



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**IDENTIFICACION, FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE *MALASSEZIA* EN
PACIENTES CON PSORIASIS Y SANOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO TRANSVERSAL COMPARATIVO**

PRESENTADO POR: DR. FRANCISCO ANTONIO DOURIET MARÍN

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA**



DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

ASESORA DE INVESTIGACIÓN: DRA. MARÍA DEL CARMEN PADILLA DESGARENNES

ASESORA DE METODOLOGÍA: DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“IDENTIFICACION, FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE *MALASSEZIA* EN
PACIENTES CON PSORIASIS Y SANOS”**

Dr. Francisco Antonio Douriet Marín

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“IDENTIFICACION, FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE *MALASSEZIA* EN
PACIENTES CON PSORIASIS Y SANOS”**

Dr. Francisco Antonio Douriet Marín

Vo. Bo.

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

Jefe del Laboratorio de Micología del C.D.P., Asesora de Tesis

Vo. Bo.

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Jefa de Enseñanza e Investigación C.D.P.

Asesora metodológica

DEDICATORIA

A mi madre Blanca Marín Blanchet y a mi abuela Alejandra Blanchet Portillo; por darme su amor y apoyo incondicional siempre. Gracias a ustedes he llegado hasta aquí.

A mi tío Humberto Marín Blanchet; por ser como un padre para mí. Gracias por todo tu apoyo y sabios consejos.

A mi esposa Bianca Dalila Montoya Ríos; por su amor y por ser una gran compañera de vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios; porque sin él nada sería posible.

A La Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes; muchas gracias por creer en mí, por su amistad y por todos los conocimientos que me ha otorgado.

Al Dr. Fermín Jurado Santa Cruz; por darme la oportunidad de pertenecer a esta gran institución.

Al Dr. César Alfonso Maldonado García y a la Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez; por sus enseñanzas y colaboración en la realización de esta tesis.

A los Q.F.B Margarita Méndez, Arlen Bravo, Jeovani Rodríguez y Antonio Flores; porque gracias a su colaboración fue posible la culminación de esta tesis.

A todos mis maestros; por su gran calidad humana y sus enseñanzas.

A mis compañeros y compañeras residentes; gracias por su amistad a través de estos años.

A todo el personal del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de La Pascua” muchísimas gracias por todo.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 Psoriasis.....	10
2.1.1 Generalidades.....	10
2.1.2 Genética.....	10
2.1.3 Etiología y patogenia.....	11
2.1.4 Comorbilidades.....	14
2.1.5 Cuadro clínico	14
2.1.6 Evaluación clínica.....	17
2.1.7 Diagnóstico.....	17
2.1.8 Histopatología.....	17
2.1.9 Tratamiento.....	18
2.2 MALASSEZIA.....	22
2.2.1 Generalidades.....	22
2.2.2 Historia.....	22
2.2.3 Características del género <i>Malassezia</i>	23

2.2.4 Diagnóstico.....	26
2.2.5 Características de las especies de <i>Malassezia</i>	27
2.2.6 Nuevos métodos diagnósticos.....	32
2.2.7 Ecología de las especies de <i>Malassezia</i>	32
2.2.8 Sensibilidad antifúngica.....	34
2.2.9 Prevalencia de <i>Malassezia</i> en la población general.....	34
2.2.10 <i>Malassezia</i> y psoriasis.....	36
3. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	41
3.1 Planteamiento del problema.....	41
3.2 Pregunta de investigación	42
3.3 Justificación.....	42
3.4 Hipótesis	42
3.5 Objetivos.....	43
3.6 Material y métodos.....	44
3.6.1 Diseño del estudio.....	44
3.6.2 Tamaño de muestra.....	44
3.6.3 Población de estudio.....	45

3.6.4 Criterios de inclusión.....	46
3.6.5 Criterios de exclusión.....	46
3.6.6 Definición de variables.....	47
3.7 Aspectos éticos.....	50
3.8 Recursos.....	50
3.8.1 Recursos humanos.....	50
3.8.2 Recursos materiales.....	51
3.9 Descripción general del estudio.....	52
3.10 Análisis estadístico.....	53
4. Resultados	55
5. Discusión.....	67
6. Conclusiones.....	74
7. Anexos.....	77
8. Bibliografía.....	83

1. RESUMEN

Malassezia es un hongo dimórfico lipofílico que forma parte de la microbiota cutánea del humano y de otros mamíferos. Es el agente causal de la pitiriasis versicolor y se ha relacionado con otras enfermedades cutáneas y sistémicas; dentro de las cuales se encuentra la psoriasis. Existe evidencia clínica, terapéutica e inmunológica que sugiere diversos mecanismos mediante los cuales este hongo puede contribuir a la aparición o exacerbación de la psoriasis; sin embargo aún faltan estudios que comprueben esta asociación.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de *Malassezia* en pacientes con psoriasis en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” y en individuos sanos; además de identificar las características clínicas, epidemiológicas; densidad y características morfológicas de las levaduras así como las especies de *Malassezia* en ambos grupos.

DISEÑO

Estudio prospectivo, transversal y comparativo.

POBLACIÓN

Pacientes de 18 a 59 años de edad con diagnóstico clínico de psoriasis en placas atendidos en el Centro dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” e individuos sanos de 18 a 59 años de edad.

PROCEDIMIENTOS

Se recabaron los datos clínicos y epidemiológicos de ambos grupos. En los pacientes se determinó el PASI, se seleccionó la placa de psoriasis más representativa y se obtuvo muestra con cinta adhesiva transparente para examen directo; además se tomaron muestras de piel perilesional y de piel sana en línea media a nivel esternal y de la piel cabelluda. En los controles las muestras se obtuvieron de la piel cabelluda y la línea media. Se tiñeron las muestras con solución de Albert y se analizaron las estructuras observadas en el microscopio.

RESULTADOS

En los pacientes predominaron los hombres en el 71% con una relación de 2.4:1. En el grupo control predominó el sexo femenino en el 66% con una relación de 1.9:1. La media de edad de los pacientes fue de 45.09 ± 11.7 años, mientras que en los controles fue de 34.19 ± 12.6 años. Los pacientes presentaron un índice de masa corporal mayor al de los controles ($P=0.0001$). El 52% de los pacientes presentaba enfermedades concomitantes siendo la más frecuente la obesidad (34%). En los pacientes la frecuencia de *Malassezia* en la placa de psoriasis fue de 20% y en la piel perilesional 18%; mientras que en la piel cabelluda sana fue de 38% y de 50% en la línea media. En los controles se identificó a *Malassezia* en el 39% en la línea media y en el 50% en la piel cabelluda. Predominaron las levaduras escasas en todas las topografías de los pacientes (placa de psoriasis 75%, piel perilesional 94.4%, piel cabelluda sana 44.7% y línea media 62%) y en la línea media de los controles (43.6%). En la piel cabelluda de los controles se observaron con mayor frecuencia levaduras abundantes en el 62%. Hubo un

predominio de levaduras con características morfológicas compatibles con *M. restricta*, la cual fue la especie predominante en ambos grupos.

El 52% de los pacientes presentaban placas de psoriasis en la piel cabelluda. En las placas de psoriasis de la piel cabelluda predominó *Malassezia restricta* (57.7%), a diferencia de la piel perilesional donde hubo una mayor frecuencia de *Malassezia globosa* (40.9%).

CONCLUSIONES

La presencia de levaduras fue ligeramente mayor en la placa de psoriasis (20%) que en la piel perilesional (18%); sin embargo encontramos estadísticamente significativa ($P=0.0001$) la asociación de *Malassezia* a la piel perilesional. La identificación de *Malassezia* en las placas de psoriasis fue menor a lo comunicado en la literatura. La frecuencia de *Malassezia* en los individuos sanos (línea media 39%, piel cabelluda 50%) y en áreas de piel seborreica de los pacientes con psoriasis (piel cabelluda 38%, línea media 50%) fue mayor a lo obtenido en las placas de psoriasis y la piel perilesional. La densidad de levaduras fue baja en ambos grupos en todas las topografías a excepción de la piel cabelluda de los controles donde predominaron las levaduras abundantes. La especie morfológica más frecuente fue *Malassezia restricta* en ambos grupos en todas las topografías, con excepción de la piel perilesional de las placas de la piel cabelluda donde predominó *Malassezia globosa*.

PALABRAS CLAVE

Malassezia, levaduras, psoriasis en placas.

2. MARCO TEORICO

2.1 PSORIASIS

GENERALIDADES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de repercusión sistémica que afecta principalmente piel y articulaciones, su etiología aún es desconocida; sin embargo se ha ligado a una compleja interacción entre predisposición genética y factores ambientales.¹

Se estima que la psoriasis afecta del 2 al 4% de la población en países occidentales, sin embargo a nivel mundial se han reportado rangos que van desde 0.1 a 11.8%. Afecta igualmente a hombres que a mujeres.^{1, 2, 3,4}

Es una patología que afecta severamente la calidad de vida de los pacientes, además representa un gran impacto económico. En EUA el costo total a la sociedad se ha estimado en alrededor de 3 billones de dólares.^{3,4}

En México la psoriasis se encuentra entre las 15 enfermedades dermatológicas más frecuentes y se calcula que afecta a 2.5 millones de personas de las cuales el 25 al 30 % presentan un cuadro de moderado a severo.⁵

2.1.2 GENETICA

El carácter familiar de la psoriasis es ampliamente conocido, la posibilidad de que un niño presente psoriasis si uno de los padres la padece es de 16 a 32%, y del 50 al 60% si ambos padres están afectados,^{1,6,7} mientras que si ninguno de los padres tiene psoriasis pero uno de los hijos la presenta la posibilidad de que sus

hermanos la padezcan es del 8%¹. Las tasas de concordancia van del 65 al 72% en gemelos monocigóticos y del 15 al 30% en gemelos dicigóticos⁸. Se han relacionado más de 20 locus en 15 diferentes cromosomas, siendo el mayormente asociado el locus PSORS 1, el cual se encuentra dentro del MHC 1 en el cromosoma 6p21; dicho locus se relaciona con el 35 a 50% de la herencia en psoriasis. Tres genes contenidos dentro de este locus se asocian a esta enfermedad (HLA-CW6, CCHCR1 y CDSN)^{1, 8,9}. Otros genes asociados son: LCE3B, LCE3C1, IL12B, IL23R, IL23A e IL4/IL13.^{10,11}

El alelo HLA-Cw6 está presente en más del 85% de los individuos que desarrollan psoriasis antes de los 40 años, mientras que este se encuentra solo el 15% de los individuos que la presentan después de los 40 años¹², por lo que algunos autores proponen que existen 2 formas de psoriasis: la psoriasis tipo 1, con edad de inicio antes de los 40 años, con antecedentes familiares y asociación a HLA; y la tipo II, con edad de comienzo después de los 40 años, sin antecedentes familiares y que no tiene asociación con los antígenos HLA.^{2, 9, 13,14}

2.1.3 ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La fisiopatología de la psoriasis se caracteriza por hiperproliferación epidérmica, presentación de antígenos aumentada, producción de citocinas TH1, expansión de células T y angiogénesis.¹

Factores inmunológicos

En la psoriasis existe una alteración en la proliferación de los queratinocitos ocasionada por un proceso inmunológico en el que participan tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa.¹³

Los linfocitos juegan un papel central en la patogénesis de la psoriasis, en particular los linfocitos TH1 han sido identificados como una fuente primaria de producción de citocinas proinflamatorias en la piel con psoriasis.^{1, 12, 15}

Debido a que en la psoriasis se encuentra una elevación de las citocinas IFN gamma, TNF alfa e IL 12 la psoriasis ha sido tradicionalmente considerada una enfermedad de tipo TH1; sin embargo en los últimos años se ha observado también que hay elevada producción de citocinas relacionadas con TH17 como la IL 17A, IL17F, IL 21, IL22 e IL23.^{8,9}

La vía conocida como IL-23/TH17 desempeña un papel central en la patogenia de la psoriasis al actuar en la inducción y mantenimiento de la respuesta inflamatoria, al regular la secreción de citocinas y quimioatrayentes además de regular la proliferación de los queratinocitos mediante la producción de citocinas mitogénicas como la IL-22 e IL-21.⁸

La presencia de todas estas moléculas ocasiona la producción de otras citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos, lo que a su vez ocasiona reclutamiento y activación de otras células de la respuesta inmune perpetrando y amplificando la respuesta inflamatoria en esta enfermedad.^{1, 9, 12}

Se ha visto también que en la psoriasis las células T reguladoras (Treg) son defectuosas tanto en la sangre como en la piel, dando como resultado una incapacidad para detener la activación y proliferación de células T patogénicas.^{1,9}

Factores ambientales

Se ha demostrado que las personas obesas presentan con mayor frecuencia psoriasis severa, sin embargo no se considera a la obesidad como un factor desencadenante de psoriasis.²

Se ha relacionado al tabaquismo con un incremento del doble en la posibilidad de desarrollar psoriasis severa, además se considera como un factor desencadenante de psoriasis.^{1,2}

Varios microorganismos tales como *Malassezia spp.*, *Cándida albicans*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphilococcus aureus* han sido relacionados como factores exacerbantes de la psoriasis.^{16, 17} La infección por estreptococo B hemolítico del grupo A se asocia significativamente con pacientes que presentan un primer cuadro de psoriasis Guttata⁷, sobre todo en niños y adolescentes; también se ha demostrado que las infecciones estreptocócicas de garganta exacerbaban cuadros preexistentes de psoriasis.⁸ Se cree que el estreptococo funcionaría como secretor de toxinas que actuarían como superantígenos capaces de estimular a los linfocitos T.⁶

La infección por VIH puede exacerbar la psoriasis; sin embargo no se considera un factor desencadenante, sino más bien un agente modificante de la misma.^{2,13}

Dentro de los fármacos que exacerban la psoriasis se encuentran los antimaláricos, betabloqueadores, litio, IFN α y β , imiquimod, IECAs, gemfibrozil, AINES y la disminución brusca de dosis altas de corticoesteroides sistémicos.^{2, 9,13}

Otros factores desencadenantes de psoriasis son los traumatismos (fenómeno de Koebner) y el estrés. Se ha relacionado también a la hipocalcemia con el desarrollo de psoriasis pustulosa generalizada.^{9,13}

2.1.4 COMORBILIDADES

Múltiples investigaciones han confirmado la relación que existe entre la psoriasis y enfermedades sistémicas tales como Diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cáncer,^{1,18} enfermedad de Crohn, síndrome metabólico y depresión.^{1, 9,12}

2.1.5 CUADRO CLINICO

La psoriasis presenta diversas formas clínicas, dentro de las principales encontramos las siguientes:

Psoriasis en placas o psoriasis vulgar

Es la forma clínica más común, representa el 90% de los casos y se caracteriza por placas eritematosas cubiertas de escama blanquecina o plateada, bien delimitadas, distribuidas simétricamente, localizadas comúnmente en las superficies extensoras de extremidades mayormente en codos y rodillas; así como región lumbosacra, glúteos, piel cabelluda, ombligo, etc.^{2,9,12}

Existen variantes clínicas de esta forma dependiendo de la forma de las lesiones como: anular, gyrata, rupioide, ostrácea, entre otras.¹⁹

Psoriasis en gotas, guttata o eruptiva

Tiene una prevalencia de 1.9%.¹³ Es una forma de psoriasis aguda caracterizada por placas de 0.5 a 1.5 cm de diámetro que se presentan generalmente 2 semanas después de una infección por estreptococo β hemolítico, es autoresolutiva después de 3 a 4 meses¹², su pronóstico es excelente en niños y en adultos tiende a la cronicidad.¹³

Psoriasis de pequeñas placas

Es similar clínicamente a la psoriasis en gotas, sin embargo las lesiones tienden a ser de mayor tamaño (1-2 cm). Se considera como una forma inicial de la psoriasis, que se presenta principalmente en individuos asiáticos.²

Psoriasis invertida

Afecta grandes pliegues tales como axilas, ingles, cuello y región submamaria, se caracteriza por lesiones eritematosas, brillantes, bien delimitadas, con escasa o nula escama en la superficie.^{2, 12,13}

Psoriasis eritrodérmica

Es la forma generalizada de la enfermedad. La característica clínica predominante es el eritema con escasa escama fina superficial.^{2, 13} Estos pacientes presentan generalmente el antecedente de placas previas en la topografía clásica.¹³

Psoriasis pustulosa

Existen diversas variantes clínicas dentro de las cuales encontramos a la psoriasis pustulosa generalizada (tipo Von Zumbusch), la psoriasis pustulosa anular, psoriasis de patrón exantemático, pustulosis de palmas y plantas, pustulosis de patrón localizado y la acrodermatitis continua de Hallopeau.¹³

Psoriasis pustulosa generalizada (Von Zumbusch)

Es una forma aguda diseminada en tronco y extremidades, caracterizada por pústulas estériles sobre una base eritematosa, puede presentarse mal estado general y fiebre, como factores desencadenantes se ha relacionado a infecciones, tratamientos tópicos irritantes, esteroides sistémicos y esteroides tópicos de alta potencia.²

Pustulosis palmoplantar

Se caracteriza por pústulas estériles café amarillentas en palmas y plantas. Es más frecuente en mujeres en relación 9:1.¹² Hasta un 25% de estos individuos puede presentar psoriasis en placas.¹² Se asocia a lesiones óseas estériles.¹³

Cambios ungueales en psoriasis

Se presentan en más del 40% de los pacientes, siendo el signo más frecuente los pits; se observan también onicodistrofia, onicolísis, manchas en aceite, hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal, anoniquia, onicorrexis y líneas de Beau entre otros. La afección ungueal es más frecuente en pacientes que presentan artritis psoriásica.^{2, 12}

Artritis psoriásica

Los pacientes con psoriasis tienen un alto riesgo de desarrollar artritis psoriásica. Esta tiene una prevalencia de más del 25%⁹ y se define como una artropatía inflamatoria seronegativa que afecta principalmente pequeñas articulaciones.^{9, 18} Se han propuesto 5 tipos de artritis psoriásica: interfalángica distal, oligoartritis asimétrica, poliartritis, espondilitis y artritis mutilans.¹²

2.1.6 EVALUACIÓN CLÍNICA

Se han utilizado diversos métodos para medir el grado de severidad de la enfermedad, dentro de los principales encontramos el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA), el índice de severidad y área afectada (PASI), la evaluación global médica (PGA) y el índice dermatológico de calidad de vida. Estos métodos nos permiten cuantificar el grado de extensión y severidad de la enfermedad, además sirven para elegir el tratamiento adecuado y evaluar la respuesta a estos.²⁰

2.1.7 DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el diagnóstico es sencillo mediante los datos clínicos por lo que pocas veces es necesario el estudio histopatológico; sin embargo en caso de duda diagnóstica se debe realizar.^{2, 14,21}

2.1.8 HISTOPATOLOGIA

Se observa una epidermis con hiperqueratosis paraqueratósica, hipogranulosis o agranulosis, procesos interpapilares gruesos acantósicos, se observa también

microabcesos de Munro y pústulas espongiformes de Kogoj las cuales son diagnósticas en esta patología.

En la dermis se observa papilomatosis, edema y capilares dilatados, así como un infiltrado inflamatorio mononuclear.^{2,19}

2.1.9 TRATAMIENTO

Se dispone de un amplio espectro de fármacos en el tratamiento de la psoriasis, la decisión sobre cual utilizar se basa principalmente en el perfil de los fármacos disponibles, sus efectos adversos, la superficie corporal afectada, el grado de severidad, las posibilidades económicas del paciente y la percepción que este tiene sobre su enfermedad.

TRATAMIENTOS TÓPICOS

ACIDO SALICÍLICO

Actúa mediante la reducción de la cohesión intercelular de la capa córnea mediante disolución del cemento intercelular, además incrementa la hidratación y suavidad de la piel. El ácido salicílico también aumenta la penetración percutánea de otros principios activos.²² Se utiliza a concentraciones del 2 al 10%.²³

UREA

A concentraciones mayores de 15% presenta un efecto queratolítico, mientras que a concentraciones menores tiene propiedades hidratantes. Suele utilizarse con otros compuestos para obtener un mayor efecto terapéutico.^{22,23}

ALQUITRÁN DE HULLA

Su mecanismo de acción se desconoce con exactitud; sin embargo se cree que suprime la síntesis de DNA con la consecuente reducción de actividad mitótica de la capa basal en la epidermis, además algunos componentes de esta sustancia parecen tener actividad antiinflamatoria.^{2,22}

ANTRALINA O DITRANOL

Tiene efectos antiproliferativos en los queratinocitos, además de inhibir la producción de linfocitos T y la quimiotaxis de neutrófilos.¹³ Se ha utilizado en el tratamiento de placas crónicas de psoriasis resistentes a otros tratamientos.^{2, 19, 21, 22,24}

CORTICOESTEROIDES

Constituyen muchas veces el tratamiento de primera línea en la psoriasis leve a moderada,²⁵ su efectividad clínica se debe a 4 mecanismos: 1) vasoconstricción, 2) efecto antiproliferativo, 3) inmunosupresión y 4) efecto antiinflamatorio.²² Uno de los efectos más conocidos por lo que se restringe su uso prolongado es el desarrollo de taquifilaxia; además de efectos adversos tales como formación de estrías, supresión suprarrenal, atrofia, telangiectasias, dermatitis por contacto, infecciones cutáneas agregadas, entre otros.^{12,14}

TAZAROTENO

Es un retinoide de tercera generación.²² Se cree que actúa uniéndose a los receptores del ácido retinoico² regulando la transcripción génica lo cual normaliza

la diferenciación de los queratinocitos; además de reducir la hiperproliferación epidérmica y disminuir la inflamación.^{13, 22}

VITAMINA D₃ Y ANÁLOGOS

La vitamina D₃ y sus análogos inhiben la proliferación de queratinocitos e inducen su diferenciación; también presentan efectos antiinflamatorios, reducen la producción de IL-2 por los linfocitos y de IL-6 por las células endoteliales;^{2, 22} además disminuyen la presentación de antígenos por las células de Langerhans.²²

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Su acción se produce al unirse al receptor citosólico macrofilina 12 lo cual inhibe la calcineurina impidiendo la translocación de FA-T, la formación y liberación de citocinas y la proliferación de células T.¹³ Estos fármacos han mostrado eficacia en la psoriasis facial y la psoriasis invertida.^{2, 22,24}

EMOLIENTES

Se utilizan como coadyuvantes junto a otros tratamientos. El uso de emolientes es fundamental en los pacientes con psoriasis ya que suavizan el estrato córneo, reducen las escamas, limitan la formación de fisuras; además de ayudar a disminuir el prurito y la inflamación.^{2, 21,23} Pueden encontrarse en forma de cremas, lociones, ungüentos y aceites entre otras formas farmacéuticas. Son de mayor utilidad las cremas y los ungüentos ya que son de consistencia más espesa y más oclusiva.²³

TRATAMIENTOS SISTEMICOS

Dentro de los tratamientos sistémicos que ofrecen buenos resultados y han sido aprobados para su uso en psoriasis se encuentra la fototerapia, el metotrexato, la acitretina, la Ciclosporina A y los corticoesteroides.^{2, 13,14}

Otros fármacos han sido utilizados fuera de sus indicaciones terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis, tales como la hidroxiurea, azatioprina, sulfasalazina, micofenolato de mofetilo y 6-tioguanina entre otros.²⁶

AGENTES BIOLÓGICOS

Actualmente hay 3 tipos de agentes biológicos aprobados o en desarrollo para el tratamiento de la psoriasis: 1) Citocinas humanas recombinantes, 2) proteínas de fusión y 3) anticuerpos monoclonales.²

En base a su mecanismo de acción o diana se clasifican en a) agentes anti TNF alfa, b) agentes anti IL 12/23 y c) agentes moduladores del linfocito T.²⁷ Los fármacos que se encuentran actualmente aprobados para su uso en psoriasis son Alefacept y etanercept (proteínas de fusión), Infliximab, Adalimumab y Ustekinumab (anticuerpos monoclonales).^{1, 2, 8, 20,27}

Dentro de los fármacos más recientes que se encuentran en estudio para el tratamiento de la psoriasis encontramos al golimumab, certolizumab,²⁷ brodalumab, ixekizumab y el secukinumab.²⁰

Los agentes biológicos se utilizan en psoriasis moderada a severa, principalmente en pacientes que no responden o no toleran otros tratamientos; o en aquellos

casos en que otros tratamientos están contraindicados. Sus inconvenientes principales son el alto costo, riesgo de inmunosupresión, reacciones por la infusión del fármaco y formación de anticuerpos entre otros.^{2,20}

2.2 MALASSEZIA

2.2.1 GENERALIDADES

Malassezia es un hongo dimórfico lipofílico que forma parte de la microbiota cutánea del humano y de otros mamíferos. Es el agente causal de la pitiriasis versicolor y se ha relacionado con un gran número de dermatosis tales como foliculitis, dermatitis seborreica, papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot-Carteaud, dermatitis atópica, psoriasis y pustulosis neonatal; ésta última relacionada con epidemias en salas de neonatos. También se ha asociado a otras patologías tales como dacriocistitis, sinusitis, otitis externa maligna, neumonía intersticial, vasculitis pulmonar, peritonitis y septicemia.^{28, 29,30, 31,32}

2.2.2 HISTORIA

La taxonomía y nomenclatura de *Malassezia spp.* siempre ha sido motivo de controversia, fue confusa hasta finales del siglo XX cuando con el desarrollo de nuevas técnicas moleculares y fisiológicas se inició un análisis detallado de las especies de este género.

En 1846 Eichstedt demostró la naturaleza fúngica de la pitiriasis versicolor. En 1857 Robin aisló al hongo y al considerarlo un dermatofito denominó a esta enfermedad tiña versicolor y nombró *Microsporum furfur* al agente causal. En 1874

Malassez debido a sus observaciones lo consideró de naturaleza levaduriforme. En 1889 Baillon propuso el género *Malassezia* y en 1904 Sabouraud propuso el género *Pityrosporum*. En 1935 Dodge consideró al género *Pityrosporum* como sinónimo de *Malassezia*.

A través del tiempo algunos investigadores observaron los cambios morfológicos de este hongo por lo que llegaron a la conclusión de que algunas especies descritas tales como *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum ovale* y *Malassezia furfur* eran variantes de la misma especie, por lo que posteriormente en la revisión taxonómica de 1984 realizada por Yarrow y Ahearn fueron consideradas dentro del género *Malassezia*, división *Basidiomycotina* y familia *Cryptococcaceae*. A finales del siglo XX con el advenimiento de nuevas técnicas moleculares se empezaron a describir nuevas especies.^{28, 29, 30,33}

El género *Malassezia* se incluye actualmente dentro del orden *Malasseziales*, clase *Ustilagomycetes*, phylum *Basidiomycota*²⁹ y está actualmente conformado por 14 especies: *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. sloofiae*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. yamatoensis*, *M. caprae*, *M. equina* y *M. cuniculi*.^{34, 35, 36,37} Las primeras 6 especies están consideradas como agentes causales de la pitiriasis versicolor.

2.2.3 CARACTERÍSTICAS DEL GÉNERO *MALASSEZIA*

Malassezia exhibe características morfológicas, moleculares y fisiológicas distintas a otros géneros levaduriformes. En general la forma de levadura se ha asociado a piel sana, mientras que la forma micelial se asocia a procesos patológicos; sin

embargo la forma micelial se puede observar en 6 a 7% de individuos sanos.³⁸

Recientemente se ha visto que no todos los aislamientos de *Malassezia* son capaces de producir esta transformación y que la forma de levadura tiene la misma capacidad patogénica.²⁹

Morfológicamente las levaduras pueden ser esféricas, ovoides o cilíndricas, dependiendo de la especie.²⁹

Todas las especies de *Malassezia* son lipofílicas a excepción de *Malassezia pachydermatis*. La lipofilia se debe a la imposibilidad de sintetizar ácidos grasos saturados de C12-C16 por lo que requieren un suministro externo de estos para su desarrollo. Estas levaduras se encuentran como comensales principalmente en áreas seboreicas del cuerpo tales como la piel cabelluda, cara, oído externo, pecho y espalda; pudiéndose encontrar incluso en el folículo piloso y es mediante la influencia de factores endógenos, exógenos y factores inherentes al hongo que pueden volverse patógenas.^{28, 30,39}

Dentro de los mecanismos endógenos están la predisposición genética, piel seboreica, hiperhidrosis, infecciones crónicas, desnutrición y estados de inmunosupresión. En lo que respecta a la respuesta inmunológica se han observado alteraciones en la respuesta humoral en pacientes con pitiriasis versicolor, así como aumento en la producción de citocinas y disminución de células T en sangre periférica.

Entre los factores exógenos están el calor, la exposición solar, humedad excesiva, realización de actividades deportivas, uso de ropa de fibra sintética, aplicación de aceites, bronceadores, corticoides tópicos y sistémicos.^{28, 30,39}

Existe evidencia que demuestra que la interacción entre *Malassezia* y la piel es muy compleja, incluyendo componentes de la pared fúngica, enzimas, productos metabólicos; así como interacción con los queratinocitos, células dendríticas y melanocitos.⁴⁰

Dentro de las principales características patogénicas de *Malassezia* encontramos su capacidad queratolítica y lipolítica, las características de su pared celular, la formación de hifas y la producción de pigmento.

Se cree que la gran cantidad de lípidos en la pared celular de *Malassezia* ofrece estabilidad mecánica y osmoresistencia, además de protegerla de la fagocitosis lo cual disminuye la inflamación y la respuesta inmune del huésped.³⁸

Se ha demostrado también la capacidad lipasa y lipooxigenasa de *M. furfur* y *M. pachydermatis* y se ha confirmado que producen fosfolipasas y proteasas.^{29,38}

Esta actividad fosfolipasa causa liberación de ácido araquidónico, lo cual se ha sugerido como el mecanismo por el que las especies del género *Malassezia* podrían desencadenar un proceso inflamatorio.²⁹ Se ha relacionado a la actividad de las lipasas, fosfolipasas y lipooxigenasas como uno de los factores que podrían contribuir a la transformación de la forma saprófita del hongo a su forma patogénica.⁴¹

Se ha demostrado también que las levaduras de *Malassezia* producen especies reactivas de oxígeno in vitro,³⁸ además de producir ácidos carboxílicos tales como el ácido azelaico al ser cultivada en medios ricos en aceite de oliva, la producción de este ácido se cree que ocasiona la hipocromía presente en lesiones de pitiriasis versicolor.³⁹

Respecto a la producción de pigmento se cree que *Malassezia* estimula su producción utilizando como sustrato el triptófano contenido en el sudor; además se ha observado que *Malassezia* puede producir in vitro pigmento semejante a la melanina.³⁹

2.2.4 DIAGNÓSTICO

ESTUDIO MICOLOGICO

Examen directo

La fase levaduriforme y/o micelial se observa fácilmente al examen directo con hidróxido de potasio o con cinta adhesiva adherente transparente. Para su tinción puede utilizarse una mezcla de tinta azul Parker con KOH o la solución de Albert (azul de toluidina, verde de malaquita, ácido acético glacial, etanol y agua destilada), la cual es superior al método anterior porque facilita la observación de las estructuras debido a que se tiñen color púrpura, también se ha utilizado blanco de calcoflúor para su visualización.^{29, 39}

Se observan levaduras gemantes unipolares las cuales pueden ser esféricas, ovoides ó cilíndricas, miden de 4 a 8 micras y suelen agruparse en racimos; se

pueden observar también filamentos cortos y gruesos de 2 a 4 micras en forma de S itálica; los filamentos se observan siempre en la pitiriasis versicolor y en un bajo porcentaje en individuos sanos.^{28,39}

Cultivo

El cultivo no es necesario para el diagnóstico, se utiliza con fines de investigación. Las colonias de *Malassezia* son de color blanco amarillento, cremosas y muy frágiles. Todas las especies son lipodependientes a excepción de *M. pachydermatis* la cual puede crecer en medios convencionales como Sabouraud, el resto de especies requiere de medios con ácidos grasos de cadena larga para su crecimiento, como el Sabouraud adicionado de 10% de aceite de oliva, ácido oléico o tween 80. Los medios que mejores resultados proporcionan son el medio de agar Dixon y el medio de Leeming & Notman.^{28, 29, 34,39}

2.2.5 CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES DE MALASSEZIA

La identificación de las diversas especies de *Malassezia* se realiza mediante el estudio de las características morfológicas, bioquímicas y fisiológicas. Un método muy útil es el propuesto por Guillot y colaboradores que consiste en el estudio de las características macroscópicas y microscópicas de los cultivos con microscopia electrónica, pruebas de catalasa y ureasa, crecimiento entre 37 y 40°C; así como la capacidad de crecer utilizando diferentes compuestos como tween 20, 40, 60 y 80.^{28, 32,37}

Las características de las principales especies son las siguientes:

Malassezia globosa

Crece en agar Dixon modificado a 32°C, su crecimiento es muy débil a 37°C y no crece a 40°C. Las colonias miden 4 mm. de diámetro y son de color crema, elevadas, con pliegues profundos en su superficie. Las levaduras son esféricas con un diámetro de 2.5-8 µm. Presenta yemas de base estrecha y algunas veces forma filamentos cortos en el sitio de gemación. Es catalasa y ureasa positiva; además es incapaz de utilizar cualquier tween como fuente única de lípidos.^{30,42}

Malassezia restricta

Crece en agar Dixon modificado a 32°C en un periodo de 7 días. Las colonias miden aproximadamente 3 mm. de diámetro; son opacas, rugosas o lisas en los bordes. Las levaduras son esféricas u ovoides (1.5-2 µm x 2.5-4 µm). Las yemas presentan base de brotación estrecha. Es catalasa negativa, ureasa positiva e incapaz de utilizar cualquier tween como única fuente de lípidos.^{30,42}

Malassezia sympodialis

Crece en agar Dixon modificado a 32°C, 37°C y 40°C. Las colonias son brillantes, lisas, color crema, planas o ligeramente elevadas con un tamaño promedio de 5 mm. Las levaduras son pequeñas ovoides o esféricas con diámetro entre 1.5-2.5 µm y 2.5-6 µm. La base de brotación es más estrecha que la célula madre, pero de igual ancho que la gema. Presenta gemación simpodial lo cual la diferencia de otras especies. Es catalasa y ureasa positivo. El tween 20 al 10% inhibe su crecimiento.^{30,42}

Malassezia furfur

Crece adecuadamente en agar Dixon modificado a 32° C, 37°C y 40°C. Presenta colonias con un diámetro promedio de 5 mm, amarillas, opacas, lisas o ligeramente plegadas. Las características de las levaduras son variables, pueden ser ovoides, cilíndricas (1.5-3 µm x 2.5-8 µm) o esféricas (2.5-5 µm), los brotes germinativos son de base ancha y puede presentar filamentos en cualquier parte de la superficie celular. Es catalasa y ureasa positiva. Crece en presencia de tween 20, 40, 60 y 80 a porcentajes de 0.1, 0.5, 5 y 10. ^{30,42}

Malassezia slooffiae

Crece en agar Dixon modificado a 32°C, 37°C y 40°C. Las colonias miden en promedio 3 mm. de diámetro y son rugosas de color crema, finamente plegadas. Las levaduras son cilíndricas (1-2µm x 1.5-4µm). Las yemas se forman en base ancha. Es catalasa y ureasa positiva. No crece adecuadamente en tween 80 a 0.1% y algunas colonias no crecen en tween 20 al 10%. ^{30,42}

Malassezia obtusa

Crece en agar Dixon modificado a 32°C y puede o no crecer a 37°C. Las colonias miden en promedio 4 mm. de diámetro, tienden a ser lisas y planas. Las levaduras son grandes y cilíndricas (1.5-2 µm x 4-6 µm). La base de brotación de las yemas es ancha. Puede formar filamentos en cualquier punto de la célula madre. Es catalasa y ureasa positiva, siendo incapaz de utilizar cualquier tween como única fuente lipídica. ^{30,42}

Malassezia dermatis

Crece adecuadamente en agar Dixon modificado a 32°C, 37°C y 40°C. Las colonias son convexas, color amarillo pálido, la morfología de las levaduras es variable, pudiendo ser esféricas, ovales o elipsoidales (2-8 µm x 2-10 µm). Puede observarse gemación simpodial. Crece adecuadamente en todos los tween. Es catalasa y ureasa positiva.^{30,42}

Malassezia pachydermatis

Tiene buen crecimiento en agar Dixon modificado a 32°C, 37°C y 40°C, siendo la única que crece en agar dextrosa Sabouraud a 32°C. Las colonias son de aproximadamente 5 mm. de diámetro, de color crema, mate, pálidas, a veces rosadas, convexas y umbilicadas. Las levaduras son pequeñas, ovoides (2-2.5 µm x 4-5 µm). Los brotes tienen una base ancha (la más grande de todas las especies), además deja una cicatriz de gemación prominente. Es catalasa y ureasa positiva. El tween 20 al 10% inhibe su crecimiento.^{30,42}

Malassezia japonica

En agar Leeming & Notman a 32°C desarrolla colonias color amarillo pálido, brillantes a opacas, plegadas. Las levaduras son esféricas, elipsoidales u ovales (2-5 µm x 2-7 µm). Presenta gemación simpodial. Crece con tween 40 y 60, más no asimila tween 20 y 80. Es catalasa positiva con reacción de azul de diazonio positiva.^{30,42}

Malassezia nana

Se aisló por primera vez en 2004 del conducto auditivo externo de un gato, posteriormente ha sido aislada en bovinos. Crece en agar Dixon modificado después de 7 días de incubación a 37°C. Las colonias son de color crema o amarillo, brillantes u opacas, lisas y convexas de aproximadamente 2 mm. de diámetro. Presenta levaduras ovoides y redondas (1.5-2 µm x 2.5-3 µm) con gemación monopolar de base angosta. Es catalasa positiva.⁴²

Malassezia yamatoensis

Crece en medio Leeming & Notman después de 6 días de incubación a 32°C. Las colonias son blanco amarillentas, semibrillantes, rugosas o plegadas. Las levaduras son ovoides o elipsoidales de 2-4.5 µm x 2.7-5 µm. Las gemas se forman sobre una base estrecha. Es catalasa positiva.⁴²

CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS DE LAS LEVADURAS DE *MALASSEZIA*

ESPECIE	FORMA	TAMAÑO	PATRÓN DE BROTAION
<i>M. furfur</i>	Cilíndricas, ovoides, esféricas	(1.5-3 µm x 2.5-8 µm)	Base de brotación ancha
<i>M. sympodialis</i>	ovoides, esféricas	(1.5-2.5 µm x 2.5-6 µm)	Brotación simpodial, base de brotación estrecha
<i>M. sloofiae</i>	cilíndricas	(1-2 µm x 1.5-4 µm)	Base de brotación ancha
<i>M. globosa</i>	esférica	(2.5-8 µm)	Base de brotación estrecha
<i>M. restricta</i>	Esféricas, ovoides	(1.5-2 µm x 2.5-4 µm)	Base de brotación estrecha
<i>M. obtusa</i>	cilíndricas	(1.5-2 µm x 4-6 µm)	Base de brotación ancha
<i>M. pachydermatis</i>	ovoides	(2-2.5 µm x 4-5 µm)	Base de brotación ancha, cicatriz pronunciada

(42)

2.2.6 NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Con el advenimiento de la biología molecular se han utilizado numerosas técnicas para la identificación de las distintas especies de *Malassezia*, dentro de las que encontramos la reacción en cadena de polimerasa (PCR) con restricción enzimática (PCR-REA), amplificación al azar de ADN (RADP), electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), restricción de productos de PCR mediante digestión enzimática (PCR-RFLT),^{29,37} electroforesis enzimática multilocus (MEE), PCR anidado, PCR en tiempo real, análisis de DNA polimórfico amplificado al azar (RAPD) entre otros métodos.³² Se ha propuesto también la utilización de medio CHROMAGAR *Malassezia* para la identificación de *M. globosa*, *M. restricta* y *M. furfur*.⁴³

2.2.7 ECOLOGIA DE LAS ESPECIES DE MALASSEZIA

La colonización por *Malassezia spp.* ocurre durante el primer mes de vida, siendo esta generalmente asintomática.²⁹

Las especies lipofílicas se distribuyen mayormente en áreas de la piel con abundantes glándulas sebáceas, la mayor densidad se encuentra en pecho, pabellón auricular, espalda, cara y piel cabelluda;^{29,39} sin embargo *Malassezia* puede aislarse en cualquier topografía.⁴⁴ La densidad de este hongo aumenta en individuos sanos a partir de la pubertad debido al aumento en la actividad de las glándulas sebáceas y disminuye con la edad debido a la reducción en la cantidad de lípidos en la piel.^{29,39,45}

Diversos estudios muestran una notable variación en la distribución de las especies según la edad, sexo, topografía corporal, ⁴⁶ región geográfica, raza e incluso variaciones según la estación del año; ⁴⁵ sin embargo *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. furfur* han sido las especies más aisladas en piel normal y también como levaduras asociadas a diversas patologías.²⁹

Akaza y cols. en 2010 realizaron un estudio en 80 individuos sanos donde mediante métodos moleculares encontraron que en hombres la especie predominante en frente y mejillas fue *M. restricta* mientras que en tórax anterior y en espalda predominó *M. globosa* y *M. dermatis*. En mujeres en tórax anterior y en espalda predominó *M. globosa* y *M. sympodialis*. En este estudio los hombres presentaron mayor variedad de especies de *Malassezia* que las mujeres en todas las topografías.⁴⁷

Respecto a la estación del año en que se obtuvieron las muestras encontraron que *M. globosa* y *M. restricta* aumentaron su número en verano en algunas topografías, lo cual se atribuyó al aumento de temperatura, la humedad y el sudor.⁴⁷

Lee y cols. en el año 2006 realizaron un estudio en 120 individuos sanos donde encontraron que la especie mayormente aislada fue *M. restricta*, la cual predominó en frente, muslos y piel cabelluda, mientras que en tórax anterior y brazos predominó *M. globosa*.⁴⁵

En un estudio realizado por Zhang y cols. en 2012 donde obtuvieron muestras del conducto auditivo externo y plantas encontraron que *M. sloofiae* predominó en estas topografías.⁴⁴

Otros estudios han concluido que la distribución de las distintas especies de *Malassezia* es huésped específica y relativamente estable a través del tiempo.⁴⁸

2.2.8 SENSIBILIDAD ANTIFUNGICA

Se ha observado que *Malassezia* es sensible in vitro a los azólicos a bajas concentraciones siendo el ketoconazol el más potente inhibidor seguido por el itraconazol; también es sensible con variaciones en la concentración inhibitoria mínima al fluconazol, bifonazol, econazol, miconazol, clotrimazol y nuevos azólicos como albaconazol y voriconazol. Se ha visto variabilidad en la sensibilidad a los azólicos en algunas de las especies siendo *M. sympodialis*, *M. sloofiae* y *M. obtusa* las más sensibles, mientras que *M. globosa*, *M. restricta*, *M. pachydermatis* y *M. furfur* son las menos sensibles. También se ha ensayado la terbinafina y la amorolfina; sin embargo su actividad es menor que la de los derivados azólicos.^{29, 49}

2.2.9 PREVALENCIA DE *MALASSEZIA SPP.* EN LA POBLACIÓN GENERAL

Malassezia spp. constituye del 53 al 80% de la biota fúngica de la piel.^{32,44} Los reportes sobre la prevalencia de *Malassezia spp.* en la población general son muy variados, incluso algunos autores estiman que puede aislarse hasta en más de 90% de la piel de individuos sanos.⁵⁰

En población pediátrica al igual que en adultos es muy variable, desde un estudio realizado en 60 niños donde no se encontró *Malassezia* hasta otros estudios donde la encontraron en más del 80%.³¹

Estudios epidemiológicos evidencian la presencia de *Malassezia* spp. en piel cabelluda de población sana hasta en 97% y en el tronco hasta en 92%.⁵¹

Crespo Erchiga y cols. en 1999 en España estudiaron 150 muestras de individuos sanos obtenidas la frente y la región escapular en donde encontraron a *Malassezia* en 40% de los casos.³⁴

Estudios realizados por Levin en España muestran una incidencia mayor al 70% en el tronco, mientras que estudios realizados en Japón, Reino Unido y Canadá han encontrado tasas de 40 a 80% en piel cabelluda.⁵²

En un estudio realizado en 2010 por Martín Gonzales y cols. en España en pacientes sanos se encontró que 150 muestras de la frente y 150 muestras de hombros fueron positivas en el 15.5% y 60.6% respectivamente.⁵³

En un estudio realizado por Rodríguez Valero y cols. en Venezuela en 2005 se analizaron 280 muestras de piel sana de 56 individuos sanos, evidenciando a *Malassezia* en el 32.1% de los casos por examen directo y 10.7% en el cultivo.⁵⁴

Lee y cols. en 2006 analizaron muestras de distintas topografías de 120 individuos sanos y encontraron positividad de los cultivos en 66% de los casos.⁴⁵

2.2.10 MALASSEZIA Y PSORIASIS

Actualmente se considera a *Malassezia* spp. como el agente causal de pitiriasis versicolor; sin embargo se ha relacionado con otras enfermedades tanto cutáneas como sistémicas, dentro de las cuales se encuentra la psoriasis.

La primera asociación entre *Malassezia* y psoriasis fue descrita por Rivolta en 1873 al reportar levaduras redondas en la epidermis de un paciente con psoriasis, a las cuales denominó *Cryptococcus psoriasis*.^{35,55}

El papel de *Malassezia* en la psoriasis aún no está bien determinado, sin embargo diversos estudios han arrojado múltiples hallazgos al respecto. Se piensa que las levaduras de *Malassezia* pueden producir un estímulo antigénico que desencadene el desarrollo de psoriasis, esto debido a estudios en los que se vio mejoría en dicha patología al reducir el número de levaduras de *Malassezia* con ketoconazol tópico y oral.^{35,56,57} Respecto al uso de ketoconazol en estos pacientes se cree que este fármaco además de tener un efecto directo sobre el hongo disminuye la proliferación de linfocitos en los pacientes con psoriasis reduciendo la respuesta al estímulo antigénico.^{35,57,58} La asociación entre *Malassezia* y psoriasis también se ha relacionado con la aplicación de ungüentos y otras fórmulas oleosas durante el tratamiento, debido a la lipofilia de este hongo.³⁹

Otros estudios recientes indican que *Malassezia* puede exacerbar la psoriasis desencadenando liberación de citocinas, particularmente IL-8 a través de una vía mediada por el receptor toll-like 2, regulando el factor transformador de crecimiento β 1(TGF β 1) y la expresión de proteína 70 de choque térmico en

queratinocitos,^{55,57,59,60,61} dichas moléculas se han asociado con hiperproliferación y migración de células epidérmicas.^{30, 57,61} Se ha demostrado que *Malassezia* activa el complemento y recluta neutrófilos^{57, 62,63}. Algunos autores han demostrado presencia de componentes solubles con propiedades quimioatrayentes derivados de *Malassezia* en pacientes con psoriasis lo que parece indicar que este hongo desempeña un papel importante en la koebnerización de la psoriasis.^{57,61,64} Se ha visto también que pacientes con psoriasis desarrollan respuesta inmune hacia levaduras de *Malassezia* y hacia proteínas derivadas de ellas, además se han encontrado anticuerpos contra estas levaduras en el suero de pacientes con psoriasis, más no en sujetos controles.⁵⁷

Se ha demostrado que al aplicar fragmentos celulares de *Malassezia* de forma tópica en pacientes con psoriasis se induce formación de nuevas lesiones, otros estudios muestran que la foliculitis por *Malassezia* puede posteriormente desarrollar lesiones de psoriasis guttata.^{57, 61}

Se ha demostrado también que *Malassezia* induce una respuesta TH 1 y TH2 con producción de citocinas y prostaglandina E 2 en la sangre periférica de pacientes con psoriasis vulgar.^{35,57} Otro estudio realizado en pacientes con psoriasis guttata demostró que las citocinas de la respuesta TH2 (IL 4, IL 10 e IL 13) fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con psoriasis y *Malassezia*, por lo que se concluyó que debido a que estas citocinas tienen un efecto antiinflamatorio esto podría contribuir al desarrollo de psoriasis guttata.⁵⁷

Un estudio realizado en pacientes con psoriasis vulgar encontró que durante los episodios de exacerbación de la psoriasis aumentó la cantidad de levaduras de *Malassezia*.⁶⁵

Toda esta evidencia clínica, terapéutica e inmunológica sugiere que existen diversos mecanismos mediante los cuales *Malassezia* puede contribuir a la aparición o exacerbación de la psoriasis; sin embargo aún falta evidencia convincente sobre el verdadero papel que juega este hongo en la patogénesis de la enfermedad.

FRECUENCIA DE *MALASSEZIA* SPP. EN PACIENTES CON PSORIASIS

En México Hernández y cols. estudiaron la frecuencia y distribución de especies de *Malassezia* en pacientes con psoriasis, dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor e individuos sanos encontrando en pacientes con psoriasis predominio de *M. sympodialis* (38.2%) y *M. furfur* (26.5%), mientras que en individuos sanos predominó *M. restricta* (47.6%) y *M. globosa* (23.8%), además obtuvieron en pacientes con psoriasis la mayor variedad de especies, así como el mayor número de asociaciones entre éstas y el mayor número de aislamientos respecto al número de pacientes.⁶⁶

En Irán Zomorodian y cols. estudiaron 110 pacientes con psoriasis y 123 controles sanos en donde encontraron una frecuencia mayor de *Malassezia* en el grupo control que en los pacientes con psoriasis, siendo en ambos casos *M. globosa* la especie predominante.⁵⁹

Javidi y cols. en Irán estudiaron 50 pacientes con psoriasis y 50 controles sanos, sin encontrar diferencia significativa entre la presencia de *Malassezia* en pacientes con psoriasis y en los controles sanos.⁶⁷

Prohic en Bosnia Herzegovina estudió 40 pacientes con psoriasis de piel cabelluda y 40 controles sanos, encontrando que la especie predominante fue *M. globosa* en su fase de levadura (55%) seguida de *M. Slooffiae* (18%) y *M. restricta* (10%), siendo esta última especie la que predominó en individuos sanos, además encontró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de especies de *Malassezia* entre los pacientes con psoriasis y los controles, así como entre la distribución de dichas especies y la severidad de la psoriasis.⁶⁸

Rudramurthy y cols. en India realizaron un estudio en 50 pacientes con psoriasis y 50 controles sanos donde aislaron *Malassezia* en 68% de los pacientes con psoriasis y en 60% de los controles sanos. El conteo de colonias fue mayor en los pacientes con psoriasis siendo *Malassezia furfur* la especie más aislada tanto en pacientes como controles con 70.6%. En este estudio no se encontró diferencia significativa en la densidad de *Malassezia* entre la piel afectada y la piel sana del mismo paciente.¹⁶

Aydogan y cols. en Turquía realizaron un estudio en 50 pacientes con psoriasis y 29 controles sanos donde encontraron presencia de *Malassezia* al examen directo en 38% de pacientes con psoriasis y 28% de los controles; además no se encontró diferencia significativa entre la presencia de *Malassezia* en los pacientes y en los controles en las distintas topografías.⁵⁷

Gómez-Moyano y cols. estudiaron 40 pacientes con psoriasis y 40 controles sanos encontrando positivo el examen directo en 75% de los pacientes con psoriasis y en 30% de los controles. El 85% de los cultivos fue positivo en los pacientes con psoriasis y 50% en los controles.⁶⁵

3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La psoriasis es una enfermedad cosmopolita cuya prevalencia varía del 0.1% al 11.8% en diversas poblaciones.

Los reportes acerca de la colonización cutánea del género *Malassezia* en la población sana es muy variable, algunos autores estiman que se puede encontrar desde el 30% al 97%.

El género *Malassezia* se ha asociado a varias enfermedades tanto cutáneas como sistémicas, entre ellas la psoriasis; sin embargo el papel que juega este hongo en dicha patología aún no está bien identificado.

En la literatura se encuentran pocos estudios acerca de la frecuencia de colonización por *Malassezia spp.* en pacientes con psoriasis.

En México se comunicó un estudio en el año 2003 en el cual se estudiaron las distintas especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y piel sana, en donde en los pacientes con psoriasis se identificó la mayor variedad de especies, el mayor número de asociaciones entre especies y el mayor porcentaje de aislamientos respecto al número de pacientes. En nuestro estudio nos proponemos investigar la asociación entre psoriasis y *Malassezia spp.*, así como determinar las características clínicas y epidemiológicas de dicha población.

3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia con que se identifica a *Malassezia spp.* en pacientes con psoriasis en placas que acuden al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao De la Pascua” y en individuos sanos?.

3.3 JUSTIFICACIÓN

La relación entre la psoriasis y *Malassezia* es controvertida. Se ha comunicado en algunos estudios que la colonización por *Malassezia spp.* en las placas de psoriasis exacerba y perpetúa la inflamación, lo cual puede entorpecer la curación. El determinar la frecuencia de la asociación entre *Malassezia spp.* y psoriasis en nuestra población permitiría a los médicos tenerla en cuenta, realizar estudio micológico y en caso necesario instaurar tratamiento antimicótico concomitante a la terapéutica de base y obtener mejores resultados.

3.4 HIPOTESIS

Existe una mayor frecuencia de colonización de *Malassezia spp.* en pacientes con psoriasis en placas que en individuos sanos.

Hipótesis nula

No existe diferencia en la frecuencia de colonización de *Malassezia spp.* en pacientes con psoriasis en placas comparada con individuos sanos.

3.5 OBJETIVOS

3.5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia con que se identifica a *Malassezia spp.* en pacientes con psoriasis de la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” e individuos sanos, en el período comprendido del 1 de agosto de 2013 al 1 de febrero del 2014.

3.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con psoriasis.
- Precisar las características epidemiológicas de los individuos sanos.
- Determinar la frecuencia de *Malassezia* en las placas de psoriasis y en la piel sana de los pacientes.
- Determinar la frecuencia de *Malassezia* en los individuos sanos.
- Establecer la densidad de las levaduras de *Malassezia* en ambos grupos.
- Identificar morfológicamente las especies de *Malassezia* en pacientes con psoriasis y en individuos sanos.
- Establecer la relación entre la topografía de las placas de psoriasis y la densidad de *Malassezia*.
- Correlacionar el índice de área y severidad de la psoriasis (PASI) con la densidad de *Malassezia*.
- Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

3.6 MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar

Consulta externa y laboratorio de micología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

Tiempo

El estudio se llevará a cabo del 1 de agosto de 2013 al 1 de febrero del 2014.

3.6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, transversal y comparativo.

3.6.2 TAMAÑO DE MUESTRA

Considerando el estudio realizado por Aydogan y cols.⁵⁷ en el que el grupo de pacientes con psoriasis presentó examen directo positivo en el 34% y el grupo control en el 17% se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula para diferencia de proporciones.

Fórmula

$$N: \frac{(p_1q_1+p_2q_2)(K)}{(p_1-p_2)^2}$$

N: número de casos y número de controles que se necesitan

p_1 : proporción esperada del factor en estudio en el grupo de casos p_1 : 0.34

q_1 : $1-p_1$ q_1 : 0.66

p_2 : proporción del factor en estudio en el grupo de controles p_2 : 0.17

q_2 : $1-p_2$ q_2 : 0.83

K : $(Z\alpha+Z\beta)^2$ $Z\alpha$:1.645 $Z\beta$:0.842

K : 6.185169

N : $\frac{[(0.34)(0.66)+(0.17)(0.83)](6.185169)}{(0.34-0.17)^2}$

N : 78 individuos por grupo

3.6.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Casos

Pacientes adultos de 18 a 59 años de edad con diagnóstico clínico de psoriasis en placas atendidos en la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

Controles

Individuos sanos de 18 a 59 años de edad.

El diagnóstico de psoriasis se establecerá clínicamente. La evaluación de los pacientes se realizará conjuntamente con el Dr. César Alfonso Maldonado García Jefe de la clínica de psoriasis del Centro dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

Los individuos del grupo control no deberán padecer ninguna enfermedad dermatológica o de otro tipo y serán seleccionados al azar.

3.6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo de casos:

- Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placas
- Edad de 18 a 59 años
- Hombres y mujeres
- Mexicanos por nacimiento

Grupo de controles:

- Individuos sanos
- 18 a 59 años de edad
- Hombres y mujeres
- Mexicanos por nacimiento

3.6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Grupo de casos

- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes con tratamientos tópicos para psoriasis o antimicóticos 2 semanas previas al estudio
- Pacientes con tratamiento sistémico para psoriasis o antimicóticos 1 mes previo al estudio.

Grupo de controles

- Pacientes que no acepten participar en el estudio

3.6.6 DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	calificación	Análisis
Sexo	independiente	Condición orgánica masculina o femenina de los animales y plantas	En base al sexo asignado en el expediente	Cualitativa nominal	Masculino femenino	frecuencia Porcentaje
Edad	independiente	Tiempo que ha vivido una persona	Años cumplidos al iniciar el estudio	Cuantitativa continua	Años cumplidos	Media, desviación estándar y percentiles
Lugar de residencia	Independiente	Lugar geográfico donde la persona, además de residir en forma permanente, desarrolla sus actividades familiares sociales y económicas	Lugar donde reside el paciente al inicio del estudio	Cualitativa nominal	Estado de la república	frecuencia Porcentaje
Escolaridad	independiente	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Grado máximo de estudios del paciente al inicio del estudio	Cualitativa ordinal	Ninguna Primaria Secundaria Bachillerato Licenciatura posgrado	frecuencia Porcentaje
Ocupación	independiente	Empleo, facultad u oficio que alguien ejerce y por el que percibe una retribución	Oficio del paciente al inicio de estudio	Cualitativa nominal	Clasificación según la organización internacional del trabajo	frecuencia Porcentaje

VARIABLES CLÍNICAS

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Calificación	Análisis
Índice de masa corporal	control	Razón del peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros y fracciones (cm)	Resultado de la división del peso entre el cuadrado de la altura	cuantitativa continua	Clasificación internacional: -Peso insuficiente -Normopeso -Sobrepeso grado 1 -Sobrepeso grado 2 ó preobesidad -Obesidad grado I -Obesidad grado II -Obesidad grado III -Obesidad grado IV	frecuencia porcentaje
PASI	control	Índice de severidad y área de la psoriasis	Método para medir la severidad de la psoriasis el cual evalúa la superficie corporal afectada, eritema, induración y descamación	cuantitativa continua	Leve (menor o igual a 20) Moderado (21 - 50) Severo (51-72)	Media, desviación estándar y percentiles
Tiempo de evolución de la psoriasis	independiente	Tiempo transcurrido entre el inicio de la psoriasis y la primera consulta	Tiempo entre la aparición de las lesiones y el inicio del estudio	cuantitativa continua	Meses y años	Media, desviación estándar y percentiles
Topografía de la placa de psoriasis	independiente	Segmento o segmentos corporales afectados	Segmento corporal de donde se obtuvo la muestra para examen directo	Cualitativa nominal	Cabeza Cuello Tronco Extremidades superiores. Extremidades inferiores	frecuencia porcentaje
Presencia de levaduras en el examen directo	independiente	Estudio donde se busca en escama obtenida de uña, piel o pelo formas micóticas parasitarias con microscopio de luz	Observación al microscopio de levaduras compatibles morfológicamente con <i>Malassezia spp.</i>	Cualitativo nominal	Positivo negativo	frecuencia porcentaje

Identificación, frecuencia y características de *Malassezia* en pacientes con psoriasis y sanos

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Calificación	Análisis
Densidad de levaduras	dependiente	Número de levaduras en el examen directo	Número de levaduras visualizadas por campo en la cinta adhesiva con el microscopio óptico (40X)	cuantitativo ordinal	Escasas (1 a 4 levaduras por campo) Moderadas (5 a 10 levaduras por campo) Abundantes (>10 levaduras por campo)	frecuencia porcentaje
Características de las levaduras	dependiente	Cualidades que presentan las levaduras y permiten distinguir distintos géneros y especies	Tamaño, forma y presencia o ausencia de gemación de las levaduras de <i>Malassezia</i>	Cualitativo nominal	Pequeñas Grandes Redondas Ovoides Presencia de gemación	frecuencia porcentaje
Especie morfológica	independiente	Microorganismo causante de la micosis	Desarrollo de hongos con características morfológicas en el examen directo compatibles con las distintas especies de <i>Malassezia</i>	Cualitativo nominal	<i>M. furfur</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. globosa</i> <i>M. sloofiae</i> <i>M. restricta</i> <i>M. obtusa</i> <i>M. pachydermatis</i>	frecuencia Porcentaje
Enfermedades concomitantes	independiente	Enfermedades que se presentan conjuntamente con la psoriasis	Enfermedades distintas a la psoriasis que el paciente padece al inicio del estudio	Cualitativa nominal	Diabetes M. tipo 2 Hipertensión arterial Cardiopatías Dislipidemia Artropatía otras	frecuencia porcentaje

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará de acuerdo con lo establecido en la ley general de salud.

Se garantizará la confidencialidad de la información aportada por los pacientes.

Los resultados se darán a conocer en forma general sin datos que identifiquen a ningún paciente.

El protocolo de investigación será revisado y aprobado por el comité de ética local.

3.8 RECURSOS

3.8.1 RECURSOS HUMANOS

Pacientes del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

Investigador responsable

- Residente de dermatología Dr. Francisco Antonio Douriet Marín

Actividades: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo de investigación, obtención de datos, verificación de la reproductibilidad y validez de los datos.

Investigadores Adjuntos

- Dermatóloga y Micóloga Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

Actividades: Revisión y autorización del protocolo de investigación, supervisión de la recolección de los datos y redacción de los resultados.

- Médico internista y dermatólogo Dr. Cesar Alfonso Maldonado García

Identificación, frecuencia y características de *Malassezia* en pacientes con psoriasis y sanos

Actividades: Asesoramiento y Supervisión en el diagnóstico clínico y clasificación del grado de severidad de la psoriasis.

Asesores Metodológicos:

- M. en C. y Dermatóloga Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez
- M. en C. y Médico familiar Dra. María Luisa Peralta Pedrero

Actividades: Valoración de la validez del protocolo, asesoría en la obtención y captura de los datos, orientación en la obtención e interpretación de los resultados.

Q.F.B. del laboratorio de micología del CDP:

- Jeovany Rodríguez Silva
- Rosa Margarita Méndez Alvarado
- Melody Arlen Bravo Araoz
- Antonio Flores Vargas

Actividades: Colaboración en el análisis de las muestras.

3.8.2 RECURSOS MATERIALES

- Laboratorio de micología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de La Pascua”
- Microscopio de luz para el análisis de las muestras
- Solución de Albert para la tinción de las muestras
- Cámara digital Sony de 12.1 megapíxeles para el registro iconográfico

- Computadora Toshiba Satellite C605 con programa Excel y SPSS para la captura y análisis de los datos

3.9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Selección aleatoria de individuos que participarán.
2. Se informará en qué consiste el estudio y en caso de aceptar participar se firmará la hoja de consentimiento (anexo 1).
3. Se explorará la superficie cutánea de los pacientes con psoriasis y se determinará el PASI (índice de área y severidad de la psoriasis) (Anexo 3).
4. En el caso de los pacientes con psoriasis se seleccionarán la placa más representativa y se obtendrá muestra con cinta adhesiva transparente para estudio micológico (examen directo) de éstas lesiones, además se obtendrá muestra de piel perilesional y de piel sana en línea media a nivel esternal y de la piel cabelluda.
5. En el caso de los individuos sanos las muestras se obtendrán de piel cabelluda y línea media a nivel esternal.
6. Se tomará control iconográfico y se procederá a llenar la hoja de recolección de datos (anexo 2).
7. El examen directo se realizará tiñendo la muestra con solución de Albert, se observará al microscopio y se considerará positiva en caso de observarse levaduras compatibles con *Malassezia*. Se cuantificarán las estructuras observadas, se describirá su morfología y en base a esto se identificará la especie; dicho análisis se llevará a cabo por 3 evaluadores (el investigador

Identificación, frecuencia y características de *Malassezia* en pacientes con psoriasis y sanos principal, la jefa del laboratorio de micología y uno de los Q.F.B de dicho laboratorio).

8. Se ingresarán los datos recabados en el programa SPSS para el procesamiento de los mismos y se realizarán tablas y gráficas para su interpretación.

3.10 ANALISIS ESTADÍSTICO

Este trabajo es un estudio de dos grupos: 100 pacientes con psoriasis en placas y un segundo grupo de 100 individuos sanos considerados como controles.

En cada uno de los grupos se realizó un análisis descriptivo para la variable edad, tiempo de evolución de la psoriasis (meses y años) y PASI, consistente en obtener la media, desviación estándar o típica, los valores máximo y mínimo y los percentiles 25, 50 y 75.

Dentro de cada grupo a las variables género, ocupación, escolaridad, lugar de residencia, índice de masa corporal, enfermedades concomitantes, topografía de la placa de psoriasis seleccionada para examen directo, presencia de levaduras en el examen directo, densidad de levaduras, características de levaduras (tamaño, morfología, gemación) y especie morfológica se les obtuvo la distribución por frecuencias y porcentajes.

El análisis gráfico consistió de obtener la gráfica de sectores para las variables cualitativas.

Con el objeto de detectar alguna asociación entre las variables de ambos grupos se obtuvieron tablas de contingencia y el estadístico de prueba fue la clásica Ji-cuadrada de Pearson.

En forma complementaria para cada variable con significancia estadística se obtuvo la razón de momios.

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel de Microsoft y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.

4. RESULTADOS

De agosto de 2013 a enero de 2014 se reclutaron 100 pacientes con psoriasis en placas y 100 individuos sanos considerados como controles para el estudio. Al comparar ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables sexo y edad ($p < 0.0001$). En los pacientes con psoriasis predominaron los hombres con el 71%, con una relación de 2.4:1. En el grupo control predominó el sexo femenino con 66 casos (66%) con una relación de 1.9:1. La media de edad del grupo con psoriasis fue de 45.09 ± 11.7 años, mientras que en el grupo control fue de 34.19 ± 12.6 años. La distribución por ocupación, escolaridad y lugar de residencia se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los casos y los controles

Característica	Casos N=100 (100%)	Controles N=100 (100%)
Lugar de residencia		
Distrito Federal	66 (66)	51 (51)
Estado de México	26 (26)	12 (12)
Otros estados	8 (8)	37 (37)
Ocupación		
Amas de casa	15 (15)	14 (14)
estudiantes	5 (5)	18 (18)
Empleados administrativos de oficina	15 (15)	26 (26)
Profesionales científicos e intelectuales	11 (11)	25 (25)
Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios	16 (16)	3 (3)
Otros empleos	32 (32)	14 (14)
Desempleados	6 (6)	0 (0)

Escolaridad

Primaria	17 (17)	5 (5)
Secundaria	15 (15)	19 (19)
Bachillerato	31 (31)	28 (28)
Carrera Técnica	15 (15)	6 (6)
Licenciatura	22 (22)	42 (42)

Fuente: Consulta externa del CDP

CARACTERISTICAS CLINICAS

A continuación se describen las características clínicas de los pacientes y los controles:

Índice de masa corporal

Tabla 2. Índice de masa corporal

Índice de masa corporal	Casos N= 100 (100%)	Controles N=100 (100%)
Peso insuficiente	0 (0)	2 (2)
Normopeso	17 (17)	51 (51)
Sobrepeso grado I	17 (17)	15 (15)
Preobesidad ó sobrepeso grado II	32 (32)	15 (15)
Obesidad grado I	26 (26)	13 (13)
Obesidad grado II	5 (5)	4 (4)
Obesidad grado III	3 (3)	0 (0)

Fuente: Consulta externa del CDP

Los pacientes presentaron un índice de masa corporal mayor al de los controles; el 49% de los casos presentaba sobrepeso y el 34% obesidad, mientras que en el caso de los controles los porcentajes fueron de 30% y 17% respectivamente.

Tiempo de evolución de la psoriasis

Tabla 3. Tiempo de evolución de la psoriasis (meses)

Media		76.5
Mediana		36
Moda		12
Desviación estándar		99.8
mínimo		6
Máximo		600
	25	12
Percentiles	50	36
	75	120

Fuente: Consulta externa del CDP

Se obtuvo una media de 76.5 ± 99.8 meses (6.3 ± 8.3 años), con un mínimo de 6 meses y un máximo de 600 meses (50 años).

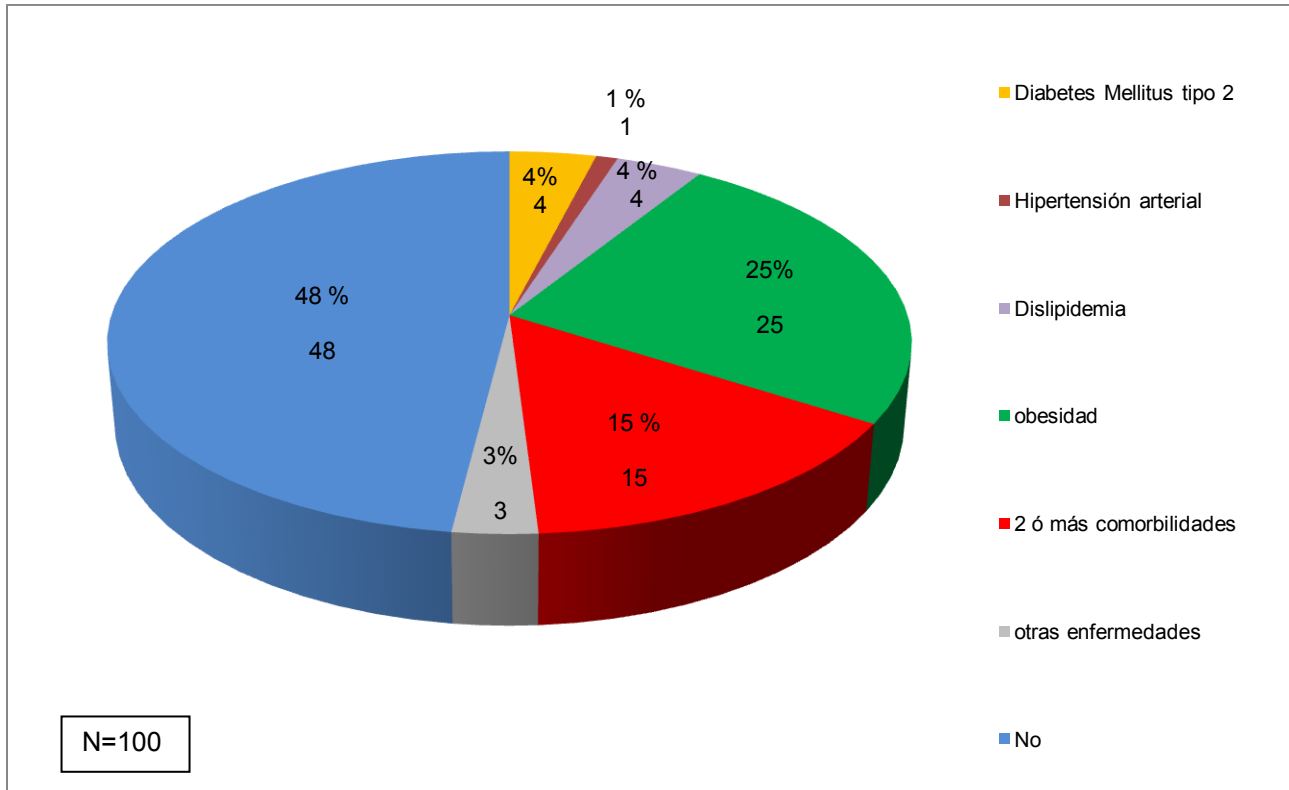
PASI

Obtuvimos una puntuación mínima de PASI de 0.4 y máxima de 20.6 con una media de 5.11 ± 4.51 ; encontrando que 99 pacientes (99%) tuvieron un PASI leve, mientras que solo un paciente (1%) presentó PASI moderado

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Se interrogó a los pacientes respecto a si padecían alguna enfermedad además de la psoriasis obteniéndose lo siguiente:

Gráfica 1. Enfermedades concomitantes



Fuente: Consulta externa del CDP

El 52% de los pacientes presentaba enfermedades concomitantes siendo la más frecuente la obesidad (34%). El 15% de los pacientes presentaba más de una comorbilidad.

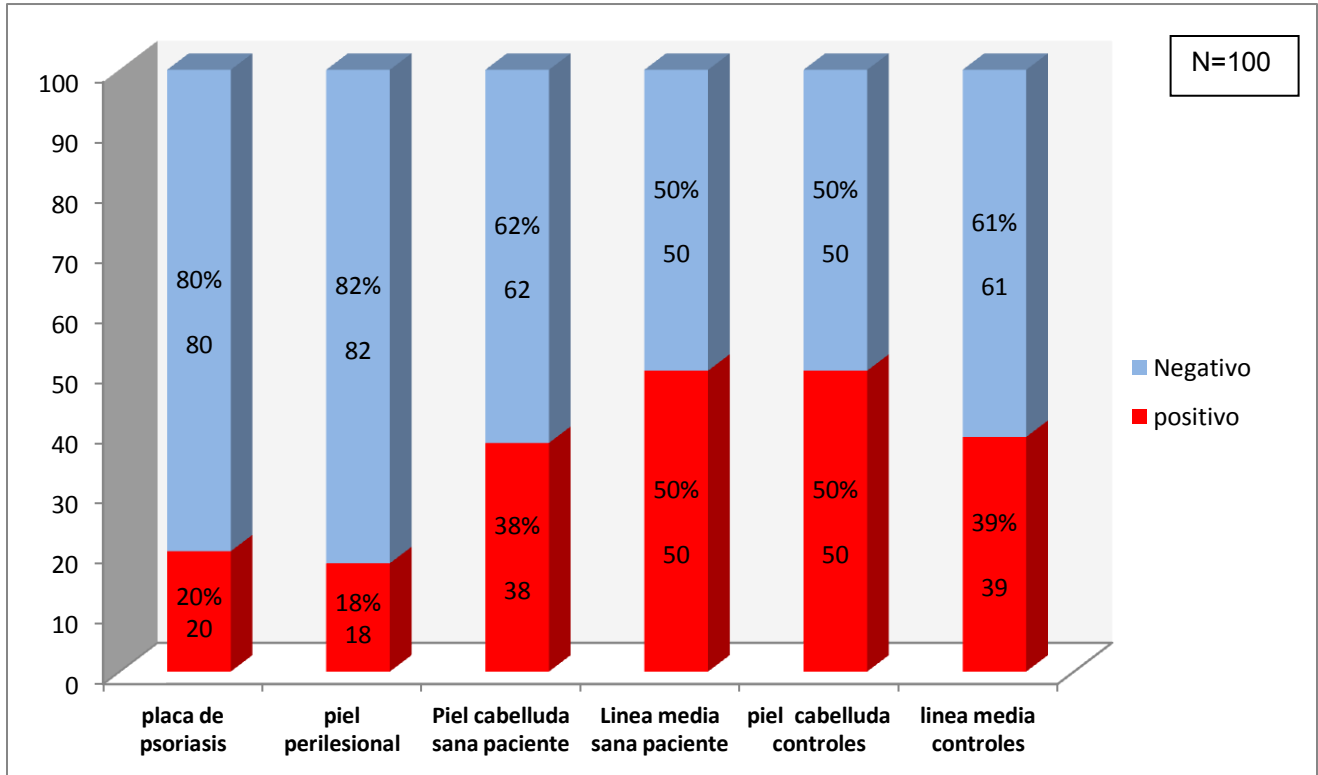
Topografía de la placa de psoriasis seleccionada para examen directo

La placa de psoriasis seleccionada para la toma de muestra se encontraba en el 31% en las extremidades superiores, en 30% en las extremidades inferiores, en el tronco en el 24% y en la piel cabelluda en el 15%.

Presencia de levaduras en el examen directo

A continuación se ejemplifican los porcentajes en que se encontraron levaduras en las distintas topografías en ambos grupos:

Gráfica 2. Presencia de levaduras en el examen directo



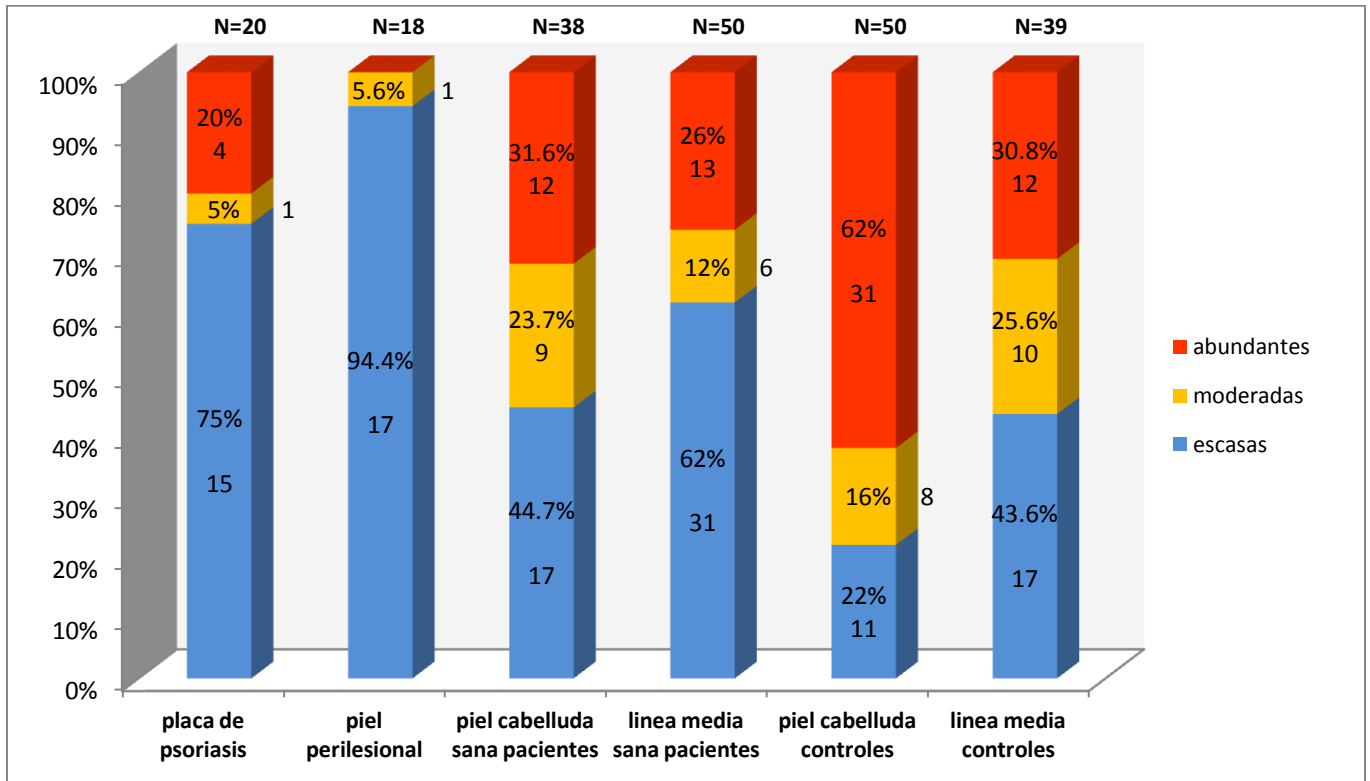
Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

La presencia de levaduras fue ligeramente mayor en la placa de psoriasis (20%) que en la piel perilesional (18%). Podemos observar que los porcentajes de positividad son mayores en la piel sana de los pacientes (piel cabelluda 38%, línea media 50%) y en los controles (piel cabelluda 50%, línea media 39%) que en las placas de psoriasis y la piel perilesional.

Densidad de levaduras

Se cuantificó la densidad de levaduras por campo en el examen directo obteniéndose lo siguiente:

Gráfica 3. Densidad de levaduras



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Predominaron las levaduras escasas en todas las topografías de los pacientes (placa de psoriasis 75%, perilesional 94.4%, piel cabelluda sana 44.7%, línea media 62%) y en la línea media de los controles (43.6%). La topografía donde se observó la mayor cantidad de levaduras fue la piel cabelluda de los controles donde encontramos levaduras abundantes en el 62%.

Características de las levaduras

Las características de las levaduras observadas al examen directo en ambos grupos se reúnen en la siguiente tabla:

Tabla 4. Características de las levaduras

CARACTERÍSTICA	Placa de psoriasis N=20	Piel perilesional N=18	Piel cabelluda sana pacientes N=38	Línea media sana pacientes N= 50	Piel cabelluda controles N=50	Línea media controles N=39
TAMAÑO						
pequeñas	13 (65%)	13 (72.2%)	18 (47.4%)	22 (44%)	37 (74%)	28 (71.8%)
grandes	4 (20%)	3 (16.7%)	13 (34.2%)	17 (34%)	6 (12%)	5 (12.8%)
pequeñas y grandes	3 (15%)	2 (11.1%)	7 (18.4%)	11 (22%)	7 (14%)	6 (15.4%)
MORFOLOGÍA						
redondas	20(100%)	18 (100%)	33 (86.8%)	50 (100%)	29 (58%)	37 (94.9%)
ovoides			2 (5.3%)		12 (24%)	2 (5.1%)
redondas y ovoides			3 (7.9%)		9 (18%)	
GEMACIÓN						
	7 (35%)	5 (27.8%)	21 (55.3%)	26 (52%)	32 (64%)	16 (41%)
ESPECIE MORFOLÓGICA						
<i>M. restricta</i>	13 (65%)	13 (72.2%)	18 (47.4%)	22 (44%)	37 (74%)	28 (71.8%)
<i>M. globosa</i>	4 (20%)	3 (16.7%)	13 (34.2%)	17 (34%)	6 (12%)	5 (12.8%)
<i>M. restricta</i> + <i>M. globosa</i>	3 (15%)	2 (11.1%)	6 (15.8%)	11 (22%)	7 (14%)	6 (15.4%)
<i>M. restricta</i> + <i>M. globosa</i> + <i>M. obtusa</i>			1 (2.6%)			

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Podemos observar que hubo un predominio de levaduras pequeñas y redondas en todas las topografías en ambos grupos, dichas características morfológicas son compatibles con *M. restricta*, la cual fue la especie predominante tanto en los pacientes (placa de psoriasis 65%, piel perilesional 72.2%, piel cabelluda sana 47.4% y línea media 44%) como en los controles (piel cabelluda 74%, línea media 71.8%).

Cabe destacar que en la piel cabelluda sana de un paciente se observaron levaduras con características morfológicas compatibles con *M. obtusa*, además se identificaron filamentos de *Malassezia* acompañados de levaduras pequeñas redondas en 2 individuos (piel cabelluda sana de un paciente y piel cabelluda de un sujeto control).

Psoriasis en la piel cabelluda

Del total de pacientes (N=100), el 52% (N=52) presentaban afección de la piel cabelluda. Se obtuvieron muestras de dicha topografía en los 52 casos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 5. Características de las levaduras en psoriasis de la piel cabelluda

CARACTERÍSTICA	Placa de psoriasis en piel cabelluda N=52	Piel perilesional N=52	Piel cabelluda sana pacientes N=100	Piel cabelluda controles N=100
PRESENCIA DE LEVADURAS	26 (50%)	22 (42.3%)	38 (38%)	50 (50%)
DENSIDAD				
Escasas	19 (73.1%)	8 (36.4%)	17 (44.7%)	11 (22%)
Moderadas	1 (3.8%)	7 (31.8%)	9 (23.7%)	8 (16%)
Abundantes	6 (23.1%)	7 (31.8%)	12 (31.6%)	31 (62%)
TAMAÑO				
Pequeñas	15 (57.7%)	8 (36.4%)	18 (47.4%)	37 (74%)
Grandes	7 (26.9%)	9 (40.9%)	13 (34.2%)	6 (12%)
Pequeñas y grandes	4 (15.4%)	5 (22.7%)	7 (18.4%)	7 (14%)
MORFOLOGÍA				
redondas	23 (88.5%)	20 (90.9%)	33 (86.8%)	29 (58%)
ovoides	1 (3.8%)	1 (4.5%)	2 (5.3%)	12 (24%)
Redondas y ovoides	2 (7.7%)	1 (4.5%)	3 (7.9%)	9 (18%)
GEMACIÓN	12 (46.2%)	12 (54.5%)	21 (55.3%)	32 (64%)
ESPECIE MORFOLÓGICA				
<i>M. restricta</i>	15 (57.7%)	8 (36.4%)	18 (47.4%)	37 (74%)
<i>M. globosa</i>	7 (26.9%)	9 (40.9%)	13 (34.2%)	6 (12%)
<i>M. restricta</i> + <i>M. globosa</i>	4 (15.4%)	5 (22.7%)	6 (15.8%)	7 (14%)
<i>M. restricta</i> + <i>M. globosa</i> +			1 (2.6%)	
<i>M. obtusa</i>				

Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

En la piel cabelluda la presencia de levaduras de *Malassezia* es ligeramente mayor en la placa de psoriasis (50%) que en la piel perilesional (42.3%). Predominaron las levaduras escasas en ambas topografías (placa de psoriasis 73.1%, piel perilesional 36.4%). En la placa de psoriasis fueron más frecuentes las levaduras pequeñas y redondas, lo cual es compatible con la especie predominante (*M. restricta* 57.7%), a diferencia de la piel perilesional donde hubo un predominio de levaduras grandes y redondas (*M. globosa* 40.9%).

Se determinó una asociación entre variables, obteniéndose lo siguiente:

Índice de masa corporal

Tabla 6. Tabla de contingencia Índice de masa corporal

	Índice de masa corporal							Total
	Peso insuficiente	Normopeso	Sobrepeso grado I	Preobesidad	Obesidad grado I	Obesidad grado II	Obesidad grado III	
Pacientes	0	17	17	32	26	5	3	100
Controles	2	51	15	15	13	4	0	100
Total	2	68	32	47	39	9	3	200

P=0.0001

Los pacientes presentaron un índice de masa corporal mayor que los controles (P= 0.0001). El grupo de pacientes tiene un riesgo 1.6 veces mayor de presentar obesidad que el grupo control (Razón de momios 2.6, IC 95% 1.6-4.2).

Levaduras en placa de psoriasis - levaduras en piel perilesional

Tabla 7. Tabla de contingencia Levaduras en placa de psoriasis-levaduras en piel perilesional

		Levaduras en piel perilesional		Total
		Si	No	
Levaduras en placa psoriasis	Si	11	9	20
	No	7	73	80
Total		18	82	100

P=0.0001

Existe una asociación estadísticamente significativa de las levaduras de *Malassezia* con la piel perilesional (P=0.0001). El riesgo de presentar levaduras en la piel perilesional es 5.2 veces mayor que en la placa de psoriasis (Razón de momios 6.2, IC 95% 2.7-14.1)

Densidad de levaduras en la piel cabelluda sana

Tabla 8. Tabla de contingencia Densidad de levaduras en la piel cabelluda sana

		Densidad de levaduras en piel cabelluda sana			Total
		Escasas	Moderadas	Abundantes	
Grupo	Pacientes	17	9	12	38
	Controles	11	8	31	50
Total		28	17	43	88

P=0.016

La densidad de levaduras de *Malassezia* en la piel cabelluda es mayor en los controles que en la piel cabelluda sana de los pacientes (p=0.016).

En el grupo de pacientes el riesgo de presentar levaduras abundantes es 44% menor que en el grupo de los controles (Razón de momios 0.56, IC 95% 0.35-0.89).

Especie en la piel sana de la línea media

Tabla 9. Tabla de contingencia Especie en la piel sana de línea media

		Especie en línea media piel sana			Total
		M. globosa	M. restricta	M. globosa y restricta	
Grupo	Pacientes	17	22	11	50
	Controles	5	28	6	39
Total		22	50	17	89

P=0.024

Respecto a las especies morfológicas y su relación con las distintas topografías encontramos que *M. globosa* es más frecuente en la línea media de los pacientes que en la línea media de los controles ($p=0.024$).

No se obtuvo significancia estadística en el resto de variables comparadas.

5. DISCUSION

Se seleccionaron 6 trabajos de investigación con características similares al nuestro para comparar sus resultados con los obtenidos en nuestro estudio; dichos reportes fueron realizados en Irán,^{59,67} la India¹⁶, Turquía⁵⁷, España⁶⁵, y Bosnia Herzegovina.⁶⁸

En nuestro estudio en los pacientes predominó el sexo masculino al igual que lo reportado en India¹⁶ (56%), Irán (Javidi⁶⁷ 60%, Zomorodian⁵⁹ 58.2%) y Bosnia Herzegovina⁶⁸ (55%); sin embargo obtuvimos un porcentaje mayor (71%). Nuestros resultados difieren de lo comunicado por Gómez-Moyano⁶⁵ donde predominó el sexo femenino con el 55% y del estudio realizado por Aydogan⁵⁷ en el cual hubo la misma cantidad de hombres y de mujeres.

Con respecto a la edad de los pacientes obtuvimos una media de 45.09 ± 11.7 años la cual es mayor a lo reportado en los estudios de Rudramurthy¹⁶ (39 años), Javidi⁶⁷ (36.4 ± 17.3 años) y Zomorodian⁵⁹ (31.4 ± 14.1 años). Prohic⁶⁸ reporta un predominio de pacientes entre los 31 y 45 años (33%) lo cual es similar a lo obtenido en nuestro estudio.

La mayoría de nuestros pacientes (83 %) presentaban sobrepeso u obesidad (Tabla 2), encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los individuos con psoriasis y los sanos ($P=0.0001$) (tabla 6). Cabe destacar que casi la mitad de los pacientes (49%) presentaba una o más de las siguientes comorbilidades: Hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, dislipidemia y obesidad (gráfica 1); lo cual confirma lo referido en la literatura respecto a la relación que existe entre estas patologías y la psoriasis, tanto aisladas como en conjunto

integrando el síndrome metabólico.^{2,18} En los estudios que analizamos únicamente Rudramurthy¹⁶ hace mención de las enfermedades concomitantes y refiere que los pacientes en su estudio presentaban Diabetes mellitus tipo 2 en el 4%.

El tiempo de evolución de la psoriasis tuvo una media de 6.3 ± 8.3 años lo cual es menor a lo comunicado por Aydogan⁵⁷ (pacientes con *Malassezia* 12.72 ± 5.55 años) (pacientes sin *Malassezia* 13.08 ± 6.02 años). Gómez-Moyano⁶⁵ y Prohic⁶⁸ clasificaron el tiempo de evolución de la psoriasis en grupos etarios; Gómez-Moyano⁶⁵ obtuvo una mayor frecuencia (45%) del grupo de 1 a 5 años de evolución mientras que en el estudio de Prohic⁶⁸ predominó el grupo de >10 años de evolución (45%).

Respecto al grado de severidad de la psoriasis en nuestro estudio observamos una puntuación mínima de PASI de 0.4 y máxima de 20.6 con una media de 5.11 ± 4.51 encontrando que el 99% de los pacientes tuvieron un PASI leve (< o igual a 20) y solo 1% presentó PASI moderado (21-50). Estos resultados son similares a los obtenidos por Gomez-Moyano⁶⁵ y Aydogan⁵⁷. Gomez-Moyano⁶⁵ reporta un predominio de pacientes con PASI <10 (65%) y Aydogan⁵⁷ reporta un PASI con una media de 6.8 ± 1.2 en los pacientes con *Malassezia* y de 5.3 ± 1.5 en los pacientes sin *Malassezia*. Rudramurthy¹⁶ clasificó la severidad según la superficie corporal afectada observando un predominio de afección severa en 58%; mientras que Prohic⁶⁸ reporta con mayor frecuencia afección moderada (85%). No es posible comparar nuestros resultados con los obtenidos por estos dos autores ya que utilizaron una escala distinta para medir la severidad de la enfermedad. Consideramos que el bajo índice de PASI en nuestro estudio se debe

en parte a que el centro donde realizamos el estudio no cuenta con hospitalización por lo que los pacientes que acuden presentan generalmente cuadros clínicos de leves a moderados.

En el examen directo de las placas de psoriasis observamos levaduras de *Malassezia* en un 20% (gráfica 2) lo cual es menor a lo reportado en la literatura ya que Aydogan⁵⁷ refiere un 38%, Gómez-Moyano⁶⁵ 75%, Javidi⁶⁷ 31.8% y Prohic⁶⁸ 85%. Zomorodian⁵⁹ y Rudramurthy¹⁶ no reportan lo observado al examen directo; sin embargo obtuvieron cultivos en un 62.7% y 68% respectivamente.

De los 100 pacientes que estudiamos el 52% presentaba psoriasis en la piel cabelluda, lo cual es menor a lo referido por Javidi⁶⁷ quien obtuvo una frecuencia de 82% en esta topografía.

Las muestras de piel perilesional fueron positivas en el 18% (gráfica 2); a pesar de que el porcentaje de aislamiento de *Malassezia* en las placas de psoriasis fue ligeramente mayor (20%) encontramos una asociación significativa de *Malassezia* con la piel perilesional ($P= 0.0001$) (tabla 7); también obtuvimos muestras de piel cabelluda sana y de la línea media sana en los pacientes con psoriasis, encontrando levaduras en la piel cabelluda en 38% y en 50% en la línea media (gráfica 2), lo cual es menor a lo comunicado en la literatura en estas topografías en individuos sanos.^{51,52} Únicamente el grupo de Rudramurthy¹⁶ obtuvo muestras para examen directo de piel sana en los individuos con psoriasis; sin embargo no especifican los porcentajes obtenidos.

El hecho de que exista en nuestro estudio una mayor significancia de la presencia de *Malassezia* en la piel perilesional que en la piel con psoriasis puede deberse a lo referido por Javidi⁶⁷ quien plantea que la piel con psoriasis al volverse seca y queratósica no cubre los requerimientos lipídicos que requiere *Malassezia* para su desarrollo. A excepción de la significancia estadística observada entre la piel con psoriasis y la piel perilesional; no encontramos otras diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia de *Malassezia* entre los pacientes y los controles en las distintas topografías, lo cual es compatible con lo referido por Javidi⁶⁷ y Aydogan⁵⁷.

Cuantificamos con el objetivo 40x la densidad de levaduras por campo en las placas de psoriasis observando en el 75% levaduras escasas (1-4 levaduras por campo) (gráfica 3). El único estudio que cuantificó la densidad de *Malassezia* fue el de Javidi⁶⁷ quien comunicó un predominio del grupo en el que se observaron 1-4 levaduras por campo (44.9%). Este resultado es similar al nuestro; sin embargo hay que tomar en cuenta que en el estudio de Javidi⁶⁷ se utilizó en el examen al microscopio el objetivo 100x y en el nuestro el objetivo 40x, por lo que podemos concluir que ellos obtuvieron una mayor densidad de levaduras.

La frecuencia con que se aísla a *Malassezia spp.* en individuos sanos es muy variada, con porcentajes que van desde 40% hasta 97%.^{34,51,53} En nuestro estudio en los individuos controles observamos levaduras de *Malassezia* en la línea media en el 39% (gráfica 2) lo cual es similar a lo referido por Javidi⁶⁷ en esta topografía (37.5%). En piel cabelluda obtuvimos una frecuencia de 50% (gráfica 2) lo cual es mayor a lo reportado por Gómez-Moyano⁶⁵ (30%) y menor a lo

comunicado por Javidi⁶⁷ (87.5%) y Prohic⁶⁸ (65%). De manera global nuestra frecuencia es mayor a la de Aydogan⁵⁷ (28% en muestras de piel cabelluda, tronco y muslos) y menor a la de Rudramurthy¹⁶ y Zomorodian.⁵⁹ Rudramurthy¹⁶ reporta un 60% de frecuencia en muestras de cara y tronco mientras que Zomorodian⁵⁹ refiere un 87% de muestras obtenidas de cabeza, tronco y extremidades. Ambos autores sustentan sus resultados mediante cultivos.

En los controles en la línea media observamos con mayor frecuencia levaduras escasas (43.6%) (gráfica 3), lo cual es muy similar a lo obtenido por Javidi⁶⁷ en cuyo estudio predominaron las levaduras escasas en 44.4%. En piel cabelluda obtuvimos un predominio de levaduras abundantes (62%) (gráfica 3) lo cual difiere del estudio de Javidi⁶⁷ donde también predominaron las levaduras escasas (40%); como ya mencionamos este autor utilizó un objetivo de mayor aumento para la visualización de las muestras.

Respecto a las características de las levaduras observamos un predominio tanto en los pacientes como en los controles de levaduras pequeñas y redondas con base de brotación estrecha, dichas características corresponden a *M. restricta*; por lo cual dicha especie fue la más frecuente tanto en los pacientes (placas de psoriasis 65%, piel perilesional 72.2%, línea media 44%, piel cabelluda 47.4%) como en los controles (línea media 71.8% y piel cabelluda 74%) (tabla 4). En la piel perilesional de los pacientes con psoriasis de piel cabelluda predominaron las levaduras grandes y redondas, características compatibles con *M. globosa* (40.9%) (tabla 5).

El único estudio que hace mención de las características morfológicas de las levaduras es el de Prohic⁶⁸ cuyos resultados difieren de los nuestros ya que comunica predominio de levaduras grandes con base de brotación estrecha en un 56% (*M. globosa*) en las placas de psoriasis. En piel cabelluda de los controles Prohic refiere una mayor frecuencia de levaduras ovoides y cilíndricas (66.6%), mientras que en dicha topografía en nuestro estudio predominaron las levaduras redondas (58%).

Los datos obtenidos en nuestra investigación respecto a las especies difieren de lo comunicado por Gomez-Moyano⁶⁵, Rudramurthy¹⁶ y Prohic⁶⁸; Gómez-Moyano refiere un predominio en los pacientes con psoriasis de *M. globosa* con el 45% mientras que en los controles encontró mayor frecuencia de *M. restricta* (25%). En el estudio de Rudramurthy¹⁶ predominó *M. furfur* tanto en pacientes (placas de psoriasis 70.6%, piel perilesional 72.7%) como en los controles (73.3%). En el estudio de Prohic⁶⁸ la especie mayormente aislada en los casos fue *M. globosa* en el 55% y en los controles *M. restricta* con 18%. La especie más frecuente en las placas de psoriasis de la piel cabelluda fue *M. restricta* (57.7%) (tabla 5), lo cual difiere de los estudios de Javidi⁶⁷ y Prohic⁶⁸ quienes refieren que *M. globosa* es la especie más frecuente en la psoriasis de la piel cabelluda.

En las placas de psoriasis Prohic⁶⁸ reporta presencia de filamentos de *Malassezia* en 15% y Gómez –Moyano⁶⁵ en 25%, a diferencia de nuestro estudio donde no observamos estas estructuras en dicha topografía. En la piel cabelluda de los controles observamos filamentos en el 1%, lo cual es menor a lo reportado por Prohic⁶⁸ quien visualizó estas estructuras en el 4.7%. Consideramos estas

variaciones normales ya que es posible observar en un porcentaje bajo filamentos de *Malassezia* en individuos sanos.

A diferencia de lo reportado en la literatura y de lo planteado al inicio del estudio respecto a la posible relación entre *Malassezia* y psoriasis; obtuvimos una mayor frecuencia de *Malassezia* en la piel sana que en la piel con psoriasis.

En nuestra investigación obtuvimos resultados que difieren de lo reportado en la literatura respecto a la frecuencia de *Malassezia* y a la identificación de las distintas especies; sin embargo consideramos que los resultados obtenidos son compatibles con la microbiota cutánea habitual. Existen múltiples factores que pueden influir en los resultados entre los cuales se encuentran los distintos sitios geográficos donde se realizaron los estudios, el grupo étnico al que pertenecen los individuos, el sexo, la edad, la topografía de donde se obtuvieron las muestras y la variabilidad en los métodos utilizados para el diagnóstico.

Consideramos que los resultados obtenidos en este estudio son valiosos ya que en nuestro país no se han realizado otras investigaciones que busquen conocer la frecuencia de *Malassezia* en individuos con psoriasis o en la población general. La limitante principal es que no fue posible realizar cultivos ni pruebas complementarias para determinar con precisión las especies de *Malassezia*, por lo que consideramos en el futuro realizar investigaciones que involucren cultivos, pruebas fisiológicas y moleculares. Otra de las limitantes de nuestra investigación es que se trata de un estudio transversal comparativo, cuando lo ideal para un mejor análisis de los datos hubiese sido realizar un estudio de casos y controles.

6. CONCLUSIONES

- En los pacientes la frecuencia de *Malassezia* en la placa de psoriasis fue de 20% y en piel perilesional 18%; mientras que en la piel cabelluda sana fue de 38% y 50% en la línea media.
- En los controles se identificó a *Malassezia* en el 50% en la piel cabelluda y en el 39% en la línea media.
- Predominó el sexo masculino en los pacientes y el sexo femenino en los sujetos controles.
- Se obtuvo una media de edad de 45.09 \pm 11.7 años en los pacientes con psoriasis y de 34.19 \pm 12.6 años en los individuos sanos.
- El índice de masa corporal fue mayor en los pacientes que en los controles (P=0.0001).
- El tiempo de evolución de la psoriasis fue menor a lo reportado en otros estudios (6.3 \pm 8.3 años).
- La mayoría de los pacientes presentó un PASI leve.
- Las comorbilidades que conforman el síndrome metabólico fueron las enfermedades más frecuentes en los pacientes con psoriasis.
- La presencia de *Malassezia* en las placas de psoriasis fue menor a lo reportado en la literatura.
- *Malassezia* se observó con mayor frecuencia en los individuos sanos y en zonas de piel seborreica de los pacientes con psoriasis que en las placas de psoriasis y piel perilesional.

- Se encontró una asociación estadísticamente significativa de *Malassezia* a la piel perilesional (P=0.0001).
- No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia de *Malassezia* entre los pacientes y los controles.
- La densidad de levaduras fue baja en ambos grupos en todas las topografías a excepción de la piel cabelluda de los controles donde predominaron las levaduras abundantes.
- La densidad de levaduras de *Malassezia* en la piel cabelluda fue mayor en los sujetos controles que en la piel cabelluda sana de los pacientes con psoriasis (p=0.016)
- Predominaron las levaduras pequeñas, redondas y gemantes con base de brotación estrecha en ambos grupos en todas las topografías a excepción de la piel perilesional de placas de piel cabelluda donde predominaron las levaduras grandes y redondas.
- Se observaron filamentos compatibles con *Malassezia spp.* en la piel cabelluda sana de un paciente y un sujeto control.
- La especie morfológica más frecuente fue *M. restricta* en ambos grupos en todas las topografías seguida de *M. globosa*, con excepción de la piel perilesional de placas de piel cabelluda donde predominó *M. globosa*.
- Se observaron levaduras con características morfológicas compatibles con *M. obtusa* en un paciente.

- *M. globosa* es más frecuente en la línea media de los pacientes que en la línea media de los controles ($p=0.024$).
- No se observó asociación estadísticamente significativa entre la densidad de *Malassezia* y el PASI ni entre la densidad de *Malassezia* y la topografía de la placa de psoriasis.

7. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de autorización y consentimiento informado

HOJA DE AUTORIZACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

MEXICO D.F. A _____ de _____ de 201_

A QUIEN CORRESPONDA

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio **IDENTIFICACIÓN, FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE *MALASSEZIA* EN PACIENTES CON PSORIASIS Y SANOS**. Estoy consciente de que los procedimientos y pruebas para lograr el objetivo consistirán en interrogatorio, registro iconográfico (fotográfico) de las lesiones, así como examen micológico de la piel con lesiones o la piel sana, así como obtención de muestra para cultivo. Me comprometo a presentarme puntualmente a la cita asignada. Entiendo que del presente estudio derivaran los siguientes beneficios: ampliar los conocimientos institucionales sobre el evento en estudio.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee, también podré solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de participar en este estudio. En caso de que decida retirarme, la atención que recibo como paciente en esta institución no se verá afectada.

FIRMA DEL PACIENTE

TESTIGO 1

TESTIGO 2

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS CLINICO EPIDEMIOLOGICAS

NUMERO DE EXPEDIENTE _____

TELEFONO _____

FECHA DE ESTUDIO _____

EDAD _____

SEXO MASCULINO () FEMENINO ()

OCUPACION _____

GRADO DE ESCOLARIDAD

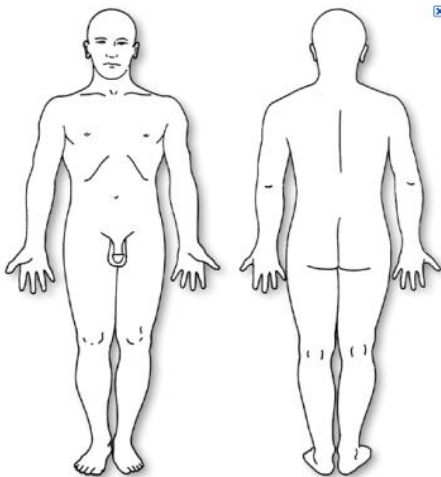
NINGUNO () PRIMARIA () SECUNDARIA () BACHILLERATO () CARRERA TECNICA ()
SUPERIOR ()

TIPO DE PACIENTE

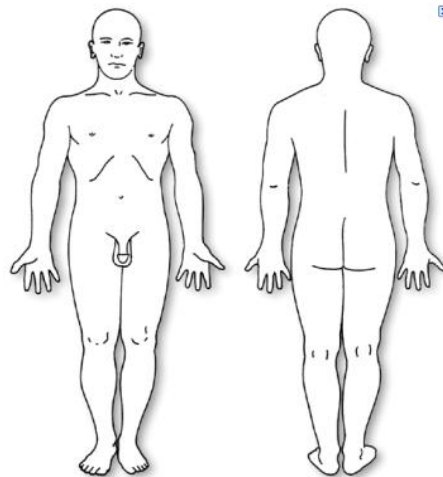
PACIENTE CON PSORIASIS ()

SANO ()

TOPOGRAFIA DE LA PSORIASIS



TOPOGRAFIA DE EXAMEN DIRECTO



PESO _____

ALTURA _____

IMC 1. Peso insuficiente () 2. Normopeso () 3. Sobrepeso grado 1 () 4. Sobrepeso grado 2 ()

5. obesidad grado 1 () 6. Obesidad grado 2 () 7. Obesidad grado 3 ()

Anexo 3. Índice de severidad y área de psoriasis (PASI)

NOMBRE _____ EXPEDIENTE _____

INDICE DE SEVERIDAD Y AREA DE PSORIASIS
(PASI)

Sistema de puntaje	1	2	3
	LEVE	MODERADO	SEVERO
Eritema			
Infiltración			
Descamación			

Sitio anatómico	palma
cabeza	10%
tronco	3.3%
Ext. superiores	5%
Ext. inferiores	2.5%

AREA AFECTADA	PUNTUACION
<10%	1
10<29%	2
30<49%	3
50<69%	4
70<89%	5
90<100%	6

CABEZA (C)
Eritema
Infiltración
Descamación
Suma
Area
Suma X Area
Total
X 0.1

MIEMBROS SUPERIORES (MS)
Eritema
Infiltración
Descamación
Suma
Área
Suma X Área
Total
X 0.2

TRONCO (T)
Eritema
Infiltración
Descamación
Suma
Area
Suma X Area
Total
X 0.3

MIEMBROS INFERIORES (MI)
Eritema
Infiltración
Descamación
Suma
Área
Suma X Área
Total
X 0.4

PASI CABEZA.....TRONCO.....M.SUP.....M.INF..... TOTAL.....

Anexo 4. Iconografía

Imágenes 1 a 5. Pacientes con psoriasis en placas



Imagen 1. Afección facial y de piel cabelluda



Imagen 2. Periumbilical



Imagen 3. Tórax anterior



Imagen 4. Extremidades superiores



Imagen 5. Extremidades inferiores

Imagen 6 y 7. Levaduras pequeñas, redondas, algunas gemantes

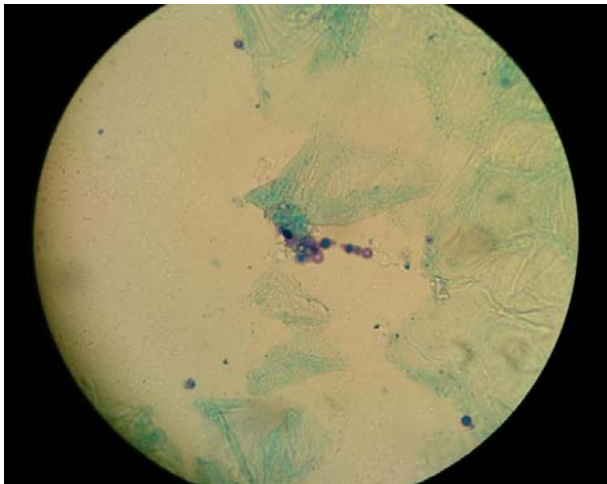


Imagen 6. Objetivo 40x

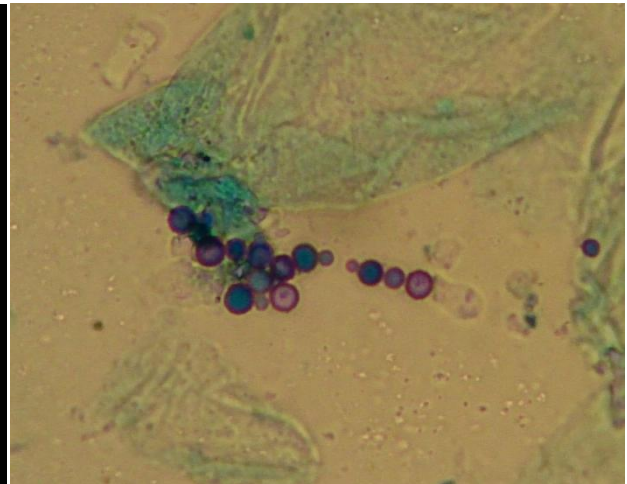


Imagen 7. Objetivo 100x

Imagen 8 y 9. Levaduras pequeñas y grandes, redondas, algunas gemantes (*M. restricta* y *M. globosa*)

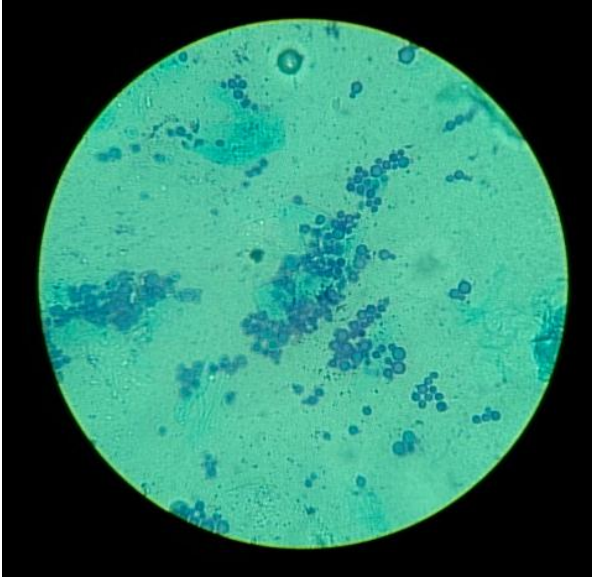


Imagen 8. Objetivo 40x

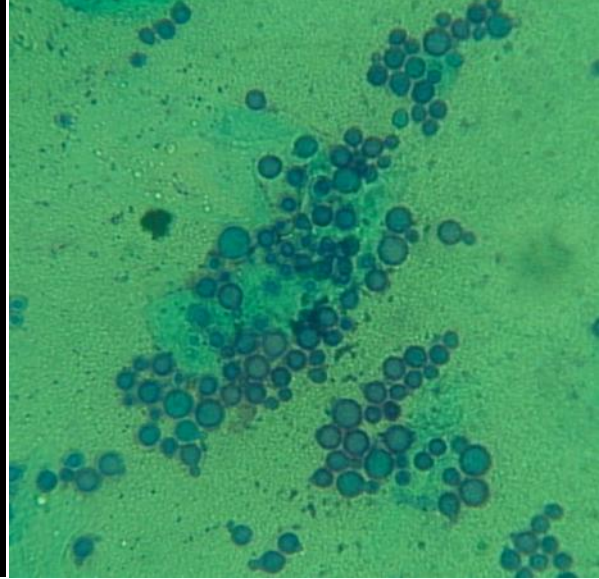


Imagen 9. Objetivo 100x

Imagen 10 y 11. Abundantes levaduras pequeñas redondas y ovoides, algunas gemantes (*M. restricta*)

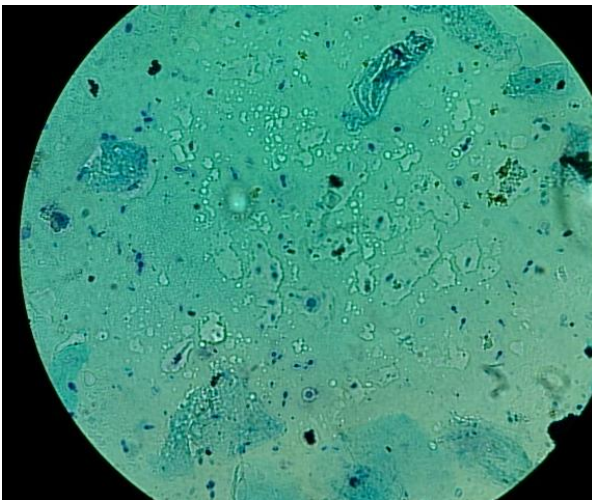


Imagen 10. Objetivo 40x

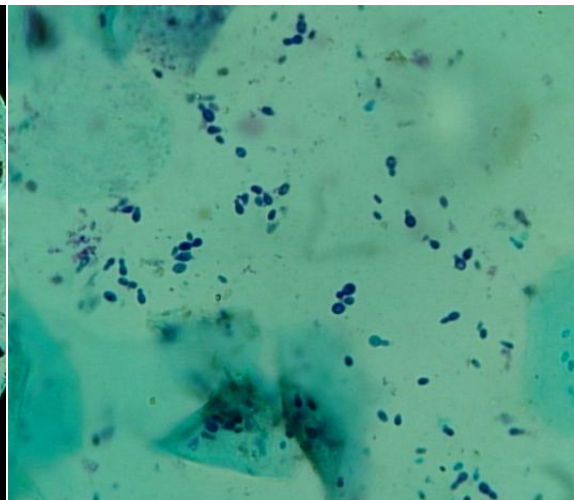


Imagen 11. Objetivo 100x

8. BIBLIOGRAFIA

1. Richardson S, Gelfand J. Update of the natural history and systemic treatment of Psoriasis. *Adv Dermatol*. 2008; 24: 171–196.
2. Wolff K et al. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. Seventh Edition. McGraw-Hill. USA. 2008: 169-193.
3. Barker J. Skin diseases with high public health impact. Psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; 17 (6): 563-564.
4. Parisi R et al. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013. 133(2):377-85.
5. Tratamiento farmacológico para pacientes con psoriasis en placas. México: Secretaría de salud; 2013.
6. Valdivia- Blondet L. Patogenia de la psoriasis. *Dermatol Perú* 2008; 18(4): 340-345.
7. Batista M, Pérez M. Elementos más importantes en la patogenia de la psoriasis. *MEDISAN* 2009; 13(3).
8. Monteleone G. et al. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 120(1):1-11.
9. Mak RKH et al. Progress in Understanding the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(2): 2-13.
10. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361(5):496-509.
11. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun* 2010; 34(3): 314-21.

12. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 370: 263-71.
13. Zolano OM, Torres LV. Psoriasis y otras enfermedades eritematoescamosas. En: Torres VL et al. Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas, dermatocósmica y terapéutica. Segunda edición. Editorial Encuentros científicos académicos S.C. México. 2012: 49.1-49.24.
14. Kupetsky EA, Keller M. Psoriasis vulgaris: an evidence-based guide for primary care. J Am Board Fam Med. 2013; 26(6): 787-801.
15. Schön MP, Henning W. Psoriasis. Medical Progress. N Engl J Med 2005; 352: 1899-1912.
16. Rudramurthy SM et al. Association of *Malassezia* species with psoriatic lesions. Mycoses 2014; 57(8): 483-488.
17. Narang T et al. *Malassezia* and psoriasis: Koebner's phenomenon or direct causation? J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(8): 1111-1112.
18. Maldonado GC, Cardona HM, Jurado SF. Comorbilidades en psoriasis. Rev Cent Dermatol Pascua 2013; 22 (1): 15-21.
19. Arenas R. Psoriasis. En: Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. Cuarta edición. Editorial Mc GrawHill interamericana. México 2009: 596-605.
20. Mansouri B, Patel M, Menter A. Biological therapies for psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2013; 13(12):1715-1730.
21. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2012; 37 (1):13-8.

22. Juliá M, Moreno JA. Tratamiento tópico de la Psoriasis. Actualización. Med Cutan Iber Lat Am 2005; 33: 147-157.
23. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. Clin Dermatol 2008; 26(4): 380-6.
24. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25 (4): 3-8.
25. Samarasekera EJ et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. Br J Dermatol. 2013; 168(5): 954-967.
26. Lebowitz M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. Ann Rheum Dis 2005; 64 (2): 83-86.
27. Eguren MC, Daudén TE. Agentes biológicos en dermatología. En: Torres VL et al. Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas, dermocosmética y terapéutica. Segunda edición. Editorial Encuentros científicos académicos S.C. México. 2012: 167.1-167.7.
28. Padilla DM. Pitiriasis versicolor. Dermatología Rev Mex 2005; 49: 157-167.
29. Guisano GE. *Malassezia* estado del conocimiento y perspectivas en su estudio. Rev Argent Microbiol 2006; 38: 41-48.
30. E. Torres, Arenas R, Atoche DC. Infecciones causadas por el género *Malassezia*. Med Cutan Iber Lat Am 2008; 36(6): 265-284.
31. Ashbee HR. Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006; 47(1): 14-23.

32. Jagielski T et al. Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. BMC Dermatol 2014; 14:3.
33. Padilla DM. Pitiriasis versicolor y otras entidades relacionadas con *Malassezia*. En: Arenas R et al. PAC Dermatología 3 Libro 7. Primera edición. Intersistemas Editores. México 2014: 376-382.
34. Crespo EV et al. Aislamiento e identificación de *Malassezia* spp. en pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y piel sana. Rev Iberoam Micol 1999; 16:16-21.
35. Prohic A. Psoriasis and *Malassezia* yeast. www.intechopen.com. 2012.
36. Cabañes FJ, Vega S, Castellá G. *Malassezia cuniculi* sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. Med Mycol 2011; 49(1): 40-8.
37. Cafarchia C et al. Advances in the identification of *Malassezia*. Mol Cell Probes 2011; 25 (1): 1-7.
38. Hort W, Mayser P. *Malassezia* virulence determinants. Curr Opin Infect Dis 2011; 24(2): 100-105.
39. Arenas R. Micología médica ilustrada. 4^a Ed. México Ed. Interamericana McGraw-Hill. 2011: 92-104.
40. Gaitanis G et al. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. Clin Dermatol 2013; 31(4): 455-63.
41. Pini G, Faggi E. Extracellular phospholipase activity of *Malassezia* strains isolated from individuals with and without dermatological disease. Rev Iberoam Micol 2011; 28(4): 179-82.

42. Martínez MJ. Aislamiento y tipificación de especies de *Malassezia* en pacientes adultos con dermatitis seborrémica facial vs sanos. Tesis de posgrado en dermatología. Facultad de Medicina UNAM. México D.F. 2009.
43. Kaneko T. A study of culture-based easy identification system for *Malassezia*. *Med Mycol J* 2011; 52 (4): 297-303.
44. Zhang E et al. Characterization of *Malassezia* microbiota in the human external auditory canal and on the sole of the foot. *Microbiol Immunol* 2012; 56(4): 238-244.
45. Lee YW et al. Quantitative investigation on the distribution of *Malassezia* species on healthy human skin in Korea. *Mycoses* 2006; 49(5): 405-10.
46. Sandström Falk MH et al. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(1):17-23.
47. Akaza N et al. Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *J Dermatol.* 2010; 37(9): 786-792.
48. Paulino LC, Tseng CH, Blaser MJ. Analysis of *Malassezia* microbiota in healthy superficial human skin and in psoriatic lesions by multiplex real-time PCR. *FEMS Yeast Res.* 2008; 8(3): 460-71.
49. Nakamura Y et al. Susceptibility testing of *Malassezia* species using the urea broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(8): 2185-2186.
50. González ME et al. Aislamiento e identificación de especies del género *Malassezia* en piel sana de niños desnutridos y eutróficos de multihogares de cuidado diario. *Invest Clin* 2009; 50(2): 145 – 152.

51. Inamadar AC, Palit A. The genus *Malassezia* and human disease. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003; 69(4): 265-70.
52. Levin NA, Delano S. Evaluation and treatment of *Malassezia*-related skin disorders. Cos Derm 2011; 24(3): 137-145.
53. Martín GM et al. Distribución de las especies de *Malassezia* en pacientes con pitiriasis versicolor y en individuos sanos. Piel 2010; 25(10): 552-560.
54. Rodríguez VS et al. Caracterización fenotípica de especies de *Malassezia* en piel sana de población estudiantil universitaria. Invest clin 2005; 46 (4): 329-335.
55. Gaitanis G et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev 2012; 25(1): 106-41.
56. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. Arch Dermatol 1982; 118 (6): 370-371.
57. Aydogan K et al. Effects of *Malassezia* yeasts on serum Th1 and Th2 cytokines in patients with guttate psoriasis. Int J Dermatol 2013; 52(1): 46-52.
58. Alford RH et al. Ketoconazole's inhibition of fungal antigen-induced thymidine uptake by lymphocytes from patients with psoriasis. Am J Med Sci 1986; 291(2): 75-80.
59. Zomorodian K et al. Distribution of *Malassezia* species in patients with psoriasis and healthy individuals in Tehran, Iran. J Cutan Pathol 2008; 35(11): 1027-1031.

60. Baroni A et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. Arch Dermatol Res 2006; 297(7): 280-288.
61. Baroni A et al. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. J Cutan Pathol 2004; 31(1): 35-42.
62. Bunse T, Mahrle G. Soluble Pityrosporum-derived chemoattractant for polymorphonuclear leukocytes of psoriatic patients. Acta Derm Venereol 1996; 76(1): 10-12.
63. Mohla G, Brodell RT. Koebner phenomenon in psoriasis. A common response to skin trauma. Postgrad Med 1999; 106(3): 39-40.
64. Gupta AK et al. Skin diseases associated with *Malassezia* species. J Am Acad Dermatol 2004; 51(5): 785-798.
65. Gómez-Moyano E et al. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? J Mycol Med 2014; 24(2): 87-92.
66. Hernández HF et al. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 141-144.
67. Javidi Z et al. Psoriasis and infestation with *Malassezia*. Med J Islam Repub Iran 2007; 21(1): 11-16.
68. Prohić A. Identification of *Malassezia* species isolated from scalp skin of patients with psoriasis and healthy subjects. Acta Dermatovenerol Croat 2003; 11(1):10-6.