



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**BLEFARITIS POR *DEMODEX SPP.*: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
TRATAMIENTO CON UNGÜENTO OFTÁLMICO DE IVERMECTINA AL 1%**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Oftalmología.

Jocsemirth Elena Chediac Petit

Valeria Sofía Valero Rodríguez

Caracas, diciembre 2022



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**BLEFARITIS POR *DEMODEX SPP.*: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
TRATAMIENTO CON UNGÜENTO OFTÁLMICO DE IVERMECTINA AL 1%**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Oftalmología.

Jocsemirth Elena Chediac Petit

Valeria Sofia Valero Rodríguez

Tutor: Carmarie Planchart Rojas

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	16
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	25
REFERENCIAS	32
ANEXOS	37



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **JOCSEMIRTH ELENA CHEDIAC PETIT, C.I. 20.798.118**, bajo el título "**Blefaritis por Demodex spp.: Eficacia y seguridad del tratamiento con unguento oftálmico de ivermectina al 1%**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Especialista en Oftalmología-HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 09 de Diciembre de 2022 a las 8:30 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Auditorio de la Sociedad Venezolana de Oftalmología, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los días 09 de Diciembre de 2022, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Carmarie Planchart Rojas.

Paula Teresita Ciaramelli Belmonte / C.I. 14.105.108
Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"

Pedro Vilet Baldallo Acosta / C.I.6.661.414
Hospital "Dr. Domingo Luciani"

Carmarie Planchart Rojas/ C.I. 10.867.751
Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"
Tutora

SOR



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **VALERIA SOFIA VALERO RODRIGUEZ, C.I. 18.619.643**, bajo el título "**Blefaritis por Demodex spp.: Eficacia y seguridad del tratamiento con ungüento oftálmico de ivermectina al 1%**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Especialista en Oftalmología-HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 09 de Diciembre de 2022 a las 8:30 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Auditorio de la Sociedad Venezolana de Oftalmología, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los días 09 de Diciembre de 2022, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Carmarie Planchart Rojas.

Paula Teresita Ciaramelli Belmonte / C.I. 14.105.108
Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"

Pedro Vilet Baldallo Acosta / C.I.6.661.414
Hospital "Dr. Domingo Luciani"

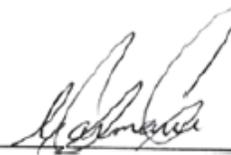
Carmarie Planchart Rojas/ C.I. 10.867.751
Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"
Tutora

SOR

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, CARMARIE PLANCHART ROJAS portador de la Cédula de identidad N° 10.867.751, tutora del trabajo: "BLEFARITIS POR DEMODEX SPP.: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL UNGUENTO OFTÁLMICO DE IVERMECTINA AL 1 % , realizado por el (los) estudiante (es) JOCEMIRTH ELENA CHEDIAC PETIT Y VALERIA SOFÍA VALERO RODRÍGUEZ.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En caracas a los 12 días del mes de diciembre de 2022

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) JOCSEMIRTH ELENA CHEDIAC PETIT Y VALERIA SOFÍA VALERO RODRÍGUEZ
autor(es) del trabajo o tesis, BLEFARITIS POR DEMODEX SPP.: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
TRATAMIENTO CON UNGUENTO OFTÁLMICO DE IVERMECTINA AL 1 %

Presentado para optar: ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

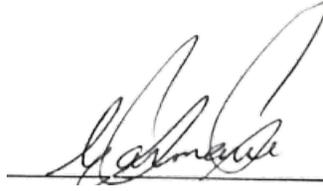
Jocsemirth Elena Chediac Petit
C.I. N° 20.798.118
e-mail: jocsechediac@hotmail.com

Valeria Sofía Valero Rodríguez
C.I N° 18.619.643
e-mail: valeriasofiavalero@gmail.com

En CARACAS, a los 12 días del mes de DICIEMBRE, de 2022

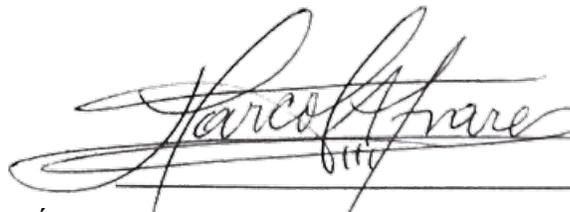
Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Carmarie Planchart Rojas, C.I. 10.867.751. E-mail: carmarieplanchart@gmail.com.

Tutora



Marco Tulio Álvarez, CI: 6.550.663. E-mail: mtalvarez64@gmail.com.

Director del curso



Sonia Ojea Ramos, C.I. 11.932.880. E-mail: soniaojea@hotmail.com.

Coordinadora del curso

BLEFARITIS POR *DEMODEX SPP.*: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON UNGÜENTO OFTÁLMICO DE IVERMECTINA AL 1%

Jocsemirth Elena Chediac Petit. C.I. 20.798.118. E-Mail: jocsechediac@hotmail.com,

Curso de Especialización en Oftalmología

Valeria Sofia Valero Rodríguez. C.I. 18.619.643. Email valeriasofiavalero@gmail.com,

Curso de Especialización en Oftalmología.

Tutor: Carmarie Planchart. C.I. 10.867.751. E-mail: carmarieplanchart@gmail.com.

Médico cirujano, oftalmólogo, especialista en segmento anterior.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la eficacia y seguridad del ungüento oftálmico de ivermectina al 1% para el tratamiento de blefaritis por *Demodex spp.* **Métodos:** Se realizó un estudio de tipo experimental, prospectivo, longitudinal y analítico. La población fue conformada por pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño en el período de tiempo comprendido entre los meses de enero y febrero del año 2022, con diagnóstico de blefaritis por *Demodex spp.* Se dividieron a los pacientes en dos grupos de forma aleatoria, doble ciego. Al Grupo A se le administró ungüento de ivermectina al 1%, mientras que al grupo B, un placebo. Se realizaron 3 consultas (días: 0, 15 y 30). En cada consulta se aplicó el cuestionario BLISS para el control de síntomas, se cuantificó el número de *Demodex*, se registraron los signos asignándole una puntuación, y se evaluó la presencia de efectos adversos posterior a la aplicación del compuesto. **Resultados:** En el grupo A se observó una reducción significativa en cuanto a los síntomas, signos y número de *Demodex* al finalizar el tratamiento. Al comparar los resultados para el día 30 con el grupo control, hubo una diferencia estadísticamente significativa con valores de p iguales a 0,001, 0,029 y 0,001 respectivamente. Se presentó ardor leve y transitorio en 1 paciente del grupo A. **Conclusión:** El ungüento oftálmico de ivermectina al 1 % es eficaz para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex spp.* Muestra un buen perfil de seguridad con efectos adversos leves y transitorios.

Palabras Clave: Blefaritis, *Demodex spp.*, Ivermectina 1%, ungüento oftálmico

Abstract:

Objective: To demonstrate the efficacy and safety of ivermectin 1 % ointment for the treatment of blepharitis caused by *Demodex spp.* **Methods:** An experimental study was carried out, with a prospective, longitudinal and analytical design. The population was made up of patients who attended the ophthalmological consultation of the Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital in the period of time between the month of January to February of 2022 with a diagnosis of blepharitis by *Demodex spp.* Patients were randomly divided into two groups, double blind. Group A was given the 1% ivermectin ointment, while Group B, placebo. 3 visits were made (days: 0, 15 and 30). At each consultation, the BLISS questionnaire was applied to control symptoms, the number of *Demodex* was quantified, the signs were recorded, assigning a score, and the presence of adverse effects was evaluated after the application of the compound. **Results:** In group A there was a significant reduction in terms of symptoms, signs and number of *Demodex* at the end of treatment. When comparing the results for day 30 with the control group, there was a statistically significant difference with p values equal to 0.001, 0.029 and 0.001 respectively.

Mild and transient burning occurred in 1 patient in group A. **Conclusion:** 1% ivermectin ophthalmic ointment is effective for the treatment of blepharitis caused by *Demodex spp.* It shows a good safety profile with mild and transient adverse effects.

Key Words: Blepharitis, *Demodex spp.*, Ivermectin 1%, ophthalmic ointment.

INTRODUCCIÓN

Demodex brevis y *Demodex folliculorum* son parásitos ectópicos comunes cuyo hábitat son las unidades pilosebáceas de la piel humana. ⁽¹⁾ A nivel ocular se encuentran en las estructuras anteriores del ojo, incluyendo párpados, cilias y superficie ocular. *Demodex spp.* ha sido implicado en patologías oculares como blefaritis anterior y posterior, blefaroconjuntivitis, blefaroqueratitis, entre otras. ⁽²⁾

De estas, la blefaritis, (proceso inflamatorio de los márgenes palpebrales), cobra particular importancia por ser una enfermedad ocular común, de distribución mundial y que puede afectar a cualquier grupo etario. Su etiología es multifactorial, su tratamiento prolongado y las recurrencias son frecuentes. ⁽³⁾ Se caracteriza clínicamente por prurito ocular, sensación urente, resequedad ocular, irritación y enrojecimiento del borde libre de los párpados. Los pacientes también pueden presentar visión borrosa, lagrimeo y sensación de pesadez en los párpados. ⁽⁴⁾

Planteamiento y delimitación del problema

La blefaritis es una de las patologías oculares que se encuentran frecuentemente en la práctica clínica. En una encuesta realizada a oftalmólogos y optometristas de los Estados Unidos, se encontró que del 37 % al 47 % de los pacientes de los especialistas que participaron en la encuesta, tenían signos de blefaritis. Algunos estudios regionales confirman su alta incidencia, sin embargo, existe poca data epidemiológica para estimar su verdadera prevalencia en la población general. ⁽⁵⁾ Estudios recientes han demostrado que existe una asociación significativa entre la infestación por *Demodex* y esta patología. ⁽⁶⁾ Alrededor de 40 % - 80 % de los pacientes con blefaritis tienen infección concomitante con *Demodex spp.* ⁽⁷⁾ alcanzando hasta un 100 % en pacientes mayores de 70 años. En el año 2011 en la consulta general de oftalmología de una ciudad en Colombia, Galvis *et al* encontraron que la prevalencia de infección por *Demodex folliculorum* fue del 42,1 % entre 128 pacientes estudiados. ⁽⁸⁾

En un trabajo de investigación llevado a cabo en Caracas, Venezuela, Reveron *et al* encontraron que la incidencia de *Demodex folliculorum* en pacientes con blefaritis fue de 83,33 %. ⁽⁹⁾ Estas estadísticas han confirmado el importante rol patogénico de este parásito en la

enfermedad. Por esta razón, se hace patente la necesidad de desarrollar una nueva terapia que sea eficaz, con mínimos efectos adversos, con máxima tolerabilidad y tenga una alta disponibilidad a nivel mundial.

Históricamente, se han utilizado diversos tratamientos para la blefaritis por *Demodex spp.* Entre estos se incluyen compuestos farmacológicos de uso tópico como: ungüento de mercurio amarillo, gel de pilocarpina al 4 %, y más recientemente el aceite de árbol de té. También se han utilizado tratamientos sistémicos administrados por vía oral como es el caso de la ivermectina y el metronidazol. ⁽¹⁰⁾ Sin embargo, aunque diversos estudios muestran la eficacia de algunas de estas opciones terapéuticas, aun no existe un consenso unitario acerca de la forma de tratar esta patología. ⁽¹⁰⁾

Aunado a todo lo descrito, con la investigación se pretendió demostrar que el ungüento oftálmico de ivermectina al 1 % administrado por vía tópica, es eficaz para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex spp.* La ivermectina se ha utilizado como monoterapia o asociada a otros fármacos. Estudios previos han demostrado que al ser administrada por vía oral reduce drásticamente el recuento de *Demodex*, así mismo algunas preparaciones tópicas combinadas también son capaces de lograr dicho objetivo. Partiendo de esta evidencia las investigadoras se formularon la siguiente interrogante ¿Será eficaz y seguro el ungüento oftálmico de ivermectina al 1% para el tratamiento de blefaritis por *Demodex spp.* en pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño en el período de tiempo comprendido entre los meses de enero y febrero del año 2022?

Justificación e importancia

De lo anteriormente expuesto resulta importante el estudio de la eficacia y seguridad del ungüento de ivermectina al 1% para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex spp.*, en pacientes que acuden a la consulta oftalmológica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño. La alta prevalencia de la blefaritis por *Demodex spp.*, reportada por estudios epidemiológicos internacionales, congruentes con el llevado a cabo en nuestro medio, hace necesario que se genere evidencia científica para el uso de tratamientos eficaces, tolerables y disponibles en nuestro país. Entre las opciones estudiadas en el ámbito mundial, la ivermectina surge como una interesante posibilidad, debido a su conocido efecto acaricida, bajo costo y alta

disponibilidad. Diversos estudios han demostrado su eficacia para el tratamiento de esta entidad al ser administrado por vía oral. ^(11,12) A pesar de mostrar buenos resultados, en una revisión sistemática y meta-análisis publicado en el año 2019, se sugiere el uso de este fármaco como de segunda línea cuando se compara con tratamientos tópicos. ⁽¹⁰⁾ Esto se debe al hecho de que las reacciones de hipersensibilidad son más comunes en los tratamientos sistémicos cuando se compara con los tópicos.

Por otro lado, se han descrito efectos adversos con el uso de ivermectina oral que, aunque poco comunes, son de gran severidad, como es el caso de la reacción de Mazzoti, la enfermedad de Lyell y la encefalopatía fatal. Los estudios con fármacos de administración tópica no han reportado efectos colaterales graves relacionados al uso de estos medicamentos. Una preparación tópica permitiría, teóricamente, un adecuado tratamiento de la patología con un menor riesgo de presentar efectos adversos graves. ⁽¹³⁾

Antecedentes

Desde hace más de 30 años se han publicado estudios a nivel mundial con el fin de comprobar la eficacia y la seguridad de distintas moléculas para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex spp.* Algunos compuestos utilizados para el tratamiento de esta entidad, como el caso del ungüento de mercurio amarillo, se consideran hoy en día obsoletos por la poca evidencia científica con relación a su eficacia, ⁽¹⁰⁾ no es el caso del gel de pilocarpina cuyo estudio se remonta a los años 90 con buenos reportes en relación con su eficacia y seguridad. ⁽¹⁴⁾

Fulk *et al*, en el año 1996, realizaron un estudio en el que se evaluó el gel de pilocarpina al 4% como tratamiento para pacientes con demodicosis ocular. Estudiaron 10 sujetos aplicando el medicamento a los márgenes palpebrales de uno de los ojos de cada paciente, mientras el otro ojo permaneció sin tratamiento. En sus resultados encontraron que el número de ácaros se redujo significativamente con el tratamiento ($p= 0,017$). Así mismo, la cantidad de reducción de los ácaros se relacionó claramente con el alivio del síntoma evaluado, en este caso el prurito ocular ($r= 0,811$, $p= 0,008$). ⁽¹⁴⁾ En los últimos años las preparaciones tópicas con aceite de árbol de té

y sus derivados han generado un especial interés entre los investigadores por sus resultados prometedores en cuanto a su capacidad para erradicar estos ácaros. ⁽⁴⁾

Gao *et al* llevaron a cabo una revisión retrospectiva de resultados clínicos en 11 pacientes con demodicosis ocular a los que le administraron semanalmente tratamiento tópico con aceite de árbol de té al 50%, combinado con higiene palpebral diaria utilizando champú de aceite de árbol de té. Después del tratamiento, encontraron que el conteo de *Demodex* bajó a 0 durante 2 visitas consecutivas en menos de 4 semanas, en 8 de los 11 pacientes. 10 de los 11 pacientes experimentaron alivio sintomático y una notable reducción de los signos inflamatorios. Aunque se consideran resultados satisfactorios, es importante destacar que 3 de los pacientes tratados presentaron irritación ocular significativa. ⁽¹⁵⁾

En Turquía en el año 2018 se realizó un estudio para examinar la eficacia de champú para pestañas de aceite de árbol de té al 7.5 % en pacientes con blefaritis por *Demodex*. Fueron incluidos 135 pacientes. Estos fueron tratados con champú de aceite de árbol de té, o, champú sin el compuesto. En este estudio se determinó que el tratamiento con la preparación de aceite de árbol de té al 7.5 % fue 3 veces más efectivo para conseguir reducción completa de *Demodex*. Así mismo los pacientes que se sometieron a dicho tratamiento, presentaron una reducción significativa del conteo de ácaros. En aquellos pacientes en donde la reducción completa no se pudo alcanzar, la preparación farmacológica fue eficaz para aliviar los síntomas oculares. Todo esto sin efectos adversos. ⁽¹⁶⁾

En los Estados Unidos en el año 2020 se realizó un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 50 pacientes positivos para blefaritis por *Demodex*. A todos los pacientes se les realizó microblefaroexfoliación en el consultorio y se les aleatorizó en dos grupos, uno para tratamiento con aceite de terpinen-4 y otro grupo con placebo, para ser administrado dos veces al día por 1 mes. Los resultados fueron positivos en cuanto la reducción del número de ácaros en ambos grupos, sin embargo, no se pudieron realizar conclusiones en cuanto a la significancia clínica. En contraposición a algunos de los trabajos anteriormente citados, el uso del aceite de terpinen-4 no mostró mejoría significativa sobre el grupo placebo. ⁽¹⁷⁾

Recientemente se llevó a cabo un estudio para investigar la eficacia y seguridad de un nuevo compuesto desarrollado por la casa farmacéutica *Tarsus Pharmaceuticals*: TP-03 (solución

oftálmica de lotilaner 0.25 %). El estudio ha superado la fase 2b/3 de investigación y los resultados parecen ser prometedores. Actualmente se está desarrollando el ensayo de fase 3 en el que se busca comprobar la eficacia y seguridad de este nuevo compuesto. ⁽¹⁸⁾ En las últimas tres décadas, los antihelmíntico como la ivermectina y el metronidazol, se han utilizado empíricamente para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex*. Más recientemente algunos estudios avalan su eficacia. ^(2,10,11,12,19) En la mayoría de los ensayos clínicos realizados a nivel mundial estos medicamentos han sido administrados por vía oral. ^(10,11,12)

Holzchuh *et al* estudiaron los resultados clínicos en pacientes con *Demodex folliculorum* ocular tratados con ivermectina oral. Se estudiaron 24 ojos de 12 pacientes, a quienes se les indicó una dosis de ivermectina oral (200ug/Kg) la cual debían repetir 7 días después de la primera administración del tratamiento. Los resultados más importantes arrojaron que se presentó una mejoría estadísticamente significativa en el número de *D. folliculorum* encontrados en las pestañas después del tratamiento con ivermectina oral. Los valores promedios del test de Shirmer I y tiempo de ruptura de la lagrimea (BUT), también mejoraron mostrando significancia estadística. Sin embargo, no hubo mejoría en el promedio de altura del menisco lagrimal o la evaluación de tinción con fluoresceína y rosa de bengala después del tratamiento con ivermectina. ⁽¹¹⁾

En el año 2011 en Brasil, se realizó un estudio que tuvo por objetivo determinar la eficacia y seguridad de la ivermectina oral en el tratamiento de pacientes con blefaritis crónica y positivos para *Demodex spp*. En este caso se indicó a 19 pacientes que tomaran 6 mg de ivermectina oral cada 12 horas por un día, y se les instruyó para que repitieran la dosis a los 14 días. Terminado el estudio se concluyó que todos los pacientes presentaron una reducción estadísticamente significativa en el número de ácaros en los primeros 90 días del tratamiento. Los síntomas mejoraron en 16 de los 19 pacientes. No se encontró diferencia significativa para el test OSDI (índice de enfermedad de superficie ocular) y el tiempo de ruptura de la lágrima (BUT) cuando se compararon los valores antes y después del tratamiento con ivermectina. ⁽¹²⁾

Más recientemente, motivados por la eficacia que se mostraba en algunos estudios de la combinación de ivermectina y metronidazol oral, Ávila M. *et al* publicaron un estudio en el que se utilizó un gel de ivermectina- metronidazol como terapia para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex*. Se incluyeron 60 pacientes. 30 de ellos recibieron tratamiento tópico con gel de

ivermectina (0.1 %) - metronidazol (1 %) en los días 0, 15 y 30. Los otros 30 fueron incluidos en un grupo control con placebo. El estudio demostró completa erradicación de *Demodex spp.* en 96.6 % de pacientes del grupo de tratamiento. Además, se encontró una reducción significativa de los signos de inflamación en todos los pacientes del grupo tratado en comparación con el grupo control. Adicionalmente ninguno de los pacientes experimentó efectos adversos asociados al tratamiento. ⁽¹⁹⁾

Marco teórico

El género *Demodex* (del griego: demos = grasa, dex = carcoma) incluye ácaros pertenecientes al phylum *Arthropoda*, clase *Arachnida*, orden *Acarina*, (superfamilia Demodicodoidea). ⁽²⁰⁾ Es considerado el ectoparásito más común en los seres humanos. Se han identificado más de 100 especies, de las cuales solos dos habitan en la dermis humana: *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis*. Estos ácaros habitan en varias áreas de la piel, con predilección por mejilla, frente, nariz y labios. A nivel ocular se encuentran en las estructuras anteriores del ojo, incluyendo párpados, cilias y superficie ocular. ⁽²¹⁾ *Demodex spp.* es de distribución cosmopolita, sin preferencia de sexo. La forma de contagio es por contacto directo y puede ser encontrado en personas de todas las edades excepto en recién nacidos, aumentando su incidencia en edades avanzadas. ⁽²²⁾

Morfología

El tamaño de los ácaros adultos *D. folliculorum* es de 0,3 - 0,4 mm de largo, mientras que *D. brevis* es un poco más corto con una longitud de 0,15 - 0,2 mm. Su tamaño los hace invisible al ojo humano, siendo posible visualizarlos únicamente bajo el microscopio. Tienen un cuerpo elongado, semitransparente, que consiste en dos segmentos fusionados. Ocho patas cortas, segmentadas se unen al primer segmento del cuerpo. Las ocho patas de este ácaro se mueven a una velocidad de 8 - 16 mm/h y lo hace principalmente durante la noche, ya que la luz brillante ocasiona su regreso al folículo. El cuerpo está cubierto por escamas que les permiten anclarse a los folículos pilosos. Además, tiene segmentos de la boca en forma de alfiler que le permite alimentarse de células de la piel, hormonas y grasa (sebo) que se acumulan en los folículos pilosos. ⁽²³⁾

Demodex spp. vive en los folículos pilosos y glándulas sebáceas del hombre con sus cabezas dirigidas hacia la base, entrando y saliendo del folículo. *Demodex folliculorum* habita en el margen palpebral, particularmente en la porción infundibular del folículo piloso. *Demodex brevis*, habita en las glándulas sebáceas y de Meibomio predominantemente. ⁽²⁴⁾

Ciclo de vida

Demodex spp. tiene un ciclo de vida que dura aproximadamente 14 días y medio. La copulación ocurre en la abertura del folículo. La hembra grávida hace su camino dentro de la glándula sebáceas en la cual deposita sus huevos, el intervalo entre la copulación y la oviposición es de aproximadamente 12 horas; las larvas nacen 60 horas después de la oviposición y se alimentan continuamente, mudando después de una vida de 36 horas, dando origen a la protoninfa. Esto ocurre en el conducto pilosebáceo. La protoninfa come continuamente y es a la vez transportada a la abertura del folículo por el derrame del sebo. Las patas de la protoninfa en comparación a las del adulto están débilmente desarrolladas, por este motivo ofrece poca resistencia. La protoninfa después de una vida de 72 horas da origen a la deutoninfa. La deutoninfa avanza lentamente hacia la superficie de la piel, pudiendo estar allí por 36 horas, pero generalmente permanece cerca de 12 horas y probablemente solo en la oscuridad o a media luz. ⁽²⁵⁾

En este punto han transcurrido aproximadamente 7 días desde el inicio del ciclo. La deutoninfa entra luego al folículo y muda, después de una vida de 60 horas para convertirse en el adulto. La hembra permanece en la desembocadura del folículo hasta el momento de la copulación, donde después de una vida de aproximadamente 120 horas, muere. Ha sido demostrado que cerca de la mitad de los ácaros en la desembocadura del folículo están muertos. Muertos los ácaros tienden a bloquear la apertura folicular, lo que tendería a reducir la oportunidad de nuevas infestaciones de folículos individuales. Una estimación aproximada del ciclo evolutivo de la hembra sería: huevo 60 horas, larva 36 horas, protoninfa 72 horas, deutoninfa 60 horas, hembra adulta 120 horas, total 348 horas o 14 días y medio. ⁽²⁶⁾

Blefaritis por *Demodex spp*

La blefaritis consiste en una inflamación crónica ocular que involucra de forma primaria el margen palpebral ⁽⁵⁾. Es una patología de distribución mundial y puede afectar a cualquier grupo etario. Según su localización anatómica puede clasificarse en anterior y posterior. La blefaritis anterior consiste en la inflamación de las pestañas y los folículos, mientras que la blefaritis posterior involucra las glándulas de Meibomio. Frecuentemente existe una superposición de los dos tipos. ⁽³⁾

La etiología de esta enfermedad es compleja y multifactorial. La blefaritis se ha asociado a infecciones (bacterianas, virales y parasitarias), a enfermedades sistémicas (especialmente rosácea y dermatitis seborreica) y a su vez, se relaciona con otras condiciones oculares como ojo seco, chalazión, conjuntivitis y queratitis ⁽⁶⁾ Aun cuando el papel de *Demodex spp.* como agente causal de blefaritis fue puesto en duda por algunos autores, alegando que existe una diferencia insignificante entre el número de ácaros presentes en personas sanas y pacientes que sufren de blefaritis, ⁽²⁷⁾ la evidencia científica más reciente ha demostrado una asociación causa-efecto entre la infestación por *Demodex* y esta patología ^(6,7,8)

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción para explicar el rol patogénico de *Demodex* en la blefaritis. El primero de ellos es por daño directo. Estos ácaros, en especial la especie *folliculorum*, consume células epiteliales en el folículo piloso, lo que trae como resultado distensión folicular. Las micro-abrasiones causadas por las garras del parásito, pueden inducir hiperplasia e hiperqueratinización alrededor de las bases de las cilias, formando los collaretes característicos. Por otra parte. *D. brevis* puede mecánicamente obstruir los orificios de las glándulas de Meibomio causando disfunción de estas. Su exoesqueleto podría actuar como cuerpo extraño causando reacción inflamatoria de tipo granulomatosa. Se ha descrito también un mecanismo indirecto en el que *Demodex spp.* actúa como un vector para bacterias como es el caso de microorganismos que se encuentran en la superficie ocular como *Streptococci* y *Staphylococci*. ⁽²⁸⁾

Los síntomas característicos de esta patología se pueden dividir en dos grupos: asociados a irritación ocular y aquellos relacionados a detritos celulares. En el primer grupo se incluyen síntomas tales como: prurito ocular, ardor, sensación de pesadez en los párpados, sensación de

cuerpo extraño, ojo seco, lagrimeo, entre otros. Mientras que en el segundo grupo se incluyen síntomas como presencia descamaciones en la base de las cilias, márgenes palpebrales adheridos a primera hora de la mañana, entre otros. ⁽²⁹⁾

Desde el punto de vista del examen físico oftalmológico la presencia de collarettes en la base de las cilias es considerado por algunos autores como patognomónico de blefaritis por *Demodex*. ⁽³⁰⁾ Son hallazgos frecuentes otros signos comunes a todos los tipos de blefaritis tales como edema y enrojecimiento palpebral. ⁽³¹⁾

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la visualización directa del parásito en las cilias. Se han descrito técnicas in situ, que consisten en la observación de *Demodex spp.* a través de la lámpara de hendidura con maniobras de exposición y manipulación de la cilias, y otras técnicas más tradicionales, que involucran la depilación de un número determinado de pestañas para evaluar bajo microscopio óptico y evidenciar la presencia del ácaro. ⁽³²⁾

En cuanto al tratamiento de esta patología se han publicado muchos estudios en los que se evalúan distintas estrategias terapéuticas para reducir o erradicar los parásitos. Siendo algunos componentes más o menos eficaces que otros, aún no existe consenso acerca de cuál es tratamiento de primera línea. ⁽¹⁰⁾ En Venezuela algunas de estas opciones no se encuentran disponibles para su uso en esta patología.

Ivermectina

La ivermectina es un agente semisintético derivado de las avermectinas con actividad contra helmintos y ectoparásitos. Las avermectinas son lactonas macrocíclicas aisladas de los productores de fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermectinius*. La ivermectina es un análogo semisintético de la Avermectina B I a (Abamectina). Está compuesta de una mezcla que contiene como mínimo 80 % - 90 % de 22,23-dihidroavermectina B1a y 10 % -20 % de 22,23-dihidroavermectina B1b. ⁽³³⁾ La ivermectina es un agente antiparasitario de amplio espectro utilizada tradicionalmente como antihelmíntico por su acción contra *Oncocerca volvulus*, *Gnathostoma spinigerium*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Mansonella perstans* y *ozzard*. También es conocida su utilidad en infecciones producidas por nematodos intestinales como *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* y *Trichuris*

trichuria. Por otra parte, ha sido utilizada en el tratamiento de infecciones causadas por ectoparásitos como *Sarcoptes escabiei* y *Pediculus humanos* con muy buenos resultados. ⁽³¹⁾ Actualmente se administra con una alta tasa de éxito para el tratamiento de la rosácea mostrando buen perfil de seguridad y tolerabilidad. ⁽³⁴⁾

La ivermectina puede ser utilizada por vía oral o tópica. Después de su administración oral tiene una vida media de eliminación de 18 horas. Es metabolizada en el hígado, y es eliminada principalmente por las heces. Se concentra en el hígado y el tejido adiposo, alcanzando niveles muy bajos en el sistema nervioso. No se conocen interacciones medicamentosas importantes. ⁽³³⁾ La ivermectina tiene un mecanismo de acción dual con propiedades antiinflamatorias y antiparasitarias. El efecto antiinflamatorio se produce por su acción en la vía de las citoquinas, prostaglandinas y síntesis de óxido nítrico. Estudios *in vivo*, han demostrado su capacidad para reducir los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1b, IL-6, NF-kB y LPS. Sus propiedades antiparasitarias se relacionan a su acción como agonista en canales iónicos presentes en la membrana celular de los invertebrados. La ivermectina se une selectivamente y con gran afinidad a los canales del ion cloro regulados por glutamato presentes en las células nerviosas y musculares de invertebrados, produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro con hiperpolarización de la célula, causando parálisis y muerte del parásito. ⁽²⁸⁾

También se conoce que interactúa con otros canales de cloro regulados por ligandos, tales como aquellos regulados por el ácido gama aminobutírico (GABA). La ivermectina estimula la conductancia del GABA, es decir, estimula el sistema inhibitor de actividades funcionales, teniendo amplio espectro en su efecto contra endoparásitos y exoparásitos, con eficacia sobre nematodos y artrópodos. En el caso concreto de su acción contra *Demodex*, la ivermectina produce que este ácaro experimente parálisis por inhibición de los canales de cloro causando disfunción gastrointestinal que llevan finalmente a la muerte del ácaro por inanición. ⁽³⁵⁾

En cuanto a su perfil de seguridad la ivermectina es por lo general bien tolerada y las reacciones adversas suelen ser menores y raras. ^(33,35) La causa de su seguridad se fundamenta en su alta afinidad a los canales iónicos regulados por glutamatos presentes, únicamente en los invertebrados, con baja afinidad para los canales estimulados por ligando que se expresan en los mamíferos. Por otra parte, en los mamíferos, los canales activados por GABA se encuentran

exclusivamente a nivel del sistema nervioso central y no pueden ser activados por este fármaco ya que este no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. ⁽³³⁾

Los efectos adversos asociados al uso de ivermectina podemos agruparlos en base al sistema que afectan. A nivel del sistema nervioso central puede presentarse mareo, cefalea, somnolencia, vértigo y tremor. En casos pocos comunes se han presentado encefalopatía en pacientes con oncocercosis tratados con ivermectina. Los efectos adversos gastrointestinales incluyen anorexia, constipación, diarrea, náuseas, vómito y distensión abdominal. Desde el punto de vista hematológico, se han descrito disminución en el recuento de leucocitos, eosinofilia e incremento de la hemoglobina con alargamiento del tiempo de protrombina. Se han reportado alteraciones hepáticas como la presencia de niveles elevados de ALT y/o AST. Desde el punto de vista cardiovascular, se incluyen reacciones colaterales como taquicardia e hipotensión ortostáticas, así como cambios en el ECG. En la piel puede presentarse prurito, rash y urticaria. Los efectos adversos respiratorios consisten en empeoramiento del asma bronquial, edema laríngeo y disnea. En el aparato musculoesquelético se han descrito mialgias. Finalmente, desde el punto de vista renal solo se ha descrito proteinuria transitoria en pocos casos. ^(36,37) Aunque los posibles efectos adversos involucran prácticamente todos los sistemas del organismo, la ivermectina es generalmente bien tolerada y estos son menores e infrecuentes. ⁽³³⁾

Objetivo general

Demostrar la eficacia y seguridad del ungüento oftálmico de ivermectina al 1% para el tratamiento de blefaritis por *Demodex spp.* en pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño en el período de tiempo comprendido entre los meses de enero y febrero del año 2022.

Objetivos específicos

Determinar si existe disminución significativa de los síntomas relacionados con blefaritis por *Demodex* en el grupo de pacientes tratados con ungüento de ivermectina al 1% comparado con el grupo placebo.

Determinar si existe disminución significativa de los signos relacionados con blefaritis por *Demodex* en el grupo de pacientes tratados con ungüento de ivermectina al 1% comparado con el grupo placebo.

Determinar si existe disminución significativa del número de ácaros en los pacientes con blefaritis por *Demodex* tratados con ungüento de ivermectina al 1% comparado con el grupo placebo.

Evaluar la presencia y frecuencia de efectos adversos en el grupo de pacientes con blefaritis por *Demodex* tratados con ungüento de ivermectina al 1%.

Aspectos éticos

El presente trabajo de investigación se fundamentó en demostrar la eficacia y seguridad del ungüento de ivermectina al 1% en el tratamiento de pacientes con blefaritis por *Demodex spp.* Con respecto a los aspectos éticos de la investigación, se garantizó el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales de la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial en 1964 y reformada por última vez en 2013, que incluye los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia; así como el cumplimiento del Código de Deontología Médica de la Federación Médica Venezolana. Se respetó el principio de la autonomía por medio de la firma del consentimiento informado por parte de los participantes en el estudio, garantizando así que sólo participen sujetos que voluntariamente deseen ser parte de la investigación, ejerciendo su derecho a tomar decisiones informadas, y pudiendo retirarse de la investigación cuando lo deseen. Se protegió la confidencialidad de los datos obtenida por medio de la elaboración de la historia oftalmológica, dándole además siempre un uso respetuoso y ético a dicha información.

La beneficencia se cumplió mediante la posibilidad de recibir el tratamiento con el ungüento oftálmico de ivermectina al 1%, de ser demostrada su eficacia, para aquellos pacientes del grupo placebo. En cuanto al principio de justicia se realizó los mismos estudios a todos los pacientes que participaron en esta investigación sin discriminar de manera alguna a los involucrados por su sexo, raza, religión, posición política, orientación sexual, grado socioeconómico, ni otros

motivos. Por último, la no maleficencia estuvo presente ya que la intervención médica que se realizó no fue dañina, ni puso en riesgo la integridad física o psicológica de los pacientes.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo experimental, con diseño prospectivo, longitudinal y analítico.

Población y muestra

La población estuvo constituida por 25 pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño con diagnóstico de blefaritis por *Demodex spp.* en el período de tiempo comprendido entre los meses de enero y febrero del año 2022.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Dispuestos a colaborar libremente en la realización del estudio.
- Paciente con al menos un síntoma y un signo de blefaritis.
- Identificación positiva de *Demodex spp.* confirmada por microscopio óptico en al menos una de las cilias depiladas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con patología infecciosa ocular activa.
- Pacientes con patología inflamatoria ocular activa diferente a blefaritis.
- Alergia conocida a la ivermectina.
- Pacientes embarazadas.
- Cirugía palpebral 1 año antes del estudio.
- Uso de corticoesteroides o antibióticos orales o tópicos en el mes previo al inicio del estudio.

Procedimientos

Primera etapa:

Se informó a los pacientes de los aspectos técnicos de la investigación y los procedimientos a llevarse a cabo en cada visita. Los participantes firmaron un consentimiento informado (anexo I) y se procedió a realizar las siguientes actividades:

1.- **Aplicación del instrumento BLISS:** Cuestionario en el que se interroga acerca de la presencia de 13 síntomas relacionados a la blefaritis. Se califica cada síntoma con un puntaje que oscila de 0 a 3 siendo 0 el puntaje que se otorga a la respuesta “nunca”, 1 a la respuesta “ocasionalmente”, 2 a la respuesta “frecuentemente”, y por último 3 a la respuesta “todo el tiempo”. (anexo II)

2.- **Evaluación con lámpara de hendidura:** Los investigadores realizaron una evaluación oftalmológica de los párpados y la superficie ocular. Se registró la información obtenida en el instrumento diseñado por los autores. Se evaluaron los siguientes signos clínicos: presencia de eritema palpebral, edema palpebral y presencia de descamaciones/caspa o cilindros en la base de las cilias. Se asignó una puntuación de 0 a 3 siguiendo las especificaciones clínicas mostradas en el instrumento. La obtención de una mayor puntuación implicó mayor gravedad de los signos (anexo III).

3.- **Extracción de pestañas para contaje de *Demodex spp*:** Se procedió a la extracción de 2 cilias del párpado superior y 2 cilias del párpado inferior de cada lado, con una pinza simple para cuerpo extraño. Las cilias se colocaron en láminas portaobjetos, previamente divididas en 4 cuadrantes con un marcador de tinta indeleble, se instiló 1 gota de glicerina y luego se cubrió con una lámina cubreobjetos. Se procedió a la visualización bajo microscopio óptico (10X y 40X) determinando la presencia o ausencia del ácaro, considerando positiva aquellas muestras que presentaron al menos uno de los estadios evolutivos del *Demódex* (huevos, larvas, protoninfa, deutoninfas o adultos).

4.- **Asignación a grupo de estudio:** Según un procedimiento de aleatorización se dividieron a los pacientes en dos grupos: grupo A (ungüento de ivermectina 1%) grupo B (placebo). El

contenido de los recipientes con el medicamento no fue revelado a los investigadores ni a los pacientes hasta el momento que finalizó la fase de toma de muestras y recolección de datos.

5.- **Aplicación del ungüento correspondiente:** se aplicó el ungüento seleccionado en la base de las ciliadas de los 4 párpados del paciente frotando con la ayuda de un aplicador estéril.

6.- **Observación y evaluación de efectos adversos:** se solicitó al paciente que permaneciera en la sala de espera 30 min y se le pidió que llenara el instrumento diseñado por los autores para evaluar la presencia de síntomas adversos asociados a la aplicación del ungüento. (anexo IV)

Segunda etapa

Se realizó una nueva visita 15 días posterior a la primera aplicación del tratamiento y se procedió a:

- Aplicación del instrumento BLISS.
- Evaluación con lámpara de hendidura.
- Extracción de pestañas para conteo de *Demodex spp.*
- Aplicación de ungüento correspondiente.
- Observación y evaluación de efectos adversos.

Tercera etapa

Se realizó una nueva visita 30 días posterior a la primera aplicación del tratamiento y se procedió a:

- Aplicación del instrumento BLISS.
- Evaluación con lámpara de hendidura.
- Extracción de pestañas para conteo de *Demodex spp.*

Tratamiento estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa computacional para análisis estadístico SPSS de IBM corp. versión 25 (del inglés Statistical Package for Social Sciences) que significa paquete Estadístico para las Ciencias Sociales. ⁽³⁸⁾

Para describir y caracterizar la muestra se utilizaron medidas de tendencia central (medias aritméticas, mediana o moda) y de dispersión (desviación típica, varianza o coeficiente de variación) según los datos se distribuyan de manera normal o no. Asimismo, se utilizó este paquete estadístico para el análisis de los datos y efectuar estimaciones de algunas características numéricas, comparación de medias o varianzas entre los grupos en estudio y/o estudios de correlación entre las variables dependientes e independientes.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Para la realización de este estudio se contó con la participación de:

Recursos humanos:

- a) Tutora (Especialista en segmento anterior).
- b) Asesora (Especialista en cirugía plástica ocular).
- c) Asesor estadístico.
- d) Pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño.
- e) Autoras (Residentes del Programa de Especialización en Oftalmología).

Recursos materiales:

- a) Instrumentos impresos.
- b) Lapiceros.
- c) Lámpara de Hendidura.
- d) Pinza de cuerpo extraño.
- e) Marcador de tinta indeleble.
- f) Glicerina.
- g) Cubreobjetos.
- h) Láminas Portaobjetos.
- i) Microscopio.
- j) Gasas.

k) aplicadores estériles.

l) Ungüento de ivermectina al 1 % y placebo.

RESULTADOS

Se sometieron a estudio 25 pacientes, para un total de 50 ojos evaluados de individuos que acudieron a la consulta externa del servicio de oftalmología del hospital Dr. Miguel Pérez Carreño entre los meses de enero y febrero del año 2022, procedentes de diferentes sectores de la gran Caracas y que cumplían con los criterios de inclusión. 12 fueron aleatorizados para recibir tratamiento con ungüento oftálmico de ivermectina al 1 % (grupo A) y 13 para recibir placebo (grupo B). La muestra definitiva fue de 21 pacientes debido a inasistencia a las consultas de seguimiento de 2 sujetos del grupo A y 2 del grupo B. Finalmente el grupo A quedó conformado por 10 pacientes y el grupo B por 11 que corresponden a 47,6% y 52,4% de la muestra definitiva respectivamente (ver figura 1 y gráfico 1).

Las edades de los pacientes evaluados estuvieron comprendidas entre 34 y 91 años de edad con una edad media de $67,38 \pm 12,71$ (ver gráfico 2). El 61,9% de esta muestra fue del sexo femenino y el 38,1% del sexo masculino (ver gráfico 3).

Ambos grupos fueron relativamente homogéneos en cuanto a características demográficas y resultados de las pruebas realizadas en la primera visita. No hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a edad y sexo, puntaje en cuestionario BLISS, puntaje de signos, y número de ácaros entre los dos grupos, lo que los hace estadísticamente comparables (ver Tabla 1).

La media de la puntuación resultante de la aplicación del cuestionario BLISS en la primera visita (día 0) fue semejante, $14,30 \pm 8,72$ y $14,73 \pm 8,11$ en los grupos, A y B respectivamente. En la segunda visita para el día 15, el grupo A presentó un descenso de la media de 6,7 puntos al obtener un total de $7,60 \pm 5,6$, mientras que el grupo B presentó una media de $13,00 \pm 7,69$, lo que representa un descenso de 1,73 puntos con respecto a la primera visita. Sin embargo, para este momento no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,286$; 95% IC). En la tercera visita correspondiente al día 30, el grupo A obtuvo un total de $3,5 \pm$ puntos, observándose un descenso en la media de 4,1 con respecto a la visita anterior. La comparación entre el valor obtenido antes del tratamiento (día 0) con el obtenido después del tratamiento (día 30), arrojó una diferencia estadísticamente significativa dentro de este grupo ($p= 0,003$). En el grupo B hubo un aumento del puntaje en 0,82, obteniéndose un total de $13,82 \pm 7,69$. En este caso la comparación entre los valores obtenidos antes y después

del tratamiento no arrojó diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 2). Al comparar el resultado final para el día 30 del grupo A y del grupo B se concluye que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($P=0,001$; 95 % IC) (ver tabla 3 y gráfico 4)

En cuanto a la puntuación resultante de la aplicación del instrumento diseñado para registrar signos relacionados a la blefaritis por *Demodex spp.*, se obtuvieron cifras semejantes en ambos grupos en la primera visita (día 0). El grupo A presentó una media de $4,90 \pm 1,72$ mientras que el grupo B, presentó una media de $4,73 \pm 0,90$. Durante la segunda visita (día 15), se registraron los siguientes puntajes como media: $2,60 \pm 0,66$ para el grupo A y $4,55 \pm 1,12$ para el grupo B, presentándose un descenso de 2,3 puntos y de 0,18 puntos en los grupos A y B respectivamente, con relación al puntaje obtenido en la primera visita. Para este momento no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p=0,820$; 95% IC). En la tercera visita (día 30), el grupo A presentó una reducción de 1,7 puntos con respecto a la visita anterior, obteniendo una media total de $0,90 \pm 0,31$ puntos. La comparación entre el valor obtenido antes del tratamiento (día 0) con el obtenido después del tratamiento (día 30), arrojó una diferencia estadísticamente significativa dentro de este grupo ($p= 0,000$). El grupo B experimentó un aumento 0,36 puntos obteniendo una media final de $4,91 \pm 0,944$. En este caso la comparación entre los valores obtenidos antes y después del tratamiento no arrojó diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 4). Al comparar el resultado final para el día 30 del grupo A y del grupo B, se concluye que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($P=0,029$; 95% IC) (ver tabla 5, gráfico 5).

El número de ácaros presentes en la primera visita (día 0) fue similar en ambos grupos, registrándose una media de $4 \pm 2,66$ y $5,45 \pm 2,77$ en los grupos A y B respectivamente. En la segunda visita (día 15) se presentó un descenso importante del número de ácaros en el grupo A obteniendo una media de $0,60 \pm 0,69$ mientras que el grupo B hubo un descenso menor obteniéndose una media de 4,45. En este punto se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p=0,003$; 95% IC). Para el último control en el día 30, ninguno de los pacientes del grupo A presentaron *Demodex spp.* en la evaluación de las pestañas con microscopio óptico. La comparación entre el valor obtenido antes del tratamiento (día 0) con el obtenido después del tratamiento (día 30), arrojó una diferencia estadísticamente significativa dentro de este grupo ($p= 0,001$). En el grupo B el conteo de número de ácaros arrojó una media

de $5,00 \pm 2,64$. En este caso la comparación entre los valores obtenidos antes y después del tratamiento no arrojó diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 6). Al comparar el resultado final para el día 30 del grupo A y del grupo B, se concluye que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p=0,001$; 95% IC). (ver tabla 7, gráfico 6)

En cuanto a los efectos secundarios, solo se presentó en el grupo A 1 paciente que manifestó ardor leve posterior a la aplicación del ungüento. Este efecto secundario no limitó la continuación del estudio ya que se caracterizó como leve y de corta duración. En el grupo B no hubo ningún efecto secundario registrado.

DISCUSIÓN

La blefaritis es una de las patologías oculares que se encuentra con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria. Su etiología es multifactorial, su tratamiento prolongado y las recurrencias son frecuentes. ⁽³⁾ El papel fisiopatológico del ácaro *Demodex spp.* en los casos de blefaritis anterior, posterior y mixta, especialmente aquellos casos refractarios a tratamiento convencional, ha cobrado especial interés en los últimos años. La evidencia científica más reciente ha demostrado una asociación causa-efecto entre la infestación por *Demodex* y esta patología. ^(6,7,9) En la actualidad son varios los fármacos que se han utilizado para su tratamiento, sin embargo, no hay recomendaciones terapéuticas estandarizadas ⁽¹⁰⁾ y se continúan realizando trabajos científicos alrededor del mundo para comprobar la eficacia y seguridad de distintas moléculas.

La ivermectina ha sido objeto de varios estudios, obteniendo buenos resultados en cuanto a su poder acaricida, perfil de seguridad y efectividad para disminuir síntomas y signos. ^(11,12) La mayor parte de los estudios científicos realizados con este objetivo han utilizado la presentación oral del fármaco. Navel V. *et al* en una revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia de los tratamientos para la blefaritis por *Demodex* incluyeron 2 investigaciones en las que se utilizó la ivermectina vía oral como tratamiento. En dicha revisión se compararon un conjunto de tratamientos tópicos y sistémicos cuya eficacia fue equiparable, sin embargo, los autores recomiendan el uso de preparaciones tópicas como tratamiento de primera línea, relegando el tratamiento sistémico a casos graves o en combinación con tratamiento local. ⁽¹⁰⁾ En el área de la dermatología, trabajos recientes, han demostrado la eficacia de la ivermectina tópica para el tratamiento de patologías que se relacionan con *Demodex spp.*, como es el caso de la rosácea. ^(39,40) Schaller *et al* demostraron que la crema de ivermectina al 1%, es eficaz para el tratamiento de lesiones cutáneas inflamatorias en pacientes con rosácea, debido a su doble mecanismo de acción, antiinflamatorio y antiparasitario. Se observó al finalizar el estudio, una disminución significativa en el número de *Demodex*., mejoría clínica y disminución en la expresión genética de IL-8, LL-37, HBD3, TLR4 and TNF- α ⁽³⁹⁾ En el área de la oftalmología algunos estudios actuales, han utilizado la preparación dermatológica de ivermectina para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex*, obteniendo buenos resultados. ⁽⁴¹⁾ Sin embargo, la toxicidad de este compuesto a nivel ocular, limita su uso, puesto que requiere de administración por personal

capacitado, uso de anestesia local y lavado de emergencia si el medicamento entra en contacto con la conjuntiva o la córnea.

Los pacientes con blefaritis por *Demodex* presentan síntomas tales como prurito, ardor, sensación de cuerpo extraño, pestañas con costras, lagrimeo, irritación, entre otros. Cabe destacar que estos síntomas son inespecíficos y se presentan también en blefaritis de distintas etiologías. ⁽²⁾ Fulk *et al* evidenciaron que el prurito ocular presente en los pacientes a los cuales se les administró pilocarpina al 4 % para el tratamiento de blefaritis por *Demodex* disminuyó significativamente y tuvo correlación con la disminución del número de ácaros ⁽¹⁴⁾. Gao Y *et al* reportaron que el 75 % de los pacientes tratados con ungüento de aceite de árbol de té al 5 % experimentaron eliminación completa del prurito ocular. ⁽⁴²⁾ Arrua *et al*, realizaron un estudio en el que se comparaba la eficacia de distintos tratamientos para mejorar los síntomas en pacientes con blefaritis crónica. Evidenciaron que la higiene palpebral con champú neutro combinado con aplicación de gel de metronidazol al 0,75 % logró disminuir los síntomas como prurito y sensación de cuerpo extraño, mientras que la higiene palpebral más ungüento de polimixina al 3,5%, dexametasona al 0,5% y neomicina al 10%, no logró este objetivo. ⁽⁴³⁾ Gao Y. *et al* reportaron que en 9 de los 11 pacientes en que se realizó limpieza palpebral semanal en el consultorio con aceite de árbol de té al 50 % más higiene diaria con champú de árbol de té, mejoraron sus síntomas del 50 % al 100 %. ⁽¹⁵⁾ En otro estudio, llevado a cabo por Alver O. *et al*, los síntomas oculares desaparecieron en 89,2 % de pacientes con demodicosis ocular quienes utilizaron gel para párpados con aceite de árbol de té al 4 % combinado con la aplicación de champú para pestañas de aceite de árbol de té al 10 % durante un mes. ⁽³¹⁾ Otros estudios han demostrado la eficacia de la ivermectina oral para aliviar los síntomas, como es el caso del realizado por Nogueira P. *et al* en el que se pretendió evaluar su eficacia en pacientes con blefaritis crónica por *Demodex*, encontrando que los síntomas mejoraron en 84,3 % de los pacientes posterior al tratamiento. ⁽¹²⁾

Nuestro estudio mostró una buena respuesta de los pacientes en cuanto a los síntomas registrados a través del instrumento BLISS, comparable a los obtenidos en las publicaciones mencionadas. En el grupo experimental (A), hubo una reducción significativa de la media del puntaje obtenido en el cuestionario BLISS previo al tratamiento, comparado con el registrado al final del mismo (P=0,001; 95% IC). No fue este el caso del grupo B en el que no se consideró significativa la diferencia en la media del puntaje entre estos dos momentos. En el día 30 se

evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A y B, registrándose un valor de $p=0,003$. Estos hallazgos sugieren que el ungüento oftálmico de ivermectina al 1 %, es eficaz para disminuir los síntomas relacionados con blefaritis en estos pacientes, aun cuando no los elimine totalmente. La etiología multifactorial de estos síntomas podría explicar estos resultados.

En cuanto a los signos relacionados con la blefaritis por *Demodex* también se registraron resultados significativos. En nuestra investigación se evaluaron 3 signos cardinales de la patología: presencia de eritema palpebral, edema palpebral y presencia de descamaciones/caspa o cilindros. Los pacientes del grupo experimental (A), presentaron una mejoría significativa al comparar el puntaje obtenido al inicio del tratamiento, con el resultado final, registrándose un valor de $p=0,000$. En el grupo B la diferencia no fue significativa. Al comparar los resultados del grupo experimental con los obtenidos por el grupo control en el día 30, hubo una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,029$; 95% IC), demostrando la eficacia de la ivermectina al 1 % en la reducción de signos relacionados a la blefaritis por *Demodex spp*.

Resultados similares se han registrado al estudiar otras opciones terapéuticas, sin embargo, no existe una estandarización de la forma de objetivar los signos clínicos. Choi Y. *et al* estudiaron la presencia de detritos, enrojecimiento/edema y telangiectasia en pacientes con blefaritis por *Demodex* a quienes les aplicaron crema de ivermectina al 1 % en los párpados. Reportaron que la media del grado de detritos, y la presencia de telangiectasia en el grupo tratado con ivermectina, fue significativamente menor que en el grupo control posterior al tratamiento. ⁽⁴¹⁾ Avila M. *et al*, evaluaron la presencia de enrojecimiento palpebral e hiperemia conjuntival en pacientes tratados con gel de ivermectina al 0.1 % + metronidazol 1 %, evidenciándose disminución significativa de estos signos posterior al tratamiento. ⁽¹⁹⁾ Por su parte Alver O. *et al*, evidenciaron una mejoría en los hallazgos clínicos de blefaritis en un 82,1 % de los pacientes del subgrupo tratado con gel de aceite de árbol de té al 4 %, y limpieza con champú de aceite de árbol de té al 10%. ⁽³¹⁾

En cuanto al número de ácaros posterior al tratamiento con ungüento oftálmico de ivermectina al 1 % nuestro estudio mostró buenos resultados. El 100 % de los pacientes del grupo A consiguió una remisión completa al reducir el contaje de ácaros a 0 en la última visita (día 30). Es interesante destacar, que ya en la segunda visita (día 15) posterior a la

administración de la primera dosis del fármaco, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A y el grupo B. Dicha diferencia se mantuvo en la visita final del día 30 ($p=0,001$; 95% IC). Los resultados conseguidos con la administración de la ivermectina por vía oral, sola o combinada, son equiparables a los encontrados en nuestra investigación. Holzchuh F *et al*, estudiaron 11 pacientes con blefaritis crónica por *Demodex* a los que se les indicó tratamiento con 2 dosis de $200\mu\text{g}/\text{kg}$ de ivermectina oral. Los autores observaron una reducción estadísticamente significativa en el número de *Demodex* encontrado en las cilias de estos pacientes posterior al tratamiento ($p= 0,001$).⁽¹¹⁾ Salem DA. *et al*, compararon la eficacia de la ivermectina oral con la de la combinación de ivermectina + metronidazol. En su estudio concluyeron que ambos regímenes fueron capaces de reducir el conteo de *Demodex*, sin embargo, la terapia combinada resulto significativamente más eficaz para lograr este objetivo.⁽¹¹⁾ Excelentes resultados fueron presentados por Nogueira F. *et al*, al evaluar el número de ácaros en pacientes con blefaritis crónica por *Demodex* a los 90 días posterior al tratamiento con 2 dosis de ivermectina oral. Los autores reportaron en su estudio que hubo una reducción significativa del número de ácaros ($p<0,0001$) al lograr erradicar el parásito en el 100 % de los pacientes evaluados.⁽¹²⁾ Otros compuestos también consiguieron efectos deseables. Rodríguez A. *et al*, en su estudio “*Demodex* y blefaritis crónica” evaluaron 14 pacientes positivos para *Demodex* con síntomas y signos de blefaritis. A estos se les indicó un tratamiento que consistía en limpieza palpebral con Ciclar 1.9 % + aplicación de éter en el borde palpebral + pomada de óxido amarillo de mercurio al 2% evidenciándose a la sexta semanas de tratamiento una caída drástica del número de ácaros.⁽⁴⁴⁾ Por su parte Fulk G. *et al*, evaluaron el conteo de *Demodex* en 10 pacientes con blefaritis después de tratamiento con gel de pilocarpina al 4 %. En los ojos a los que se les había aplicado el tratamiento se evidenció una disminución importante en el número de ácaros y una diferencia estadísticamente significativa.⁽¹⁴⁾ El aceite de árbol de té, especialmente si es utilizado a altas concentraciones (50 %) ha mostrado muy buen poder acaricida. Así lo sugiere el estudio llevado a cabo por Gao Y. *et al* en el que el tratamiento semanal con espuma para párpados de aceite de árbol de té al 50 % combinado con higiene diaria con champú de árbol de té, consiguió una reducción significativa del número de ácaros, logrando una erradicación completa en 6 de los 11 pacientes evaluados.⁽¹⁵⁾ En otro estudio, Gao Y *et al* administrando el mismo esquema de tratamiento, encontraron que 7 pacientes de los 11 estudiados consiguieron una erradicación completa de los ácaros, mientras que 3 restantes no

consiguieron disminuir el contaje y paradójicamente hubo un rebote con aumento del número de ácaros. ⁽⁴⁵⁾ Koo H *et al*, también utilizaron el esquema de tratamiento propuesto por Gao. Al evaluar 106 pacientes reportaron que 23,6 % presentaron erradicación total de *Demodex*, destacando que este porcentaje varió según el grado de la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. ⁽⁴⁶⁾ Formulaciones con menor concentración, también han demostrado su eficacia para disminuir el contaje de ácaros, e inclusive lograr la erradicación del parásito, pero en menor porcentaje. Esto fue demostrado por Gao *et al* quienes al indicar la realización de masaje tópico diario con ungüento de aceite de árbol de té al 5 %, consiguieron reducción del número de *Demodex* en los 24 pacientes estudiados, consiguiendo erradicar el parásito en 11 de estos. ⁽⁴⁷⁾

En cuanto a los efectos adversos registrados posterior a la aplicación del ungüento oftálmico de ivermectina al 1 % en nuestro estudio solo uno de los pacientes del grupo experimental (A) reportó la presencia de ardor. Fue caracterizado por el paciente como “leve y de corta duración” por lo que no limitó la intervención en las siguientes visitas. Estos hallazgos sugieren que el ungüento oftálmico de ivermectina al 1% posee un buen perfil de seguridad. Esto contrasta con la investigación de Rodríguez *et al* en la que 2 pacientes del grupo experimental en el que se aplicó óxido amarillo de mercurio al 2% para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex*, sufrieron efectos adversos relacionados con la toxicidad del compuesto y se procedió a interrumpir la intervención. ⁽⁴⁴⁾ Estos efectos adversos han limitado el uso de este medicamento a pesar de su poder acaricida. No es este el caso de las preparaciones que contienen aceite de árbol de té o alguno de sus compuestos principales, como el aceite de terpinen-4, los cuales han mostrado buen poder acaricida, con efectos adversos leves o menores. Esto ha hecho que sea considerado por algunos autores como el tratamiento de elección para esta patología. ⁽⁴⁾ Sin embargo, los resultados de diferentes estudios son contrastantes. Karakurt *et al* estudiaron la eficacia de un champú para pestañas con aceite de árbol de té al 7.5 % en pacientes con blefaritis por *Demodex*, sin que se produjera ningún efecto adverso en los 75 pacientes del grupo experimental. ⁽¹⁶⁾ En otro estudio, Su C. *et al*, evaluaron la eficacia y seguridad de una formulación con aceite de terpinen-4 al 2 %, sin evidenciar efectos colaterales en ninguno de los 55 pacientes que participaron. ⁽⁴⁸⁾ Por su parte, otros autores, si reportaron reacciones adversas en el curso de su investigación. Gao *et al*, encontraron que de los 11 pacientes a los que se les había administrado en el consultorio limpiador espumoso de párpados con aceite de árbol de té al 50%, 3 de ellos presentaron irritación ocular moderada y 6 leve, por lo que

requirieron irrigación con solución salina. ⁽¹⁵⁾ Así mismo Liu W *et al* evidenciaron, en su estudio comparativo del efecto antiedemodex de dos productos comerciales, que el 16 % de los pacientes en el grupo tratado con aceite de árbol de té, presentó irritación de leve a moderada con congestión conjuntival. ⁽⁴⁹⁾ En la revisión llevada cabo por Hammer *et al* acerca de la toxicidad de *Melaleuca alternifolia* (aceite de árbol de té), el autor afirma que la presencia de efectos adversos de las formulaciones que contienen este compuesto, es dosis dependiente, a menor concentración menor irritación. ⁽⁵⁰⁾ Esto podría explicar las discrepancias en los distintos estudios en los que se utilizaron distintas concentraciones del compuesto. Sin embargo, es importante destacar que el efecto acaricida también es dosis dependiente (a mayor dosis, mayor efecto acaricida) como fue demostrado por Gao Y. *et al*. Estos autores en su estudio “*In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil*”, evidenciaron *in vitro*, que concentraciones de 5 %, 10 % y 25 % de aceite de árbol de té, no lograban la destrucción del parásito en 150 minutos, mientras que una concentración del 50 % y del 100 % lo hacían en un tiempo de 14,8 y 3,7 minutos respectivamente. ⁽⁴²⁾ Con relación a la seguridad de las distintas formulaciones, es importante destacar el estudio llevado a cabo por Avila M. *et al*, en el que se administró gel de ivermectina 0.1 % + metronidazol 1 % en pacientes con blefaritis por *Demodex*. Durante la investigación no se registraron efectos adversos. ⁽¹⁹⁾ Estos resultados son similares a los de nuestro trabajo, en que el único efecto adverso encontrado fue menor y transitorio, sin requerir una nueva intervención ni exclusión del protocolo.

Aun cuando son varias las opciones terapéuticas para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex spp.*, los hallazgos encontrados en nuestro estudio, sugieren que es razonable considerar el ungüento oftálmico de ivermectina al 1% como una de las primeras opciones en tratamiento de esta patología debido a su efectividad, buen perfil de seguridad y bajo costo.

El análisis de los resultados de este estudio nos permite concluir que:

- El ungüento oftálmico de ivermectina tópica al 1 % es eficaz para disminuir los síntomas y signos en pacientes con blefaritis por *Demodex spp.*
- El ungüento oftálmico de ivermectina tópica al 1 % mostró ser eficaz para disminuir/erradicar el contaje de ácaros en pacientes con blefaritis por *Demodex spp.*

- El ungüento oftálmico de ivermectina tópica al 1 % mostró un buen perfil de seguridad relacionándose únicamente a efectos menores y transitorios que no limitaron su uso.

Recomendamos finalmente:

- Llevar a cabo una investigación similar con una muestra mayor.
- Hacer seguimiento a largo plazo de los pacientes.
- Realizar estudios comparativos entre el ungüento oftálmico de ivermectina al 1 % con otras formulaciones tópicas.

REFERENCIAS

1. Lam N, Long X, Griffin R, Chen M, Doery J. Can the tea tree oil (Australian native plant: *Melaleuca alternifolia* Cheel) be an alternative treatment for human demodicosis on skin? *Parasitology*. Cambridge University Press. 2018; 145:1510–1520.
2. Fromstein S, Harthan J, Patel J, Opitz D. Demodex blepharitis: Clinical perspectives. *Clin Optom*. 2018; 10:57–63.
3. Bernardes T, Bonfioli A. Blepharitis. *Semin Ophthalmol*. 2010; 25(3):79-83.
4. Savla K, Le J, Pucker A. Tea tree oil for demodex blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 6(6):CD013333.
5. Amescua G, Akpek E, Farid M, Garcia-Ferrer F, Lin A, Rhee M, *et al*. Blepharitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019; 126(1):56–93.
6. Zhao Y, Wu L, Hu L, Xu J. Association of Blepharitis with Demodex: A Meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiology*. 2012; 19(2):95-102.
7. Kabataş N, Doğan AŞ, Kabataş EU, Acar M, Biçer T, Gürdal C. The effect of Demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens*. 2017; 43(1):64-67.
8. Galvis-Ramírez V, Tello-Hernández A, Álvarez-Osorio L, Rey-Serrano JJ. The prevalence of Demodex folliculorum infection in patients attending a general ophthalmological consultation. *Rev Salud Pública*. 2011; 13(6):990-997.
9. Reveron D, Passione D. Demodex folliculorum: factores clínicos-epidemiológicos. [Trabajo especial de grado]: Universidad Central de Venezuela; 2019.
10. Navel V, Mulliez A, Benoist d’Azy C, Baker JS, Malecaze J, Chiambaretta F, *et al*. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocular Surface*. 2019; 17(4):655–69.
11. Holzchuh F, Hida R, Moscovici B, Villa Albers M, Santo R, Kara-José N, *et al*. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(6):1030-1034.
12. Nogueira P, Mihaylov R, Diniz A, Baltazar H, Kaiserman I, Pereira J. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol*. 201; 95(6):893-5.

13. Verma S, Ahsan M. Comparison of topical ivermectin and oral ivermectin in the treatment of human scabies: A randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother.* 2020; 11:134-9.
14. George W, Murphy B, Mira D. Pilocarpine gel for the treatment of Demodicosis- a case series. *Optom Vis Sci.* 1996; 73(12):742-745
15. Gao Y-Y, di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SCG. Clinical Treatment of Ocular Demodecosis by Lid Scrub with Tea Tree Oil. *Cornea.* 2007; 26(2):136-43.
16. Karakurt Y, Zeytun E. Evaluation of the Efficacy of Tea Tree Oil on the Density of Demodex Mites (Acari: Demodicidae) and Ocular Symptoms in Patients with Demodectic Blepharitis. *J Parasitol.* 2018; 104(5):473–8.
17. Epstein I, Rosenberg E, Stuber R, Choi M, Donnenfeld E, Perry H. Double-Masked and Unmasked Prospective Study of Terpinen-4-ol Lid Scrubs with Microblepharoexfoliation for the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea.* 2020; 39(4):408-416
18. Quiroz-Mercado H, Ramos-Betancourt N, Corredor-Ortega N, Ceballos J, Massaro-Corredor M, Baba S, *et al* . Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TP-03 for the Treatment of Blepharitis Due to *Demodex* Infestation (Mars Study). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020; 61(7):2984.
19. Ávila M, Martínez-Pulgarín D, Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp.: A randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021; 44(3):101326.
20. Mongi F, Laconte L, Casero R. Demodex genus: colonizing parasites of healthy people or mites associated with ocular pathology? *Rev Arg Microbiol.* 2018; 50(4):369–73.
21. Zhang A, Muntz A, Wang M, Craig J, Downie L. Ocular Demodex: a systematic review of the clinical literature. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020; 40(4):389-432.
22. Rivera N, Molina P, Torres A. Determinación de índice de infestación por *Demodex* spp, en pacientes con blefaritis crónica y pacientes sin otra patología ocular. *Rev Chil Infectol.* 2013; 30(5):494-501.
23. Ruffi T., Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *demodex brevis*: Biology and medical importance. *Dermatologica.*1981; 162:1-11.

24. Rodríguez H, Guillen D, Romero G. Prevalencia de Demodex sp. en Pacientes con Blefaritis. *An Fac Med* 2000; 61(4):299-304
25. Corredor-Osorio R, Nava A, Tovilla J, Tovilla J, Muñoz S. Blefaritis por Demodex folliculorum. *Rev Fac Med UNAM*. 2000; 43(4):125-129
26. Spickett SG. Studies on Demodex folliculorum Simon (1842). I. Life history. *Parasitology*.1961; 51(1-2):181-192.
27. Kemal Arıcı M, Toker I, Erdo H, Topalkara S, Akbulut M. The Prevalence of Demodex folliculorum in Blepharitis Patients and the Normal Population. *Ophthalmic Epidemiology*. 2005; 12(4):287–90.
28. Liu J, Sheha H, Tseng S. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10(5):505-10
29. Hosseini K, Bourque L, Hays R. Development and evaluation of a measure of patient-reported symptoms of Blepharitis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16(1):11
30. Gao YY, di Pascuale MA, Li W, Liu DTS, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, *et al*. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(9):3089-94.
31. Alver O, Kıvanç S, Akova Budak B, Tüzemen N, Ener B, Özmen A. A Clinical Scoring System for Diagnosis of Ocular Demodicosis. *Med Sci Monit*. 2017; 23:5862-5869.
32. Muntz A, Purslow C, Wolffsohn JS, Craig JP. Improved Demodex diagnosis in the clinical setting using a novel in situ technique. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(4):345-349.
33. Victoria J. Ivermectina: sus Múltiples Usos, Seguridad y toxicidad. *Rev Chil Dermatol*. 2010;26(4):358–68.
34. Panahi Y, Poursaleh Z, Goldust M. The efficacy of topical and oral ivermectin in the treatment of human scabies. *Ann Parasitol*. 2015; 61(1):11-6.
35. Sahni DR, Feldman SR, Taylor SL. Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosacea. *Exp Opin Pharmacother*. 2018; 19(5):511-516.
36. Siddiqui K, Gold LS, Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *Springer Plus*. 2016; 5(1):1151.

37. Guzzo C, Furtek C, Porras A, Chen C, Tipping R, Clineschmidt C, *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42:1122-1133.
38. IBM corp. (2017) IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp.
39. Schaller M, Gonser L, Belge K, Braunsdorf C, Nordin R, Scheu A, Borelli C. Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1907-1911.
40. Sahni DR, Feldman SR, Taylor SL. Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(5):511-516.
41. Choi Y, Eom Y, Yoon EG, Song JS, Kim IH, Kim HM. Efficacy of Topical Ivermectin 1% in the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea.* 2022;41(4):427-434.
42. Gao Y, Di Pascuale M, Li W, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, Kuo C, Raju V, Tseng SC In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(11):1468-73
43. Arrúa M, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R, Carpinelli L, Mino de Kaspar H. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Mar;90(3):112-8.
44. Rodríguez AE, Ferrer C, Alió JL. Demodex y blefaritis crónica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(11): 635-642
45. Gao YY, Xu DL, Huang IJ, Wang R, Tseng SC. Treatment of ocular itching associated with ocular demodicosis by 5% tea tree oil ointment. *Cornea.* 2012;31(1):14-7.
46. Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and *Demodex*: effect of tea tree oil eyelid scrub in demodex blepharitis. *J Korean Med Sci.* 2012; 27:1574
47. Gao YY, Xu DL, Huang IJ, Wang R, Tseng SC. Treatment of ocular itching associated with ocular demodicosis by 5% tea tree oil ointment. *Cornea.* 2012;31(1):14-7.
48. Su CW, Tighe S, Sheha H, Cheng AMS, Tseng SCG. Safety and efficacy of 4-terpineol against microorganisms associated with blepharitis and common ocular diseases. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018;3(1):00-94
49. Liu W, Gong L. Anti-demodectic effects of okra eyelid patch in Demodex blepharitis compared with tea tree oil. *Exp Ther Med.* 2021;21(4):338.

50. Hammer KA, Carson CF, Riley TV, Nielsen JB. A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(5):616-25.

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número _____, acepto participar en el estudio titulado **“BLEFARITIS POR DEMODEX SPP.: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON UNGÜENTO OFTÁLMICO DE IVERMECTINA AL 1%”** y hago constar que ha sido de forma voluntaria. Se me ha explicado en que consiste el estudio, sus posibles riesgos y beneficios. Accedo a responder a los datos solicitados por los (as) autores (as) del trabajo y a la realización de los exámenes necesarios para formar parte de la muestra. Así mismo deseo que se me incluya en algunos de los grupos de pacientes que recibirán tratamiento bien sea con el medicamento o con el placebo y me comprometo a acudir a las consultas de seguimiento.

FIRMA Y HUELLA

ANEXO II

CUESTIONARIO BLISS

Nombre del paciente:

Fecha:

CI:

Edad:

Teléfono:

Por favor, piense en sus ojos el día de HOY. ¿Experimenta usted alguno de los siguientes problemas con sus ojos hoy? Diría usted que los presenta: ¿nunca, ocasionalmente, frecuentemente o todo el tiempo?

Marque con una X según sea el caso

SÍNTOMA	NUNCA	OCASIONALMENTE	FRECUENTEMENTE	TODO EL TIEMPO
Picazón en los ojos				
Ardor en los ojos				
Pesadez en los párpados				
Sensación de tener “algo” en el ojo				
Ojo seco				
Sensación de “arenilla” en los ojos				
Ojos irritados				
Ojos llorosos				
Ojos con costras				
Descamación de los párpados				

Párpados amanecen pegados				
Ojos o párpados rojos				
Restos como trozos de piel o caspa en los ojos				

Nota:

Cada síntoma será evaluado asignado una puntuación del 0-3. La respuesta “nunca” corresponderá a 0 puntos, “ocasionalmente” 1 punto, “frecuentemente” 2 puntos y “todo el tiempo” 3 puntos. Puntuación mínima: 0 puntos. Puntuación máxima: 39 puntos.

Puntuación total:

ANEXO III

INSTRUMENTO PARA REGISTRO DE SIGNOS DE BLEFARITIS.

Nombre del paciente:

Fecha:

CI:

Edad:

Teléfono:

1.- Enrojecimiento palpebral

Puntaje	0	1	2	3
Descripción	Coloración normal acorde a la edad	Coloración rosácea de capilares a nivel del margen palpebral	Coloración roja de capilares confluyentes localizados en un sector del margen palpebral	Coloración roja de capilares confluyentes localizados en un todo el margen palpebral
Puntaje del paciente:				

2.- Edema palpebral

Puntaje	0	1	2	3
Descripción	Sin edema	Leve	Moderado	Severo
Puntaje del paciente:				

3.- Presencia de descamaciones/caspa o cilindros

Puntaje	0	1	2	3
Descripción	Sin descamaciones/caspa o cilindros	Menos de 1/3 del párpado con descamaciones/caspa o cilindros	De 1/3 y menos de 2/3 de la superficie del del párpado con descamaciones/caspa o cilindros	2/3 de la superficie del parpado o más con descamaciones/caspa o cilindros
Puntaje del paciente:				

Puntaje TOTAL:

ANEXO IV

INSTRUMENTO PARA CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS

Nombre del paciente:

Fecha:

CI:

Edad:

Teléfono:

En los 30 minutos posteriores a la administración del medicamento, ¿experimentó alguno de estos efectos adversos?

Efecto adverso	NO	SI (leve, moderado, grave)
Dolor ocular		
Edema palpebral*		
Quemosis conjuntival		
Enrojecimiento de la piel de los párpados o cara*		
Ardor		

*Si presente antes de la aplicación del ungüento, significativamente mayor.

ANEXO V

Figura 1

Diagrama de flujo sobre el progreso durante las fases del estudio

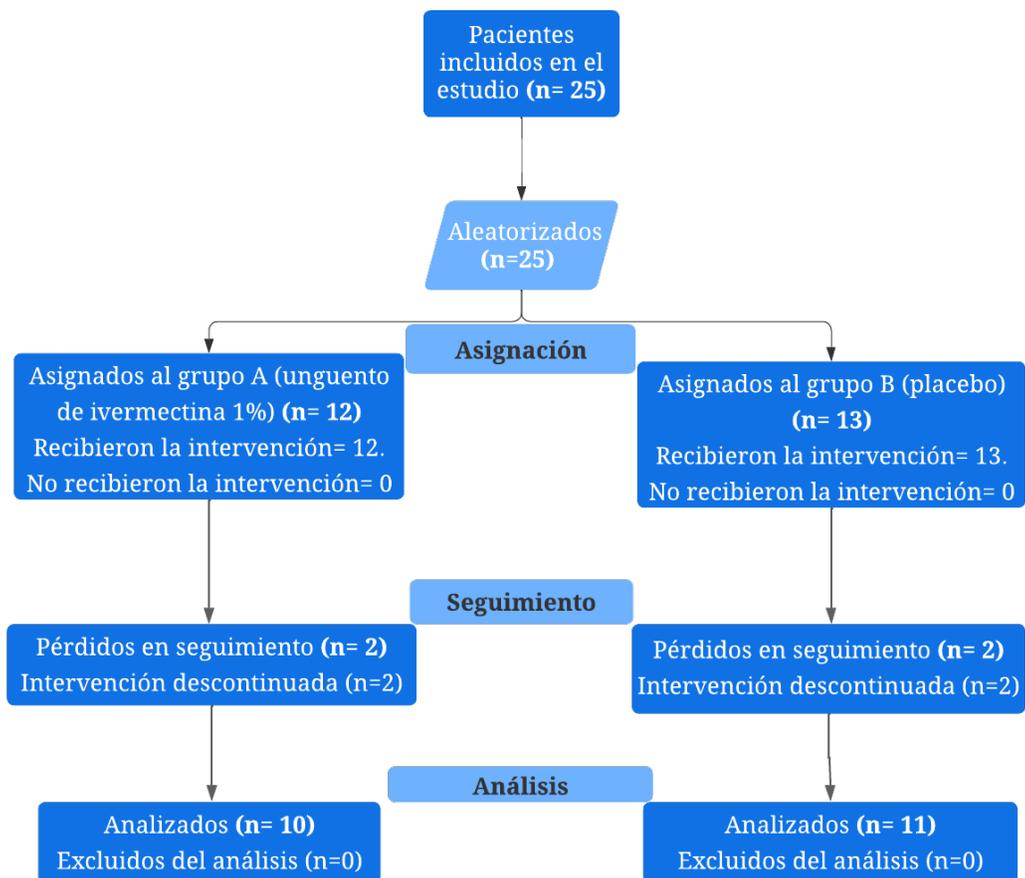


Gráfico 1

Distribución de la muestra definitiva en grupos A y B



Gráfico 2

Distribución por edades de la muestra definitiva

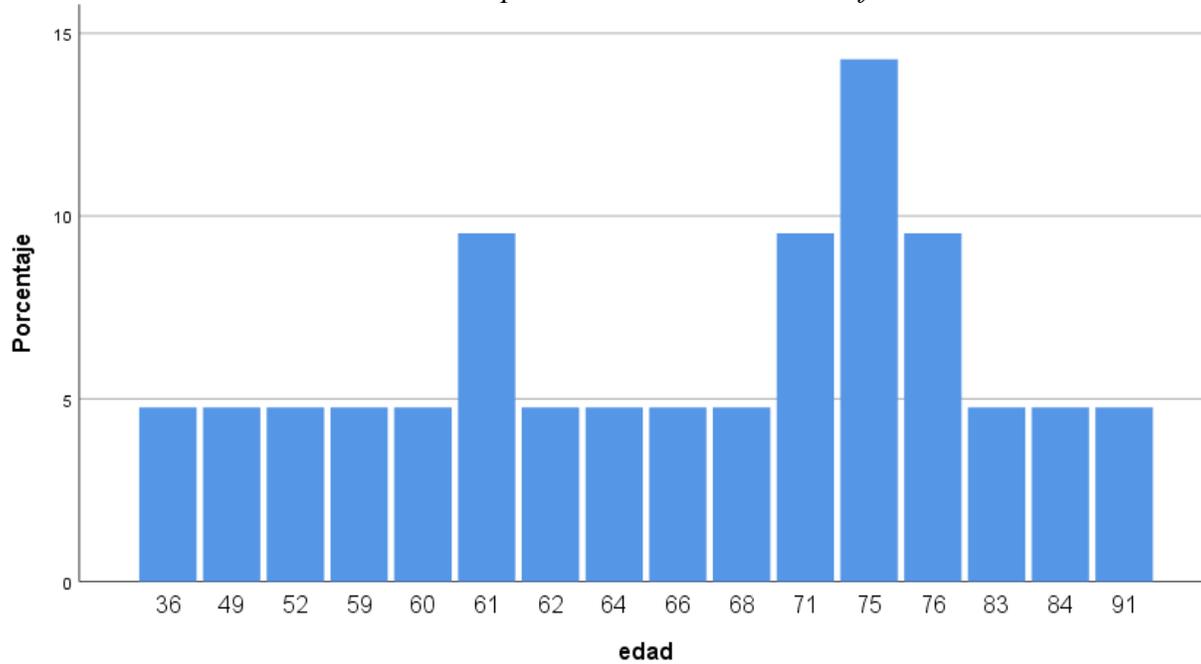
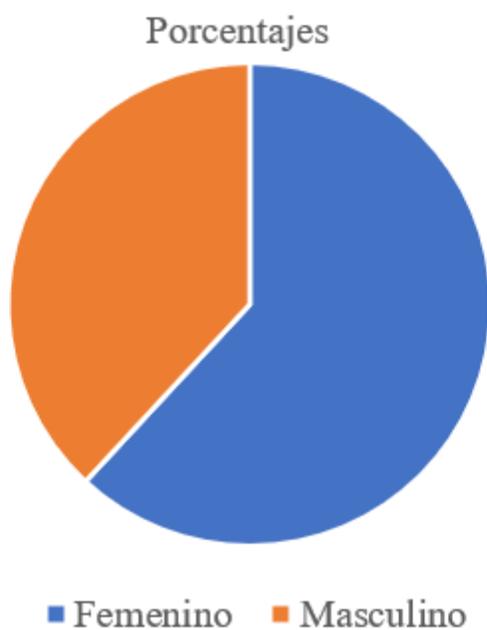


Gráfico 3

Distribución por sexo de la muestra definitiva



ANEXO IX

Tabla 1*Datos demográficos por grupo y resultados de la evaluación en la primera visita (día 0)*

	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Edad*	67.20 ± 12.7	67.55 ± 12.73	p= 0.776
Sexo	70% Femenino 30% Masculino	54.54% Femenino 45.95% Masculino	p=0.222
Síntomas**	14.30 ± 8.78	14.73 ± 8.11	p= 0.666
Signos***	4.9 ± 1.72	4.73 ± 0.93	p= 0.81
N° de ácaros****	4.00 ± 2.66	5.45 ± 2.77	p= 0.773

* Media ± desviación estándar. ** Media del puntaje cuestionario BLISS. **Media del puntaje del instrumento para registro de signos. ****Media del número total de ácaros encontrado en la totalidad de las pestañas evaluadas.

ANEXO X

Tabla 2

Comparación por grupo de los síntomas antes de tratamiento (día 0) y después del tratamiento día (30) y su significancia estadística

	Media día 0	Media día 30	Valor de p*
Grupo A	14.30 ± 8.78	3.50 ± 2.17	0.03
Grupo B	14.73 ± 8.11	13.82 ± 7.89	0.32

* Prueba t de Student

ANEXO XI

Tabla 3

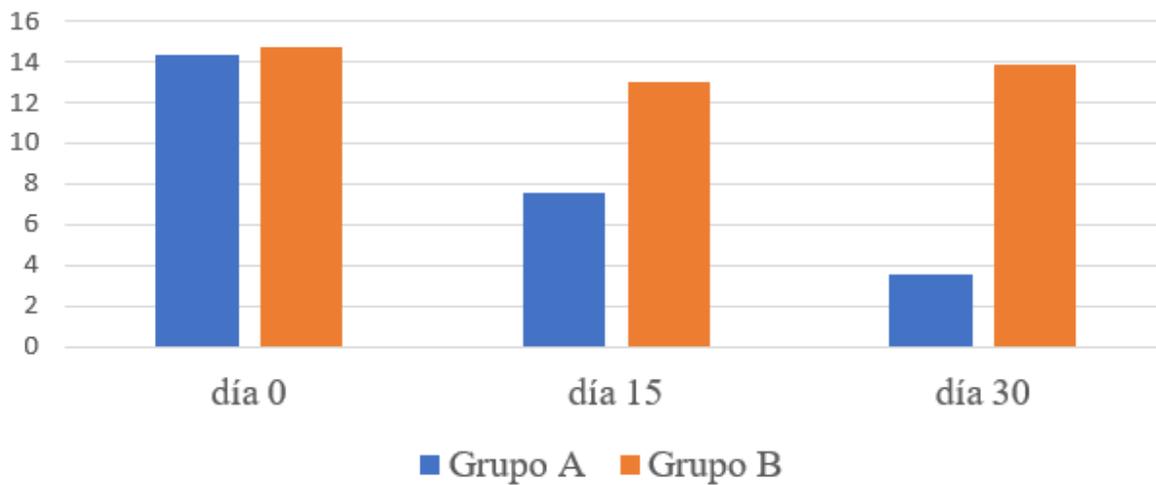
Media de síntomas de blefaritis según resultados de cuestionario BLISS

	Día 0	Día 15	Día 30
Grupo A*	14.30 ± 8.78	7.6 ± 5.62	3.50 ± 2.17
Grupo B*	14.73 ± 8.11	13.00 ± 7.69	13.82 ± 7.89
Valor de p	0.666	0.286	0.001

* Media ± desviación estándar.

Gráfico 4

Media para síntomas según cuestionario BLISS en ambos grupos por visita



ANEXO XIII

Tabla 4

Comparación por grupo de los signos antes de tratamiento (día 0) y después del tratamiento día (30) y su significancia estadística

	Media día 0	Media día 30	Valor de p*
Grupo A	4.90 ± 1.72	0.90 ± 0.316	0.000
Grupo B	2.60 ± 0.66	4.91 ± 0.944	0.167

* Prueba t de Student

ANEXO XIV

Tabla 5

Media de signos de blefaritis entre ambos grupos por visita

	Día 0	Día 15	Día 30
Grupo A	4.90 ± 1.72	4.73 ± 0.90	0.90 ± 0.316
Grupo B	2.60 ± 0.66	4.55 ± 1.12	4.91 ± 0.944
Valor de p	0.81	0.82	0.029

Gráfico 5

Media de signos de blefaritis entre ambos grupos por visita

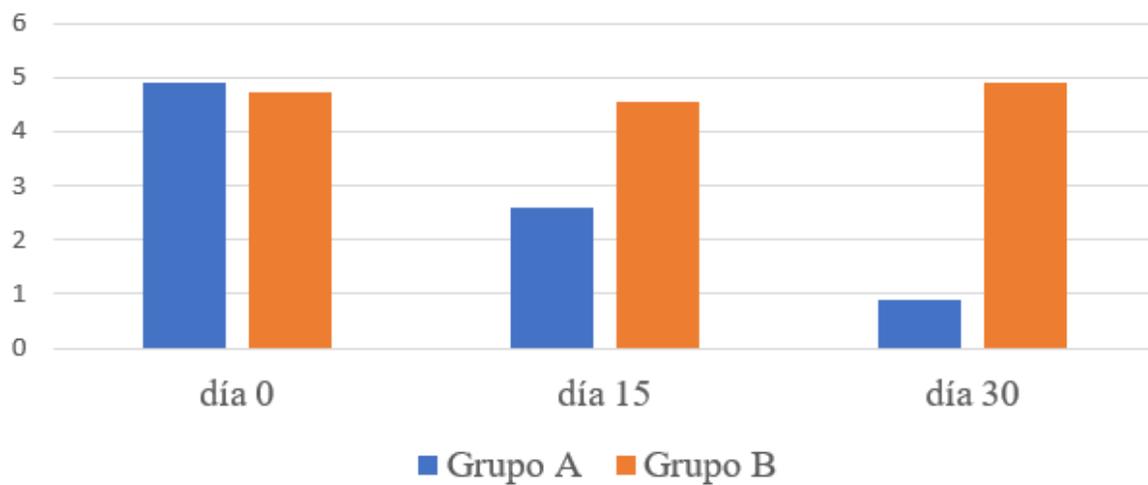


Tabla 6

Comparación por grupo del n° de ácaros antes de tratamiento (día 0) y después del tratamiento día (30) y su significancia estadística

	Media día 0	Media día 30	Valor de p*
Grupo A	4.00 ± 2.66	0	0.001
Grupo B	5.45 ± 2.77	5.00 ± 2.64	0.53

* Prueba t de Student

ANEXO XVIII

Tabla 7
Media de número de ácaros entre ambos grupos por visita

	Día 0	Día 15	Día 30
Grupo A	4.00 ± 2.66	0.60 ± 0.699	0
Grupo B	5.45 ± 2.77	4.45 ± 2.87	5.00 ± 2.64
Valor de p	0.773	0.003	0.001

Gráfico 6

Media de número de ácaros entre ambos grupos por visita

