

Demodectosis: una revisión clínica y terapéutica

Demodectosis: A review of current trends

Julio César Jasso Olivares¹, Judith Domínguez Cherit², María Teresa Hojyo Tomoka³, JM Díaz González⁴

¹ Residente, Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, México, DF

² Jefe, Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, México, DF

³ Médico adscrito, Servicio de Dermatología, Hospital “Dr. Manuel Gea González”, México, DF

⁴ Médico adscrito, Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, México, DF

RESUMEN

Demodectosis es un término que agrupa las enfermedades cutáneas causadas por ácaros del género *Demodex*, entre ellos *D. folliculorum* y *D. brevis*, comensales comunes de las unidades pilosebáceas de los seres humanos, particularmente en cara, espalda y parte superior del tórax. *D. folliculorum* ha sido implicado, además, en la patogénesis de rosácea y *Pityriasis folliculorum*.

Esta revisión aborda la demodectosis como una entidad independiente de rosácea y evalúa las terapias propuestas para su erradicación.

PALABRAS CLAVE: Demodectosis, *Demodex folliculorum*, rosácea.

Introducción

Escrito por Kaufmann-Wolf en 1925,² *Demodex folliculorum* (Df) ha sido tema de más de mil artículos que han abundado en su importancia y asociación con enfermedades como rosácea (Rs).¹

Demodex spp es un ácaro transparente con forma de huso que vive, exclusivamente, en los folículos pilosebáceos de todo ser humano. La densidad de la población de parásitos aumenta con la edad, considerándose normal una cuenta de menos de 5 ácaros/cm². En general, *Demodex* parasita las regiones seborreicas de la cara (mejillas, frente, barbilla y nariz), pero puede afectar otras zonas del cuerpo, incluyendo tórax anterior, espalda y extremidades. El humano es portador de sólo dos especies:

- *Demodex folliculorum* (Df): ácaro largo que vive en el ducto pilosebáceo, sobre todo en el infundíbulo folicular.
- *Demodex brevis* (Db): ácaro más pequeño con tropismo hacia las glándulas sebáceas y que parasita, principal-

ABSTRACT

The term demodectosis spans cutaneous diseases caused by mites of the *Demodex* genus, including *D. folliculorum* and *D. brevis*, both common parasites of the pilosebaceous units of humans. *D. folliculorum* has also been implicated in the pathogenesis of rosacea and *Pityriasis folliculorum*.

This review addresses demodectosis as a separate entity from rosacea and assesses proposed eradication therapies.

KEYWORDS: Demodectosis, *Demodex folliculorum*, rosacea.

mente, las glándulas de Meibomio. El ser humano es el único portador.

Demodex folliculorum: mecanismos patogénicos

Durante su ciclo de vida de 15 días, Df (Figura 1) pasa por diferentes etapas –huevo, larva, protoninfá, deutoninfá y forma adulta– cambiando su longitud de 0.06 mm a 0.4 mm y reproduciéndose sexualmente en el folículo. El ácaro se desplaza con cuatro pares de patas, cada una con dos garras que erosionan el epitelio. Para alimentarse, proyecta estiletes que puncionan las células del huésped, donde secreta las enzimas de sus dos glándulas salivales e inicia la digestión de las células epiteliales humanas hasta llegar a la dermis³ donde, si existe alguna interrupción de la continuidad, se activan los receptores tipo Toll (TLR) y los antígenos de Df quedan expuestos al sistema inmunitario. Es así como Df ocasiona abrasión de la piel e induce hiperqueratosis y respuestas de hipersensibilidad (Figura 1).⁴

CORRESPONDENCIA

Julio César Jasso Olivares ■ j.c.jasso@hotmail.com

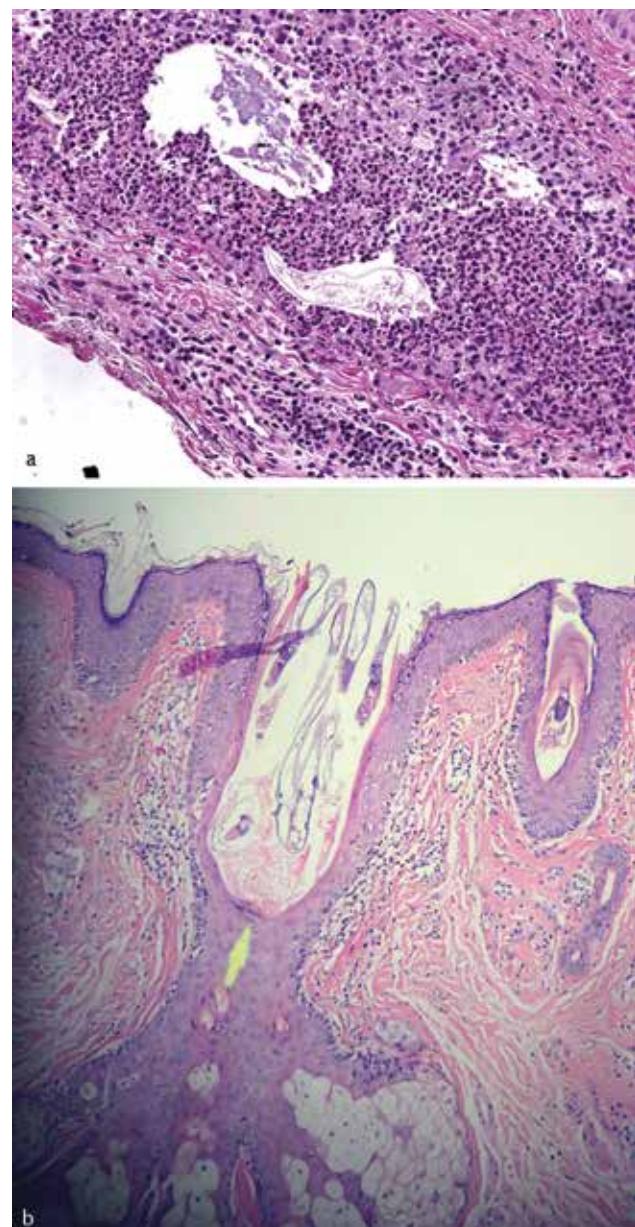
Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”
Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Delegación Tlalpan, 14000, México, D.F. Teléfono 5487 0900 Extensión 2435



Figura 1. *Demodex folliculorum*. Biopsia superficial con cianocrilato.

Estudios histopatológicos demuestran que la presencia de Df dentro de los folículos se correlaciona con un infiltrado linfocítico alrededor de los mismos (Figuras 2a y 2b). Cuando el ácaro cruza la barrera folicular y penetra en la dermis, puede precipitar una reacción granulomatosa donde las células gigantes lo fagocitan (reacción tipo rosácea granulomatosa). Algunos autores opinan que Df pasa pasivamente a la dermis después de destruir el folículo; sin embargo, otros sugieren que cruza activamente al aumentar su número y mediante la inflamación que causan las células T cooperadoras tipo TH17, que activan TLR.³ En cualquier caso, todas los estudios sugieren una reacción inmunológica de tipo IV (Figuras 2a y 2b).⁵

Algunos investigadores han propuesto que existe un vínculo entre la frecuencia de presentación de demodecidosis (DD) y los antígenos leucocitarios, pues se ha observado una relación entre los individuos que expresan HLA Cw2 y Cw4 con un incremento en la densidad de Df, aumento del infiltrado inflamatorio y apoptosis de queratinocitos.⁶



Figuras 2. *Demodex folliculorum*. Tinción hematoxilina y eosina. Nótese el infiltrado inflamatorio circundante.

Son pocos los casos de personas con inmunosupresión que desarrollan DD, observándose mayor incidencia en quienes reciben quimioterapia y pacientes con insuficiencia renal crónica (respecto de grupos control).^{7,8} No obstante, dicha asociación es controvertida y dudosa, pues la inmunosupresión no es lo único que puede incrementar la densidad de Df, y se sabe que hasta el 96% de los individuos con DD son sanos.⁹

La actividad patogénica de Df en la piel se relaciona con su función en el desarrollo de Rs. Yamasaki *et al.*⁵ demostraron que los individuos con Rs muestran un im-

portante aumento en kalicreina-serina proteasa 5 (KLK5) y formas anormales de catelicidinas en la piel de la cara; también comprobaron que dos péptidos de catelecidina (LL-37, FA-29) inducen inflamación, eritema y dilatación perifolicular y vascular al inocularlos en la piel de ratas, promoviendo angiogénesis e inflamación que se manifiestan en la clínica como eritema y pápulas. LL-37 tiene poco poder antimicrobiano comparado con otras catelicidinas que se encuentran en la piel normal, lo que podría contribuir al incremento en la densidad de Df.

Más tarde, en 2011, Yamasaki *et al.* observaron que el incremento de TLR2 promueve la expresión de KLK5 a través de canales dependientes del calcio. Los autores han sugerido que Rs representa una alteración inmunitaria y que las bacterias comensales de la piel son normales tanto en Rs como en la piel normal.¹³ Sin embargo, eso no aplica a Df pues los dos factores que inducen la expresión de catelicidinas son infección de la piel e interrupción de la barrera cutánea, situaciones que Df ocasiona, al menos, teóricamente.^{5,10}

Estudios sobre la función de la temperatura corporal han comprobado que microorganismos comensales como Df pueden volverse patógenos, mejorando su motilidad y actividad en temperaturas superiores a 37°C, si bien su supervivencia es más corta.^{14,15} Hace poco, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, algunos autores comprobaron que Df alberga en su superficie bacterias como *Wolbachia sp.*¹⁶ Por su parte, Lacey *et al.* afirman que *Bacillus oleronius* (Bo) tiene dos proteínas antigenicas que activan las células mononucleares en pacientes con DD, lo que indica que el bacilo interviene en el proceso de sensibilización del parásito.¹⁷ Todo lo anterior apunta a que *Demodex* puede actuar como vector de otros microorganismos.¹⁸

Por último y en la experiencia de los autores del presente artículo, también se ha establecido que la seborrea y el uso de cremas y maquillajes, así como la mala higiene facial favorecen la proliferación de Df, lo que conduce a inflamación perifolicular y los síntomas clínicos de DD.

Técnica de recolección

Existen muchas técnicas para observar y evaluar la densidad de Df en la piel y de ellas, la que ofrece mejores resultados es la biopsia superficial.⁵ El procedimiento consiste en aplicar una gota de cianoacrilato en la mejilla, abarcando una superficie aproximada de 1 cm², y dejarla actuar un minuto hasta que seque (Figura 3). Despues de retirar el adhesivo, debe aplicarse aceite de inmersión y colocar un cubroobjetos para observar la biopsia al microscopio con diferentes aumentos, buscando Df de ma-



Figura 3. método para toma de biopsia superficial con cianocrilato.

nera intencionada. La prueba se considera positiva con el hallazgo de > 5 Df/cm².

Cuadro clínico

La prevalencia de DD es incierta. En 2001, Akilov y Smirnova calcularon la presencia de esta entidad en 39:100,000 del total de la población rusa, con una incidencia de 17:100,000 y frecuencia de 2.1% en la consulta dermatológica.¹⁹ Los resultados fueron corroborados por Forton *et al.* en Bélgica, quienes demostraron una media de presentación en la tercera y cuarta década de la vida, con predominio en el género femenino (2:5).⁵

En Turquía, Karincaoglu *et al.* realizaron un estudio con 32 pacientes, en los cuales detectaron diversas manifestaciones que incluyeron: eritema no específico y persistente sin telangiectasias (65.6%); lesiones acneiformes (9.4%); eritema con lesiones pitiriasiformes (9.4%); prurito facial (6.3%); lesiones tipo rosácea granulomatosa (3.1%); pústulas (3.1%); y dermatitis perioral (3.1%). Los autores establecieron que la incidencia era mayor en la población de 50-70 años y que no guardaba relación con otras comorbilidades. En contraste, en su estudio con 115 pacientes belgas, Forton *et al.* hallaron que las escamas foliculares (71%) y las telangiectasias (63%) eran las manifestaciones más frecuentes, con un pico de presentación hacia los 39 años de edad.

La experiencia de los autores de esta revisión, con pacientes mexicanos, es que DD muestra una ligera predisposición por el género femenino; es más común en adultos de 20-50 años (aunque, ciertamente, se han detectado casos pediátricos; Figura 5); y tiende a localizarse casi exclusivamente en cara, región centro-facial y mejillas. Si bien es muy variable, la manifestación clínica más común es eritema persistente asimétrico (Figura 6) y el



Figuras 4. Imagen en florero; varios Df extraídos de un folículo.



Figura 5. Demodectosis en una paciente de 7 años. Forma máculo-papular.

motivo de consulta suele ser prurito intenso secundario a la exposición solar o en ambientes cálidos. Así mismo, no es infrecuente encontrar pápulas (Figura 7) y/o pústulas discretamente pruriginosas que forman placas, a veces acompañándose de compromiso ocular (Figura 8).

Tratamiento

A partir de estudios clínicos que señalan que los síntomas mejoran al disminuir la densidad de Df,^{20,21} la estrategia



Figura 6. Demodectosis, variedad eritematosa (izquierda). Demodectosis variedad eritematosa unilateral (derecha).

terapéutica actual se fundamenta en una amplia variedad de acaricidas –incluidos crotamiton, permetrina, ivermectina oral–, y sustancias adyuvantes como metronidazol, disulfuro de selenio, azufre sublimado y lindano, todos aplicados en regímenes específicos.

Forton *et al.* informaron que permetrina 1% en crema (10 minutos, una vez cada dos días, durante 45 días) redujo la densidad de Df, aunque sus resultados no tuvieron significancia estadística. Otros investigadores compararon permetrina 5% con metronidazol 0.75%, obteniendo buenos resultados con el acaricida.²² Se ha señalado que las combinaciones de metronidazol crema 2% y azufre sublimado 10% tienen un efecto irritativo que produce resultados moderados hacia el día 15 de tratamiento, mas la respuesta no es sostenida ni tiene significancia estadística al día 45.²³ Lindano 1% no ha mostrado un efecto acaricida



Figura 7. Demodicidosis, variedad papular.



Figura 8. Demodicidosis. Placas constituidas por eritema, pápulas, pústulas y costras serohemáticas (izquierda). Demodicidosis. Involucro conjuntival y palpebral (derecha).

estadísticamente significativo, por lo que no se utiliza en México. Algunos autores sugieren que crotamiton 10% es eficaz solo o en combinación con benzoato de bencilo; no obstante, esta afirmación no ha sido comprobada.

Investigadores de México y otros países han utilizado un tratamiento sistémico con ivermectina en dosis única de 200 mcg/kg, sola o en combinación con lociones de azufre, publicando resultados de supuesta eficacia.²⁴⁻²⁵

En nuestra experiencia y a juzgar por los estudios clínicos de Hojyo, Domínguez y Kligman,²⁶ que utilizaron el método de tratamiento danés (DANISH ointment) para DD, la aplicación tópica de disulfuro de selenio (DS) ha demostrado, a lo largo de cuatro décadas, un efecto acaricida óptimo, sostenido y bien tolerado por los pacientes (Figuras 9 y 10); con todo, hay que señalar que la aplicación de DS puede ser irritante al inicio de tratamiento y que su efecto acaricida aumenta el eritema y la inflamación de las lesiones como respuesta de la piel a los restos de Df (igual que sucede en escabiasis). En México hay formulaciones comerciales de DS en concentraciones de 1-2.5% y en ocasiones, es posible aunar un tratamiento oral con tetraciclinas, por su efecto antiinflamatorio y como seborregulador adyuvante.

Por último, es indispensable educar al paciente respecto de las acciones para prevenir la seborrea y evitar que la oclusión favorezca la proliferación del ácaro, incluyendo medidas como evitar el uso de cremas o maquillajes, y lavar la cara dos veces al día (Figuras 9 y 10).

Discusión

A pesar de las múltiples publicaciones que relacionan Df con Rs, se ha demostrado que el ácaro tiene potencial pa-

togénico suficiente para causar inflamación por sí solo, así como una dermatosis independiente de Rs (si bien, Rs puede presentarse con o sin DD). Se desconoce la causa de que Df prolifere en unas personas y no en otras. Lo único que puede afirmarse es que la mayoría de los casos de DD ocurre en individuos sanos, y que la prevalencia del ácaro aumenta con la edad, alcanzando un pico cuando la producción de sebo es mayor.

Es importante notar que DD es una dermatosis subdiagnosticada y que sus manifestaciones clínicas (eritema, pápulas y pústulas) obligan a realizar un diagnóstico diferencial con causas frecuentes de “cara roja”, incluidas dermatitis seborreica, Rs y dermatitis acneiforme, entre otras.

En cuanto al tratamiento, se han propuesto diversas estrategias que contemplan: 1) empleo de acaricidas, 2) tetraciclinas adyuvantes para reforzar la respuesta inflamatoria exagerada, 3) educar a los pacientes en cuanto a medidas preventivas.

Conclusiones

La relación Df-DD es cada vez menos controvertida. Pese a su alta prevalencia en la piel humana se ha demostrado que, al aumentar la densidad del ácaro, los pacientes desarrollan lesiones en la piel. Se ha sugerido que los mecanismos patogénicos de *Demodex* pueden incluir: hiperqueratosis reactiva debido a que bloquea los folículos pilosos y ductos sebáceos; estimular la respuesta inmunológica; y su papel como vector de bacterias.

Hoy es posible diagnosticar DD con base en la densidad de los microorganismos realizando una biopsia superficial con cianocrilato.

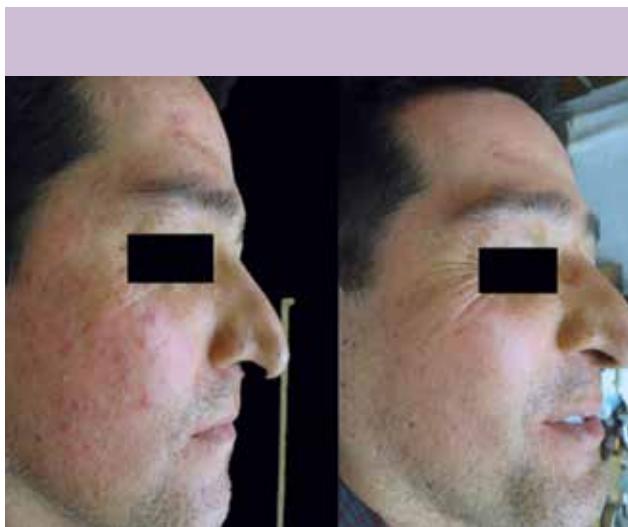


Figura 9. Respuesta posterior a tratamiento de 6 semanas.



Figura 10. Respuesta posterior a tratamiento de 6 semanas.

La vasta experiencia en el uso de disulfuro de selenio (DS), por su eficacia, facilidad de aplicación y buena tolerancia, respalda el empleo de este agente como tratamiento de primera línea para DD.

REFERENCIAS

- Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A et al. "The potential role of microorganisms in the development of rosacea". *JDDG* 2011; 9: 21-25.
- Kaufmann-Wolf M. "Über regelma Biges Vorkommen von Demodex folliculorum in den Pusteln von Rosacea pustulosa". *Dermatol Wochenschr* 1925; 30: 1095-1103.
- Desch CE, Nutting WB. "Morphology and functional anatomy of *Demodex folliculorum* (Simon) of man". *Acarologia (Paris)* 1977; 19: 422-462.
- Akilov OE, Mumcuoglu KY. "Immune response in demodicosis". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 440-444.
- Forton F. "Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link". *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jan 2012; 26(1): 19-28.
- Akilov OE, Mumcuoglu KY. "Association between human demodicosis and HLA class I". *Exp Dermatol* 2003; 28: 70-73.
- Seyhan ME, Karincaoglu Y, Bayram N, et al. Density of *Demodex folliculorum* in Haematological Malignancies. *J Int Med Res* 2004; 32: 411-415.
- Karincaoglu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, et al. "Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure". *Ren Fail* 2005; 27: 495-499.
- Forton F, Germaux M-A, Brasseur T, Liever A, Laporte M, et al. "Demodicosis and Rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice". *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 74-87.
- Vollmer RT. "Demodex-associated folliculitis". *Am J Dermopathol* 1996; 18: 589-591.
- Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC, et al. "Rosacea: a clinicopathological approach". *Dermatology* 2004; 209: 177-182.
- Georgala S, Katoulis AC, Kyrlafis GD, et al. "Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 441-444.
- Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, et al. "Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea". *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 49-52.
- Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. "Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 266-272.
- Zhao YE, Guo N, Wu LP. "The effect of temperature on the viability of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*". *Parasitol Res* 2009; 105: 1623-1628.
- Borgo SN, Sattler EC, Hogardt M, Adler K, Plewig G. "PCR analysis for Wolbachia in human and canine Demodex mites". *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 747-752.
- Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, et al. "Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea". *Br J Dermatol* 2007; 157: 474-481.
- Li J, O'Reilly N, Sheha H, et al. "Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to *Bacillus* proteins in patients with Facial rosacea". *Ophthalmology* 2010; 117: 870-877.
- Akilov OE, Smirnova NS. "Epidemiology of human demodicosis". *Triada Pharm Publications*; 2001; 3: 65-74.
- Karincaoglu Y, Bayram N, Aycan O, Esrefoglu M. "The clinical importance of *Demodex folliculorum* presenting with nonspecific facial signs and symptoms". *J Dermatol* 2004; 31(10): 618-626.
- Forton F, Seys B, Marchal JL, Song AM. "Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy". *Br J Dermatol*, 1998; 138: 461-466.
- Kocak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. "Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study". *Dermatology*, 2002; 205(3): 265-270.
- Forton F, Seys B, Marchal JL, Song AM. "Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy". *Br J Dermatol* 1998; 138: 461-466.
- Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. "Ivermectin: pharmacology and application in dermatology". *Int J Dermatol* 2005; 44: 981-988.
- Rodríguez Acar M, Morales Sánchez MA. "Demodicidosis papular primaria en edad pediátrica". *Dermatología Rev Mex* 2008; 52(3): 130-133
- Hojo Tomoka MT, Domínguez Soto L. "Demodicidosis and rosaceiform dermatitis". *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1976; 4(2): 83-90.