



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Efectividad de los tratamientos para erradicación de *Demodex spp.* en pacientes con blefaritis: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis**

**Dayron Fernando Martínez Pulgarín**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de medicina, Departamento de cirugía, Programa Oftalmología  
Bogotá D.C, Colombia  
2019

# **Efectividad de los tratamientos para erradicación de *Demodex spp.* en pacientes con blefaritis: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis**

**Dayron Fernando Martínez Pulgarín**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

**Especialista en Oftalmología**

Director:

Marcel Yecid Ávila Castañeda, MD, PhD., Especialista en Oftalmología

Co-Director:

Alfonso Javier Rodríguez Morales, MD, MSc, DTM&H, FRSTM&H (Lon), FFTM RCPS (Glasg), FACE, PhD(c), Dr h c (HonDSc).

Línea de Investigación: Blefaritis, enfermedades infecciosas

Grupos de Investigación: Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas en Oftalmología, Universidad Nacional de Colombia.

Grupo de Investigación Salud Pública e infección A1, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de cirugía, Programa Oftalmología

Bogotá D.C, Colombia

2019

*No es una tarea nada fácil  
ésta de tomarse día a día uno y darse forma  
y ordenar un sentido a todo  
y parecer natural y también convincente  
y alzarse levantar el vuelo  
hacia otra región más alta  
como si fuera poco como si fuera nada  
cargar con quien aquí muy dentro  
y con las mismas fuerzas las mismas palabras  
argumenta contradice echa a pique  
una a una verdades sueños  
que uno levanta día a día luchando  
aferrándose hasta sangrar  
a fin de cumplir con algo en la vida  
a fin de alcanzar  
lo que nunca en verdad se te ha pedido*

*Elkin Restrepo*



## **Agradecimientos**

A Dios por darme su guía a través de un camino de vida lleno de retos

A mis padres por brindarme su apoyo incondicional durante toda la vida y siempre guiarme en la consecución de mis sueños

A mis hermanos por ser una fuente de inspiración para superarme a mí mismo cada día

A Lucas por siempre recibirme en casa con unos ojos de ternura y un abrazo que hace olvidar los duros momentos vividos

A mis profesores por su dedicación e incondicionalidad que forjan diamantes en bruto con su enseñanza en el día a día

A mis tutores de tesis, el Profesor Ávila por siempre mostrarme una visión práctica, concreta, efectiva y sin tantas arandelas de la profesión. Al profesor Rodríguez por brindarme desde mi pregrado las herramientas para fomentar la investigación y la publicación científica.



## Resumen

**Propósito:** Evaluar la efectividad de las intervenciones en el tratamiento de blefaritis por *Demodex spp.*

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de estudios reportando la eficacia de los tratamientos para blefaritis por *Demodex* en las principales bases de datos (PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/Science Direct/WOS/Scielo/ Google Scholar/ metaRegister of Controlled Trials/ ClinicalTrials.gov/ WHO ICTRP) hasta el 06 de octubre del 2019. Se incluyeron estudios controlados aleatorizados, casi-aleatorizados y no aleatorizados con pacientes adultos mayores de 16 años.

**Resultados:** 14 estudios fueron incluidos, con 24 intervenciones diferentes valoradas en un total de 1336 ojos positivos para infestación por *Demodex Spp.* Se analizaron conteos de *Demodex*/pestaña, erradicación total, mejoría clínica, reacciones adversas, Ocular Surface Disease Index (OSDI), Tear Break-Up Time (TBUT), descamación cilíndrica y test de schirmer. El efecto global en disminución de *Demodex*/pestaña fue de -1.52 (IC 95 % -2.50 a -0.52)  $p= 0.003$ , en disminución de descamación cilíndrica -0.76 (IC 95 % -1.09 a -0.44)  $p= <0.00001$ , erradicación total 1.49 (IC 95 % 1.11 a 2.41)  $p= 0.009$ .

**Conclusión:** Se comprueba la efectividad de ivermectina +metronidazol sistémico para *Demodex*/pestaña y erradicación total, TTO (Tea Tree Oil) 50% semanalmente + TTO 10% diariamente para *Demodex*/pestaña, erradicación total y OSDI, TTO 5% + betametasona 0,1% + hidroxipropilmetilcelulosa para *Demodex*/pestaña y TBUT, y luz pulsada intensa (IPL) para erradicación total, OSDI y TBUT. Existe superioridad de las medidas farmacológicas vs las no farmacológicas. Hay más probabilidades de reacciones adversas en los grupos intervención.

**Palabras clave:** Blefaritis, *Demodex*, Tratamiento, Efectividad

## Abstract

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of interventions in the treatment of Demodex blepharitis.

**Methods:** A systematic review of the literature and meta-analysis of studies reporting the efficacy of treatments for demodex blepharitis in the main databases (PubMed / Scopus / Cochrane / EMBASE / Science Direct / WOS / Scielo / Google Scholar / metaRegister of Controlled Trials / ClinicalTrials.gov/ WHO ICTRP) until October 6, 2019 was performed. Randomized, quasi-randomized, and non-randomized controlled studies with adult patients over 16 years old were included.

**Results:** 14 studies were included, for a total of 24 different interventions in 1336(1-10) positive eyes for Demodex Spp. Demodex counts, total eradication, clinical improvement, adverse events, Ocular Surface Disease Index (OSDI), Tear Break-Up Time (TBUT), cylindrical dandruff and schirmer test were analyzed. The overall effects for Demodex count, cylindrical dandruff and total eradication were -1.52 (95% CI -2.50 to -0.52)  $p = 0.003$ , -0.76 (95% CI -1.09 to -0.44)  $p = <0.00001$  and 1.49 (95% CI 1.11 to 2.41)  $p = 0.009$  respectively.

**Conclusion:** We found a clear effectiveness of ivermectin + systemic metronidazole for demodex count and total eradication, TTO (Tea Tree Oil) 50% weekly + TTO 10% daily for demodex count, total eradication and OSDI, TTO 5% + betamethasone 0.1% + hydroxypropyl methylcellulose for demodex count and TBUT, and intense pulsed light (IPL) for total eradication, OSDI and TBUT. Pharmacological interventions are superior to non-pharmacological interventions. Adverse events are more likely to occur in the intervention groups.

**Key words:** Blepharitis, *Demodex*, Treatment, Effectiveness

# Contenido

	Pág.
1. Introducción .....	15
2. Definición del problema .....	17
3. Objetivos.....	19
4. Marco teórico.....	21
5. Diseño metodológico.....	25
6. Resultados.....	31
7. Discusión.....	45
8. Conclusiones y recomendaciones.....	51
9. Bibliografía .....	53

## Lista de figuras

	Pág.
<b>Figura 5-1.</b> Diagrama de flujo de información en las diferentes fases de la revisión sistemática.....	26
<b>Figura 6-1.</b> Estrategia de búsqueda y selección. ....	31
<b>Figura 6-2.</b> Resumen de riesgo de sesgo: Postura de los autores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.....	36
<b>Figura 6-3.</b> Grafica de riesgo de sesgo: Postura de los autores sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos. ....	37
<b>Figura 6-4.</b> Forest Plot comparando la reducción de demodex/pestaña en ojos sometidos a las diferentes intervenciones. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation .....	37
<b>Figura 6-5.</b> Forest Plot comparando la reducción de demodex/pestaña en ojos sometidos a las diferentes intervenciones derivadas y no del extracto de aceite de árbol de té. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation.....	38
<b>Figura 6-6.</b> Forest Plot comparando la reducción de demodex/pestaña en ojos sometidos a tratamientos farmacológicos vs no farmacológicos. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation .....	39
<b>Figura 6-7.</b> Forest Plot comparando la erradicación total al final de los seguimientos en términos de Risk Ratio. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation .....	39
<b>Figura 6-8.</b> Forest Plot comparando la erradicación total según tratamientos derivados y no derivados de TTO en términos de Risk Ratio. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation.....	40
<b>Figura 6-9.</b> Forest Plot comparando la erradicación total según tratamientos farmacologicos y no farmacologicos en términos de Risk Ratio. CI=Confidence Interval.	41
<b>Figura 6-10.</b> Forest Plot comparando el Ocular Surface Disease Index . CI=Confidence Interval, SD= Standard Desviation .....	41
<b>Figura 6-11.</b> Forest Plot que muestra la mejoría clínica en términos de Risk Ratio. CI=Confidence Interval .....	42
<b>Figura 6-12.</b> Forest Plot comparando los puntajes de descamación cilíndrica. CI=Confidence Interval, SD= Standard Desviation.....	42
<b>Figura 6-13.</b> Forest Plot comparando los tiempos de TBUT. CI=Confidence Interval, SD= Standard Desviation.....	43
<b>Figura 6-14.</b> Forest Plot que muestra la presentación de reacciones adversas. CI=Confidence Interval .....	43

# Lista de tablas

Pág.

<b>Tabla 6-1.</b> Resumen de intervenciones en estudios incluidos .....	32
---	----



# Lista de Símbolos y abreviaturas

## Abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
<i>CI</i>	Confidence Interval
<i>IL</i>	Interleuquina
<i>IPL</i>	Intense Pulsed Light
<i>MMP</i>	Matrix metalloproteinase
<i>OSDI</i>	Ocular Surface Disease Index
<i>PCR</i>	Polymerase chain reaction
<i>PRISMA</i>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<i>RR</i>	Risk Ratio
<i>SD</i>	Standard Deviation
<i>TTO</i>	Tea Tree Oil
<i>VEGF</i>	Vascular Endothelial Growth Factor



# 1.Introducción

La blefaritis, es una de las condiciones más frecuentes en oftalmología que impactan la salud visual en la cual existe un proceso inflamatorio del borde palpebral, de origen multifactorial y con una amplia variedad de síntomas como son: Sensación de ardor, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, enrojecimiento de los párpados y conjuntiva, visión borrosa, descamación, etc. La infestación por *Demodex spp* es una de las causas comunes de inflamación de superficie ocular, siendo más frecuente su presentación con el aumento de edad (11).

*Demodex spp.* Son ácaros que pertenecen al phylum artrópoda, clase Arácnida, orden Acarina, (superfamilia: Demodicodoidea) y su infestación en el ser humano se le conoce como demodicidosis o demodicosis (12). Fue descrito por primera vez en 1841, año desde el cual se han descrito varias especies, siendo de interés para el ser humano el *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis*. Debido a la ubicación en los ojos en medio de estructuras protruyentes, no hay adecuada accesibilidad para la higiene diaria lo que facilita la infestación de este parásito en la piel facial, especialmente párpados así como pestañas (13). Se sabe que este ectoparásito se presenta con mayores densidades en pacientes con rosácea, pero también se ha descrito su responsabilidad en entidades dermatológicas como pitiriasis folliculorum, dermatitis perioral, erupciones parecidas a sarna, pigmentación facial, erupciones en cuero cabelludo y carcinoma basocelular(14). Respecto al compromiso ocular, ha sido implicado en pérdida y mal posición de pestañas, blefaritis, blefaroconjuntivitis, pterigio, disfunción de glándulas de meibomio y queratitis(13, 15, 16).

La morfología y tamaño de cada una de estas dos especies es diferente, siendo el *D. folliculorum* más largo y aglomerándose alrededor del folículo piloso de las pestañas, mientras que el segundo tiende a ser más corto y a residir en las glándulas sebáceas del párpado (17). La infestación ocular por *Demodex* posee una prevalencia de 84% en personas mayores de 60 años, alcanzando cifras de 100% de prevalencia en personas

mayores de 70 años. Los factores de riesgo asociados a la infestación por *Demodex* incluyen la rosácea, ingesta de alcohol, exposición solar, tabaquismo, estrés, bebidas calientes, comida picante, cambios bruscos de temperatura, inmunosupresión local o sistémica, y falta de higiene (14).

La infestación por *Demodex* crea un daño directo induciendo hipersensibilidad, sirviendo como vector para bacterias. Adicionalmente por las microabrasiones causadas por las garras, se genera un daño epitelial con la consiguiente hiperplasia e hiperqueratinización. La especie *D. brevis* crea procesos obstructivos en las glándulas de meibomio así como reacciones granulomatosas(13, 18).

Los casos de blefaritis por *Demodex* presentan como característica clínica singular la aparición de descamación cilíndrica en la base de las pestañas, asociado a los típicos síntomas de superficie como son el ardor, prurito, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, entre otros.

Respecto al tratamiento, han surgido múltiples esquemas en la literatura actual que permitan una resolución del cuadro clínico secundario a la infestación por *Demodex*, el cual ha mostrado ser resistente al tratamiento con alcohol 75%, povidona yodada 10% y eritromicina(13). De acuerdo al TFOS DEWS II, el extracto de aceite de árbol de té, así como la ivermectina oral y sus combinaciones con metronidazol y permetrina han mostrado reducciones significativas en el número de parásitos en las pestañas, aunque la evidencia de la efectividad sobre manifestaciones clínicas es limitada. Se han propuesto terapias tópicas combinadas, como la ivermectina + metronidazol en ungüento o gel con resultados prometedores pero con limitaciones metodológicas(19).

En vista de lo anterior, por las altas tasas de prevalencia de la enfermedad y de la aparición del *Demodex spp.* en el espectro etiológico de la enfermedad, así como la presencia de múltiples compuestos comerciales disponibles para los pacientes con poca claridad sobre su eficacia real sobre la patología, se realizó esta revisión sistemática de la literatura y meta-análisis para determinar la efectividad real de estos compuestos y su impacto sobre el curso natural de la enfermedad.

## 2. Definición del problema

La blefaritis es una de las patologías oftalmológicas más frecuentes con repercusiones sobre la calidad de vida del paciente y demás aspectos. Dentro de sus etiologías, el *Demodex spp.* juega un papel fundamental en aquellos casos refractarios a tratamientos básicos, asociado también a reacciones de hipersensibilidad por aumento de células mononucleares por proteínas del *Bacillus Oleronius* transportado dentro del *Demodex*, creando la necesidad de recurrir a terapias dirigidas a este agente etiológico, de las cuales se han propuesto múltiples medicamentos, con solo un estudio(20) en la literatura actual que permitan integrar de forma objetiva y sistemática el estado del arte sobre la efectividad de estos compuestos.

Poner en evidencia a través de una revisión sistemática y meta-análisis ayudara a comprender ¿cuáles son las tasas de efectividad de los diferentes esquemas terapéuticos para erradicación de *Demodex spp.* en pacientes con blefaritis así como mejoría en variables clínicas? Lo anterior con el fin de depurar la literatura existente y orientar sobre medidas terapéuticas válidas desde un soporte científico riguroso.

### 2.1 Justificación

La blefaritis es una condición por lo regular de curso crónico, con una alta asistencia a las consultas por especialistas en salud visual. En Estados Unidos se estima que alrededor de 37-47% de los pacientes que asisten a consulta oftalmológica, poseen este tipo de patología (21). La prevalencia de *Demodex* en piel de seres humanos puede ir desde 0-100%. De acuerdo a la literatura actual, se estima que en pacientes con blefaritis un 41,6%-81,25% de ellos presentan infestación por *Demodex spp* (22), siendo el 96% de casos pacientes inmunocompetentes, alcanzando cifras de infestación hasta un 100% de pacientes cuando la edad sobrepasa los 70 años en correlación con disminución de respuestas inmunes y alteración de procesos inflamatorios, con una tasa de aparición similar para ambos géneros (23, 24).

En Europa, se encontró una prevalencia de *Demodex folliculorum* de 68% para Polonia, 25% en pacientes sanos y 51% en pacientes con blefaritis para Bélgica, 29.7% en pacientes con blefaritis para Turquía y 75% en pacientes con blefaritis para España (25).

En Latinoamérica, las estadísticas de infestación por *Demodex* no varían respecto a los datos globales. En Chile se evidencia un índice de acaro/pestaña de 1,0 en pacientes con blefaritis y de 0.37 en pacientes sanos, con una mayor frecuencia de presentación en el grupo etareo de 51-60 años, y en Paraguay se evidencia una prevalencia de *Demodex* en paciente con blefaritis de 54% (12). Para Colombia, según Galvis-Ramírez et al., se evidencia una prevalencia de infestación por *Demodex spp* de 42,1% en toda la población, aumentando hasta 63,2% en pacientes con blefaritis documentada, los cuales poseían una carga parasitaria de 12,7 vs 5,1 ácaros por pestaña, en el grupo sin patología. Adicionalmente se halló en el 25 % de los pacientes estudiados descamación cilíndrica, y de estos 96,9% poseían infestación por el ectoparásito (25).

Respecto al diagnóstico, se debe sospechar infestación por *Demodex spp.* en blefaritis crónicas, con inflamación refractaria de la superficie ocular, como blefaroconjuntivitis, chalazión, queratitis, triquiasis, etc(11). La aparición de descamación cilíndrica en la base de las pestañas es un signo patognomónico de blefaritis por *Demodex* (18). Las muestras de pestañas bajo examen microscópico permiten realizar un diagnóstico definitivo con la visualización directa del ectoparásito. Adicionalmente la realización de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) cuantitativa ha mostrado ser un método útil en la determinación de densidad del parásito mediante el análisis de muestras no invasivas (26). Múltiples han sido los tratamientos propuestos a través de los años para erradicar este ectoparásito. Ejemplos de estos incluyen la yodopovidona, el alcohol, metronidazol, ivermectina, extracto de aceite de árbol de te entre otros, soportados por múltiples estudios con variaciones metodológicas.

En vista de la alta prevalencia de la enfermedad y las repercusiones sobre la calidad de vida de los pacientes(27) y el sistema de salud, así como de la gran escases de estudios que agrupen toda la evidencia actual sobre tasas de efectividad y mejoría clínica de las opciones terapéuticas en estos casos, se amerita un estudio que permita dilucidar estas interrogantes, aportando un soporte científico sólido sobre estos tratamientos.

## 3. Objetivos

### 3.1 Objetivo general

Evaluar la efectividad de las intervenciones en el tratamiento de blefaritis por *Demodex spp.*

### 3.2 Objetivos específicos

- Valorar la efectividad de los esquemas terapéuticos para blefaritis por *Demodex spp.* en términos de conteo parasitario, tasas de erradicación total, tasas de mejoría clínica, OSDI, TBUT, descamación cilíndrica y test de schirmer.
- Comparar de acuerdo a análisis estratificados en términos de conteo de parásitos y tasas de erradicación total, los métodos farmacológicos vs no farmacológicos y los tratamientos derivados de TTO vs los no derivados TTO.
- Analizar las probabilidades y frecuencias de eventos adversos documentados para cada intervención.



## 4. Marco teórico

### 4.1 Introducción

La blefaritis es una de las entidades oftalmológicas más frecuentes que en la mayoría de casos se presenta con un curso crónico y exacerbaciones de síntomas. Posee una gran variedad de agentes etiológicos, como bacterias y hongos, cuadros alérgicos, procesos inflamatorios, desordenes metabólicos, y parásitos, dentro de los que se incluyen el *Demodex spp.* Existen dos especies de *Demodex* que habitan la unidad pilosebacea en los humanos: *folliculorum* y *brevis*, habitando preferiblemente en el folículo piloso y glándulas sebáceas respectivamente. El primero, posee una longitud de 350-380 um con un ancho de 40-50 um, y el segundo una longitud de 250-280 um con un ancho de la mitad del *folliculorum*. Ambas especies poseen tres segmentos corporales que son un gnatosoma trapezoidal, un podsoma y un opistosoma (23).

### 4.2 Contexto histórico

EL *Demodex folliculorum* fue descubierto por primera vez el 2 de Noviembre de 1841 por Berger en la cera recolectada de los conductos auditivos externos, con documentación de su presencia en todo el rostro humano por Henle en 1842. La primera publicación oficial en relación a este ectoparásito fue publicada en 1842 por Simón por sus hallazgos de infestación en folículos pilosos de cuerpos durante autopsias. Posteriormente la variante ocular de la infestación por *Demodex* fue descrita por Becker en 1875, y se estableció una relación de blefaritis crónica con el ectoparásito en 1878 por Majocchi. En 1963 Akbulatowa describe una segunda especie, el *Demodex brevis*, definiéndose las dos clases de ectoparásitos que afectan directamente al ser humano (23, 28).

### 4.3 Factores de riesgo

- **Rosácea:** Genera cambios del microambiente mediante la congestión de las glándulas sebáceas
- **Tabaquismo**
- **Ingesta de alcohol**
- **Estrés**

- **Exposición al sol y cambios abruptos de temperatura**
- **Dieta:** Rica en alimentos picantes
- **Inmunosupresión:** Local o sistémica
- **Mala higiene local:** Secundario a las estructuras anatómicas faciales sobresalientes(14).

#### 4.4 Ciclo de vida

El ciclo de vida del *Demodex folliculorum* y *brevis* en el ser humano empieza con la copula entre el macho que se desplaza por toda la piel hasta encontrar a la hembra en la entrada del folículo piloso, posterior a lo cual 12 horas después la hembra pone los huevos en el folículo piloso o al interior de las glándulas sebáceas, muriendo después de 120 horas de vida. Los huevos tienden a ser pocos por hembra así como el número de larvas por huevos, los cuales eclosionan a los 3-4 días, posterior a lo cual las larvas continúan alimentándose hasta convertirse en protoninfa 40 horas después, y en deutoninfa 72 horas después, para finalmente llegar a su estadio adulto 12 horas después (29).

#### 4.5 Patogénesis

- **Daño directo:** El ectoparásito tiende a consumir células epiteliales del folículo, llevando a su distensión con la consiguiente mal posición de las pestañas. Adicionalmente las microabrasiones causadas por las garras del parásito llevan a hiperplasia epitelial e hiperqueratinización con la consiguiente aparición de la descamación cilíndrica. Hablando específicamente de *D. brevis*, tiende a obstruir los conductos de las glándulas de meibomio, llevando a su disfunción, asociado a reacción granulomatosa al interior de la glándula(30).
- **Vectores:** El *Demodex* puede actuar como vector, mediante el transporte de bacterias, especialmente gram positivas como *Streptococos* y *Staphilococos*, los cuales producen una serie de superantígenos que desencadenan importantes respuestas inmunes. El *Bacillus Oleronius* también puede aparecer en estos parásitos, induciendo respuestas inmunes por la reacción a dos de sus proteínas (14).
- **Reacción de hipersensibilidad:** Se generan respuestas inflamatorias mediante mecanismos de hipersensibilidad tardía y respuestas inmunes innatas. Se han

involucrado linfocitos T CD4 helper perifoliculares, así como aumento de macrófagos y células de Langerhans(14).

## 4.6 Manifestaciones clínicas

Dentro de la sintomatología se encuentran los clásicos “síntomas de superficie” como son la sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, sensación de ardor, lagrimeo, visión borrosa, prurito, con una variedad de síntomas más severos en pacientes con blefaritis posterior por el compromiso adjunto de la conjuntiva tarsal. Adicionalmente es importante mencionar que el espectro de síntomas no solo se limita al compromiso palpebral en forma de blefaritis, sino también mediante la disfunción de glándulas de meibomio, blefaroconjuntivitis y queratitis (13, 31).

## 4.7 Diagnóstico

La confirmación diagnóstica de infestación ocular por *Demodex*, parte como en cualquier otra patología de una secuencia estructurada de hallazgos positivos

- **Anamnesis:** Un adecuado interrogatorio con identificación clara de cuadros crónicos o repetitivos de blefaritis, blefaroconjuntivitis, disfunción de glándulas de meibomio, queratitis, orzuelos, chalazión etc, que suelen ser refractarios al tratamiento convencional. Adicionalmente la identificación de los factores de riesgo arriba ya mencionados es clave para orientar el cuadro clínico del paciente.
- **Biomicroscopia:** Se puede evidenciar hiperemia del borde palpebral y conjuntiva, disfunción de glándulas de meibomio, triquiasis (en casos severos acompañándose de abrasiones, úlceras corneales, vascularización, opacidades), madarosis, la característica descamación cilíndrica en la base de pestañas que es un signo patognomónico de infestación por *Demodex* y la inestabilidad de la película lagrimal objetivizado por TBUT (Tear Break Up Time) (32).
- **Examen microscópico:** Mediante la muestra de pestañas depiladas, se permite observar las formas adultas, larvas y huevos de *Demodex spp*, dando un diagnóstico definitivo
- **Marcadores inflamatorios:** Tomando en cuenta los mecanismos fisiopatológicos comentados anteriormente con la inducción final de respuestas inmunes y procesos

inflamatorios en las áreas de infestación por el parásito, se permite identificar en pestañas y muestras de menisco lagrimal diferentes citoquinas y mediadores. Ejemplos de estos son IL-1B, IL-5, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, LL-37, factor estimulante de colonias de granulocitos, VEGF, MMP 3 y 9 (26, 33).

- **Reacción en cadena de la polimerasa:** Permite la detección y cuantificación para determinar índices de parasitación así como para estandarización de diagnóstico, mostrando altas tasas de sensibilidad y especificidad, siendo capaz de detectar cantidades muy pequeñas de segmentos de ADN del parásito, y por lo tanto elimina las limitaciones del conteo microscópico directo como la reproducibilidad interobservador (34, 35).

## 4.8 Tratamiento

El tratamiento para *Demodex* ha sido un tema con alta variabilidad en los últimos años debido a las tasas de respuesta. Con anterioridad se prefería el uso de ungüento de óxido de mercurio al 1%, ungüento de azufre y aceite alcanforado con el fin de atrapar los ácaros en el momento de emergencia o movilización desde las pestañas. Estudios in-vitro determinaron resistencia a soluciones antisépticas como alcohol al 75% y povidona yodada al 10% (32). El gel de clorhidrato de pilocarpina al 4 % ha mostrado cura total de la infestación en 37,5% de casos y parcial en 40,6% de casos, así como también la limpieza con shampoo para bebé ha mostrado erradicación total en un 28,6% y parcial en 37,5% de casos y persistencias hasta del 50% (24, 32). El extracto de aceite del árbol de té, un derivado de la hoja del árbol del té *Melaleuca alternifolia* ha mostrado ser bastante prometedor en la erradicación de este parásito, siendo una de las tendencias terapéuticas actuales, mostrando disminución considerable del conteo de parásitos por pestaña al usarse paños limpiadores al 50% o ungüento al 5% (11, 14, 15, 31). La ivermectina sistémica ha mostrado una disminución en el conteo absoluto de parásitos por pestañas posterior a dos dosis orales tomadas con una semana de diferencia (30). Adicionalmente se ha incursionado en terapias combinadas como es el caso de la ivermectina con metronidazol oral mostrando tasas de remisión total de 71% contra un 45% en pacientes tratados con monoterapia(36). Las terapias tópicas como la crema de ivermectina también han mostrado resultados prometedores en este tipo de patología (27).

## 5. Diseño metodológico

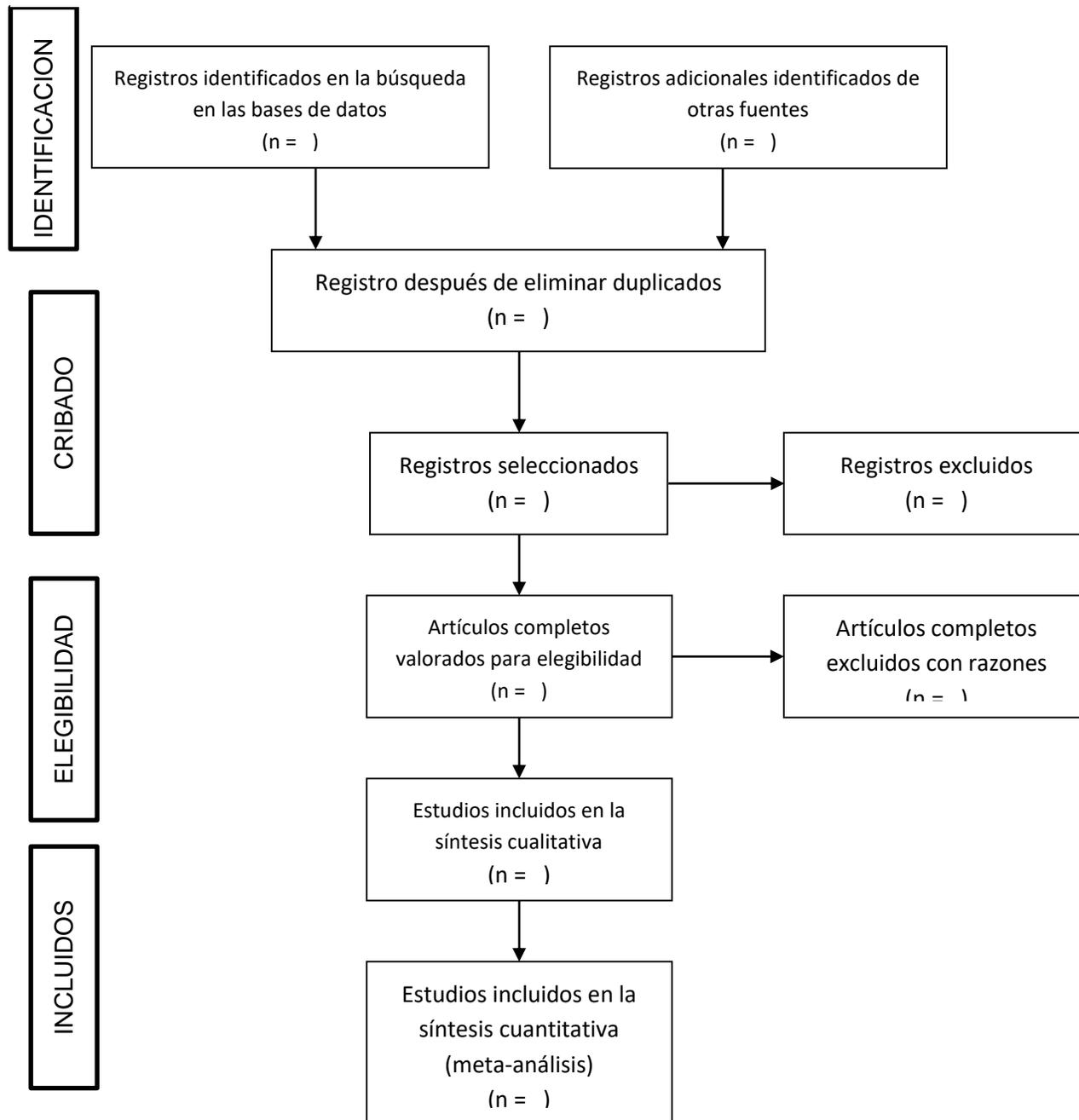
### 5.1 Método de análisis

El presente trabajo de investigación estará basado en la revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, con el fin de identificar estudios que evalúen tasas de efectividad, mejoría clínica según síntomas subjetivos estandarizados por cuestionarios o escalas , y signos clínicos objetivos de las diferentes intervenciones terapéuticas para erradicación de *Demodex spp.* en pacientes con blefaritis. La revisión sistemática y meta-análisis, son considerados como los métodos de mayor nivel de evidencia y están definidos como el análisis estadístico a través del proceso metódico, sistemático y explícito, de una gran elección de resultados de trabajos individuales, para integrar los hallazgos obtenidos, que proporcionan un resumen de los resultados globales (37). Se seguirán los parámetros establecidos en el “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” PRISMA, así como la organización de las fases del trabajo según diagramas de flujo (Figura 5-1. )(38) .

### 5.2 Revisión de la literatura

Se realizará una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane, EMBASE, Science Direct, Web of Science, Scielo, Google Scholar, metaRegister of Controlled Trials([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)), ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) y WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ([www.who.int/ictrp/search/en](http://www.who.int/ictrp/search/en)). Se usará la estrategia de búsqueda “*Demodex blepharitis*” O “ocular demodicosis” O “ocular demodex” Y “treatment” limitándose a artículos en español, inglés y portugués. Para la valoración de efectos adversos se usaran los artículos incluidos para efectividad y adicionales que reporten estas tasas siempre que cumplan los criterios de inclusión. Se realizará inicialmente una revisión de títulos y resúmenes para extraer los estudios susceptibles de ser incluidos. Los textos completos de los artículos elegibles serán revisados y la información será extraída por tres autores; cuando dos autores estén en desacuerdo con la inclusión de algún estudio, un tercer experto tomará la decisión final.

Figura 5-1. Diagrama de flujo de información en las diferentes fases de la revisión sistemática



## 5.3 Selección y elegibilidad de los estudios

### 5.3.1 Tipos de estudio

Se incluirán estudios analíticos (ensayos clínicos aleatorizados, Cuasi-aleatorizados, y no aleatorizados).

### 5.3.2 Participantes

Se incluirán los estudios en donde los participantes fueran mayores de 16 años de edad con un diagnóstico clínico de blefaritis por *Demodex spp.* o con alguna otra manifestación oftalmológica de la infestación por *Demodex spp.* como blefaroconjuntivitis o queratoconjuntivitis. La unidad de análisis serán los ojos positivos para infestación por *Demodex*.

### 5.3.3 Tipos de Intervención

Se evaluarán estudios que realizaron las siguientes comparaciones:

- Un medicamento comparado con otro diferente, o contra el mismo a diferente dosis, contra placebo o contra ausencia de tratamiento.
- Higiene palpebral (aplicación de calor local, masajes, lavados con shampoo de bebe, etc) contra higiene palpebral con adición de medicamento , o contra medicinas solas, o contra placebo o contra ausencia de tratamiento

### 5.3.4 Exclusiones

Se excluirán de los análisis reportes y series de casos, así como los duplicados de artículos ya incluidos, artículos de revisión u opinión, revisiones sistémicas de literatura/metaanálisis y aquellos en idiomas diferentes al español, inglés y portugués.

## **5.4 Recolección y análisis**

### **5.4.1 Extracción y manejo de la información**

Se extraerá la información de los estudios elegidos y se ingresara a una matriz en Microsoft Excel 2013 previamente diseñada para tal fin, para posteriormente ser ingresada en el programa estadístico para los análisis finales.

### **5.4.2 Calidad de los estudios incluidos**

Se valorara la calidad de los estudios elegibles según los parámetros establecidos en el “Consolidated Standards Of Reporting Trials” CONSORT por sus siglas en ingles.

### **5.4.3 Valoración de sesgo de estudios incluidos**

Se juzgará el riesgo de sesgo de los estudios según los siguientes parámetros: Sesgo de selección (Ocultamiento en la asignación), sesgo de rendimiento (Enmascaramiento de participantes e investigadores), sesgo de detección (Enmascaramiento de los responsables de evaluar los resultados), sesgo de desgaste (tasas de seguimiento entre grupos y el análisis por intención de tratar), entre otras fuentes de sesgo. Se juzgaron los hallazgos con la información disponible

### **5.4.4 Medidas de las efectividades de tratamientos**

La unidad de discordancia para las variables será resuelta a través de la conversión de todas las unidades, a medidas estandarizadas. Se calcularán las medias estandarizadas y porcentajes para describir la distribución de las variables continuas y dicotómicas, respectivamente.

### **5.4.5 Valoración de heterogeneidad**

Se realizará el test  $\chi^2$ , el estadístico Q de Cochrane, prueba  $\tau^2$  e  $I^2$  para identificar la heterogeneidad. Un valor P de  $\chi^2$  menor de 0.05 e  $I^2$  mayor del 60% será interpretado como heterogéneo.

### **5.4.6 Síntesis de datos**

Se realizará un modelo de meta-análisis de los estudios con resultados comparables y sus tiempos. Se usará un modelo de efectos aleatorios para combinar los resultados de los estudios en el meta-análisis. Se usaran las diferencias de medias para variables continuas y se usará Risk Ratio para variables dicotómicas. No se fijará un límite retrospectivo para el año de publicación de los artículos. Se utilizó el programa Review Manager 5.3® y la hoja de cálculo de Microsoft Excel ®.

## **5.5 Consideraciones éticas**

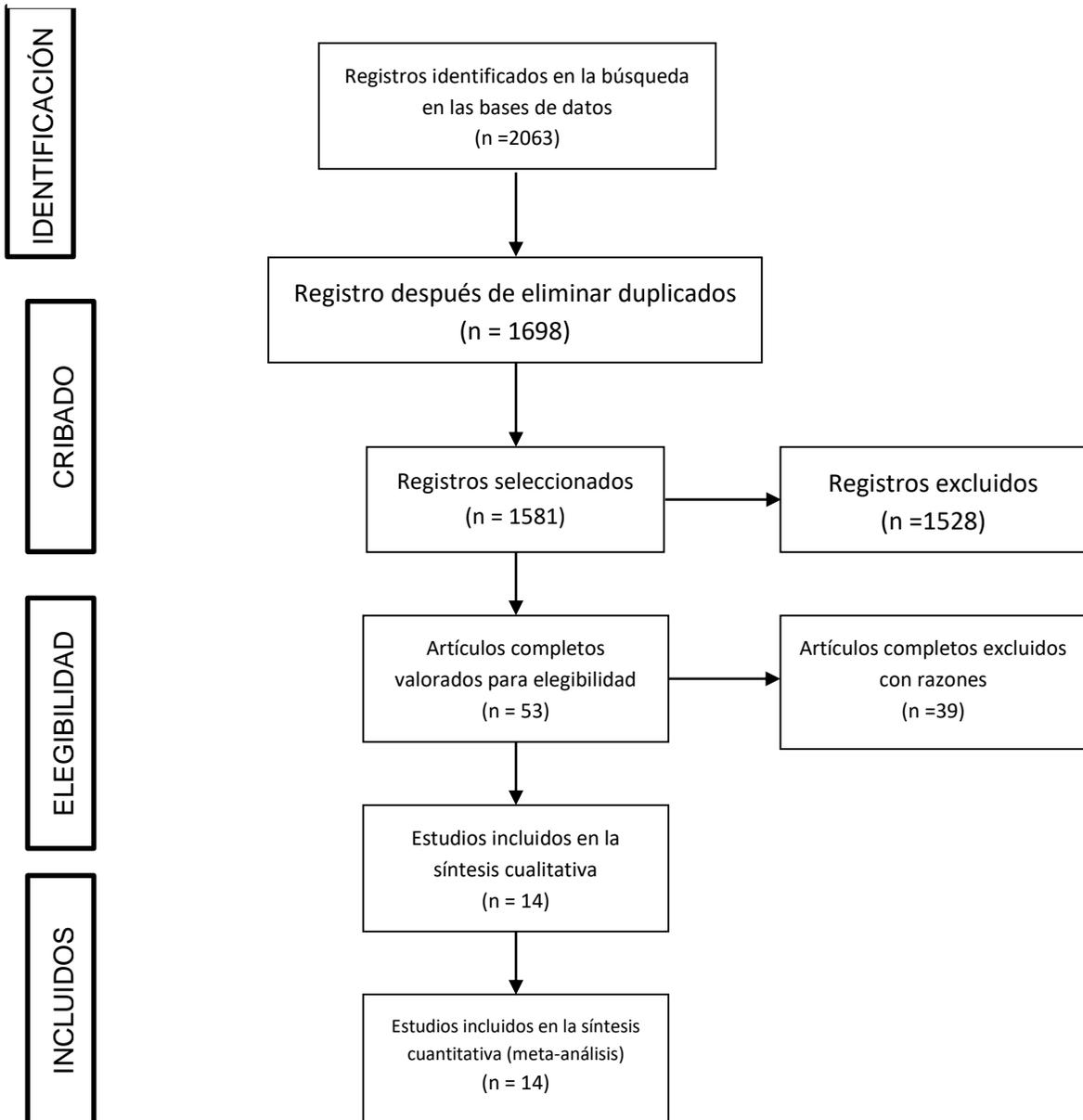
Según la resolución 8430 de 1993, se considera este estudio como una “investigación sin riesgo” ya que el sujeto de investigación de este estudio, corresponde a las bases de datos de publicaciones científicas. Se contó con el aval del comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia soportado por el acta de evaluación 013-232-18 del 14 de septiembre de 2018.



## 6.Resultados

De acuerdo a los parámetros de búsqueda definidos previamente, una búsqueda inicial arrojó 2063 resultados en las bases de datos consultadas. Todas las referencias fueron valoradas para elegibilidad con una inclusión final de 14 artículos de acuerdo a los criterios de inclusión (Figura 6-1.) (1-10, 24, 36, 39, 40). Estos artículos comparaban medidas terapéuticas físicas o un medicamento con otro(s) diferente(s), contra el mismo a diferente dosis o contra placebo.

**Figura 6-1.** Estrategia de búsqueda y selección.



Un resumen de los estudios incluidos e intervenciones pueden verse en la Tabla 6-1. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos puede verse en las Figuras 6-2 y 6-3.

**Tabla 6-1.** Resumen de intervenciones en estudios incluidos

<b>Estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Tiempo de seguimiento</b>	<b>Numero de ojos evaluados Demodex (+)</b>
Arrua et al. 2015	<p><u>Grupo 1:</u> Shampoo neutro 3 veces al día</p> <p><u>Grupo 2:</u> Shampoo neutro 3 veces al día + gel tópico de metronidazol 0.75% 2 veces/día</p> <p><u>Grupo 3:</u> Shampoo neutro 3 veces al día + pomada antibiótica de neomicina 3,5%- polimixina 10%- dexametasona 0,5% 3veces/día</p>	2 meses	<p><u>Grupo 1:</u> 12</p> <p><u>Grupo 2:</u> 6</p> <p><u>Grupo 3:</u> 12</p>
Ergun et al. 2019	<p><u>Grupo 1:</u> Gel limpiador TTO 3% + aceite de caléndula + aceite de borraja + vitamina E y B5 2 veces/día.</p> <p><u>Grupo 2:</u> Gel limpiador TTO 3% 2 veces/día.</p>	1 mes	<p><u>Grupo 1:</u> 48</p> <p><u>Grupo 2:</u> 50</p>
Gao et al. 2005	<p><u>Grupo 1:</u> TTO 50% toallas una aplicación semanal por 2 semanas + TTO 10% shampoo dos veces/día por 1 mes</p> <p><u>Grupo 2:</u> Shampoo de bebe 50% 1 vez al día</p>	1 mes	<p><u>Grupo 1:</u> 18</p> <p><u>Grupo 2:</u> 14</p>
Inceboz et al. 2009	<p><u>Grupo 1:</u> Gel clorhidrato de pilocarpina 4% 2 veces/día por 1 mes</p>	3 meses	<p><u>Grupo 1:</u> 32</p> <p><u>Grupo 2:</u> 14</p>

	<u>Grupo 2:</u> Shampoo de bebe 50% 2 veces/día por 3 meses		
--	---	--	--

**Tabla 6-1:** (Continuación)

Karakurt et al. 2018	<u>Grupo 1:</u> Shampoo TTO 7.5% 2 veces/día <u>Grupo 2:</u> Shampoo libre de TTO 2 veces/día	1 mes	<u>Grupo1:</u> 150 <u>Grupo 2:</u> 120
Koo et al. 2012	<u>Grupo 1:</u> TTO 50% toallas semanalmente + TTO 10% toallas diariamente <u>Grupo 2:</u> Toallas con salina esquema igual a grupo 1	1 mes	<u>Grupo 1:</u> 212 <u>Grupo 2:</u> 108
Messaoud et al. 2019	<u>Grupo 1:</u> Terpinen-4-ol 2,5 %+ ácido hialurónico 0,2 % toallas (Blephademodex®) 1 vez/día <u>Grupo 2:</u> Terpinen-4-ol 2,5 %+ ácido hialurónico 0,2 % toallas (Blephademodex®) 2 veces/día	1 mes	<u>Grupo 1:</u> 46 <u>Grupo 2:</u> 46
Mohammadpour et al. 2019	<u>Grupo 1:</u> TTO 5% shampoo + betametasona 0,1% gotas + hidroxipropilmetilcelulosa gotas <u>Grupo 2:</u> Shampoo placebo + betametasona 0,1% gotas +	1 mes	<u>Grupo 1:</u> 33 <u>Grupo 2:</u> 29

34 Efectividad de los tratamientos para erradicación de *Demodex spp.* en pacientes con blefaritis: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis

	hidroxipropilmetilcelulosa gotas		
--	----------------------------------	--	--

**Tabla 6-1:** (Continuación)

Murphy et al. 2017	<p><u>Grupo 1:</u> Terpinen 4-ol 38% limpiador facial(Dr Organic Tea Tree Face Wash®) en las noches</p> <p><u>Grupo 2:</u> 1,2 Octanediol (OcuSoft Lid Scrub Plus®) toallas en las noches</p> <p><u>Grupo 3:</u> Dispositivo microblefaroexfoliación (BlephEx™) aplicación única</p>	1 mes	<p><u>Grupo 1:</u> 44</p> <p><u>Grupo 2:</u> 48</p> <p><u>Grupo 3:</u> 46</p>
Ngo et al. 2017	<p><u>Intervención 1:</u> Terpinen 4-ol toallas (Cliradex®) aplicación única</p> <p><u>Intervención 2:</u> TTO 50%, aceite de espino amarillo 40%, ácido caprilico 10% (OUST Demodex Swabstix®) aplicadores de algodón, aplicación única</p> <p><u>Intervención 3:</u> 1,2 Octanediol (OcuSoft Lid Scrub Plus®) toallas, aplicación única</p> <p><u>Intervención 4:</u> Acido hipocloroso 0.01% (Avenova®) solución, aplicación única</p> <p><u>Intervención 5:</u> TTO espuma (TheraLid®) aplicación única</p> <p><u>Intervención 6:</u> Solución salina en toalla, aplicación única</p>	10 min	50 ojos
Salem et al. 2013	<p><u>Grupo 1:</u> Ivermectina 200ug/kg 2 dosis + metronidazol 250 mg 3 veces/día por 14 días</p> <p><u>Grupo 2:</u> Ivermectina 200ug/kg 2 dosis</p>	1 mes	<p><u>Grupo 1:</u> 30</p> <p><u>Grupo 2:</u> 30</p>
Tseng et al. 2017	<p><u>Grupo 1:</u> Terpinen 4-ol toallas 1-2 veces al día.</p>	1 mes	<p><u>Grupo 1:</u> 14</p> <p><u>Grupo 2:</u> 16</p>

	<u>Grupo 2:</u> Placebo toallas 1-2 veces al día.		
--	---	--	--

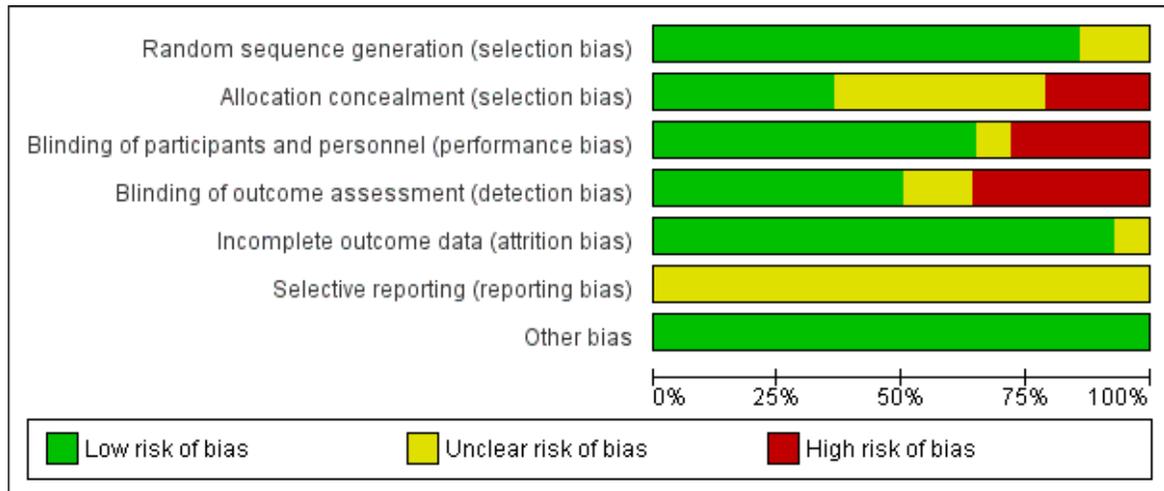
**Tabla 6-1:** (Continuación)

Wong et al. 2019	<u>Grupo 1:</u> TTO +aloe vera + aceite de coco + sulfato de sodio toallas(Blephadex®) 1 vez al día <u>Grupo 2:</u> Sin tratamiento.	1 mes	<u>Grupo 1:</u> 10 <u>Grupo 2:</u> 10
Zhang et al. 2018	<u>Grupo 1:</u> Intense Pulsed Light IPL(Lumenis M22®), una aplicación mensual, por 3 aplicación <u>Grupo 2:</u> TTO 5% aplicación 1 vez al día por 90 días	90 días	<u>Grupo 1:</u> 40 <u>Grupo 2:</u> 40

**Figura 6-2.** Resumen de riesgo de sesgo: Postura de los autores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arrua 2015	+	?	?	?	+	?	+
Ergun 2019	+	+	+	+	+	?	+
Gao 2005	?	-	-	-	+	?	+
Inceboz 2009	?	-	-	-	+	?	+
Karakurt 2018	+	?	+	-	+	?	+
Koo 2012	+	?	+	+	?	?	+
Messaoud 2019	+	?	-	-	+	?	+
Mohammadpour 2019	+	+	+	+	+	?	+
Murphy 2017	+	+	+	+	+	?	+
Ngo 2017	+	-	-	-	+	?	+
Salem 2013	+	?	+	?	+	?	+
Tseng 2017	+	+	+	+	+	?	+
Wong 2019	+	+	+	+	+	?	+
Zhang 2018	+	?	+	+	+	?	+

**Figura 6-3.** Grafica de riesgo de sesgo: Postura de los autores sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.

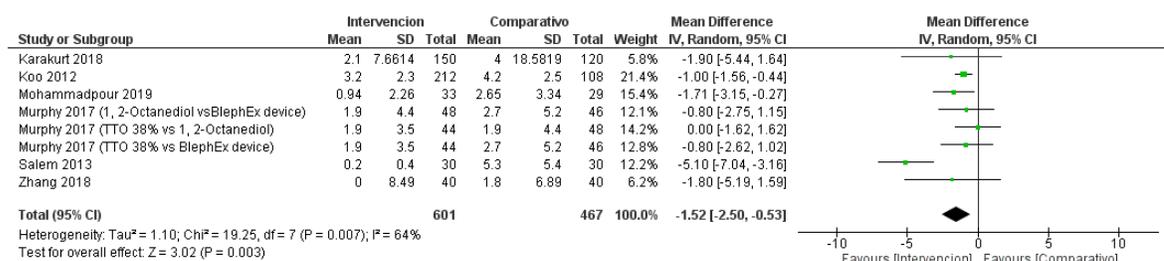


## 6.1 Meta-análisis

### 6.1.1 Demodex por pestaña

Para este análisis se incluyeron 6 estudios de acuerdo a la disponibilidad de los datos sobre esta variable (3, 4, 6, 7, 36, 40). La reducción global de demodex/pestaña fue de -1.52 (IC 95 % -2.50 a -0.52)  $p= 0.003$ ,  $I^2= 64\%$ , con una tendencia a la disminución del número de parasito en todas las intervenciones, con el mayor efecto de reducción para la intervención evaluada por Salem et al. -5.10 demodex/pestaña (IC 95 % -7.04 a -3.16) (36). Otras intervenciones con un efecto sobre reducción de demodex/pestaña sin cruce de línea de no efecto incluyó las evaluadas por Mohammadpour et al. (6) -1.71 (IC 95 % -3.15 a -0.27) y Koo et al. (4) -1.00 (IC 95 % -1.56 a -0.44) (Figura 6-4).

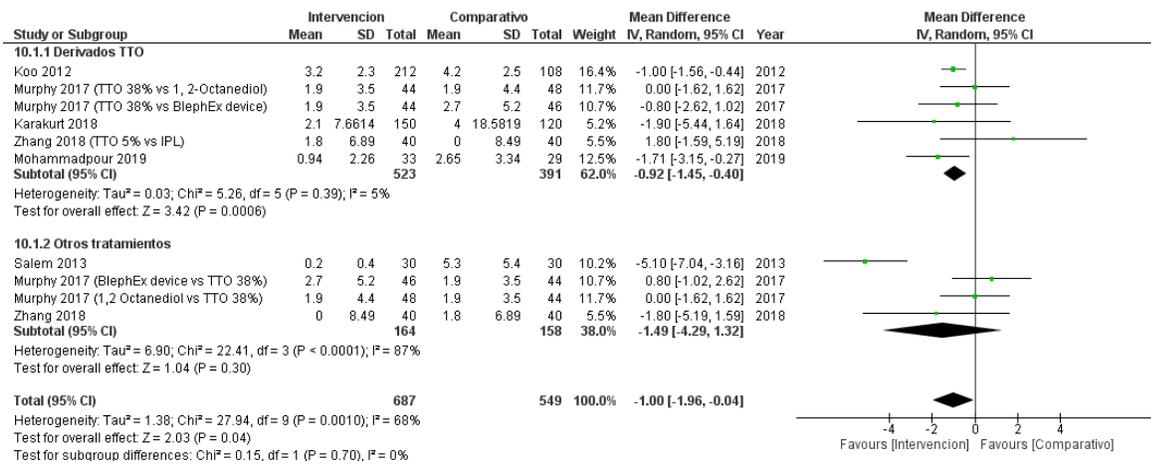
**Figura 6-4.** Forest Plot comparando la reducción de demodex/pestaña en ojos sometidos a las diferentes intervenciones. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation



• **Demodex por pestaña en derivados TTO vs no derivados TTO**

Se realizó un subanálisis evaluando la reducción del Demodex/pestaña según si las intervenciones usadas eran o no asociadas a compuestos derivados o no del extracto de aceite de árbol de té (TTO por sus siglas en ingles). Se incluyeron 6 estudios (3, 4, 6, 7, 36, 40) , con una reducción global en el grupo de derivados TTO -0.92 (IC 95 % -1.45 a -0.40)  $p=0.0006$ ,  $I^2=5\%$  vs una reducción global en el grupo de no derivados del TTO -1.49 (IC 95 % -4.29 a 1.32)  $p=0.30$ ,  $I^2=87\%$  (Figura 6-5).

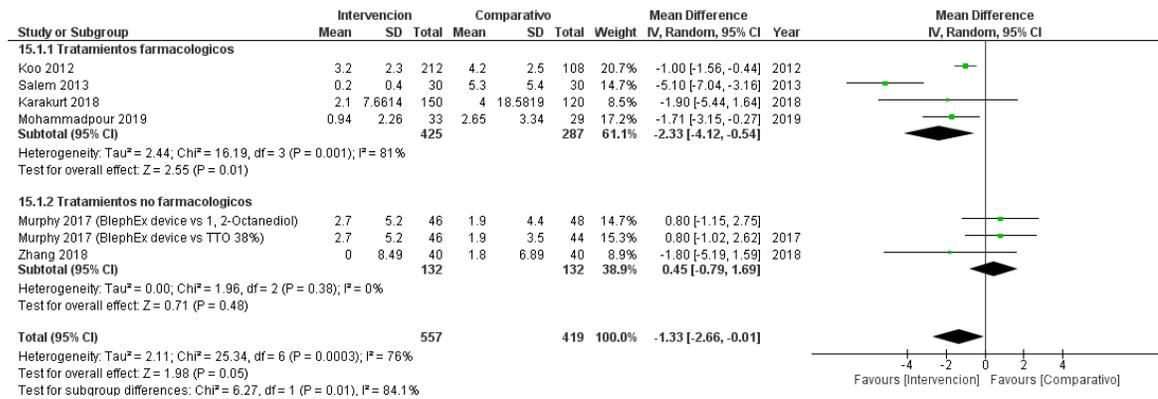
**Figura 6-5.** Forest Plot comparando la reducción de demodex/pestaña en ojos sometidos a las diferentes intervenciones derivadas y no del extracto de aceite de árbol de té. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation



• **Demodex por pestaña en terapias farmacológicas vs no farmacológicas**

Un segundo subanálisis se realizó para valorar la reducción de demodex/pestaña según los tipos de intervención usada (medidas farmacológicas vs no farmacológicas). Se incluyeron 6 estudios (3, 4, 6, 7, 36, 40) con una reducción global en el grupo de medidas farmacológicas -2.33 (IC 95 % -4.12 a -0.54)  $p=0.01$ ,  $I^2=81\%$  vs una reducción global en el grupo de medidas no farmacológicas 0.45 (IC 95 % -0.79 a 1.69)  $p=0.48$ ,  $I^2=0\%$ , con una diferencia entre subgrupos estadísticamente significativa  $p=0.01$  (Figura 6-6).

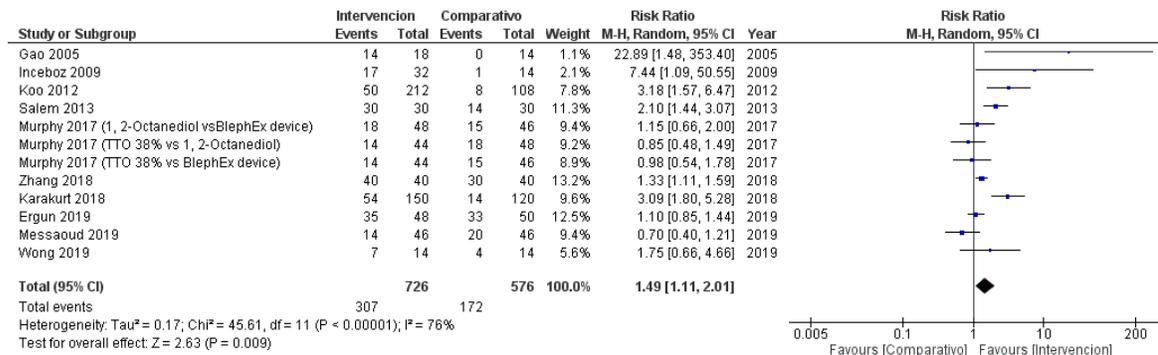
**Figura 6-6.** Forest Plot comparando la reducción de demodex/pestaña en ojos sometidos a tratamientos farmacológicos vs no farmacológicos. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation



### 6.1.2 Erradicación total del parásito al final del seguimiento

Se incluyeron 10 estudios para este análisis (1-5, 7, 10, 24, 36, 40). Se halló un Risk Ratio (RR por sus siglas en inglés) global de 1.49 (IC 95 % 1.11 a 2.01) p= 0.009, I<sup>2</sup>= 76%, favoreciendo la erradicación total en los tratamientos de los grupos intervención. Los mayores RR sin cruce de la línea de no efecto fueron para Gao et al. (22.89, 1.48 a 353.40), Inceboz et al. (7.44, 1.09 a 50.55), Koo et. al (3.18, 1.57 a 6.47), Salem et al. (2.10, 1.44 a 3.07), Zhang et al. (1.33, 1.11 a 1.59) y Karakurt et al. (3.09, 1.80 a 5.28) (Figura 6-7).

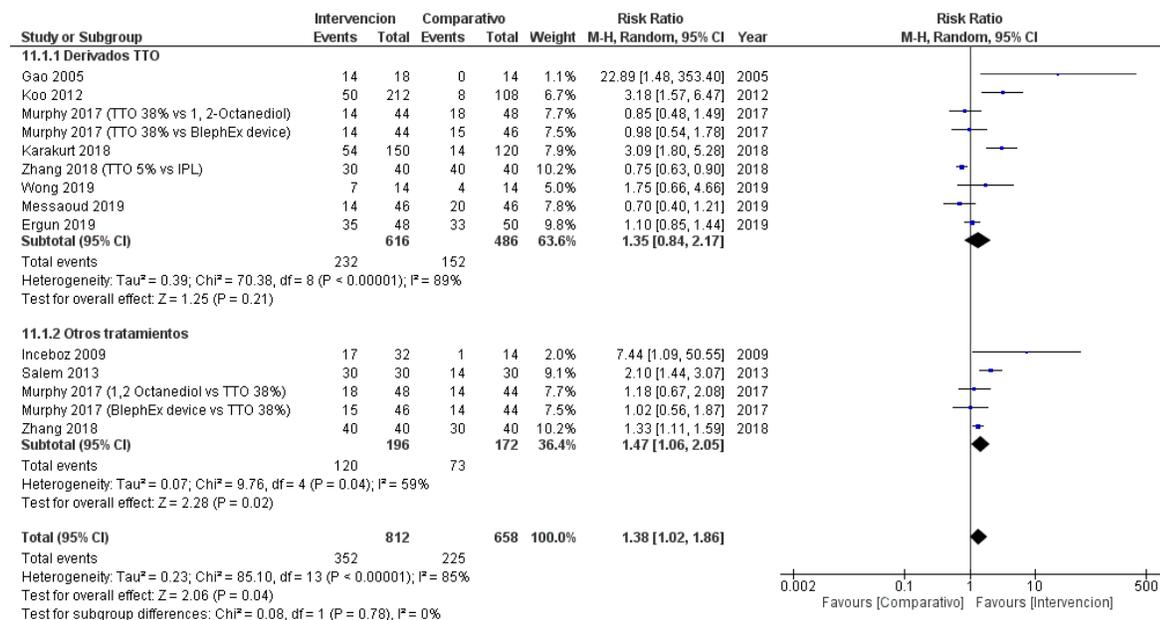
**Figura 6-7.** Forest Plot comparando la erradicación total al final de los seguimientos en términos de Risk Ratio. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation



• **Erradicación total del parásito en derivados TTO vs no derivados TTO**

Se realizó un subanálisis evaluando el Risk Ratio de las tasas de erradicación total según si las intervenciones usadas eran o no asociadas a compuestos derivados o no del extracto de aceite de árbol de té (TTO por sus siglas en inglés). Se incluyeron 10 estudios (1-5, 7, 10, 24, 36, 40), se halló un RR en el grupo de derivados TTO de 1.35 (IC 95 % 0.84 a 2.17)  $p=0.21$ ,  $I^2=89\%$  vs un RR en el grupo de intervenciones no derivadas del TTO de 1.47 (IC 95 % 1.06 a 2.05)  $p=0.02$ ,  $I^2=59\%$ . Ambos subgrupos concordaron con RR para erradicación total a favor de los grupos intervención (Figura 6-8).

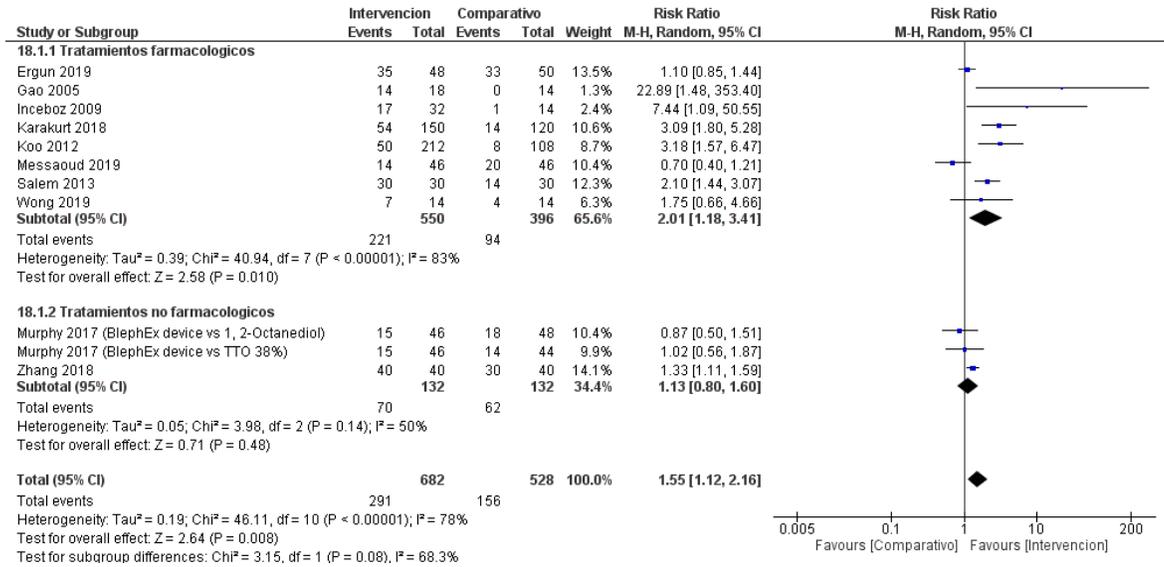
**Figura 6-8.** Forest Plot comparando la erradicación total según tratamientos derivados y no derivados de TTO en términos de Risk Ratio. CI=Confidencie Interval, SD= Standard Deviation



• **Erradicación total del parásito en terapias farmacológicas vs no farmacológicas**

Se realizó un subanálisis evaluando el Risk Ratio de las tasas de erradicación total según si las intervenciones usadas eran o no farmacológicas. Se incluyeron 10 estudios (1-5, 7, 10, 24, 36, 40), se halló un RR en el grupo de medidas farmacológicas de 2.01 (IC 95 % 1.18 a 3.41)  $p=0.01$ ,  $I^2=83\%$  vs un RR en el grupo de intervenciones no farmacológicas de 1.13 (IC 95 % 0.80 a 1.60)  $p=0.48$ ,  $I^2=50\%$ . La diferencia entre subgrupos no fue estadísticamente significativa  $p=0.08$  (Figura 6-9).

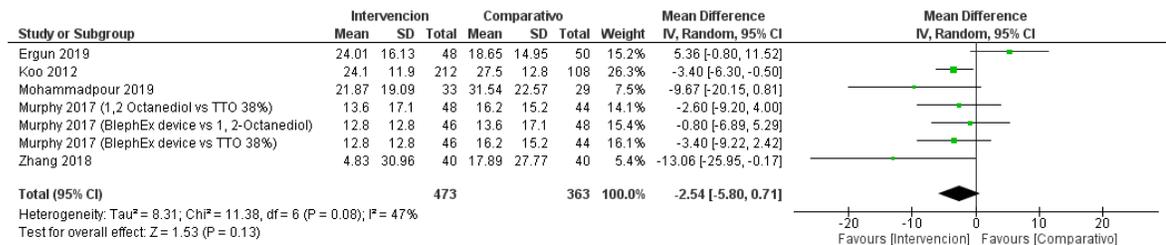
**Figura 6-9.** Forest Plot comparando la erradicación total según tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en términos de Risk Ratio. CI=Confidence Interval.



### 6.1.3 OSDI

Cinco estudios fueron incluidos para el análisis del Ocular Surface Disease Index (OSDI)(1, 4, 6, 7, 40), hallándose una reducción global del índice a favor de las intervenciones en - 2.54 puntos (IC 95 % -5.80 a 0.71) p= 0.13, I<sup>2</sup>= 47% aunque no estadísticamente significativo, con unas mayores tendencias significativas en la disminución del OSDI para Zhang et al. -13.06 (IC 95 % -25.95 a -0.17 y Koo et al. -3.40 (IC 95 % -6.30 a -0.50) (Figura 6-10).

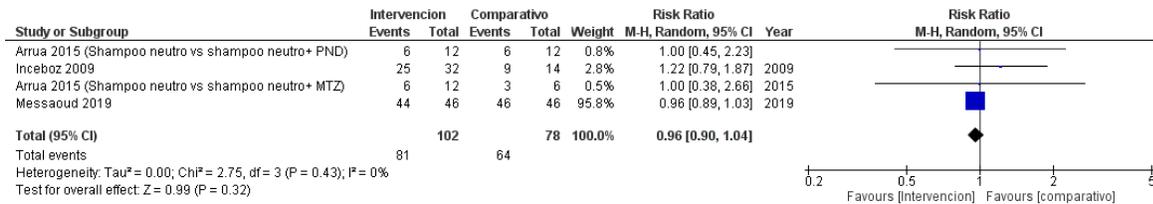
**Figura 6-10.** Forest Plot comparando el Ocular Surface Disease Index . CI=Confidence Interval, SD= Standard Desviation



### 6.1.4 Mejoría clínica

Fueron incluidos 3 estudios, para evaluar algún tipo de mejoría clínica (5, 24, 39). Se halló un RR global de 0.96 (IC 95 % 0.90 a 1.04) p= 0.32, I<sup>2</sup>= 0%, favoreciendo la mejoría clínica en los grupos intervención, aunque todos cruzando la línea de no efecto (Figura 6-11).

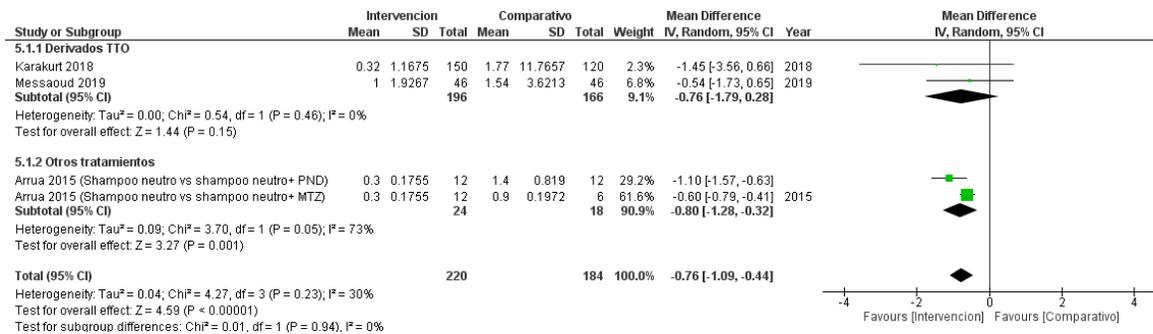
**Figura 6-11.** Forest Plot que muestra la mejoría clínica en términos de Risk Ratio. CI=Confidence Interval



### 6.1.5 Descamación cilíndrica

Para el caso de esta variable, se incluyeron 3 estudios, en donde se reportaba la cantidad de descamación cilíndrica según un puntaje de 0-3 (siendo 3 una alta presencia del hallazgo clínico) (3, 5, 39). Se encontró una disminución global para el puntaje de descamación cilíndrica de -0.76 (IC 95 % -1.09 a -0.44)  $p = <0.00001$ ,  $I^2 = 30\%$ . En la medición de subgrupos para derivados del TTO vs los no derivados, se encontró una mayor reducción para el ultimo subgrupo -0.80 (IC 95 % -1.28 a -0.32), aunque en el test de diferencia de subgrupos, no hubo peso estadísticamente significativo  $p = 0.94$  (Figura 6-12).

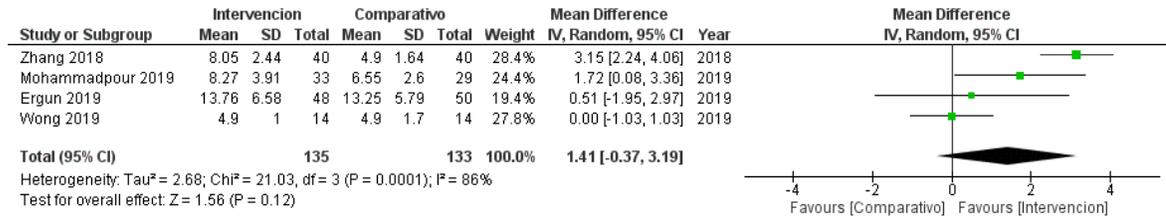
**Figura 6-12.** Forest Plot comparando los puntajes de descamación cilíndrica. CI=Confidence Interval, SD= Standard Desviation



### 6.1.6 Tear Break-Up Time

Para el TBUT, medido en segundos, se incluyeron 4 estudios para este análisis (1, 6, 10, 40), con una mejoría global de 1.41 (IC 95 % -0.37 a 3.19)  $p = 0.12$ ,  $I^2 = 86\%$  aunque no estadísticamente significativa, siendo los estudios con mejor respuesta en el TBUT: Zhang et al 3.15 (IC 95 % 2.24 a 4.06) y Mohammadpour et al. 1.72 (IC 95 % 0.08 a 3.36) (Figura 6-13).

**Figura 6-13.** Forest Plot comparando los tiempos de TBUT. CI=Confidence Interval, SD= Standard Deviation



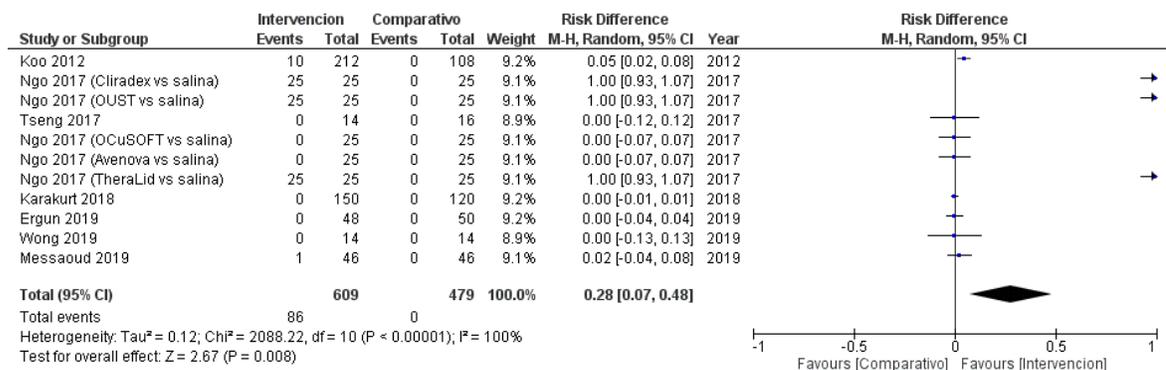
### 6.1.7 Test de Schirmer

Para el test de Schirmer medido en milímetros (mm), se incluyeron 3 estudios(1, 6, 40), con un valor global de -0.28 (IC 95 % -1.33 a 0.76), sin un peso estadístico significativo p=0.59.

### 6.1.8 Reacciones adversas

Para la valoración de las reacciones adversas medicamentosas derivadas del uso de las diferentes intervenciones, se incluyeron 7 estudios que reportaban estas tasas(1, 3-5, 8-10). El efecto global fue de 0.28 (IC 95 % 0.07 a 0.48) p= 0.008, I<sup>2</sup>= 100%, con una tendencia a favor de reacciones adversas en los grupos intervención. Estudios como Ergun, Wong, Karakurt, Messaoud y Ngo (aquellas intervenciones que no involucraban derivados TTO) obtuvieron efectos nulos. Sin embargo los efectos individuales de Koo y Ngo (intervenciones derivadas de TTO) no cruzaron la línea de no efecto (Figura 6-14).

**Figura 6-14.** Forest Plot que muestra la presentación de reacciones adversas. CI=Confidence Interval





## 7. Discusión

La blefaritis en asociación o no con ojo seco es una patología con elevada carga epidemiológica dentro de las consultas oftalmológicas en Colombia y en el mundo (25). De estos casos, el *Demodex Spp.* hace parte del gran espectro etiológico de esta patología, implicando la necesidad de medidas terapéuticas específicas. A través de los años se han explorado decenas de tratamientos diferentes, todos con respuestas variables en los diferentes estudios realizados(13, 19, 41, 42).

De acuerdo al reporte TFOS DEWS II, se estiman alrededor de 10 millones de pacientes afectados por enfermedad de ojo seco, con un impacto significativo en términos financieros, pérdida de productividad y calidad de vida, con cifras de costos para su manejo de 3.84 billones de dólares en Estados Unidos, y en Europa dándose un aproximado de 0.27-1.1 millones de dólares en 1000 pacientes al año, con pérdidas anuales en productividad por cada paciente de 6160 dólares en Japón y 11302 dólares en Estados Unidos (43). Extrapolando la prevalencia de la blefaritis sobre estos casos, y del *Demodex* como etiología específica, se logra deducir un aproximado en costos. Se estima que para pacientes con al menos uno de los siguientes diagnósticos, blefaritis, blefaroconjuntivitis y conjuntivitis crónica, el costo a 5 años se estima alrededor de  $1428 \pm 1752$  USD(44). Para América Latina y Colombia, no existen estudios que determinen estas variables. No existen datos sobre los costos específicos derivados de la blefaritis por *Demodex*. En vista de lo anterior, por su impacto económico sobre los sistemas de salud, sobre la calidad de vida de los pacientes y por la amplia variedad de opciones terapéuticas, la necesidad de un estudio integrativo, como el nuestro, es mandatorio.

Navel et al. realizaron el primer meta-análisis reportado en la literatura mundial para dilucidar esta pregunta, en donde incluyeron tanto ensayos clínicos aleatorizados controlados como también estudios observacionales. Dentro sus análisis hubo 3 pilares fundamentales que incluyeron el conteo de parásitos, las tasas de erradicación y mejoría sintomática, de los cuales se ejecutó el subanálisis estratificado comparando los tratamientos locales vs sistémicos (20). En nuestro estudio, con el propósito de lograr una valoración más objetiva de las efectividades de diferentes tratamientos, limitamos la inclusión de artículos, solo a aquellos que fueran controlados aleatorizados, cuasialeatorizados y no aleatorizados, para los cuales fueron evaluados las variables de

demodex/pestaña, tasas de erradicación total, descamación cilíndrica, mejoría sintomática, TBUT, test de schirmer , OSDI, descamación cilíndrica y reacciones adversas, de los cuales se realizaron subanálisis estratificados comparando tratamientos derivados de TTO vs los no derivados TTO y tratamientos farmacológicos vs no farmacológicos.

En el estudio de Navel et al, Los tamaños globales de efecto, calculados mediante método Hedge, hallados fueron(> 0.2 efecto pequeño, > 0.5 efecto moderado y > 0.8 gran efecto), para conteo de parásitos, tasas de erradicación y mejoría sintomática de 1.68 (IC 95% 1.25-2.12), 0.45 (0.26–0.64), y 0.76 (0.59–0.90) respectivamente, mientras que en nuestro estudio(calculados a través de modelos de efectos aleatorios sobre RR y diferencia de medias) fueron de -1.52 (IC 95 % -2.50 a -0.52)  $p=0.003$  , 1.49 (IC 95 % 1.11 a 2.01)  $p=0.009$  y 0.96 (IC 95 % 0.90 a 1.04)  $p=0.32$ , concordando con los valores del estudio Navel et al., con significancia estadística a favor de la intervención en dichas variables excepto para la mejoría sintomática.

Hablando únicamente de la efectividad de los tratamientos en términos de demodex por pestaña, la intervención a base de ivermectina + metronidazol sistémica estudiada por Salem et al.(36) mostró ser la intervención más efectiva con amplia superioridad en comparación a las otras intervenciones. Este último hallazgo se explica por el mayor efecto acaricida de la ivermectina, como también lo mostró Holzchuh et al(30), y el amplio efecto antiinflamatorio que aporta el metronidazol mediante su influencia sobre linfocitos T y neutrófilos, disminuyendo las especies reactivas de oxígeno, que pudiesen hacer perdurar el proceso inflamatorio derivado(45). En la diferenciación entre derivados TTO vs no TTO, hubo una ligera superioridad de los no derivados del TTO, aunque con un intervalo que cruza la línea de no efecto -1.49 (IC 95 % -4.29 a 1.32) y una  $p=0.70$  en las diferencias de subgrupos, por lo que no se puede concluir una superioridad de los no derivados TTO en términos de disminución del conteo de parásito. De igual manera para la medición de los puntajes 0-3 de descamación cilíndrica , que de por si es una medida indirecta pero fiable de presencia del parásito al ser este un signo patognomónico de la enfermedad, a pesar de que el subgrupo de no derivados TTO obtuvo una disminución ligeramente superior de -0.80 (IC 95 % -1.28 a -0.32) con una  $p=0.001$  vs -0.76 (IC 95 % -1.79 a 0.28)  $p=0.15$ , la diferencia entre subgrupos no fue estadísticamente significativa  $p=0.94$ .

Es importante resaltar que en el análisis estratificado de medidas farmacológicas vs no farmacológicas, se encuentra una superioridad de las medidas farmacológicas en términos de reducción de conteo de parásitos/pestaña de -2.33 (IC 95 % -4.12 a -0.54) vs 0.45 (IC 95 % -0.79 a 1.69), con una  $p=0.01$  para la diferencia entre subgrupos. Para este último hallazgo no existe en la literatura mundial estudios que evalúen este comparativo, sugiriendo de esta forma la superioridad de estas medidas contra otras físicas como lo son el uso del IPL y dispositivos de microblefaroexfoliación referidos por Zhang y Murphy en sus estudios(7, 40).

Al evaluar el parámetro de erradicación total tanto en el análisis global como en los estratificados de TTO vs no TTO y farmacológicos vs no farmacológicos, todos los valores favorecían las terapias en los grupos intervención. En el caso del análisis estratificado de esta variable de derivados TTO vs no TTO, se observa una probabilidad más alta de erradicación total en los tratamientos no TTO con significancia estadística con RR de 1.47 (IC 95 % 1.06 a 2.05) con una  $p=0.02$  aunque con una diferencia entre subgrupos no estadísticamente significativa  $p=0.78$ . En el caso de la erradicación total de las medidas farmacológicas vs no farmacológicas se observa una probabilidad más alta de erradicación total en los tratamientos farmacológicos RR 2.01 (IC 95 % 1.18 a 3.41) , con una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos  $p=0.08$ . En los últimos años el extracto de aceite de árbol de té así como sus derivados (principalmente en terpinen 4-ol) han emergido por su adecuado efecto acaricida(2, 4, 46, 47), que de acuerdo a los estudios incluidos en nuestro meta-análisis obtienen tasas de erradicación total desde 77.8% hasta 23.6 % a diferentes concentraciones , sin embargo de acuerdo a nuestros análisis y a la revisión de la literatura disponible, otras opciones terapéuticas tal vez no tan difundidas, como lo son el IPL y el uso de medicación sistémica a base de ivermectina+metronidazol logran alcanzar tasas de erradicación total de hasta el 100%(36, 40), quizás con mejor tolerabilidad y menos reacciones adversas como las que se han documentado ampliamente con el uso de derivados del extracto de aceite de árbol de té(2, 4, 8, 48). Ngo et al. sostienen en sus análisis que los compuestos evaluados a base de extracto de aceite de árbol de té, como el Terpinen 4-ol (Cliradex®) y mostraban irritación y disconfort de aparición súbita o progresiva posterior a su aplicación con demora en la apertura ocular cómoda de 60, 600 y 38 segundos respectivamente(8). Algunos estudios como el de Karakurt et al. y Ergun et al. evaluaron el uso de concentraciones menores de

TTO que permitían un efecto acaricida suficiente así como una reducción en efectos adversos y mejoría de la tolerabilidad (1, 3).

Al hablar de mejoría sintomática, específicamente en términos de TBUT y OSDI, se incluyeron 6 estudios (1, 4, 6, 7, 10, 40), en donde es remarcable que la luz pulsada intensa (IPL por sus siglas en inglés) evaluada por Zhang et al. alcanzó una superioridad respecto a las otras intervenciones incluidas en el análisis: Mejoría TBUT 3.15 (IC 95 % 2.24 a 4.06) y en OSDI disminución del puntaje -13.06 (IC 95 % -25.95 a -0.17), aunque sin valores de  $p$  estadísticamente significativos para el efecto global (0.12 y 0.13 respectivamente). Estos hallazgos pueden explicarse debido al efecto de la luz pulsada sobre la disfunción de glándulas de meibomio que con frecuencia acompaña la demodicosis, mediante la transferencia de calor, ablandamiento de meibum, disminución de mediadores inflamatorios mediante trombosis de vasculatura alrededor de las glándulas de meibomio, disminución de carga bacteriana del borde palpebral y disminución de las especies reactivas de oxígeno (49, 50). El análisis independiente de algún grado de mejoría sintomática al final de los seguimientos que incluyeron 3 estudios (5, 24, 39), no obtuvo datos estadísticamente significativos.

En el caso de presentación de reacciones adversas, las diferencias de riesgos estimadas para el compendio de los 7 estudios incluidos (1, 3-5, 8-10) inclinan una probabilidad de mayores reacciones adversas para los grupos intervención, 0.28 (IC 95 % 0.07 a 0.48)  $p=0.008$ , aunque todas las intervenciones evaluadas hacen cruce en la línea de no efecto, excepto por Koo y Ngo (4, 8) en donde sus datos de reacciones adversas inclinan la balanza a una mayor probabilidad de reacciones adversas en las intervenciones derivadas del extracto de aceite de árbol de té.

Otras opciones terapéuticas alternativas dentro de los estudios evaluados como el 1,2 octanediol, higiene con shampoo neutro con/sin metronidazol o polimixina-neomicina-dexametasona y los dispositivos de microblefaroexfoliación deben aclararse. El primero, se trata de un diol, usado principalmente en el tratamiento de pediculosis, cuyo mecanismo de acción se basa en la disrupción de la cubierta lipídica del parásito, permitiendo un efecto de deshidratación sobre el mismo, efecto extrapolado para el *Demodex Spp.* Murphy et al (7) es el único estudio incluido que evalúa este tratamiento, alcanzando tasas de erradicación total al final de seguimiento de 36.7 % vs una tasa de erradicación total para

TTO al 38% de 32 %, siendo equiparable su efectividad, aunque dentro del meta-análisis a pesar de mostrar una disminución del OSDI en -2.60 y del conteo de demodex/pestaña en -0.80 , sus intervalos de confianza cruzaron la línea de no efecto. La higiene con shampoo neutro combinado o no con metronidazol o polimixina-neomicina-dexametasona es otra opción terapéutica estudiada para la blefaritis por demodex. En muchas partes del mundo es una de las terapias de primera línea para blefaritis de cualquier causa, dando algún grado de mejoría sintomática en 100% de pacientes sea su uso o no combinado con otros fármacos(21, 39). En nuestros análisis, el uso como monoterapia o combinado con metronidazol/polimixina-neomicina-dexametasona mostro una reducción global del puntaje de descamación cilíndrica de -0.80 (-1.28 a -0.32) contra una reducción de los derivados TTO -0.76 (-1.79 a 0.28), este último cruzando la línea de no efecto. Los dispositivos de microblefaroexfoliación permiten una medida de limpieza inicial agresiva así como una reducción inicial de la carga bacteriana en el borde palpebral. Murphy et al. mostraron que las tasas de erradicación total de demodex contra TTO 38% y 1,2 octanediol eran muy similares (32.1% vs 36.7% vs 32 .1 %), sin observarse un efecto estadísticamente significativo en los meta-análisis respecto a la reducción de demodex/pestaña comparado contra otros tratamientos.

Estudios como el de Wong et al.(10), tuvo que ser excluido de algunos análisis al no incluir en sus formas de medición de variables el uso de medidas y desviaciones estándar, por el contrario su uso de rangos intercuartiles no hacia posible definir el estado de normalización de sus datos.

De esta manera, nuestro estudio logra mostrar un sinnúmero de fortalezas en su realización, como la inclusión de solo ensayos controlados, la estratificación en subgrupos de diferentes variables en comparativos de derivados TTO vs no TTO y de medidas farmacológicas vs no farmacológicas, así como el análisis de reacciones adversas, cuestión no analizada hasta el momento en la literatura publicada hasta el día de hoy.

No obstante, hay limitaciones en nuestro estudio que se deben mencionar como la no posibilidad de realización de un subanálisis de tratamientos locales vs sistémicos debido a que en nuestros estudios incluidos solo 1 evaluaba tratamientos sistémicos, por lo que no fue viable realizar la estratificación. Respecto a la valoración de reacciones adversas, existen muy pocos estudios con buenas metodologías orientadas exclusivamente a la valoración de estas, y muchos de los datos para nuestros análisis fueron extraídos de los

reportes de los estudios de efectividad incluidos en nuestro meta-análisis, sin mencionar que algunos no los reportan. La obtención de información de estudios catalogados como finalizados en plataformas de seguimiento de ensayos clínicos, no siempre brinda una información completa de los datos al no tenerse acceso a los protocolos completos, por lo que siempre será una dificultad extraer información de estudios de esta índole. Una de las limitaciones más importantes es la ausencia total de información en la literatura actual sobre las tasas de reinfestación, cuestión que es determinante para complementar la visión de la efectividad de una medida terapéutica determinada. Existe carencia de estudios y poca estandarización y comparabilidad entre los existentes, que limita la realización de todos los análisis.

## 8. Conclusiones y recomendaciones

### 8.1 Conclusiones

En términos de conteo de demodex/pestaña los tratamientos a base de ivermectina + metronidazol sistémico, TTO 50% toallas semanalmente + TTO 10% toallas diariamente y TTO 5% shampoo + betametasona 0,1% gotas + hidroxipropilmetilcelulosa gotas mostraron ser efectivos. En términos de mejoría de OSDI son eficientes los tratamientos de TTO 50% toallas semanalmente + TTO 10% toallas diariamente y de luz pulsada intensa (IPL), y en términos de mejoría de TBUT son eficientes TTO 5% shampoo + betametasona 0,1% gotas + hidroxipropilmetilcelulosa gotas y la luz pulsada intensa (IPL). Hablando de erradicación total, los mejores tratamientos incluyen la IPL, ivermectina+metronidazol sistémico, TTO 50% toallas semanalmente + TTO 10% toallas diariamente, Shampoo TTO 7.5% 2 veces/día, Gel clorhidrato de pilocarpina 4% 2 veces/día por 1 mes y TTO 50% toallas una aplicación semanal por 2 semanas + TTO 10% shampoo dos veces/día por 1 mes. Se debe destacar la amplia superioridad de la terapia sistémica de ivermectina + metronidazol sobre cualquier otra medida terapéutica en términos de reducción del conteo parasitario. Se evidencia superioridad de las medidas farmacológicas sobre las no farmacológicas en términos de reducción de conteo parasitario y erradicación total. Hay más probabilidad de presentar reacciones adversas con derivados del extracto de aceite de árbol de té.

### 8.2 Recomendaciones

Deben de implementarse estudios controlados aleatorizados enmascarados, estandarizados y que puedan ser comparables para afianzar otros estudios integrativos futuros. Se hace necesario la implementación de estudios prospectivos sobre tasas de reinfestación con las diferentes medidas terapéuticas expuestas en la literatura actual, que permita perfilar los efectos a largo plazo y por ende afinar esquemas terapéuticos en una patología de tan elevada frecuencia como es la blefaritis por demodex. Deben de realizarse estudios enfocados en reacciones adversas medicamentosas con los diferentes esquemas terapéuticos actuales, con el fin de definir tasas de tolerabilidad y adherencia.



## 9. Bibliografía

1. Ergun SB, Saribas GS, Yarayici S, Elmazoglu Z, Cardak A, Ozogul C, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Two Tea Tree Oil-Based Formulations in Patients with Chronic Blepharitis: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;1-10.
2. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Baradaran-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.
3. 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.
4. 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(12):1574-9.
5. Messaoud R, El Fekih L, Mahmoud A, Ben Amor H, Bannour R, Doan S, et al. Improvement in ocular symptoms and signs in patients with Demodex anterior blepharitis using a novel terpinen-4-ol (2.5%) and hyaluronic acid (0.2%) cleansing wipe. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1043-54.
6. Mohammadpour M, Maleki S, Khorrami-Nejad M. The effect of tea tree oil on dry eye treatment after phacoemulsification cataract surgery: A randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2019;1120672119867642.
7. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;41(1):77-82.

8. Ngo W, Jones L, Bitton E. Short-Term Comfort Responses Associated With the Use of Eyelid Cleansing Products to Manage *Demodex folliculorum*. *Eye Contact Lens*. 2018;44 Suppl 2:S87-S92.
9. SC T. *Demodex Blepharitis Treatment Study (DBTS)*. 2017.
10. Wong K, Flanagan J, Jalbert I, Tan J. The effect of Blephadex Eyelid Wipes on *Demodex* mites, ocular microbiota, bacterial lipase and comfort: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019.
11. Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular *Demodex* infestation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(4):295-300.
12. Rivera N MP, Torres A. Determinación de índice de infestación por *Demodex* spp, en pacientes con blefaritis crónica y en pacientes sin otra patología ocular. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(5):494-501.
13. Luo X LJ, Chen C, Tseng S, Liang L. Ocular Demodicosis as a Potential Cause of Ocular Surface Inflammation. *Cornea*. 2017.
14. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):505-10.
15. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular *demodex* infestation. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):743-9.
16. Huang Y, He H, Sheha H, Tseng SC. Ocular demodicosis as a risk factor of pterygium recurrence. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1341-7.
17. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438-510.
18. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, 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.
19. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):575-628.

20. 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. *Ocul Surf*. 2019.
21. Lindsley K, Matsumura S, Hatfeg E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(5):CD005556.
22. Kabatas N, Dogan AS, Kabatas EU, Acar M, Bicer T, Gurdal C. The Effect of Demodex Infestation on Blepharitis and the Ocular Symptoms. *Eye Contact Lens*. 2017;43(1):64-7.
23. CZEPITA D K-GW, CZEPITA M, GROBELNY A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. 2007;53(1):63-7.
24. Inceboz T YA, Over L, Ozturk AT, Akisu C. Diagnosis and treatment of demodectic blepharitis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2009;33(1):32-9.
25. Galvis-Ramírez V T-HA, Álvarez-Osorio L, Rey-Serrano JJ. Prevalencia de infección por Demodex folliculorum en pacientes que acuden a consulta general de oftalmología. *Rev salud pública*. 2011;13(5):990-7.
26. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906-10.
27. Deeks ED. Ivermectin: A Review in Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):447-52.
28. Bielenin I. BE. Infestations of demodicids (Demodicidae, Acarina) and their economic, sanitary and epidemiological significance *Przegląd Zoologiczny*. 1993;37:187-97.
29. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):195-200.
30. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-Jose N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(6):1030-4 e1.

31. Liang L SS, Gao Y, Sheha H, Raju VK, Scheffer CG. Ocular Demodicosis as a Potential Cause of Pediatric Blepharoconjunctivitis. *Cornea*. 2010;29(12).
32. Lacey N KK, Tseng SCG. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem*. 2009;31(4):2-6.
33. Kim JH, Chun YS, Kim JC. Clinical and immunological responses in ocular demodecosis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1231-7.
34. A. Tenorio-Abreu ea. Desarrollo de una PCR para la detección y cuantificación de la parasitación por Demodex folliculorum en biopsias de neoplasias cutáneas del área periocular. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(4):220-3.
35. Zhao YE, Xu JR, Hu L, Wu LP, Wang ZH. Complete sequence analysis of 18S rDNA based on genomic DNA extraction from individual Demodex mites (Acari: Demodicidae). *Exp Parasitol*. 2012;131(1):45-51.
36. Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis*. 2013;17(5):e343-7.
37. J M-S. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula Abierta*. 2010;38(2):53-64.
38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006-12.
39. Arrua M, Samudio M, Farina N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R, et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(3):112-8.
40. Zhang X, Song N, Gong L. Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light on Ocular Demodicosis. *Curr Eye Res*. 2019;44(3):250-6.
41. Fulk GW CC. A case report of demodicosis. *J Am Optom Assoc*. 1990;61(8):637-9.
42. Fulk GW MB, Robins MD. Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis--a case series. *Optom Vis Sci*. 1996;73(12):742-5.

43. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):334-65.
44. Amescua G, Akpek EK, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Blepharitis Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology*. 2019;126(1):P56-P93.
45. Persi A RA. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch Dermatol*. 1985;121:307-8.
46. Gao YY DPM, Elizondo A, Tseng SC. Clinical Treatment of Ocular Demodocosis by Lid Scrub With Tea Tree Oil. *Cornea*. 2007;26(2):136-43.
47. Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol*. 2013;2(7):2.
48. Gao YY XD, Huang LJ, Wang R, Tseng CG. Treatment of Ocular Itching Associated With Ocular Demodocosis by 5% Tea Tree Oil Ointment. *Cornea*. 2012;31(1):14-7.
49. Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1965-70.
50. Huang X, Qin Q, Wang L, Zheng J, Lin L, Jin X. Clinical results of Intraductal Meibomian gland probing combined with intense pulsed light in treating patients with refractory obstructive Meibomian gland dysfunction: a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):211.