

Malassezia spp: ¿blanco terapéutico en acné resistente?

Malassezia spp: a therapeutic target in resistant acne?

Silvia Cristina Jaramillo-Manzur,³ Ana Paula Landeta-Sa,¹ Gabriela Castrejón-Pérez,² Alexandro Bonifaz⁴

Estimados editores:

La piel del ser humano cuenta con su propia microbiota y ésta puede variar dependiendo del sitio anatómico que se valore. Normalmente, pueden encontrarse *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Cutibacterium acnes* y *Malassezia* spp. Este último, al ser lipofílico, se encuentra en mayor concentración en las zonas con más glándulas sebáceas, como la cara, el tronco y la piel cabelluda.^{1,2}

El acné es una de las enfermedades dermatológicas más comunes, con prevalencia de 70 a 87% en la adolescencia y aproximadamente en 10% de los pacientes tendrá manifestación moderada. Esta enfermedad es una de las principales causas de consulta dermatológica. Se distingue por comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas y en estadios más avanzados, algunas lesiones con mayor inflamación, como los nódulos y quistes, por lo que es importante iniciar el tratamiento oportunamente para evitar secuelas, que principalmente son cicatrices atróficas. Durante los últimos años, se ha propuesto la administración de antibióticos como piedra angular en el tratamiento del acné, principalmente las tetraciclinas; sin embargo, cada vez la prevalencia de acné resistente es mayor con la administración de este grupo de antibióticos, todo esto es secundario a la administración indiscriminada de antibióticos y al mal apego al tratamiento por parte del paciente. En la actualidad a esto se atribuye la resistencia antibiótica que ha tenido *Cutibacterium acnes*, por lo que en muchos estudios se ha buscado demostrar la influencia de *Malassezia* spp en la respuesta al tratamiento del acné, principalmente a *M. sympodialis* y *M. globosa*.^{3,4}

¹ Médico pasante del servicio social. Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.

² Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México, México.

³ Médico residente del servicio de Dermatología.

⁴ Servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Silvia Cristina Jaramillo Manzur
crismanzur92@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Manzur SC, Landeta-Sa AP, Castrejón-Pérez G, Bonifaz A. *Malassezia* spp: ¿blanco terapéutico en acné resistente? Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S93-S97.

Malassezia spp es una levadura que forma parte de la biota habitual de la piel; sin embargo, en las condiciones adecuadas, puede actuar como patógeno oportunista y causar múltiples enfermedades. Hoy día, se conocen 17 distintas especies; las más frecuentes son: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. restricta*.^{5,6}

Estas levaduras se han implicado en algunas enfermedades sistémicas y también en una amplia gama de enfermedades dermatológicas, las más frecuentes son: pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, foliculitis y pustulosis céfálica neonatal, además, recientemente se describió que juega un papel importante en la patogenia de la psoriasis y dermatitis atópica, especialmente cuando afectan la piel cabelluda. En los últimos años, secundario al alto índice de acné resistente a tratamiento antibiótico, comenzó a estudiarse la relación de esta dermatosis con el sobrecrecimiento de distintas especies de *Malassezia*.^{5,6}

Hoy día, aún no se tiene claro el mecanismo exacto por el que *Malassezia* spp se vincula con acné. Sin embargo, se sabe que la levadura causa una reacción inflamatoria y aumenta la producción de sebo, estos dos mecanismos son parte fundamental de la fisiopatología del acné. Estos mecanismos de acción son consecuencia de la existencia de una lipasa en *Malassezia* spp, que hidroliza los triglicéridos en ácidos grasos libres, los cuales, además de proveer sustratos para la supervivencia del hongo, tienen efecto inflamatorio, por medio de la atracción de citocinas.⁷

También se ha estudiado la función de *Malassezia* spp en la activación y estimulación del sistema inmunitario innato, principalmente por *Malassezia restricta*. Esto por medio de la gesticulación de receptores tipo NOD 3 en los sebocitos, lo que induce la producción de IL-1b. Estos receptores también tienen función de reconocimiento de patrones, muy similares a

los receptores tipo Toll, que son los principales implicados en la patogénesis del acné.⁸

Debido a estos estudios, algunos autores afirman que es de gran utilidad que antes de iniciar cualquier tratamiento contra el acné, se realice un estudio de la microbiota de la piel afectada, porque de esta forma puede optarse por un tratamiento más eficaz y sensible, además de comprender el mecanismo fisiopatológico por el que se manifiesta la enfermedad en cada individuo. El sobrecrecimiento de esa levadura se ha relacionado con tratamientos antibióticos previos e inmunosupresión, lo que trae como consecuencia empeoramiento del cuadro clínico. Una posible explicación es la coexistencia de foliculitis por *Malassezia* y acné vulgar, que se manifiesta incluso en 56% de los pacientes y se ha visto que los antibióticos son el segundo factor agravante más común en los pacientes con foliculitis por *Malassezia* spp, lo que se explica por la destrucción de la flora bacteriana en la piel, que fomenta la proliferación de *Malassezia* spp.^{1,9-12}

En los últimos años, se han realizado múltiples estudios en distintos tipos de acné que encontraron asociación con el sobrecrecimiento de *Malassezia* spp. Al analizar la microbiota de los pacientes con acné vulgar se ha encontrado que además de *C. acnes* hay colonización de diferentes especies de estafilococos y *Malassezia*, esta última se ha encontrado en la piel y en los folículos pilosos. En un estudio se evaluó cuantitativamente la microbiota en la piel y secreciones de las lesiones inflamatorias en pacientes con diagnóstico de acné vulgar y se detectó la existencia de *Malassezia* spp en todas las muestras tomadas; se encontró *M. restricta* en concentraciones mayores que *M. globosa*, así como disminución de *C. acnes* en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo.¹³⁻¹⁵

Numata y su grupo¹⁵ realizaron un estudio multicéntrico, sin distribución al azar, en el que

analizaron de manera cuantitativa la existencia de estafilococos coagulasa negativos, *Cutibacterium acnes* y *Malassezia* spp en 100 pacientes con diagnóstico de acné vulgar y 28 sujetos sanos. Los autores realizaron cultivos de la piel para identificar estafilococos coagulasa negativos y *Cutibacterium acnes* y PCR para cuantificar *Malassezia* spp en piel y en las lesiones inflamatorias. Encontraron que la colonización por esta última era significativamente mayor en los pacientes con acné que en los sujetos sanos. *Malassezia* spp no sólo se aisló en la piel, sino que se encontró también por medio de reacción en cadena de polimerasa en las secreciones de las lesiones inflamatorias.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial de acné vulgar con foliculitis por *Malassezia* spp y también tomar en cuenta que ambas afecciones pueden manifestarse de manera concomitante. En estos pacientes, al iniciar el tratamiento antibiótico se observa un notable empeoramiento de las lesiones, por lo que siempre que cualquier tipo de acné no responda al tratamiento habitual, debe sospecharse *Malassezia* spp como factor desencadenante o acompañante de la enfermedad.^{7,16,17}

Puede detectarse *Malassezia* spp en la piel al realizar un examen directo con hidróxido de potasio y negro de clorazol, con lo que se observan filamentos cortos en forma de S y elementos levaduriformes, esféricos u ovales generalmente dispuestos en racimos. También puede realizarse tinción de Gram o de May-Grünwald-Giemsa, ambos métodos han mostrado ser superiores al estudio histopatológico, que es más costoso y retrasa el tiempo para tratamiento del paciente (**Figuras 1 y 2**).^{12,18,19}

Al detectar la existencia de cualquier especie de *Malassezia* debe iniciarse un tratamiento antifúngico oportuno y la suspensión de cualquier tratamiento antibiótico porque podría agravar el



Figura 1. Acné severo en un paciente con exceso de grasa.



Figura 2. Tinción de Gram de levaduras de *Malassezia globosa* (tinción de Gram, 100X).

cuadro. Algunos autores, como Kumar y colaboradores, sugieren que un posible tratamiento efectivo contra *C. acnes* y *Malassezia* spp es el extracto de metanol obtenido a partir de los frutos secos de *Embelia ribes*, también conocida como pimienta negra falsa. Estos autores encontraron que el valor de concentración mínima inhibitoria de *S. epidermidis*, *C. acnes* y *M. furfur* fue de 500, 600 y 400 µg/mL, respectivamente. Sin embargo, aún no está aprobado para el tratamiento de acné asociado con *C. acnes* y *Malassezia* spp.^{12,20}

Asimismo, las infecciones por *Malassezia* responden favorablemente al tratamiento sistémico y tópico con antifúngicos. Se han realizado estudios de la sensibilidad de diferentes especies de *Malassezia* a los antifúngicos más comúnmente prescritos, encontrando que todas las especies son sensibles a ketoconazol. En cuanto al fluconazol, *M. globosa* y *M. restricta* muestran cierto grado de resistencia; sin embargo, *M. sympodialis* y *M. slooffiae* son sensibles. El itraconazol es activo contra *M. globosa* y *M. furfur*, por último, la terbinafina es buen tratamiento contra *M. sympodialis* y es menos efectiva con otras especies.^{16,21}

Estudios anteriores comprobaron que la administración conjunta de antifúngico y peróxido de benzoilo es superior que la monoterapia con peróxido de benzoilo para el tratamiento del acné vulgar, lo que apoya que *Malassezia* spp es un posible blanco terapéutico y patógeno implicado en esa enfermedad.¹⁹

La existencia de *Malassezia* spp puede relacionarse con la reacción inflamatoria encontrada en los pacientes con acné vulgar. Por ello, es importante realizar un diagnóstico diferencial preciso y minucioso, porque muchos casos de foliculitis por esta levadura se tratan como acné convencional y tras el tratamiento se catalogan como acné resistente.

La foliculitis por *Malassezia* es probablemente más frecuente de lo que se ha reportado, pero no se diagnostica constantemente, por lo que es importante tener presente que esta enfermedad coexiste con frecuencia en los pacientes con acné vulgar.

Probablemente sea conveniente realizar cultivos o examen directo de la piel afectada en el caso de que los pacientes con acné no respondan adecuadamente al tratamiento. Debe continuarse estudiando la relación de las distintas especies de *Malassezia* en la fisiopatología del acné, al igual que en otras dermatosis similares, como la pustulosis cefálica benigna, la infección folicular nosocomial y la propia foliculitis en pacientes embarazadas.

REFERENCIAS

1. Coughlin CC, Yan AC, Swink SM, Joseph MS, Bs H, Sfyroera G, et al. The preadolescent acne microbiome: A prospective, randomized, pilot study investigating characterization and effects of acne therapy. *Pediatr Dermatol* 2017;34(6):661-664.
2. Dréno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:5-14.
3. Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and *Propionibacterium acnes* antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics. *Jundishapur J Microbiol* 2011;4:17-22.
4. Martínez FMC. Acné. Concepto, epidemiología y etiopatogenia. *Form Contin en Dermatología* 2007;22(9):467-75.
5. Ambujavalli, Balakrishnan Thayikkannu Anupma JK, Vee-raraghavan M. *Malassezia* — Can it be ignored? *Indian J Dermatol* 2015;60(4):2015.
6. Soo-Jung J, Sang-Hee L, Jong-Hyun K, Byung-Ho O, et al. The investigation on the distribution of *Malassezia* yeasts on the normal Korean skin by 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol* 2009;21(1):18-26.
7. Al-Mutairi N. Neonatal acne controversies versus *Pityrosporum* folliculitis. 2016;61-5.
8. Mccarty M. Evaluation and management of refractory acne vulgaris in adolescent and adult men. *Dermatol Clin* 2016;34(2):203-6.
9. Sun K, Chang J. Special types of folliculitis which should be differentiated from acne. *Dermatoendocrinol* 2017;1-4.

10. Sharquie KE, Al-Hamdi KI, Al-Haroon SS. *Malassezia* folliculitis versus truncal acne vulgaris (clinical and histopathological study). J Cosmetol Dermatol Sci Appl 2012;277-82.
11. Tu W, Chin S, Chou C, Hsu C, Chen Y, Liu D, et al. Utility of Gram staining for diagnosis of *Malassezia* folliculitis. J Dermatol 2017;1-4.
12. Guzmán A, Chanussot C, Arenas R, Cubilla E, Silva D. Folliculitis por *Malassezia* sp. Estudio retrospectivo de 55 pacientes inmunocompetentes. Dermalogía CMQ 2005;3(4):325-30.
13. Unno M, Cho O, Sugita T. Inhibition of *Propionibacterium acnes* lipase activity by the antifungal agent ketoconazole. Microbiol Immunol 2017 Jan;61(1):42-44.
14. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. J Dermatol 2016;(October 2015):906-11.
15. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. Dermatology 2014;228:86-92.
16. Ayers K, Sweeney SM, Wiss K. Diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. Arch Pediatr Adolesc Med 2015;159:64-67.
17. Gaitanis G, Velegriaki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: Facts and controversies. Clin Dermatol [Internet]. 2013;31(4):455-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.012>
18. Torres E, Arenas R, Diéguez-Atoche C. Artemisa Educación Médica Continuada. Infecciones causadas por el género. Med Cutan Ibero Lat Am 2008;36(6):265-84.
19. Purnak S, Training AN, Durdu M, Tekindal MA. The prevalence of *Malassezia folliculitis* in patients with papulopustular/comedonal acne and their response to antifungal treatment. SKINmed 2018;16:2.
20. Kumar V, Bist M. Overview on anti-acne activity of methanol extract of dried fruits of *Embelia ribes*. Int J Sci 2018;5(4):44-6.
21. Chanussot C, Arenas R. Folliculitis por *Malassezia* sp. Dermatología Rev Mex 2006;50:20-5.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

