatomia Animals Programa de Doctorat en Medicina i Sanitat Animals. Universidad Autònoma de Barcelona, junio 2017.
60. López R. Dermatitis canina por *Malassezia*. *Revista de Veterinaria*. 2008; 9 (5):1-13
61. Crespo MJ, Abarca ML, Cabañes FJ. Atypical lipid-dependent *Malassezia* species isolated from dogs with otitis externa. *J Clin Microbiol*. 2000;38(6):2383–5.

62. Figueredo LA, Cafarchia C, Desantis S, Otranto D. Biofilm formation of *Malassezia pachydermatis* from dogs. *Vet Microbiol.* 2012;160(1–2):126–31
63. Morris DO, Shea KO, Shofer FS, Rankin S. Carriage in Dog Owners. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(1).
64. Granados L, Calderón A, Urbina A. Aislamiento e identificación de levaduras en el conducto auditivo externo de cerdos en una granja porcina de Santa Bárbara de Heredia, Costa Rica. En San José, Costa Rica; 2013.
65. Urbina A, Calderón A. Determinación de *Malassezia pachydermatis* en el conducto auditivo externo de perros con y sin otitis externa de Costa Rica. En San José, Costa Rica; 2014.
66. Erchiga VC, Martos AO, Casaño ÁV, Erchiga AC, Fajardo FS. Aislamiento e identificación de *Malassezia* spp en pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y piel sana. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:16–21.
67. Bejar V, Rojas C, Guevara G. JM, Pareja E, Huamán A, Sevilla R, et al. Identificación de especies de *Malassezia* aisladas de piel sana en pobladores de Lima, Perú. *An la Fac Med.* 2014;75(2):14–7.
68. Evers AWM, Lu Y, Duller P, Van Der Valk PGM, Kraaimaat FW, Van De Kerkhoft PCM. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1275–81.
69. Evers A, Verhoeven E, Kraaimaat F, De Jong E, De Brouwer S, Schalkwijk J. How stress gets under the skin: Cortisol and stress reactivity in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2010;163(5):986–91.
70. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):309–17.
71. Desgarenes CP. Artículo de revisión Pitiriasis versicolor. *Dermatología Rev Mex.* 2005;49:157–67.
72. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota–host interactions. *Nature.* 2018;553(7689):427–36
73. Velegraki A, Cafarchia C, Gaitanis G, Iatta R, Boekhout T. *Malassezia* Infections in Humans and Animals: Pathophysiology, Detection, and Treatment. *PLoS Pathog.*

- 2015;11(1):1–6.
74. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):389–403.e6.
 75. Saunders CW, Scheynius A, Heitman J. *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases. *PLoS Pathog*. 2012;8(6):6–9.
 76. Baroni A, Perfetto B, Paoletti I, Ruocco E, Canozo N, Orlando M. *Malassezia furfur* invasiveness in a keratinocyte cell line (HaCat): Effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. *Arch Dermatol Res*. 2001;293(8):414–9.
 77. Donnarumma G, Paoletti I, Buommino E, Orlando M, Tufano MA, Baroni A. *Malassezia furfur* induces the expression of β -defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch Dermatol Res*. 2004;295(11):474–81.
 78. Sparber F, Ruchti F, LeibundGut-Landmann S. Host Immunity to *Malassezia* in Health and Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10.
 79. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):1008–13
 80. Kernien JF, Snarr BD, Sheppard DC, Nett JE. The interface between fungal biofilms and innate immunity. *Front Immunol*. 2018;8.
 81. Costa-Orlandi CB, Sardi JCO, Pitangui NS, de Oliveira HC, Scorzoni L, Galeane MC, et al. Fungal biofilms and polymicrobial diseases. *J Fungi*. 2017;3(2):1–24.
 82. Bumroongthai K, Chetanachan P, Niyomtham W, Yurayart C, Prapasarakul N. Biofilm production and antifungal susceptibility of co-cultured *Malassezia pachydermatis* and *Candida parapsilosis* isolated from canine seborrheic dermatitis. *Med Mycol*. 2016;54(5):544–9.
 83. Cabañes FJ. *Malassezia* Yeasts: How Many Species Infect Humans and Animals? *PLoS Pathog*. 2014;10(2).
 84. Kesavan S, Holland KT, Ingham E. The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species in vitro. *Med Mycol*.

- 2000;38(3):239–47.
85. Angiolella L, Leone C, Rojas F, Mussin J, Angeles Sosa M de los, Giusiano G. Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in *Malassezia furfur*. *Med Mycol*. 2018;56(1):110–6.
 86. Brunke S, Mogavero S, Kasper L, Hube B. Virulence factors in fungal pathogens of man. *Curr Opin Microbiol*. 2016;32:89–95
 87. Xu J, Saunders CW, Hu P, Grant RA, Boekhout T, Kuramae EE, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18730–5.
 88. Juntachai W, Oura T, Murayama SY, Kajiwara S. The lipolytic enzymes activities of *Malassezia* species. *Med Mycol*. 2009;47(5):477–84.
 89. Patño-Uzcátegui A, Amado Y, Cepero De García M, Chaves D, Tabima J, Motta A, et al. Virulence gene expression in *Malassezia* spp from individuals with seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2134–6.
 90. Bergbrant IM, Andersson B, Faergemann J. Cell-mediated immunity to *Malassezia furfur* in patients with seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(5):402–6.
 91. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, Farro P, Iovene MR, Tufano MA, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res*. 2006;297(7):280–8.
 92. Vallhov H, Johansson C, Veerman RE, Scheynius A. Extracellular Vesicles Released From the Skin Commensal Yeast *Malassezia sympodialis* Activate Human Primary Keratinocytes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:6–12.
 93. Cafarchia C, Dell'Aquila ME, Capelli G, Minoia P, Otranto D. Role of β -endorphin on phospholipase production in *Malassezia pachydermatis* in dogs: New insights into the pathogenesis of this yeast. *Med Mycol*. 2007;45(1):11–5.
 94. Vlachos C, Gaitanis G, Alexopoulos EC, Papadopoulou C, Bassukas ID. Phospholipase activity after β -endorphin exposure discriminates *Malassezia* strains isolated from healthy and seborrhoeic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(12):1575–8.

95. Iatta R, Cafarchia C, Cuna T, Montagna O, Laforgia N, Gentile O, et al. Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. *Med Mycol.* 2014;52(3):264–9.
96. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol.* 2003;196(1):144–53.
97. Cafarchia C, Dell’Aquila ME, Traversa D, Albrizio M, Guaricci AC, De Santis T, et al. Expression of the μ -opioid receptor on *Malassezia pachydermatis* and its effect in modulating phospholipase production. *Med Mycol.* 2010;48(1):73–8.
98. Cafarchia C, Otranto D. Association between phospholipase production by *Malassezia pachydermatis* and skin lesions. *J Clin Microbiol.* 2004;42(10):4868–9.
99. Krämer HJ, Podobinska M, Bartsch A, Battmann A, Thoma W, Bernd A, et al. Malassezin, a novel agonist of the aryl hydrocarbon receptor from the yeast *Malassezia furfur*, induces apoptosis in primary human melanocytes. *ChemBioChem.* 2005;6(5):860–5.
100. Choera T, Zelante T, Romani L, Keller NP. A multifaceted role of tryptophan metabolism and indoleamine 2,3-dioxygenase activity in *Aspergillus fumigatus*-host interactions. *Front Immunol.* 2018;8:1–11.
101. Krämer HJ, Kessler D, Hipler UC, Irlinger B, Hort W, Bödeker RH, et al. Pityriarubins, novel highly selective inhibitors of respiratory burst from cultures of the yeast *Malassezia furfur*: Comparison with the bisindolylmaleimide arcyriarubin A. *ChemBioChem.* 2005;6(12):2290–7.
102. Mayser P, Töws A, Krämer HJ, Weiß R. Further characterization of pigment-producing *Malassezia* strains. *Mycoses.* 2004;47(1–2):34–9.
103. Magiatis P, Pappas P, Gaitanis G, Mexia N, Melliou E, Galanou M. *Malassezia* Yeasts Produce a Collection of Exceptionally Potent Activators of the Ah (Dioxin) Receptor Detected in Diseased Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013;133(8):2023–30
104. Johansson HJ, Vallhov H, Holm T, Gehrman U, Andersson A, Johansson C, et al. Extracellular nanovesicles released from the commensal yeast *Malassezia sympodialis* are enriched in allergens and interact with cells in human skin. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–

- 11.
105. Bielska E, May RC. Extracellular vesicles of human pathogenic fungi. *Curr Opin Microbiol.* 2019;52:90–9
106. Selander C, Zargari A, Möllby R, Rasool O, Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(8):1002–8.
107. Chen TA, Hill PB. The biology of *Malassezia* organisms and their ability to induce immune responses and skin disease. *Vet Dermatol.* 2005;16(1):4–26.
108. Wevers BA, Kaptein TM, Zijlstra-Willems EM, Theelen B, Boekhout T, Geijtenbeek TBH, et al. Fungal engagement of the C-type lectin mincle suppresses dectin-1-induced antifungal immunity. *Cell Host Microbe.* 2014;15(4):494–505.
109. Furukawa A, Kamishikiryo J, Mori D, Toyonaga K, Okabe Y, Toji A, et al. Structural analysis for glycolipid recognition by the C-type lectins Mincle and MCL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(43):17438–43.
110. Pires RH, Montanari LB, Martins CHG, Zaia JE, Almeida AMF, Matsumoto MT, et al. Anticandidal Efficacy of Cinnamon Oil Against Planktonic and Biofilm Cultures of *Candida parapsilosis* and *Candida orthopsilosis*. *Mycopathologia.* 2011;172(6):453–64.
111. Sparber F, Leibundgut-Landmann S. Interleukin-17 in antifungal immunity. *Pathogens.* 2019;8(2).
112. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol.* 2007;171(3):715–27.
113. Belew PW, Rosenberg EW, Jennings BR. Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovale* (*Pityrosporum ovale*). *Mycopathologia.* 1980;70(3):187–91.
114. Mauldin EA, Scott DW, Miller WH, Smith CA. *Malassezia dermatitis* in the dog: A retrospective histopathological and immunopathological study of 86 cases (1990-95). *Vet Dermatol.* 1997;8(3):191–202.
115. Niyonsaba F, Ogawa H. Protective roles of the skin against infection: Implication of naturally occurring human antimicrobial agents β -defensins, cathelicidin LL-37 and

- lysozyme. *J Dermatol Sci.* 2005;40(3):157–68.
116. Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Dermatol.* 2007;157:1–7.
 117. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Miyachi Y, Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(3):162–6.
 118. Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, Holland KT. In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia* species. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;54(2):203–14.
 119. Suzuki T, Ohno N, Ohshima Y, Yadomae T. Soluble mannan and β -glucan inhibit the uptake of *Malassezia furfur* by human monocytic cell line, THP-1. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;21(3):223–30.
 120. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: Modulation of TGF- β 1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J Cutan Pathol.* 2004;31(1):35–42.
 121. Hashimoto K, Taniguichi Y, Simon M, Noah P, Rosenberg E.W, Savoy B. Immunological aspects of superficial fungus infection. *J Med Mycol.* 1989;30(1): 81-91.
 122. Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and Clinical Spectrum of Skin Disease in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Arch Dermatol.* 1989;125(3):357–61.
 123. Ashbee HR, Fruin A, Holland KT, Cunliffe WJ, Ingham E. Humoral immunity to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Exp Dermatol.* 1994;3(5):227–33.
 124. Levy JMS, Magro C. Atrophying pityriasis versicolor as an idiosyncratic T cell-mediated response to *Malassezia*: A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):730–5
 125. Ferrándiz C, Ribera M, Barranco JC, Clotet B, Lorenzo JC. Eosinophilic Pustular Folliculitis in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Int J Dermatol.* 1992;31(3):193–5.

126. Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in Tinea Versicolor: a Histochemical and Electronmicroscopic Study. *Int J Dermatol*. 1973;12(1):48–58.
127. Tokura Y, Kobayashi M, Kabashima K. Epidermal chemokines and modulation by antihistamines, antibiotics and antifungals. *Exp Dermatol*. 2008;17(2):81–90.
128. Lopes JO, Alves SH, Benevenga JP, Encarnação CS. Nodular infection of the hair caused by *Malassezia furfur*. *Mycopathologia*. 1994;125(3):149–52.
129. Harada K, Saito M, Sugita T, Tsuboi R. *Malassezia* species and their associated skin diseases. *J Dermatol*. 2015;42(3):250–7.
130. Borelli D, Jacobs PH, Nall L. Tinea versicolor: Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2):300–5.
131. Kibbler CC, editor. Oxford textbook of medical mycology. 1era ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2018.
132. Fierro-Arias L, Araiza J, Cortés D, Hernández MA, Ponce RM, Bonifaz A. Blefaritis asociada con hongos oportunistas. *Dermatología Rev Mex*. 2014;58(2):134–41.
133. Limon JJ, Tang J, Li D, Wolf AJ, Michelsen KS, Funari V, et al. *Malassezia* Is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):377-388.
134. Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005;10(3):194–7.
135. Moreno K, Calderón L, Bonifaz A. Dermatitis seborreica. Actualización. *Dermatología Rev Mex*. 2020;64(1):39–49.
136. Mayser P, Schütz M, Schuppe HC, Jung A, Schill WB. Frequency and spectrum of *Malassezia* yeasts in the area of the prepuce and glans penis. *BJU Int*. 2001;88(6):554–8.
137. Aridogan I, Ilkit M, Izol V, Ates A. *Malassezia* and *Candida* colonisation on glans penis of circumcised men. *Mycoses*. 2005;48(5):352-6.
138. Prohic A, Kuskunovic-Vlahovljak S, Sadikovic TJ, Cavaljuga S. The Prevalence and Species Composition of *Malassezia* yeasts in Patients with Clinically Suspected Onychomycosis. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2015;69(2):81–4.
139. Arenas R. *Dermatología*. 7ma ed.. México, D.F: McGraw Hill Education; 2019.

140. Passi S, Picardo M, Morrone A, De Luca C, Ippolito F. Skin surface lipids in HIV sero-positive and HIV sero-negative patients affected with seborrheic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 1991;2(2):84–91.
141. Groisser D, Bottone EJ, Lebwohl M. Association of *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) with seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(5):770–3.
142. Faergemann J, Bergbrant IM, Dohsé M, Scott A, Westgate G. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: Characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):549–56.
143. Hort W, Mayser P. *Malassezia* virulence determinants. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(2):100–5.
144. Díaz CJ. Trastornos de hipopigmentación en adultos : generalidades y diagnósticos diferenciales. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2014;3:235–42.
145. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh E. Fitzpatrick’s color atlas and synopsis of clinical dermatology. 8va ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
146. Weller RPJB, Hunter JAA. *Clinical dermatology.* Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2008.
147. Sánchez TP. Atrofodermia de Pasini y Pierini. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 1999;8:4.
148. Salas-Campos I, Gross N. Métodos diagnósticos en micología medica. 1st ed. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2015. 189 p.
149. Larone DH, Walsh TJ, Hayden RT, Larone DH. Larone’s medically important fungi: a guide to identification. 6th edition. Washington, DC: ASM Press; 2018. 523.
150. Torra Solé N, Montero García L, Gràcia Vilas M. Tumor carcinoide: A propósito de un caso. *Semergen.* 2012;38(3):198–9.
151. Barrón Hernández YL, Atoche Diéguez C, Eljure López N, Vega Memije ME. Folliculitis por *Malassezia* spp.: características clínicas y epidemiológicas de pacientes del Centro Dermatológico de Yucatán. *Sci Fungorum.* 2018;47:67–71.
152. Leber AL, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook.* Washington, DC, USA: ASM Press; 2016.
153. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(9): 579-586

154. Ramos L, Mellado S, Ramadán S, Bulacio L, López C. Empleo de blanco de calcoflúor para el estudio de las especies de *Malassezia* por microscopía directa. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38(1):4–8.
155. Mittag H. Fine structural investigation of *Malassezia furfur*. The envelope of the yeast cells . *Mycoses.* 1995;38(1–2):13–21.
156. Blasco-Morente G, Garrido-Colmenero C, López IP, Tercedor-Sánchez J. Wood' light in dermatology: An essential technique. *Piel.* 2014;29(8):487–94
157. Ponka D, Baddar F. Wood lamp examination. *Can Fam Physician.* 2012;58(9):976.
158. Padilla C, Rodríguez Acar M, Medina Castillo D, Gutiérrez Zambrano SC, Mendoza Espada L, Ramos Garibay A. Pitiriasis versicolor. Presentación de tres casos. *Rev del Cent Dermatológico Pascua.* 2004;13(1):49–55.
159. Ortiz-Flórez A, Sandoval-Clavijo A, Morales-Cardona C, Alvarado-Álvarez Z, Colmenares-Mejía C. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con pitiriasis versicolor en un centro de referencia de Colombia. *Infectio.* 2020;25(1):11.
160. Méndez A, Bonifaz A. Exceptional clinical forms of pityriasis versicolor. *Dermatologia Rev Mex.* 2019;63(3):347–51.
161. Ramírez JB, Carreño EA, Soto JA, Tarango VM, Mayorga JA. Pitiriasis versicolor: una actualización. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2018;46(3):166–75.
162. González-Cuevas A, Alayeto J, Juncosa T, García-Fructuoso MT, Moreno J, Latorre C. Sepsis neonatal por *Malassezia furfur*. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16(3):158–60.
163. Galvis-Marín JC, Giraldo-Ospina B, Martínez-Ríos JB, Echeverri-Peláez S. Fungemia por *Malassezia sympodialis* en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal de Colombia. *Infectio.* 2020;25(2):130.
164. Marcon MJ, Powell DA. Human infections due to *Malassezia* spp. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5(2):101–19.
165. Marcon MJ, Powell DA, Durrell DE. Methods for optimal recovery of *Malassezia furfur* from blood culture. *J Clin Microbiol.* 1986;24(5):696–700.
166. Affes M, Salah S Ben, Makni F, Sellami H, Ayadi A. Molecular identification of *Malassezia* species isolated from dermatitis affections. *Mycoses.* 2009;52(3):251–6.
167. Ilahi A, Hadrich I, Neji S, Trabelsi H, Makni F, Ayadi A. Real-Time PCR Identification of Six *Malassezia* Species. *Curr Microbiol.* 2017;74(6):671–7.

168. Theelen B, Silvestri M, Guého E, Van Belkum A, Boekhout T. Identification and typing of *Malassezia* yeasts using amplified fragment length polymorphism (AFLPTm), random amplified polymorphic DNA (RAPD) and denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *FEMS Yeast Res.* 2001;1(2):79–86.
169. Mirhendi H, Makimura K, Zomorodian K, Yamada T, Sugita T, Yamaguchi H. A simple PCR-RFLP method for identification and differentiation of 11 *Malassezia* species. *J Microbiol Methods.* 2005;61(2):281–4.
170. Gaitanis G, Velegraki A, Frangoulis E, Mitroussia A, Tsigonia A, Tzimogianni A, et al. Identification of *Malassezia* species from patient skin scales by PCR-RFLP. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(3):162–73.
171. Abou Zeid MH, El Mohamady ASA, El Fangary MM, Saudi WM, Abd Allah TN, Mohamed TM, et al. Molecular and conventional identification of *Malassezia* spp. in *Malassezia* spp.-associated dermatoses. *J Egypt Women's Dermatologic Soc.* 2015;12(1):68–76.
172. Tirodker UH, Nataro JP, Smith S, LasCasas L, Fairchild KD. Detection of fungemia by polymerase chain reaction in critically ill neonates and children. *J Perinatol.* 2003;23(2):117–22.
173. Honnavar P, Ghosh AK, Paul S, Shankarnarayan SA, Singh P, Dogra S, et al. Identification of *Malassezia* species by MALDI-TOF MS after expansion of database. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;92(2):118–23.
174. Diongue K, Kébé O, Faye MD, Samb D, Diallo MA, Ndiaye M, et al. MALDI-TOF MS identification of *Malassezia* species isolated from patients with pityriasis versicolor at the seafarers' medical service in Dakar, Senegal. *J Mycol Med.* 2018;28(4):590–3.
175. Murai T, Nakamura Y, Kano R, Watanabe S, Hasegawa A. Susceptibility testing of *Malassezia pachydermatis* using the urea broth microdilution method. *Mycoses.* 2002;45(3–4):84–7.
176. Bello-Hernández Y, García-Valdés L, Cruz S, Pérez D, Vega D, Torres E. Prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico. *Med interna México.* 2017;33(5):612–7.
177. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, Abanami A, Abu Shareeah A, Marynissen G.

- Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch Dermatol.* 2002;138(1):69–73.
178. Galvis-Marín JC, Rodríguez-Bocanegra MX, Pulido-Villamarín A del P, Castañeda-Salazar R, Celis-Ramírez AM, Linares-Linares MY. Actividad antifúngica in vitro de azoles y anfotericina B frente a *Malassezia furfur* por el método de microdilución M27-A3 del CLSI y Etest®. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(2):89–93.
179. Velegraki A, Alexopoulos EC, Kritikou S, Gaitanis G. Use of fatty acid RPMI 1640 media for testing susceptibilities of eight *Malassezia* species to the new triazole posaconazole and to six established antifungal agents by a modified NCCLS M27-A2 microdilution method and Etest. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3589–93.
180. Schlemmer KB, Jesus FPK, Loreto ÉS, Tondolo JSM, Ledur PC, Dallabrida A. An experimental murine model of otitis and dermatitis caused by *Malassezia pachydermatis*. *Mycoses.* 2018;61(12):954–8.
181. Cafarchia C, Gasser RB, Latrofa MS, Parisi A, Campbell BE, Otranto D. Genetic variants of *Malassezia pachydermatis* from canine skin: Body distribution and phospholipase activity. *FEMS Yeast Res.* 2008;8(3):451–9.
182. Celis-Ramírez AM, Guevara-Suarez M, Galvis-Marín JC, Rodríguez-Bocanegra MX, Castañeda-Salazar R, Linares-Linares MY, et al. Genotyping of *Malassezia pachydermatis* disclosed genetic variation in isolates from dogs in Colombia. *Pesqui Vet Bras.* 2019;39(11):915–22.
183. MacHado MLS, Cafarchia C, Otranto D, Ferreira RR, Bianchi SP, Latrofa MS, et al. Genetic variability and phospholipase production of *Malassezia pachydermatis* isolated from dogs with diverse grades of skin lesions. *Med Mycol.* 2010;48(6):889–92.
184. Buommino E, Nocera FP, Parisi A, Rizzo A, Donnarumma G, Mallardo K, et al. Correlation between genetic variability and virulence factors in clinical strains of *Malassezia pachydermatis* of animal origin. *New Microbiol.* 2016;39(3):216–23.
185. Zhang H, Zhang R, Ran Y, Dai Y, Lu Y, Wang P. Genetic polymorphism of *Malassezia furfur* isolates from Han and Tibetan ethnic groups in China using DNA fingerprinting. *Med Mycol.* 2010;48(8):1034–8.
186. Morar N, Willis-Owen SAG, Moffatt MF, Cookson WOCM. The genetics of atopic

- dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):24–34.
187. Faergemann J. Atopic Dermatitis and Fungi. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:19.