

Ivermectina para *Demodex folliculorum*. Un estudio *in vitro*

Ivermectin for *Demodex folliculorum*. An *in vitro* study

Juan G. Gaviria-Carvajal^{1*}, Maura A. Cediel¹ y Jéssica Gómez²

¹Departamento de Córnea y Segmento Anterior, Nazar Grupo Oftalmológico; ²Unidad de Patología, Clínica Medicadiz. Ibagué, Tolima, Colombia

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la ivermectina sobre *Demodex folliculorum* in vitro. **Materiales y métodos:** Bajo microscopio de luz se evaluó el movimiento y anatomía de los parásitos durante 90 minutos. En una lámina portaobjetos no se aplicó nada y sirvió como control. En las otras láminas se aplicó ivermectina al 0.6 y 1%, respectivamente. **Resultados:** Los parásitos en la placa de control no presentaron cambios en su movilidad ni en su estructura anatómica. Los parásitos a los que se les aplicó ivermectina en concentraciones de 0.6% presentaron alteraciones de movilidad y estructura después del minuto 30 y aquellos sometidos a la concentración al 1% presentaron alteraciones de movilidad y estructura después del minuto 15. **Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra que la ivermectina al 0.6 y 1% afecta la estructura y función de *Demodex folliculorum* in vitro.

Palabras clave: *Demodex folliculorum*. Ivermectina. Blefaritis.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of Ivermectin on *Demodex folliculorum* in vitro. **Materials and methods:** Under a light microscope, the movement and anatomy of parasites was evaluated during 90 minutes. On one plate nothing was applied and served as a control. In the other two plates, ivermectin was applied at 0.6% and 1%, respectively. **Results:** The parasites on the control plate showed no changes in their mobility or anatomical structure. The parasites to which ivermectin was applied in concentrations of 0.6% presented alterations of mobility and structure after the 30th minute and those subjected to the 1% concentration presented alterations of mobility and structure after the 15th minute. **Conclusions:** Our study shows that ivermectin at 0.6 and 1% affects the structure and function of *Demodex folliculorum* in vitro.

Keywords: *Demodex folliculorum*. Ivermectin. Blepharitis.

Introducción

La blefaritis por *Demodex folliculorum* es una condición común que afecta casi al 100% de las personas mayores de 70 años¹. Puede también afectar a niños aunque la incidencia es menor (alrededor del 15%)².

La presencia de *Demodex folliculorum* se ha asociado en los últimos años a un número importante de condiciones oculares como síndrome de ojo seco³, disfunción de glándulas de Meibomio⁴, rosácea cutánea⁵ y ocular, chalazión recurrente⁶, meibomitis⁷, queratoconjuntivitis⁸ y neovascularización de la córnea⁹.

Correspondencia:

*Juan G. Gaviria-Carvajal
E-mail: drjuangaviria@gmail.com

Fecha de recepción: 12-04-2022
Fecha de aceptación: 07-07-2022
DOI: 10.24875/RSCO.22000014

Disponible en internet: 24-08-2022
Rev Soc Colomb Oftalmol. 2023;56(1):1-5
www.revistaSCO.com

0120-0453 / © 2022 Sociedad Colombiana de Oftalmología (SOCOFTAL). Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El tratamiento de la rosácea cutánea con ivermectina ha sido foco de múltiples publicaciones dermatológicas en la última década¹⁰⁻¹³, lo cual ha llevado a incluir la ivermectina como parte del tratamiento en el último consenso sobre rosácea realizado en 2017¹⁴.

La ivermectina es un antiparasitario que pertenece al grupo de las avermectinas y es producido por *Streptomyces avermitilis*. Se ha administrado de manera oral en animales y humanos para prevenir y tratar una gran variedad de parásitos. Particularmente en oftalmología, fue gracias a la ivermectina que se erradicó la ceguera de los ríos, causada por *Onchocerca volvulus*. Los estudios han demostrado su efectividad contra *Sarcoptes scabiei*, causante de la sarna, y se usa de forma extensiva en champús contra *Pediculus capitis*, ácaro causante de pediculosis.

La ivermectina actúa aumentando la permeabilidad al ion cloro en células musculares, causando hiperpolarización, parálisis y muerte. Esto ocurre porque la ivermectina se une de forma irreversible y selectiva a los canales de cloro activados por glutamato. En el caso de la pediculosis, se atribuye la muerte de las ninfas (piojos inmaduros) a su incapacidad para alimentarse adecuadamente por parálisis de los músculos de la faringe causada por la interacción de la ivermectina a nivel de los canales de cloro activados por glutamato^{15,16}.

Por ende, es lógico pensar que *Demodex folliculorum*, siendo también un ácaro que mide una tercera parte de *Pediculus capitis* (0,3-0,4 mm), sea susceptible al tratamiento con ivermectina tópica, pero a la fecha no existen estudios *in vitro* que confirmen su eficacia. Los únicos reportes de su efectividad clínica en pacientes con blefaritis han sido publicados recientemente por Avila et al.¹⁷ y por Choi et al.¹⁸.

Objetivos del estudio

- Determinar si la ivermectina en dosis de 0.6 y 1% tiene efectos *in vitro* sobre *Demodex folliculorum* visibles en el microscopio de luz.
- Describir los efectos de la ivermectina sobre *Demodex folliculorum*.
- Determinar si la ivermectina es capaz de producir la muerte de los parásitos al cabo de 90 minutos.

Materiales y métodos

De acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki, se logró la aprobación por parte del comité de ética y se obtuvo consentimiento informado de tres

pacientes con blefaritis. Posteriormente, se realizó depilación de pestañas de los tres pacientes.

Una vez identificados los parásitos en el microscopio, se realizaron tomas de fotografía y video a tres grupos:

- Grupo A: control, no se aplica solución.
- Grupo B: ivermectina al 0.6% en medio oleoso.
- Grupo C: ivermectina al 1% en medio oleoso.

Variables que observar

- Movilidad: grado de movimiento de los parásitos después de 15, 30, 60 y 90 minutos.
- Anatomía: descripción de la anatomía del parásito después de 15, 30, 60 y 90 minutos.

Se tomaron pestañas de pacientes con *Demodex folliculorum*, se colocaron sobre una lámina portaobjetos y se llevaron al microscopio de luz Leica ICC50 W.

Se registraron videos cortos, de menos de 10 segundos, y fotografías al inicio y a los minutos 15, 30, 60 y 90. En una de las láminas no se aplicó nada y sirvió como control. En las otras dos láminas se aplicaron, respectivamente, ivermectina al 0.6% e ivermectina al 1% directamente sobre los parásitos. Posteriormente se evaluó el movimiento y la posición de los parásitos en cada uno de los tiempos.

Resultados

Grupo A

- Movilidad: se observó movimiento constante de los cuatro pares de patas a lo largo de todas las tomas desde la inicial hasta el minuto 90.
- Anatomía: se observó paralelismo en los ejes de prodosoma y opistosoma. Se alcanzan a observar en color marrón claro algunos de los órganos internos del parásito en la parte anterior del opistosoma. En resumen, en este grupo no se percibieron cambios en la movilidad o anatomía de los parásitos desde el inicio hasta el final de la observación (90 min) (Fig. 1).

Grupo B

- Movilidad: previo a la aplicación de la solución de ivermectina al 0.6% se observaron los *Demodex* elongados, con movimiento activo de sus cuatro pares de patas. Se manifestó enlentecimiento del movimiento de las patas sobre el minuto 30 y 60 con ausencia de movimiento al minuto 90.



Figura 1. Ejemplares de *Demodex folliculorum* en el grupo control en aumento 40X (grupo A). **A:** 15 minutos posterior a la aplicación. **B:** 60 minutos posterior a la aplicación. **C:** 90 minutos posterior a la aplicación.



Figura 2. *Demodex folliculorum* expuestos a ivermectina 0.6% (grupo B). **A:** especímenes de *Demodex folliculorum* en el grupo B al minuto 0 de la aplicación. Se observa movimiento conservado y anatomía normal longilínea. **B:** al minuto 30 se observa plegamiento ventral del parásito, generando un ángulo de 60 grados entre los ejes del opistosoma y el prodosoma y reducción del movimiento de las patas. **C:** minuto 90, se observa plegamiento ventral de 90 grados del parásito con ausencia de movimiento.

- Anatomía: se observa oscurecimiento a nivel de la región abdominal del parásito en la toma de 30 minutos. En el minuto 90 se observa plegamiento ventral de prodosoma con respecto al opistoma en un ángulo de 90 grados, así como aumento en la densidad de los organelos internos a nivel del abdomen del parásito (Fig. 2).

Grupo C

Este grupo fue expuesto a una solución de ivermectina al 1%.

- Movilidad: previo a la aplicación de la solución de ivermectina se observaron los *Demodex* elongados, con movimiento activo de sus cuatro pares de patas. Al minuto 15 se empieza a observar leve enlentecimiento del movimiento de las patas que se hace más evidente al minuto 90.
- Anatomía: desde el minuto 15 se observó plegamiento leve del opistosoma sobre el prodosoma, que progresó a 90 grados en el minuto 30. Al minuto 90 los especímenes se habían plegado más de 90 grados sobre sí

misimos. Adicionalmente apareció un aumento de la densidad de los organelos a nivel abdominal (Fig. 3).

Discusión

Aparte del presente estudio, no conocemos otros que demuestren la acción *in vitro* de la ivermectina frente a *Demodex folliculorum*. El mecanismo de acción de la ivermectina se produce por un aumento en la liberación de ácido gamma-aminobutírico a nivel de la terminal presináptica, lo que se traduce en un aumento en los niveles de cloro en células musculares, causando hiperpolarización de las células y reducción de la actividad motora¹⁶. En nuestro estudio, evidenciamos una reducción de la movilidad de las patas a partir del minuto 30 con ivermectina al 0.6 y al 1%, con parálisis total a los 90 minutos en algunos especímenes, pero no en todos.

El hallazgo más significativo de nuestro estudio es el plegamiento en sentido ventral de los parásitos sometidos a la aplicación de ivermectina, formando un ángulo de 90 grados o más entre el opistosoma y el prodosoma.



Figura 3. *Demodex folliculorum* expuestos a ivermectina al 1% (grupo C). **A:** al minuto 0 se observa movimiento y anatomía normal de los parásitos. **B:** al minuto 15 de la aplicación se observa uno de los especímenes plegado ventralmente 90 grados sobre sí mismo. **C:** al minuto 90 de la aplicación se observan dos especímenes totalmente plegados ventralmente con reducción significativa de la movilidad.

Para poder explicar este fenómeno, tendríamos que conocer la estructura muscular del parásito pero, hasta donde llega nuestro conocimiento, esto no ha sido estudiado. Si asumimos que el parásito tiene una musculatura dorsal que lo mantiene recto, la disminución del tono inducida por la ivermectina lo llevaría a plegarse ventralmente como observamos en muchas de las fotografías.

Nuestro estudio presenta limitaciones: en primer lugar, se realizaron imágenes y videos solamente hasta los 90 minutos, pero no tenemos conocimiento de cuál serían los hallazgos con un seguimiento más prolongado; además, nuestra muestra es muy reducida y solo nos permite describir los hallazgos pero no establecer si los efectos encontrados pueden generalizarse.

Sin embargo, nuestro estudio es interesante por cuanto es el primer análisis que evidencia de una forma directa en microscopía de luz los efectos de la ivermectina tópica sobre los ácaros. Adicionalmente, es interesante ver que los cambios en movilidad y anatomía fueron más rápidos y notables con la dosis del 1% que con la dosis del 0.6%, lo que señalaría un efecto dependiente de la dosis de la ivermectina.

Los hallazgos de nuestro estudio respaldarían los resultados obtenidos en estudios clínicos de efectividad de ivermectina para el tratamiento de *Demodex folliculorum*, pero es necesario realizar estudios adicionales de mayor calidad para definir la verdadera efectividad de la ivermectina en el manejo de la blefaritis por *Demodex*.

Conclusiones

Según lo que hemos investigado, este sería el primer reporte de la actividad de ivermectina *in vitro* sobre *Demodex folliculorum* reportado en la literatura. Nuestros resultados sugieren que la aplicación de ivermectina causa cambios *in vitro* en los parásitos al compararlos con

un grupo control no expuesto a alguna sustancia: plegamiento ventral progresivo del cuerpo de los parásitos que se hace evidente hacia el minuto 30 con ivermectina 0.6% y hacia el minuto 15 con después de aplicación de ivermectina al 1%. Disminución parcial y a veces total de la actividad motora de algunos de los parásitos al minuto 90 con ambas concentraciones de ivermectina.

En resumen, nuestro estudio demuestra que la aplicación de ivermectina en concentraciones del 0.6 y 1% es capaz de afectar la estructura y función de *Demodex folliculorum* rescatado de pestañas en pacientes con blefaritis. Este estudio respalda los resultados de estudios clínicos que han mostrado el efecto positivo de ivermectina en el manejo de blefaritis por *Demodex folliculorum*.

Financiamiento

Laboratorios I-LAB otorgó los preparados de ivermectina al 0.6% y al 1% usados en la presente investigación.

Conflicto de intereses

El Dr. Juan Guillermo Gaviria es asesor científico para laboratorios I-LAB. Los demás autores no tienen conflictos de intereses para reportar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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.

Bibliografía

1. 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 Publica. 2011;13:990-7.
2. Zhang N, Liu Y, Wen K, Jin L, Chen C, Chen Q, et al. Prevalence of ocular *Demodex* infestation in children: An epidemiological survey in South China. *Eye Contact Lens*. 2021;47(1):60-4.
3. Luo X, Li J, Chen C, Tseng S, Liang L. Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation. *Cornea*. 2017;36(Suppl 1):S9-S14.
4. López-Ponce D, Zuazo F, Cartes C, Salinas-Toro D, Pérez-Valenzuela C, Valenzuela F, et al. High prevalence of *Demodex* spp. infestation among patients with posterior blepharitis: Correlation with age and cylindrical dandruff. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(9):412-8.
5. Abokwidir M, Fleischer AB Jr. Additional evidence that rosacea pathogenesis may involve *Demodex*: New information from the topical efficacy of ivermectin and praziquantel. *Dermatol Online J*. 2015;21(9):13030/qt13v249f5.
6. Yam JC, Tang BS, Chan TM, Cheng AC. Ocular demodicosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(2):159-63.
7. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):505-10.
8. Patel NV, Mathur U, Gandhi A, Singh M. *Demodex* blepharo keratoconjunctivitis affecting young patients: A case series. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(5):745-9.
9. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular *Demodex* infestation. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):743-9.
10. da Rocha MC, Travassos AR, Uva L, Sequeira H, Filipe P. Demodicosis treatment with systemic ivermectin. *Skinmed*. 2017;15(4):293-5.
11. Sahni DR, Feldman SR, Taylor SL. Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):511-6.
12. Brown M, Hernández-Martín A, Clement A, Colmenero I, Torreló A. Severe *Demodex folliculorum*-associated oculocutaneous rosacea in a girl successfully treated with ivermectin. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):61-3.
13. Cardwell LA, Alinia H, Moradi Tuchayi S, Feldman SR. New developments in the treatment of rosacea - role of once-daily ivermectin cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:71-7.
14. Ebbelaar CCF, Venema AW, van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: A systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther*. 2018;8(3):379-87.
15. Strycharz JP, Berge NM, Alves A-M, Clark JM. Ivermectin acts as a posteclosion nymphicide by reducing blood feeding of human head lice (*Anoplura: Pediculidae*) that hatched from treated eggs. *J Med Entomol*. 2011;48:1174-82.
16. Chhaiya S, Mehta D, Kataria B. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2012;1(3):132-9.
17. Ávila MY, Martínez-Pulgarín DF, Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44(3):101326.
18. Choi Y, Eom Y, Yoon EG, Song JS, Kim IH, Kim HM. Efficacy of topical ivermectin 1% in the treatment of *Demodex* blepharitis. *Cornea*. 2022;41(4):427-34.