

## Baja prevalencia de infestación palpebral por *Demodex folliculorum* en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con análogos de prostaglandinas

### *Low prevalence of palpebral infestation by Demodex folliculorum in patients with primary open-angle glaucoma treated with prostaglandin analogues*

Fernando Pólit<sup>1,2\*</sup>, Andrés Pólit<sup>3</sup> y Nicolás Molano<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínica Kennedy; <sup>2</sup>Clinica Internacional de la Visión de Ecuador. Guayaquil, Ecuador; <sup>3</sup>Escuela Superior de Oftalmología, Instituto Barraquer de América; <sup>4</sup>Bueri Stats SAS. Bogotá, Colombia

#### Resumen

**Introducción:** El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) muestra un crecimiento exponencial relacionado con la edad. Los análogos de prostaglandinas son los medicamentos de primera elección. Como efecto secundario provocan alargamiento, pigmentación y engrosamiento de las pestañas. El Demodex es el ectoparásito que se encuentra en la piel de los humanos y se asocia a blefaritis. Su tasa de infestación aumenta con la edad. **Objetivo:** Analizar y comparar la prevalencia de infestación palpebral por Demodex en pacientes de edad avanzada con GPAA, que acuden a la consulta de manera aleatoria y que estaban recibiendo tratamiento con análogos de prostaglandinas. **Metodología:** Se incluyeron 110 ojos en tratamiento con análogos de prostaglandinas para GPAA. Se depiló una pestaña para analizarla bajo el microscopio y observar su probable infestación. Se compararon los resultados con un grupo de pacientes adultos mayores que no usaban este medicamento. Además, se realizó un estudio *in vitro* con una gota de los diferentes análogos de prostaglandinas en la placa portaobjetos de muestras infestadas con Demodex, para valorar el efecto químico directo. **Resultados:** El 36.4% de pacientes con GPAA que recibían tratamiento con análogos de prostaglandinas estaban infestados por Demodex. En el estudio *in vitro* se observaron los cambios morfológicos que sufrieron los ácaros. **Conclusiones:** Aunque el promedio de edad fue elevado en el grupo de pacientes estudiados, se observó baja prevalencia de infestación palpebral por Demodex, lo cual contrasta con otras series de pacientes de la misma edad que no recibían esta medicación y en que la prevalencia de infestación fue mayor.

**Palabras clave:** Glaucoma. Análogos de prostaglandina. Demodex. Blefaritis.

#### Abstract

**Introduction:** Primary open-angle glaucoma (POAG) shows exponential growth related to age. Prostaglandin analogues are the drugs of first choice. As a side effect they cause elongation, pigmentation and thickening of the eyelashes. The Demodex is the ectoparasite that is in the skin of the humans and is associated to blefaritis. Their rate of infestation increases with age.

#### Correspondencia:

\*Fernando Pólit-Huerta

Hosp. Clínica Kennedy Samborondón

Vía la Puntilla-Samborondón km 2.5

Torre Beta 4º Of.402,

Samborondón, Guayas, Ecuador

E-mail: fpolit@hotmail.com

0187-4519/© 2018 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-09-2017

Fecha de aceptación: 01-03-2018

DOI: 10.24875/RMO.M18000031

Disponible en internet: 14-05-2018

Rev Mex Oftalmol. 2018;92(3):144-152

[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

**Aim:** Analyze and compare the prevalence of eyelid infestation by Demodex in elderly patients with POAG, who attend the clinic in a random manner, and who are receiving treatment with prostaglandin analogues. **Methods:** 110 eyes in treatment with prostaglandin analogues for POAG were included. An eyelash was removed to analyze it under the microscope and observe its probable infestation. The results were compared with a group of patients with similar characteristics who did not use this drug. In addition, an in vitro study with one drop of the different prostaglandin analogues on the slide plate of samples infested with Demodex was carried out to evaluate the direct chemical effect. **Results:** 36.4% of patients with POAG treated with prostaglandin analogues were infested with Demodex. In the in vitro study the morphological changes that the mites suffered were observed. **Conclusions:** Although the average age was higher in the group of patients studied, a low prevalence of eyelid infestation of Demodex was observed, which contrasts with other series of patients of the same age who did not receive this medication in which the prevalence of infestation was higher.

**Key words:** Glaucoma. Prostaglandin analogues. Demodex. Blefaritis.

## Introducción

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) se define como una neuropatía óptica crónica y progresiva caracterizada por cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico o capa de fibras nerviosas de la retina y deterioro del campo visual, acompañado o no de hipertensión ocular<sup>1</sup>. Representa una de las primeras causas de ceguera irreversible en el mundo y muestra un crecimiento exponencial relacionado con la edad<sup>2</sup>. El uso tópico de análogos de prostaglandinas como hipotensores oculares en el control del glaucoma es considerado como el tratamiento de primera elección. Los análogos de prostaglandinas actúan aumentando el flujo de salida de humor acuoso del ojo. No obstante, su administración puede asociarse con pigmentación periocular, enrojecimiento e irritación ocular leve, y oscurecimiento del iris<sup>3-5</sup>.

El *Demodex* es el ectoparásito microscópico más común de la piel de los humanos<sup>6</sup>. Su hábitat en lugares estrechos lo forzó a evolucionar hasta convertirse en un ácaro vermiforme. Su aparato bucal lo conforma un par de estiletes muy agudos, con los que cortan las membranas de las células epiteliales que revisten los folículos. Así se alimentan de su contenido y de las glándulas sebáceas. Las garras de las patas del ácaro, durante su desplazamiento, provocan abrasión en las paredes del conducto piloso, lo que induce hiperplasia epitelial e hiperqueratinización. Esto da lugar a la formación de unas estructuras con forma de collar que se implantan en la base de las pestañas, denominadas *cilindros*, que están constituidos por residuos sebáceos, excretas del parásito, proliferación epitelial y exudados del folículo<sup>7</sup>. Su tasa de infestación aumenta con la edad, y se ha observado entre el 68 y el 100% de la población mayor de 60 años<sup>8</sup>.

Debido a que un porcentaje elevado de pacientes con diagnóstico de GPAA son de edad avanzada, y que este grupo de edad cursa con una tasa elevada

de infestación por *Demodex folliculorum* en los folículos pilosos de las pestañas, este estudio tiene por objetivo conocer cómo afecta la prevalencia de infestación palpebral por *D. folliculorum* en pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento tópico con análogos de prostaglandinas, debido a la observación de un paciente que usaba análogo de prostanglandina en un ojo, mientras que en el otro usaba una combinación de timolol + dorzolamida y presentaba abundantes ácaros en las pestañas a diferencia del ojo medicado con análogos de prostaglandinas. Otro objetivo adicional del estudio fue evaluar el efecto de los análogos de prostaglandinas con un estudio *in vitro*.

## Materiales y métodos

### Diseño y población

Este es un estudio transversal, observacional que analiza la prevalencia de infestación por *D. folliculorum* en pacientes de edad avanzada con diagnóstico de GPAA y que estuvieran recibiendo tratamiento con análogos de prostaglandinas. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que acudieron a la consulta oftalmológica privada de uno de los autores (FPH) entre septiembre de 2011 y agosto de 2014 en el Hospital Clínica Kennedy de Guayaquil, Ecuador, de manera aleatoria. Se excluyeron pacientes que no estuvieran usando la medicación como mínimo tres meses. Luego los resultados se compararon con los de un grupo de 78 ojos de 64 pacientes (del estudio realizado previamente<sup>9</sup>) que no recibían el tratamiento con análogos de prostaglandinas.

### Técnica diagnóstica

Cada uno de los participantes recibió un examen oftalmológico completo con lámpara de hendidura

Rodenstock RO 2000 SE®, con énfasis en la exploración de los párpados para identificar la presencia de cilindros en la base de las pestañas. Ya que el hallazgo de cilindros está asociado a la infestación por *D. folliculorum*, se agotaron todos los procedimientos de exploración en los pacientes portadores, para confirmar la existencia del parásito. A 3 mm del borde libre del párpado, con una pinza se sujetó con firmeza la pestaña que incluía un cilindro. La depilación se realizó con movimientos de vaivén de la pinza, para lograr retirar la pestaña con el cilindro completo. Durante el movimiento lateral de la pinza, el examinador puede notar con magnificación la presencia de los ácaros en posición podálica en el orificio externo del conducto piloso. La pestaña retirada fue colocada en una placa portaobjetos, se instiló una gota de solución salina y se cubrió con la laminilla cubreobjetos. De inmediato, bajo el microscopio de luz Primo Star Carl Zeiss Meditec®, se exploró la muestra con magnificación, que varió entre 10x y 40x. Se consideró como resultado positivo el hallazgo bajo el microscopio de luz de al menos un ácaro, ya fuera en estado adulto, larva o huevo. En ocasiones, después de la depilación fue posible observar restos del cilindro en el orificio externo del conducto piloso, a manera de tapón. De resultar así, se tomó el resto del cilindro con una pinza de puntas finas y se colocó en la placa portaobjetos al igual que la pestaña, sobre la cual se instiló una gota de solución salina. En los casos positivos, se cuantificó el número de parásitos. Como los *Demodex* suelen quedar ocultos en el cilindro, se procedió a presionar con el objetivo 100x la laminilla que cubre la pestaña, a manera de maceración, para liberar los parásitos del contenido del cilindro y ser observados bajo el microscopio de luz. En caso de que la exploración de una pestaña que incluyera un cilindro resultara negativa, se procedió a retirar una segunda o tercera muestra. En ese segundo o tercer intento se instiló una solución con colorante, ya sea fluoresceína sódica al 2%, rosa de bengala, lisamina verde o azul tripán, lo que facilitó la detección del parásito. En casos de infestación con múltiples ácaros, estos adoptaron la forma de un ramillete.

Fueron tan notorios que resultó posible observarlos después de colocar la placa con la muestra bajo la lámpara de hendidura, sin necesidad del microscopio de luz, y así se confirmó la presencia del parásito. En los pacientes que tenían pestañas libres de cilindros, se escogió depilar una corta y delgada, debido a que las pestañas pequeñas y quebradizas suelen tener *Demodex*.

## Estudio *in vitro*

A los pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica y que a la exploración bajo la lámpara de hendidura revelaron la presencia de cilindros, signo patognomónico de infestación por *Demodex*, se les retiró una de las pestañas infestadas y se la observó bajo el microscopio de luz. Fueron colocadas sobre una placa portaobjeto 45 pestañas depiladas que estaban infestadas; en 15 muestras se instiló una gota de bimatoprost 0.03% (Lumigan®); en otras 15 se instiló travoprost 0.004% (Travatan®) y en las 15 muestras restantes se instiló una gota de latanoprost 0.005% (Latof®). Fue opcional cubrir la placa con la laminilla y se observó periódicamente bajo el microscopio de luz (Fig. 1). Se contabilizó el número de horas que los ácaros presentaron movimiento de sus patas bifidas o de su aparato bucal (tiempo de supervivencia). Fue requisito que los ácaros no estuvieran completamente ocultos en los cilindros.

## Manejo de datos y análisis estadístico

Toda la información fue almacenada en un sistema de gestión de bases de datos Microsoft Access (Microsoft Office®). Algunos casos de interés clínico fueron documentados con una fotografía de los párpados y del segmento anterior, con el sistema fotográfico Digi-cam adaptado a una lámpara de hendidura del Visulas 532 Carl Zeiss Meditec®. Así también, se obtuvieron fotografías de los especímenes examinados bajo el microscopio de luz en la mayoría de los casos.



**Figura 1.** Una gota de latanoprost sobre una pestaña infestada. No se cubrió con laminilla (fotografía autoría del Dr. F. Póliti).

Las estadísticas descriptivas son calculadas para detallar la edad y el género de los pacientes involucrados en el estudio, desagregando la información para pacientes tratados y no tratados. Las estadísticas descriptivas usuales son calculadas para las pestañas.

Con el fin de estudiar las asociaciones estadísticas entre los desenlaces de interés (infestación y número de ácaros) y las variables tratamiento, edad y género se usaron dos enfoques. El primero hace uso de estadísticas bivariadas para medir la asociación de los desenlaces con las variables de interés. Para este enfoque usamos la prueba Chi-cuadrado (para evaluar la asociación entre pares de variables categóricas), la prueba no paramétrica de Kruskall-Wallis (para evaluar la asociación entre una variable categórica y una numérica) y la correlación de Spearman para evaluar asociaciones entre variables numéricas. Este enfoque intenta evaluar de forma marginal las asociaciones entre pares de variables ignorando el efecto de otras.

En el segundo enfoque usamos modelos lineales generalizados mixtos (MLGM) (véase McCulloch, et al.<sup>10</sup>) con el fin de construir modelos de regresión que nos permitan estudiar relaciones más complejas entre los desenlaces de interés y las otras variables en conjunto. Estos modelos permiten introducir explícitamente la correlación existente entre pestañas de un mismo individuo al agregar un efecto aleatorio a nivel de cada paciente, con lo que se supera el inconveniente de observaciones dependientes en el estudio. Para el desenlace de infestación se ajustó un MLGM asumiendo una distribución binomial para la infestación, mientras que para el desenlace de número de ácaros se asumió una distribución Poisson. Para determinar las variables e interacciones óptimas que explican el desenlace de interés, se ajustaron varios modelos, y el más parsimonioso se seleccionó basándose en el criterio de Akaike (McCulloch, et al.)<sup>10,11</sup>.

Los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico R versión 3.3.3<sup>12</sup>. Los MLGM fueron ajustados usando el paquete lme4 (Bates, et al.<sup>11</sup>).

## Resultados

Se estudiaron un total de 110 ojos de 62 pacientes, el 59% (n = 36) fueron mujeres ([Tabla 1](#)). El promedio de edad fue de 70.1 años, con un rango de entre 48 y 88 años; el 89.1% (n = 98) tenía mínimo 60 años.

La prevalencia total de infestación por *Demodex* fue de 36% (n = 40). En el 100% de los pacientes portadores de pestañas con cilindros había ácaros. De los 40 pacientes infestados, 12 no mostraron cilindros,

**Tabla 1.** Descripción del género y la edad de los pacientes involucrados en el estudio. Para el sexo se presenta el porcentaje de mujeres y su frecuencia absoluta entre paréntesis. Para la edad se presenta la media y entre paréntesis la desviación estándar. Los valores p presentados corresponden a las pruebas de Chi cuadrado y Kruskall-Wallis, respectivamente

Variable	Tratamiento		p
	Positivo	Negativo	
Sexo femenino	58.07% (36)	65.63% (42)	0.49
Edad	70.34 (9.7)	72.38 (9.3)	0.19
n	62	64	

pero 3 de ellos (25%) cursaban con blefaritis escamosa, y otro con meibomitis y triquiasis. El promedio de ácaros del total de la población estudiada fue 0.79 (rango 0-5 por pestaña). Entre los pacientes infestados, el 15% (n = 6) tenía mínimo 4 ácaros.

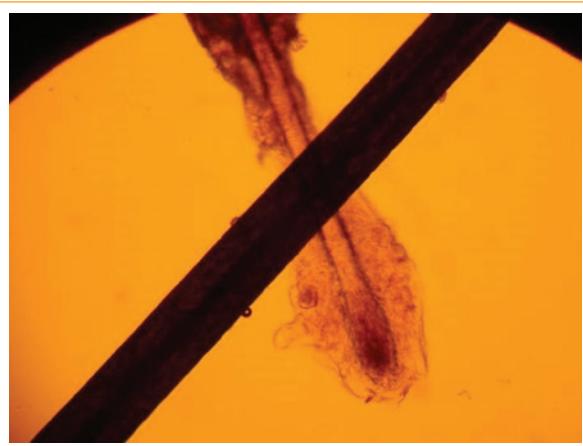
De los 110 ojos, el 52% (n = 57) estaban controlados con latanoprost; 42% (n = 45), con travoprost; y 7% (n = 8), con bimatoprost. El promedio de tiempo de tratamiento continuo que los pacientes llevaban con análogos de prostaglandinas fue de 47.9 (rango 3-192) meses, y el 77% (n = 85) tenían un mínimo de 12 meses con tratamiento. El 54% (n = 59) recibían tratamiento combinado de análogos de prostaglandinas con betabloqueantes (maleato de timolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (dorzolamida) o agonistas de los receptores alfa 2 adrenérgicos (brimonidina). Los ojos tratados con análogos de prostaglandinas presentaron hipertricosis, aumento del grosor y pigmentación de las pestañas y ausencia o mínima infestación por *Demodex*, no así las pestañas del ojo contralateral que no recibían análogos de prostaglandinas y que resultaron con blefaritis acárica, aunque en tres casos cursaron también con alargamiento de las pestañas, pero en menor proporción a la del ojo contralateral que recibía análogos de prostaglandinas ([Fig. 2](#)).

En la [tabla 1](#) se presenta la descripción de los pacientes involucrados en el estudio.

Los valores p reportados en la [tabla 1](#) indican que el grupo de tratados y no tratados tienen distribuciones de género y edad similares.

A continuación, presentamos la descripción de las pestañas estudiadas ([Tabla 2](#)).

Se obtuvieron 78 pestañas de los 64 individuos no tratados y 110 pestañas de los 62 individuos tratados. A nivel de pestañas, los grupos de tratados y no tratados



**Figura 2.** Cruce de dos pestañas de una misma paciente. La superior corresponde al ojo que recibía travoprost; la inferior, maleato de timolol con dorzolamida (*fotografía autoría del Dr. F. Póliti*).

poseen similares distribuciones de género y edad ( $p = 0.47$  y  $p = 0.14$ , respectivamente), lo que muestra la alta comparabilidad de los grupos. La presencia de cilindros, infestación y número de ácaros es mucho mayor en el grupo de no tratados ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

En la tabla 3 se presenta la descripción de las pestañas de acuerdo a su estatus de infestación. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el estatus de infestación y variables demográficas como la edad y el género. La presencia de cilindros y la ausencia de tratamientos se asociaron con una mayor frecuencia de infestación (Tabla 3).

Las *odds ratio* (OR) de los cilindros y el tratamiento en relación con la infestación son 7.849 (IC 95%: 3.99-16.31) y 231 (IC 95%: 28.56-7,941.20), respectivamente.

En la tabla 4 se presenta el análisis bivariado del número de ácaros con relación a las variables categóricas.

De forma similar a lo anteriormente reportado para el estatus de infestación, el sexo y la edad (correlación de Spearman 0.19) no se asocian con el número de ácaros observados, mientras que el tratamiento disminuye significativamente el número de cilindros y ácaros (Tabla 4).

### Modelo lineal generalizado mixto

A continuación, presentamos los resultados de los MLGM aplicados a los desenlaces de infestación y número de ácaros, con el fin de elucidar la relación de estos desenlaces con la edad, el género y el tratamiento.

**Tabla 2.** Descripción de las pestañas involucradas en el estudio, desagregadas por estatus de tratamiento. Para las variables categóricas se presenta el porcentaje y su frecuencia absoluta entre paréntesis. Para las variables continuas se presenta la media y entre paréntesis la desviación estándar. Los valores  $p$  presentados corresponden a las pruebas de Chi cuadrado y Kruskall-Wallis, respectivamente

Variable	Tratamiento		$p$
	Negativo	Positivo	
Sexo femenino	65.39% (51)	59.09% (65)	0.47
Cilindro	61.54% (48)	26.36% (29)	< 0.0001
Infestación	82.05% (64)	36.36% (40)	< 0.0001
Ácaros	2.83 (2.68)	0.74 (1.34)	< 0.0001
Edad	71.96 (9.07)	70.09 (9.58)	0.14
n	78	110	

**Tabla 3.** Descripción de las pestañas involucradas en el estudio, desagregadas por estatus de infestación. Para las variables categóricas se presenta el porcentaje y su frecuencia absoluta entre paréntesis. Para las variables continuas se presenta la media y entre paréntesis la desviación estándar. Los valores  $p$  presentados corresponden a las pruebas de Chi cuadrado y Kruskall-Wallis, respectivamente

Variable	Infestación		$p$
	Positivo	Negativo	
Sexo femenino	60.58% (63)	63.10% (53)	0.84
Cilindro	74.04% (77)	0% (0)	< 0.0001
Tratamiento negativo	61.54% (64)	16.67% (14)	< 0.0001
Ácaros	0 (0)	2.90 (2.33)	< 0.0001
Edad	69.54 (9.22)	71.94 (9.43)	0.076
n	104	84	

**Tabla 4.** Estadísticas descriptivas de la distribución de ácaros de acuerdo a los niveles de las variables categóricas

Variable	Nivel	Media (DE)	$p$
Sexo	Femenino	1.63 (2.28)	0.91
	Masculino	1.57 (2.23)	
Cilindro	Negativo	0.69 (1.49)	< 0.0001
	Positivo	2.92 (2.52)	
Tratamiento	Negativo	2.83 (2.68)	< 0.0001
	Positivo	0.74 (1.34)	

**Tabla 5.** Resultados del modelo lineal generalizado mixto para el estatus de infestación. Izquierda: Estimado correspondiente a los parámetros estimados del modelo. p: valor p asociado al parámetro del modelo. Derecha: OR correspondientes a las OR condicionales estudiados, por ejemplo, T|G = M es la OR del tratamiento sobre la infestación para el género masculino y G|T = N es la OR del género sobre la infestación para el grupo sin tratamiento. ORA: *odds ratio ajustada*; Inferior-Superior: límites inferior y superior del intervalo de 95% de confianza; p: valor p asociado a la ORA.

Parámetro	Estimado	p	OR	ORA	Inferior	Superior	p
Intercesto	-1.22	0.14	T G = M	1798	12	275999	0.004
Tratamiento negativo	7.49	0.004	T G = F	21.2	2.0	222.6	0.01
Sexo femenino	0.44	0.67	G T = N	1.55	0.205	11.70	0.67
Tratamiento negativo: sexo femenino	-4.44	0.058	G T = P	0.018	0.000	1.013	0.05

Para el análisis de infestación se obtuvo un modelo en el cual la probabilidad de infestación se explica en función de la interacción entre el género y el tratamiento. El ajuste por edad no fue necesario, según la selección de modelos bajo el criterio de Akaike (**Tabla 5**).

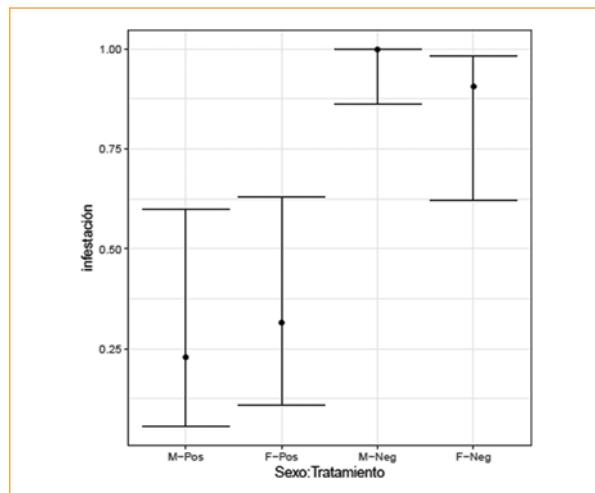
Uno de los resultados más relevantes de este análisis es la interacción entre el sexo y el tratamiento ( $p = 0.058$ ). Esta interacción señala que existe un comportamiento diferencial del tratamiento dependiendo del género. En particular, la OR ajustada (ORA) de infestación en relación con el tratamiento para el género masculino es más alto que para el género femenino (ORA: 1,798; IC 95%: 12-275,999 vs. ORA: 21.2; IC 95%: 2-222) (**Tabla 5**). Esta relación puede ser observada más claramente en la **figura 3**.

En contraste, el MLGM para el desenlace número de ácaros presenta resultados diferentes al desenlace infestación. Para este desenlace, la edad es más importante para explicar la presencia del número de ácaros, pero el género no aporta mayor poder explicativo. El ajuste por género no fue necesario, según la selección de modelos bajo el criterio de Akaike (**Tabla 6**).

Los resultados de este modelo pueden ser vistos más claramente en la **figura 4**. El efecto de la edad sobre el número de ácaros es pequeño; sin embargo, la diferencia entre tratados y no tratados después de ajustar por edad se mantiene.

El parámetro asociado a la ausencia de tratamiento puede ser interpretado como sigue:  $\frac{\mu_{Tn}}{\mu_{Tp}} = \exp(1.42) = 4.14$

Donde  $\mu_{Tn}$  y  $\mu_{Tp}$  son el número esperado de ácaros para el grupo sin tratamiento y con tratamiento, respectivamente. Es decir que el número esperado de ácaros en las pestañas sin análogos de prostaglandinas es 4.14 veces el número en las pestañas con los análogos de prostaglandinas.



**Figura 3.** Gráfico de efectos para el modelo lineal generalizado mixto de infestación. Los puntos corresponden a las probabilidades estimadas por el modelo y las bandas denotan los intervalos de confianza al 95%.

## Estudio *in vitro*

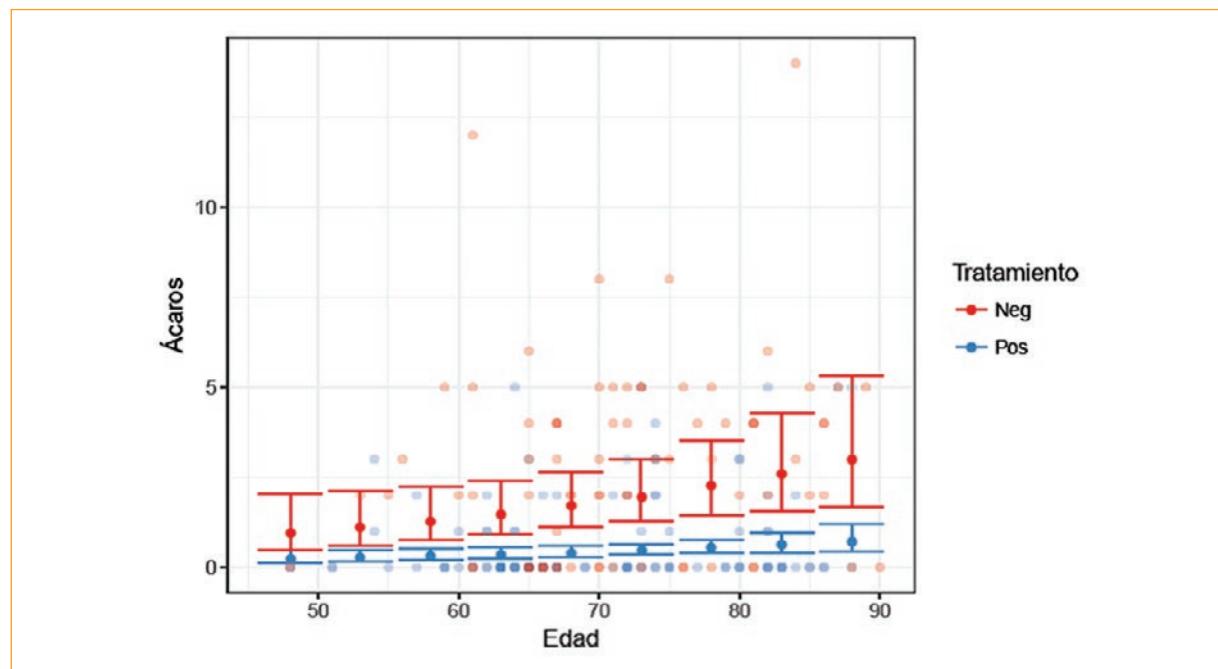
El 100% de los *Demodex* presentes en las 45 pestañas depiladas mostraron movimientos de las patas bípedas o del aparato bucal mínimo 180 minutos después de haber instilado una gota de análogos de prostaglandinas. Sin embargo, a medida que transcurrieron las horas, los cambios morfológicos que sufrieron los ácaros fueron mucho más notorios que cuando se utilizó una gota de solución salina (**Fig. 5**). No obstante, hubo casos en que la supervivencia de los *Demodex* alcanzó las 26 horas.

## Discusión

En estudios previos se ha establecido que el GPAA abierto muestra un crecimiento exponencial relacionado

**Tabla 6.** Resultados del modelo lineal generalizado mixto para el número de ácaros. En este modelo, el logaritmo del número promedio de ácaros es modelado en función del género y la edad

	Estimación	Inferior	Superior	p
Intercepción	-0.80	-1.26	-0.41	< 0.001
Edad	0.03	0.00	0.05	0.03
Tratamiento negativo	1.42	0.94	1.93	< 0.0001



**Figura 4.** Gráfico de efectos para el modelo lineal generalizado mixto de número de ácaros. Los puntos densos y barras corresponden a las predicciones del modelo con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Los puntos claros corresponden a las observaciones del estudio.



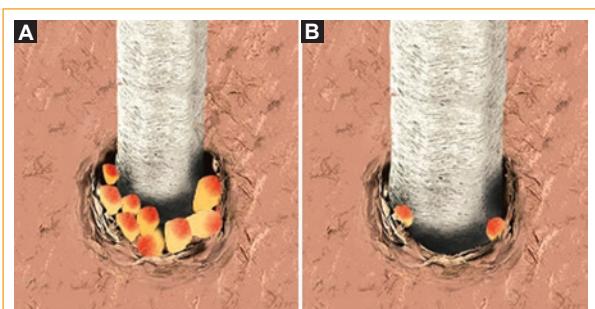
**Figura 5.** A: ácaros en rambillete previo a la instilación de una gota de travoprost. B: veintidós horas después de estar en contacto con la gota de travoprost. C: veintidós horas después de estar en contacto con una gota de bimatoprost (fotografías autoría del Dr. F. Pólit).

con la edad, y constituye una de las primeras causas de ceguera no reversible en el ámbito universal. Por otro lado, la infestación palpebral por *D. folliculorum* está presente en un alto porcentaje en los folículos pilosos de las pestañas de pacientes mayores de setenta años.

A diferencia de esta tendencia, los resultados de este grupo de pacientes con diagnóstico de glaucoma tratados con análogos de prostaglandinas mostraron una baja prevalencia de infestación por *D. folliculorum* (36.4%). Los resultados mostrados, bajo el enfoque

marginal y los MLGM, demuestran un claro efecto del tratamiento en la reducción de infestación y número de ácaros entre los dos grupos analizados en el estudio ( $p < 0.0001$ ). Además, el promedio de ácaros por pestaña en el grupo de pacientes con catarata fue de 3 (rango 0-14); en el segundo grupo, el de los pacientes con glaucoma, de 0.78 (rango 0-5). Entre los pacientes infestados del grupo de catarata, el 49% ( $n = 35$ ) tenía un mínimo de 4 ácaros; en el grupo de glaucoma, 15% ( $n = 6$ ). En el examen con lámpara de hendidura, la presencia de cilindros en la base de las pestañas ha sido considerada como patognomónica de infestación por *D. folliculorum*. En un estudio previo, Gao, et al.<sup>7</sup>, según la cantidad de cilindros presentes en el párpado superior, la definieron como difusa si comprometía más de diez pestañas, y en esporádica si el compromiso era menor a diez<sup>7</sup>. En este grupo de pacientes con glaucoma, la presencia de cilindros fue escasa y en todos ellos considerada como esporádica.

Los *D. folliculorum* son ectoparásitos vermiformes que se alojan en los conductos pilosos durante las horas de luz de día, pero por la noche salen a la superficie para reproducirse. Debido a que tienen fototaxis negativa, deben regresar al interior del conducto piloso con el amanecer<sup>13</sup>. La baja prevalencia de infestación por *D. folliculorum* en este grupo podría guardar relación con el hecho de que la instilación de los análogos de prostaglandinas es nocturna, lo que permitiría el contacto con los parásitos. En un estudio previo, Gao, et al. probaron el efecto de distintas sustancias sobre los *D. folliculorum* y analizaron su supervivencia después de 150 minutos. Antisépticos y fármacos como el champú para niños al 50%, aceite mineral al 100%, alcohol al 10%, yodopovidona al 10% y la pilocarpina al 4% no fueron capaces de matar los parásitos. En contraste, el alcohol al 100% los eliminó en menos de 5 minutos<sup>14</sup>. En nuestro estudio *in vitro* se observó que todos los ácaros sobrevivieron al menos 180 minutos después de aplicarles la gota de los diferentes análogos de prostaglandinas. Sin embargo, a medida que transcurrieron las horas, la degradación morfológica que sufrieron los ácaros fue mucho más notoria que cuando se utilizó una gota de solución salina, como fue observado en el grupo de pacientes con catarata. Cabe añadir que las tres presentaciones comerciales utilizadas en este estudio *in vitro* utilizan cloruro de benzalconio como conservante, por ello no podemos descartar su participación en la acelerada descomposición que experimentaron los parásitos. De otra parte, es probable que el tiempo de exposición utilizado en el estudio *in vitro* haya sido insuficiente



**Figura 6.** **A:** numerosos *Demodex* en el interior del conducto piloso. **B:** engrosamiento de la pestaña y escasos *Demodex* en el interior del conducto piloso (imágenes autoría del Dr. F. Pólit).

para matar los ectoparásitos, lo que bajo el microscopio de luz está reconocido por el cese en el movimiento de las extremidades del ácaro, según especificación del propio Gao. La permanencia de los ácaros en el borde de los párpados y en su entorno próximo permitiría un contacto más prolongado con los análogos de prostaglandinas en comparación con los 180 minutos del estudio *in vitro*, en que todos los *Demodex* sobrevivieron.

Los análogos de prostaglandinas, al prolongar la fase anágena del ciclo del crecimiento de las pestañas, provocan su alargamiento. También se ha observado que cursan con aumento de su espesor y oscurecimiento. Este aumento de espesor de las pestañas estrecharía el conducto piloso y dificultaría el alojamiento y desplazamiento de los *Demodex* (Fig. 6). En este estudio, el promedio de infestación por pestaña fue de 0.78 y únicamente el 15% de las infestadas tenían mínimo cuatro ácaros. No se registró ningún caso con presencia excesiva de *Demodex*, lo que podría guardar relación con la falta de espacio en el conducto piloso para el alojamiento de los ácaros vermiformes.

Dentro de las limitaciones se reconoce que en nuestro estudio *in vitro* no se discrimina si el efecto observado en los parásitos es provocado por el análogo de prostaglandina o por el cloruro de benzalconio, conservante que se incluye en las presentaciones comerciales utilizadas en esta muestra. Estudios previos han confirmado la participación del cloruro de benzalconio en la inducción de inflamación de la superficie ocular, respuestas alérgicas, fibrosis, queratitis punteada y síndrome de ojo seco, en especial en pacientes que requieren medicación continua<sup>15</sup>. No obstante, no existe estudio clínico que indique que este derivado de un amonio cuaternario sea capaz de disminuir la

prevalencia de infestación palpebral por *D. folliculorum*. Sería útil realizar un nuevo estudio *in vitro* que permita observar si el tafluprost 0.0015%, reciente análogo de prostaglandina libre de conservantes, es capaz de provocar cambios morfológicos en los ácaros semejantes a los documentados en esta muestra.

De otra parte, no se conoce si la baja prevalencia de ácaros desaparecería al suspender el medicamento.

Sería interesante realizar un nuevo estudio en pacientes infestados con *D. folliculorum* y tratarlos con los análogos de prostaglandinas.

Cabe recalcar que aunque su limitación es contar con una muestra relativamente pequeña, es compensada con sus fortalezas, como la utilización de procedimientos diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad, equipo microscópico de alta resolución y nuevas técnicas de tinción, con el fin de conseguir los resultados exactos para el estudio de esta población.

## Conclusión

El uso de análogos de prostaglandinas reduciría la infestación del *D. folliculorum* en las pestañas.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de

los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, John GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol. 2002; 86:238-42.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90:262-7.
3. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. Am J Ophthalmol. 1997;124(4):544-7.
4. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. Surv Ophthalmol. 2002;47 Suppl 1:S185-202.
5. Morris CL, Stinnett S, Woodward J. The role of bimatoprost eyelash gel in chemotherapy-induced madarosis: an analysis of efficacy and safety. Int Trichology. 2011;3(2):84-91.
6. Norn MS. Incidence of *Demodex folliculorum* on skin of lids and nose. Acta Ophthalmologica. 1982;60:575-83.
7. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, Baradarán-Rafii A, Elizondo A, et al. High prevalence of ocular *Demodex* in lashes with cylindrical dandruffs. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:3089-94.
8. Galvis-Ramírez V, Tello-Hernández A, Álvarez-Osorio L, Rey-Serrano JJ. Prevalencia de infección por *Demodex folliculorum* en pacientes que acuden a consulta general de oftalmología. Rev Salud Pública (Bogotá). 2011;13(6):990-7.
9. Pólit F, Pólit A, Soria J. Riesgo en la cirugía de catarata por infestación palpebral de *Demodex folliculorum* y su prevalencia, revisión de la técnica diagnóstica. Rev Mex Oftalmol. 2016;90(6):261-7.
10. McCulloch CE, Searle S.R, Neuhaus J.M. Generalized, Linear, and Mixed Models. 2.<sup>a</sup> ed. Wiley, EE.UU.; 2008.
11. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S.(2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. J Statistical Software. 2015;67(1):1-48.
12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2016. URL Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
13. Corredor-Osorio R, Nava Castañeda A, Tovilla Canales JL, Tovilla y Pomar JL, Muñoz Salas S. Blefaritis por *Demodex folliculorum*. Rev Fac Med UNAM. 2000;43(4):125-9.
14. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Baradarán-Rafii A, Elizondo A, Kuo CL, et al. In vitro and in vivo killing of ocular *Demodex* by tea tree oil. Br J Ophthalmol. 2005;89(11):1468-73.
15. Baudouin C. Allergic reaction to topical eye drops. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5:459-63.