



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

**EL PAPEL DEL OZONO EN LÁGRIMAS ARTIFICIALES EN EL  
TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y LA REGENERACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**

María Fernández Velasco



Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

**EL PAPEL DEL OZONO EN LÁGRIMAS ARTIFICIALES EN EL  
TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y LA REGENERACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**

Grado en Óptica y Optometría.

Trabajo Fin de Grado.

Tipología del trabajo: Bibliográfico, revisión sistemática.

Autor: María Fernández Velasco.

Tutora: María del Carmen Sánchez González.

Departamento de Óptica.

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia 19 de junio de 2023

## **Resumen**

Todas las enfermedades que afectan a la superficie corneal y que son de origen infeccioso y traumático, requieren una terapia que ofrezca protección frente a la infección y ayude a su reepitelización. Para ello normalmente se usan los antibióticos, pero la dosis inadecuada y el uso excesivo de éstos han contribuido a desarrollar una resistencia a éstos. Como opción de tratamiento para evitar el uso excesivo de antibióticos se incluye en la práctica el uso del ozono.

El aceite ozonizado es un producto que deriva de la oxidación producida mediante la reacción del ozono con los sustratos contenidos en los aceites vegetales. Éstos favorecen la estabilización de la capa lipídica de la película lagrimal, lo que ayuda a reducir la evaporación de la capa acuosa y asegura al paciente un alivio rápido para sus ojos proporcionando lubricación y protección corneal además de usarse como tratamiento calmante. El propósito de esta revisión sistemática fue valorar la posible acción antibacteriana, antifúngica, antiviral y antiinflamatoria del aceite ozonizado en patología ocular y como profilaxis pre y post cirugía.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre febrero de 2023 y mayo de 2023. Se encontraron 174 estudios a través de distintas bases de datos (Pubmed, Scopus, WOS y CINAHL). De estos estudios finalmente se incluyeron 11 investigaciones llevadas a cabo entre 2019 y 2023. Nuestra revisión mostró las propiedades antisépticas y reparadoras de la superficie ocular del aceite ozonizado y sugiere su inclusión en la práctica oftalmológica como agente antimicrobiano, antiséptico y antifúngico evitando así el uso de antibióticos y la resistencia que éstos pueden crear tras su uso continuado.

**Palabras clave:** aceite ozonizado, lágrima artificial, profilaxis de enfermedades infecciosas, cicatrización, regeneración.

## **Abstract**

All diseases affecting the corneal surface that are of infectious and traumatic origin require therapy that offers protection against infection and aids in reepithelialization. Typically, antibiotics are used for this purpose, but inadequate dosing and excessive use have contributed to the development of resistance to these drugs. As a treatment option to avoid excessive antibiotic use, ozone therapy is included in practice.

Ozonized oil is a product derived from the oxidation produced by the reaction of ozone with substrates contained in vegetable oils. These oils promote the stabilization of the lipid layer of the tear film, which helps reduce the evaporation of the aqueous layer and ensures rapid relief for patients' eyes by providing lubrication and corneal protection, in addition to being used as a soothing treatment. The purpose of this systematic review was to assess the possible antibacterial, antifungal, antiviral, and anti-inflammatory action of ozonized oil in ocular pathology and as pre- and post-surgery prophylaxis.

The literature search was conducted between February 2023 and May 2023. A total of 174 studies were found through various databases (Pubmed, Scopus, WOS, and CINAHL). Among these studies, 11 investigations carried out between 2019 and 2023 were ultimately included. Our review demonstrated the antiseptic and reparative properties of ozonized oil on the ocular surface and suggests its inclusion in ophthalmic practice as an antimicrobial, antiseptic, and antifungal agent, thus avoiding the use of antibiotics and the resistance that can develop with their continuous use.

**Key words:** ozonized oil, artificial tears, prophylaxis of infectious diseases, healing, regeneration.

# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
1.1.	ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....	7
1.1.1.	PROFILAXIS Y TRATAMIENTO .....	7
1.2.	PAPEL DEL OZONO EN LA REGENERACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR .....	8
1.3.	ACCIÓN DEL OZONO COMO ANTIMICROBIANO. ....	12
1.4.	ACEITE OZONIZADO LIPOSOMAL EN EFERMEDADES CORNEALES COMPLICADAS. ....	13
1.5.	OTRAS PROPIEDADES DEL ACEITE OZONIZADO .....	15
2.	OBJETIVOS .....	17
3.	METODOLOGÍA.....	17
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
4.1	. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	25
4.2	. EFECTO INHIBITORIO DEL ACEITE OZONIZADO.....	26
4.3.	EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL ACEITE OZONIZADO. ....	27
4.4.	EFECTO ANTIOXIDANTE DEL ACEITE OZONIZADO.....	27
4.5.	ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DEL ACEITE OZONIZADO. ....	28
4.6.	ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DEL ACEITE OZONIZADO. ....	29
4.7.	ACTIVIDAD ANTISÉPTICA DEL ACEITE OZONIZADO.....	29
4.8.	ACCIÓN PREVENTIVA DEL ACEITE OZONIZADO CONTRA SARS-CoV-2. ....	30
4.9.	CICATRIZACIÓN Y EFECTO REPARADOR DEL ACEITE OZONIZADO.....	31
4.10.	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DEL ACEITE OZONIZADO. ....	32
5.	CONCLUSIONES .....	34
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	35

## **1. INTRODUCCIÓN**

Las lágrimas artificiales son preparados oftálmicos aplicados mediante vía tópica, que se usan como tratamiento principal en los casos de ojo seco, así como para lubricar la superficie ocular y regeneración de la misma. El objetivo principal de este producto sanitario es tratar de imitar a la lágrima humana en cuanto al contenido en agua, pH, viscosidad, tensión superficial y osmolaridad (García, 2020). Estas soluciones suelen ser estériles líquidas o semisólidas y están compuestas de:

- Fluidos biológicos: Anteriormente se solían utilizar la saliva, el calostro o las mucinas pero actualmente estas técnicas están en desuso y son más utilizadas otras como el suero autólogo y el plasma que utiliza la propia sangre del paciente.
- Isotonizantes: se usan para conseguir que sea adecuada la presión osmótica de la lágrima artificial. Se usa comúnmente el cloruro de sodio, de potasio, el sulfato de sodio o el nitrato de potasio.
- Reguladores de pH: con estos se consigue que el pH de la lágrima sea lo más neutro posible y los más usuales suelen ser el hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y tampones entre los que destaca el de fosfato.
- Lubricantes y humectantes son el componente principal de la solución. Éstos son muy variados y se clasifica según su naturaleza en polisacáridos, lípidos, polímeros sintéticos y conservantes

## **1.1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Las enfermedades infecciosas son aquellas que cuentan con la presencia y multiplicación del microorganismo patógeno en los tejidos del huésped, por tanto, la enfermedad infecciosa es la expresión clínica de la infección, es decir, un conjunto de signos y síntomas que se traducen tanto en el daño producido por el microorganismo patógeno como en el resultado de la respuesta del huésped que se traduce en una inflamación.

### **1.1.1. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO**

La profilaxis es el procedimiento básico con el fin de reducir el riesgo de infecciones postoperatorias. Para combatir a estos microorganismos tradicionalmente se han usado antibióticos. En el caso de profilaxis en cirugías de la superficie ocular este tipo de antibióticos se administra de forma tópica. Los antibióticos que más se han usado en la historia han sido las fluoroquinolonas, y todos los estudios realizados sobre la acción de estas, demostraron como la carga bacteriana conjuntival disminuía. Además, numerosas investigaciones demostraron la eficacia obtenida tras la administración de moxifloxacino y gatifloxacino mediante la aplicación de éstos tanto uno como tres días previos a la cirugía instilando esta solución cuatro veces al día. El uso rutinario de antibióticos como los anteriormente mencionados pueden provocar que la flora conjuntival del ojo tratado se haga resistente a ellos. Por esto, últimamente se está demostrando que no es tan recomendable como se creía el uso de antibióticos tópicos previo a una cirugía.

Por todo esto, en los últimos años se contemplan diferentes alternativas que ayudan a disminuir el sobrecrecimiento de microorganismos patológicos previos a la cirugía. Además de que estos nuevos antisépticos no presentan un mecanismo de acción tan selectivo por lo que no serían tan susceptibles de crear una resistencia por parte de los organismos. Estos antisépticos, no solo son activos frente bacterias, sino que también actúan frente a hongos, protozoos y virus. Por ello, en los últimos años, los antisépticos se han convertido en líderes en la profilaxis preoperatoria en cirugía oftálmica según el

estudio publicado en revista *Ophthalmology and therapy* en este mismo año (Borgia et al., 2023),

Algunos de los antisépticos estudiados han sido la Povidona yodada (0,6% y 5-10%), la clorhexidina (CHX), biguanida de polihexametileno (PHMB), dihidrocloruro de picloxidina, ácido hipocloroso y ozono. En este estudio nos centraremos principalmente en la eficacia y acción antimicrobiana de este último mencionado.

## **1.2. PAPEL DEL OZONO EN LA REGENERACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR**

El ozono (O<sub>3</sub>) es una molécula gaseosa formada por tres átomos de oxígeno en una estructura dinámicamente inestable (Spadea et al., 2018). Esta molécula es conocida cada vez más como un agente con actividades antivirales, antibacterianas, antifúngicas y antiinflamatorias, un modulador del estado redox y un agente con propiedades citoprotectoras. El aceite ozonizado es un aceite obtenido a partir de la reacción química del ozono en su forma gaseosa junto con los enlaces dobles carbono-carbono procedentes de los ácidos grasos insaturados. Esta reacción química obtenida da lugar a los ozónidos, que son compuestos intermedios más estables con los ácidos grasos. Este aceite es irritante para los ojos, en especial para el tejido corneal. Para reducir el efecto agresivo que causa en el ojo el aceite de semilla de girasol ozonizado se debe encapsular en liposomas preparados a partir de fosfolípidos de soja, además de mezclarse con un mucílago hiproxipropilmetilcelulosa, para añadir más tolerabilidad. También se agregan concentraciones bajas de ácido bórico, edetato de sodio, tetraborato de sodio y polihexametilenbiguanida (PHMB). Como se ha mencionado anteriormente, la función de la encapsulación liposomal se utiliza para reducir los efectos indeseados de los aceites liposomales sobre la superficie ocular, pero además ayuda a mejorar la estabilidad física a través de la protección de las reacciones oxidativas con el medio ambiente (Perez-Santonja et al., 2022).

El proceso llevado a cabo para poder realizar un aceite liposomal a partir del ozono se denomina ozonización y consiste en utilizar unos generadores de ozono. Existen varios parámetros en este procedimiento que se deben tener en cuenta para este proceso como son la calidad y eficacia de los generadores de ozono, el tiempo, la concentración de ozono, el caudal, agitación de la mezcla y la temperatura de ésta, la cantidad y el tipo de aceite vegetal usado además de la presencia de un catalizador bien sea el agua u otro. Además, se recomienda el uso de oxígeno de grado médico (oxígeno que ha sido concentrado del aire y se suele usar en el ámbito médico) para así evitar la producción de otros subproductos nitrados potencialmente tóxicos, que se forman a través del contenido que presenta el aire de nitrógeno disminuyendo así la eficiencia del aceite ozonizado.

Debido a que el ozono reacciona con enlaces de doble carbono-carbono, el alto grado de insaturación hace que el tiempo de reacción de la ozonización sea más prolongado. Este factor depende del origen del aceite vegetal que se use y de la composición en ácidos grasos, sobre todo en el caso de aceites de girasol, oliva y sobre todo en el caso de aceite de girasol “clásico” o “alto oleico”, debido a que su principal componente es el ácido linoleico y el tiempo de ozonización requerido para este componente es menor que el alto oleico que se parece más al aceite de oliva (Ugazio et al., 2020).

El aceite ozonizado en forma de liposomas presenta un doble mecanismo de acción basado en los siguientes principios (Perez-Santonja et al., 2022):

1. Oxidación directa de la superficie del patógeno
2. Interacción con las macromoléculas del patógeno (proteínas de membranas, ácidos nucleicos y enzimas)

El mecanismo de acción del aceite ozonizado en forma de liposomas, está basado en la función de los liposomas, éstos se unen a la superficie del patógeno, rompiéndola con ozonólisis y liberando los ozónidos. Los ozónidos penetran en el patógeno y se hidrolizan, formando compuestos oxigenados como peróxidos lipídicos y especies reactivas de oxígeno. Estos compuestos oxigenados alteran la estructura del patógeno

actuando sobre proteínas, lípidos y moléculas complejas como enzimas y ADN/ARN, lo que conduce a la destrucción del patógeno.

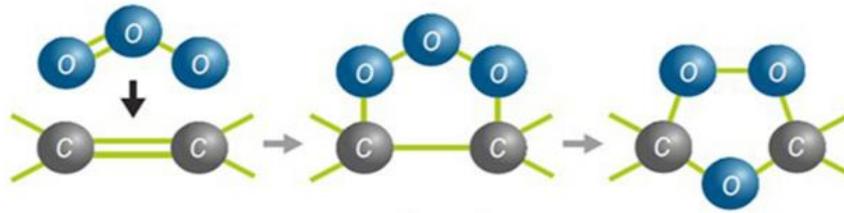


Figura 1: Reacción del ozono gaseoso y los enlaces dobles carbono-carbono de los ácidos grasos insaturados para formar ozónidos (Perez-Santonja et al., 2022).

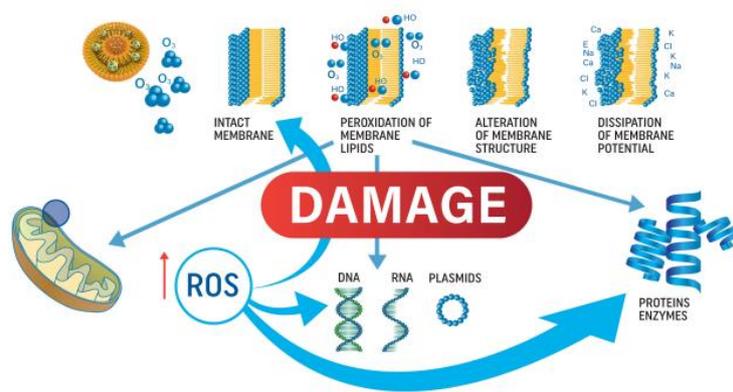


Figura 2: Aceite ozonizado encapsulado en liposomas (Perez-Santonja et al., 2022).

En el estudio de Pérez-Santoja JJ et al. se recoge una completa revisión de estudios preclínicos y clínicos, que se centró en las propiedades antisépticas y regeneradoras del aceite ozonizado en liposomas en infecciones oculares. La revisión reúne la mayoría de los aspectos del uso de este aceite ozonizado para las infecciones oculares y la regeneración de la superficie ocular (Perez-Santonja et al., 2022).

Así, el aceite liposomal ozonizado tiene un doble mecanismo de acción: oxidación directa de la superficie del patógeno e interacción con las macromoléculas del patógeno, como ácidos nucleicos, proteínas de membrana y enzimas. En bacterias y hongos produce lisis con bloqueo de la respiración y replicación. El mecanismo de interacción del ozono con bacterias grampositivas y gramnegativas se basa en la alteración de la integridad de la envoltura a través de la peroxidación de fosfolípidos, lipoproteínas y peptidoglicanos. Esto conduce a la inactivación de enzimas, la inhibición de genes y la degradación de materiales genéticos, lo que interrumpe la actividad celular normal de las bacterias. En

los hongos, el ozono produce daños en la superficie celular mediante la inactivación oxidativa de los enlaces disulfuro, ingresa al citoplasma y altera las funciones celulares vitales. En virus, bloquea la difusión tisular viral, provocando la destrucción de la cápside u la envoltura, y teniendo una interacción directa con los ácidos nucleicos (ADN/ARN). Finalmente se concretó que el aceite ozonizado en liposomas mantiene las mismas propiedades que el ozono gaseoso; con el objetivo de mejorar la tolerancia del aceite ozonizado por parte de la superficie ocular, se encapsula en liposomas y se incluye en una solución de hipromelosa (Perez-Santonja et al., 2022).



**Figura 3:** Mecanismo de acción del aceite ozonizado liposomal (Pérez-Santonja et al., 2022).

Aunque el ozono sea un oxidante potente en las células humanas, si se administra en dosis controladas, promueve la adaptación celular al estrés oxidativo al activar mecanismos endógenos antioxidantes y antiinflamatorios.

Cuando se aplica en los tejidos corneo conjuntivales, el ozono actúa con actividad antimicrobiana directa, activa las defensas antioxidantes locales con liberación de factores de crecimiento con efecto proliferativo y promueve la cicatrización de heridas con efecto modelador. El aceite ozonizado en forma liposomal demostró mediante un estudio realizado in vitro en el epitelio corneal humano que después de tres días de tratamiento no se mostró toxicidad y además se promovió el crecimiento celular en comparación con el grupo control (Spadea et al., 2018).

### **1.3. ACCIÓN DEL OZONO COMO ANTIMICROBIANO.**

Los párpados, conjuntiva y la superficie de la córnea al igual que la mayor parte del cuerpo, están colonizados por bacterias que residen en ellos. Cuando estos microorganismos se desequilibran, se pueden desencadenar infecciones oculares como pueden ser queratitis, endoftalmitis, conjuntivitis... que se pueden atribuir a factores externos como traumatismos, cirugías, uso excesivo de lentes de contacto o a factores relacionados con la edad del paciente, la obstrucción crónica del conducto nasolagrimal o la sequedad ocular.

La conjuntiva y la zona periocular presentan unas cargas microbianas importantes que son las constituyentes principales de la microbiota ocular y que presentan un importante papel manteniendo el equilibrio de la superficie ocular. El riesgo de infección se minimiza disminuyendo la carga bacteriana conjuntival, según las guías de ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons (Londres)). Un paso obligatorio para el tratamiento y prevención de la endoftalmitis tras cirugía de cataratas es reducir la carga bacteriana en el área de la herida aplicando PVP-I (Polivinilpirrolidona) 5% a 10% en el saco conjuntival, piel periocular y córnea, unos 3 minutos antes de la cirugía. En casos que esté contraindicado el uso de PVP-I, se usaría clorhexidina acuosa al 0,05% con el fin de promover la profilaxis de infecciones tanto en las cirugías oculares como en las generales.

Spadea et al. en su investigación (Spadea et al., 2018) mostraron que el efecto antimicrobiano del ozono está relacionado con la ozonólisis o ruptura de la integridad de la envoltura celular bacteriana mediante la oxidación de las lipoproteínas y los fosfolípidos, que además dañan la membrana bacteriana citoplasmática.

En el estudio mencionado anteriormente se demostró que el aceite ozonizado con vesículas de liposomas, presenta una eficacia antimicrobiana contra las cepas bacterianas de *S. Aureus* y *Pseudomonas Aeruginosas*. En las cepas de *Pseudomonas Aeruginosas*, la eficacia antimicrobiana fue menor a la observada en las cepas de *S. Aureus*. Además, se mostró mediante un estudio realizado in vitro en una línea de queratinocitos que el aceite

ozonizado no presenta toxicidad ocular en liposomas. Esta misma formulación se ha usado para ayudar a la cicatrización de heridas además de para tratar patologías inflamatorias e infecciosas ocasionadas en el segmento anterior del ojo en animales y humanos como pueden ser la conjuntivitis primaveral, granulomatosa y la úlcera corneal distrófica. Por lo que añadieron que además de la eficacia del ozono en la actividad antiinflamatoria y bactericida, éste, también promueve la reparación de tejidos. De esta forma se sugiere el uso potencial del ozono en forma liposomal como agente para la limpieza preoperatoria debido a la ausencia de complicaciones y a la alta tasa de satisfacción experimentada por los pacientes que participaron en el estudio.

El estudio de Cagini et al. (Cagini et al., 2020) evaluó la diferencia de los colirios basados en tobramicina al 0,35% y dexametaxona al 0,1% y los colirios que además de estos componentes presentaban aceite ozonizado para evaluar la resolución clínica de la conjuntivitis viral aguda. En este estudio se llegó a la conclusión de que el colirio de tobramicina 0,35% y dexametaxona 0,1% unido al aceite ozonizado fue una solución bien tolerada y segura además de presentar una mayor eficacia para la erradicación de adenovirus.

#### **1.4. ACEITE OZONIZADO LIPOSOMAL EN EFERMEDADES CORNEALES COMPLICADAS.**

La queratitis herpética es una infección provocada por el virus Herpes, ya sea por el virus Herpes simple que es más común o por el virus herpes zóster, el cual suele ir unido a sintomatología cutánea. El paciente que se sometió al estudio presentaba visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, picor en el ojo derecho y un poco de escozor. Además, se observó mediante el examen con lámpara de hendidura una hiperemia conjuntival y un ligero edema palpebral, acompañado de tinciones que revelaban unas lesiones epiteliales, lo que se identificó como una queratitis epitelial por el virus herpes simple. El ojo izquierdo del paciente estudiado no presentaba anomalías. Como tratamientos se pautó un colirio de aceite ozonizado en forma liposomal que debía instilar tres veces al día además de un comprimido de valaciclovir 1000mg. Conforme los días iban pasando se

fueron encontrando mejoras significativas. Después de una semana, se logró una recuperación total de la agudeza visual en el ojo derecho además de observar una buena cicatrización de la úlcera corneal. Este estudio muestra que la adición del aceite liposomal ozonizado a la terapia antiviral sistémica, redujo el tiempo de curación y los síntomas que presentaba el paciente. Tras la primera semana de tratamiento el paciente suspendió la dosis de valaciclovir y continuó usando el aceite ozonizado, 3 veces al día durante un mes. Con esto consiguió recuperar totalmente la vista y una reducción total de los síntomas, además, de no presentar ningún signo de opacidad corneal (Passidomo et al., 2021). En un estudio realizado por la unidad integral de oftalmología, se mostró la eficacia de este aceite ozonizado en diferentes patologías oculares como son la queratitis epitelial dendrítica, el trauma corneal provocado por hojas de olivo y la úlcera corneal neurotrófica (Passidomo et al., 2021).

La investigación de Passidomo et al. (Passidomo et al., 2021) describe el caso de un paciente dedicado a la agricultura, que acudió con un dolor intenso, sensación de cuerpo extraño acompañado de un lagrimeo por traumatismo con hoja de olivo. En el examen clínico inicial se observó un edema en su párpado superior, unido a un enrojecimiento conjuntival y una gran abrasión corneal en la zona nasal de la córnea, además de presentar una disminución de su agudeza visual. En este caso se prescribió lágrimas artificiales 3 veces al día, venda ocular y aceite ozonizado en colirio 6 veces al día. Tras 3 días de tratamiento, el epitelio corneal se había regenerado completamente, el paciente había recuperado completamente su visión y sus síntomas habían desaparecido. El tratamiento continuó solo con el aceite ozonizado en forma liposomal y tras un mes se terminó sin ningún signo de opacidad corneal.

Otro estudio del mismo autor mostró el caso de un paciente que sufría úlceras corneales neurotróficas. Éstas son una patología corneal difícil de tratar. En este caso el paciente que indicaba esta alteración presentaba un enrojecimiento intenso unido a la sensación de cuerpo extraño. En primer lugar, el tratamiento que recibió fue de tipo antibiótico, y aunque al principio la mejoría fue notable, tras unos días surgieron complicaciones como fueron lagofthalmos, hiperemia conjuntival, acumulación de secreciones purulentas y mucosas además de presentar una infección corneal severa y

edema corneal. Tras estudiar los hisopos conjuntivales, se inició un tratamiento basado en Ceftazidima pentahidratada inyectable, colirio de atropina, colirio de levofloxacin, colirio de gentamicina y colirios de aceite ozonizado. Después de 5 días de tratamiento, se observó una mejoría adicional y se procedió a realizar el drenaje inicial. Además, se prescribió 5 comprimidos de aciclovir 400 al día durante 5 días. El paciente seguía presentando síntomas avanzados de esta patología por lo que se continuó con otro tratamiento durante 15 días. Tras esto, se continuó con la terapia de aceite ozonizado y tras 7 días se observó una reducción significativa en el área afectada con fluoresceína. Finalmente, después de 10 días de tratamiento, se observó a total reducción de la integridad epitelial y la OCT mostró como se iba normalizando gradualmente la anatomía corneal con la reducción de la úlcera y del absceso (Passidomo et al., 2021).

Todos estos estudios concluyen que el aceite ozonizado en forma liposomal puede ser coadyuvante de otras terapias, promoviendo una cicatrización más rápida y una reducción de la sintomatología además de proteger la superficie corneal de otras infecciones. Además, la reducción de la carga microbiana en la zona lesionada ayuda a evitar la opacidad o reparación corneal irregular proporcionando una superficie ocular uniforme.

## **1.5. OTRAS PROPIEDADES DEL ACEITE OZONIZADO**

A principios del 2020, se experimentó una pandemia mundial con la aparición de un nuevo virus, SARS-CoV-2. Se estudió la afectación que este tenía sobre los ojos. El primer informe sobre la manifestación ocular en pacientes infectados, fue proporcionado gracias a un participante del Panel Nacional de Expertos en Neumonía, que fue infectado durante su investigación en Wuhan (origen de la pandemia). Allí experimentó que, a pesar de llevar una mascarilla, no llevaba ningún tipo de protección para los ojos, y antes de manifestar la neumonía característica de los infectados, experimentó un enrojecimiento ocular, por lo que se sugirió como un foco de infección la exposición ocular. Además, estudios basados en casos clínicos, describen la presencia del virus en la superficie ocular en fases más avanzadas.

Según se resume en el estudio realizado por Ataei-Pirkooh et al. (Ataei-Pirkooh et al., 2021) el ozono descompone las proteínas del virus mediante tres mecanismos; destruir la envoltura del virus, convertir la cisteína en cistina a través de la formación de enlaces disulfuro entre partículas disulfuro y por último liberar iones de Zn (zinc) de las estructuras proteicas del virus, para así finalmente destruir la estructura de las proteínas y alterar su actividad.

Rizzo et al. (Rizzo et al., 2021) concluyen que el SARS-CoV-2 se transporta desde la superficie ocular infectada al tracto respiratorio y digestivo mediante los canales lagrimales cuya función es drenar las lágrimas de la superficie ocular hasta la cavidad nasal. Por lo que la presencia de ojo seco o irritado podría ser un factor de riesgo importante en la infección por SARS-CoV-2.

Como se ha estudiado que una forma de transmisión muy común del SARS-CoV-2 es la vía ocular, se han evaluado estrategias que ayuden a reducir el riesgo de entrada del virus en el cuerpo humano, ya que este riesgo de contagio aumenta en casos de personas que presentan anomalías en la película lagrimal, debido a que la vulnerabilidad de la superficie ocular a los microorganismos infecciosos.

Actualmente, se están estudiando moléculas que actúan en defensa contra el SARS-CoV-2, aunque solo se tienen evidencias del ozono. El ozono forma parte de la inactivación del virus mediante dos formas. En primer lugar, mediante la peroxidación de lípidos y por otra parte mediante la peroxidación de proteínas. En este estudio mencionado anteriormente se descubrió que la aplicación tópica de aceite ozonizado podía reducir el riesgo de infección ocasionada por el virus a través de la superficie ocular por lo que podría usarse como un medio de protección esencial para toda la población. La aplicación del aceite ozonizado en forma de gel restauró de forma eficaz la regeneración celular además de ayudar en el control de la inflamación celular en condiciones de sequedad ocular, aunque solo fue probado *in vitro*, por lo que antes de confirmarse y poder empezar a emplearse como aplicación clínica en el mundo humano se deberían de hacer otros estudios *in vivo* (Rizzo et al., 2021).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de esta revisión sistemática fue establecer una relación entre el aceite ozonizado y las propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales que éste presenta a nivel ocular.

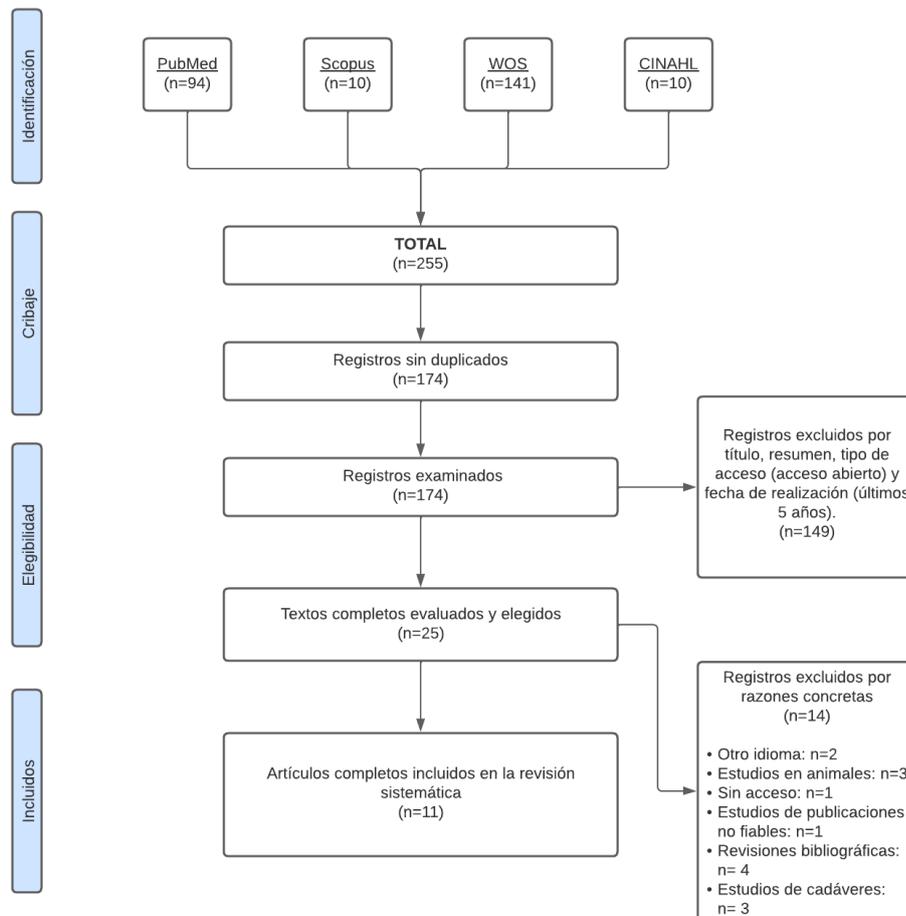
También se pretende mostrar los efectos reepitelizantes, lubricantes y calmantes del aceite ozonizado a nivel de la superficie ocular.

## **3. METODOLOGÍA**

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la metodología PRISMA. Para elaborar este estudio se buscó información en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science y Cinahl desde el 15 de febrero al 25 de mayo del 2023. La estrategia de búsqueda utilizada fue (ozone OR “ozone oil” OR “ozonated oil liposome”) AND (“eye drops” OR “artificial tears” OR “ocular surface” OR eye OR ocular).

En la revisión se eliminaron los artículos duplicados. En segundo lugar, se identificaron y se analizaron los estudios seleccionados según criterios de inclusión y exclusión. Entre los criterios de inclusión utilizados estaban: (1) Informes de casos, series de casos, análisis de gráficos. (2) Estudios que establecen relación entre el ozono y la profilaxis de infecciones. (3) Estudios que estudian la influencia del ozono a nivel ocular.

Entre los criterios de exclusión estaban: (4) Revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, cartas al editor, y correspondencia. (5) Estudios con animales. (6) Publicaciones no redactadas en inglés. (7) Artículos publicados hace más de 5 años.



**Figura 6.** Diagrama de flujo

Se diseñaron dos tablas para extraer los datos recogidos de los 16 estudios analizados. Los datos de estas revisiones se usaron para estudiar las características y principales criterios llevados a cabo por cada uno de los estudios incluidos. En la Tabla 1, se organizaron los datos obtenidos de los estudios in vivo analizados según: (1) autores y año de publicación; (2) diseño del estudio; (3) conflicto de intereses (sí o no; cuál, en caso afirmativo); (4) inclusión de participantes; (5) criterios de exclusión; (6) período de seguimiento del paciente medio; (7) porcentaje de participantes según su sexo involucrado en el estudio; (8) número de ojos involucrados en el estudio; (9) edad media de los participantes expresada en años; (10) grupos en los que se dividió a los participantes. Mientras que en la Tabla 2 se organizaron los datos de los estudios in vitro analizados según: (1) autores y año de publicación; (diseño del estudio); (3) conflicto de intereses (sí o no; cual, en caso afirmativo); (4) inclusión de cepas; (5) exclusión de cepas; (6) número de cepas analizadas; (7) grupos de muestras.

#### **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En esta parte del trabajo, se va a desarrollar la información que se ha extraído en dos tablas, donde se analizarán los estudios científicos finalmente incluidos, con el objetivo final de obtener conclusiones sobre el papel del ozono en lágrimas artificiales.

Para cumplir con los objetivos propuestos en este trabajo se realizaron las siguientes tablas, (Tabla 1 y Tabla 2), en las que se recogen por separado las características principales de los estudios, separados según el tipo de estudio que se realizase. En la (Tabla 1) se identifican todos aquellos estudios realizados in vivo y en la (Tabla 2), todos aquellos realizados in vitro.

Tabla 1: Características de estudios in vivo.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO									
Autor (año)	Diseño estudio	Conflicto de intereses	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Seguimiento	Sujetos (% hombres)	Nº ojos	Edad (años)	Grupos (n)
(Spadea et al., 2018)	SC	NR	C QC UC	NR	3d 10d 10d 3d 7d 10d	33,33%	7	61	2
(Spadea et al., 2021)	SC	NR	CC	NR	3 d	NR	348	>18	2
(Passidomo et al., 2021)	SC	NO	NR	NR	7 d 3 d 7 d	33,33%	3	61,33	NR
(Cagini et al., 2020)	RC	NO	CV	NR	7d	49,5%	160	40,5	2

**LEYENDA:** SC: serie de casos. RC: reporte de casos. NR: no remite. C: conjuntivitis. QC: queratoconjuntivitis. CC: cirugía de cataratas. CV: conjuntivitis viral. d: días.

Tabla 2: Características de estudios in vitro.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO							
Autor (año)	Diseño de estudio	Conflicto de intereses	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Seguimiento	Número de cepas	Grupos (n)
(Grandi et al., 2022)	RC	SI	CPM responsables de IO	NR	8 h 24 h	NR	2
(Paduch et al., 2021)	SC	NO	C Q E B CO	NR	24 h	2	25
(Rizzo et al., 2021)	RC	NR	Pacientes infectados de SARS-CoV-2	NR	72 h	NR	2
(Sabanci et al., 2022)	SC	SI	NR	NR	12d 16 d	NR	2
(Zerillo et al., 2022)	RC	NO	LCDD	No LCDD	65 h	NR	2

			31% NFA y 69% H2O				
(Almawash et al., 2022)	RC	NO	NR	NR	NR	NR	NR
(Celenza et al., 2020)	RC	NR	NR	NR	24 h	NR	4

**LEYENDA:** SC: serie de casos. RC: reporte de un caso. NR: no remite. CPM: cepas con perfil multirresistente. IO: infecciones oculares. C: conjuntivitis. Q: queratitis. E: endoftalmitis. B: blefaritis. CO: celulitis orbital. LCDD: lentes de contacto desechables diarias. h: horas, d: días.

Tabla 3: Resultados

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS									
Autor (año)	Efecto inhibitorio	Efecto antiinflamatorio	Efecto antioxidante	Actividad antibacteriana	Actividad antifúngica	Actividad antiséptica	Prevención SARS-CoV-2	Cicatrización y efecto reparator	Actividad antimicrobiana
(Grandi et al., 2022)	X			X					
(Spadea et al., 2018)		X		X				X	X

(Paduch et al., 2021)		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>				
(Spadea et al., 2021)	<b>X</b>			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>			
(Rizzo et al., 2021)							<b>X</b>		
(Sabanci et al., 2022)							<b>X</b>		
(Passidomo et al., 2021)						<b>X</b>		<b>X</b>	
(Zerillo et al., 2022)		<b>X</b>						<b>X</b>	
(Ugazio et al., 2020)				<b>X</b>				<b>X</b>	

(Almawash et al., 2022)								<b>X</b>	
(Cagini et al., 2020)						<b>X</b>			<b>X</b>
(Borgia et al., 2023)		<b>X</b>			<b>X</b>	<b>X</b>			<b>X</b>
(Celenza et al., 2020)					<b>X</b>				

#### **4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Un total de 11 estudios publicados entre 2019 y 2023 han sido incluidos en esta revisión. Entre ellos encontramos 4 estudios in vivo y 7 que realizan estudios in vitro. De los 4 estudios analizados in vivo 3 de ellos son series de casos (Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2018, 2021) y 1 de ellos es un reporte de caso (Cagini et al., 2020). De los 7 estudios analizados que realizan una investigación in vitro, 5 son reportes de casos (Almawash et al., 2022; Celenza et al., 2020; Grandi et al., 2022; Rizzo et al., 2021; Zerillo et al., 2022), mientras que solo 2 de ellos son series de casos (Paduch et al., 2021; Sabanci et al., 2022). Basándonos en la información recogida en la Tabla 4, podemos concretar que 3 de los estudios analizados llegan a la conclusión de que el aceite ozonizado presenta efecto inhibitorio de los cuales 1 es un estudio in vitro (Grandi et al., 2022) y los otros 2 son estudios in vivo (Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2021).

Por otro lado encontramos otros 3 estudios que determinaron que el aceite ozonizado presenta un efecto antiinflamatorio, de los cuales son 2 estudios in vitro (Paduch et al., 2021; Zerillo et al., 2022) y 1 de ellos in vivo (Spadea et al., 2018). El efecto antioxidante que puede presentar el aceite ozonizado solo fue comprobado mediante el estudio realizado in vitro por Paduch et al. (Paduch et al., 2021). La actividad antibacteriana del aceite ozonizado fue estudiada por cuatro autores de los cuales 2 realizaron estudios in vitro (Grandi et al., 2022; Paduch et al., 2021) y los otros 2 fueron estudios in vivo (Spadea et al., 2018, 2021). Por otra parte, también hubo autores que estudiaron la actividad antifúngica del aceite ozonizado. Entre ellos estaban Paduch et al. y Celenza et al. que lo comprobaron mediante sus estudios in vitro (Celenza et al., 2020; Paduch et al., 2021) y por otra parte Spadea et al. lo hizo mediante su estudio in vivo (Spadea et al., 2021). La actividad antiséptica del aceite ozonizado fue comprobada por 3 de los 4 estudios in vivo analizados en esta revisión sistemática (Cagini et al., 2020; Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2021).

Rizzo et al. y Sabanci et al., son autores cuyos estudios in vitro se centraron solamente en el virus SARS-CoV-2 y en como el aceite ozonizado podría ayudar a su prevención

(Rizzo et al., 2021; Sabanci et al., 2022). La actividad antimicrobiana fue comprobada por los análisis realizados in vivo de Spadea et al. y Cagini et al. (Cagini et al., 2020; Spadea et al., 2018). Por último, 5 de los estudios analizados en esta revisión coincidieron en que una de las propiedades más importantes que presentaba el aceite ozonizado en forma de liposomas era el poder de cicatrización y el efecto reparador sobre el polo anterior del ojo. Estos estudios fueron 3 realizados in vivo (Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2018, 2021) y 2 de ellos realizados in vitro (Almawash et al., 2022; Passidomo et al., 2021).

#### **4.2. EFECTO INHIBITORIO DEL ACEITE OZONIZADO.**

Entre los artículos incluidos, las investigaciones realizadas por (Grandi et al., 2022; Spadea et al) mostraron el efecto inhibitorio que posee el aceite ozonizado. En primer lugar, el estudio realizado por (Grandi et al., 2022) mostró que el efecto inhibitorio y bacteriostático van unidos, es decir, que no destruye o mata a las bacterias, sino que detiene su crecimiento. Sin embargo, es necesario seguir estudiando este efecto inhibitorio para comprobar si además de presentar un efecto bacteriostático presenta también un efecto bactericida, es decir que provoque la muerte de la bacteria, ya que esta propiedad, podría hacer que la acción del aceite ozonizado sea aún más efectiva. En el estudio realizado por (Spadea et al), se demostró que el ozono inhibe el crecimiento celular en algunas etapas en los hongos, además de inducir daño a las cápsides virales interrumpiendo el ciclo reproductivo e interrumpe el contacto del virus con la célula por peroxidación. Esta afirmación, confirma lo estudiado por Grandi, que el ozono y por ello el aceite ozonizado presentan un efecto bacteriostático además de inducir el daño a las cápsides virales interrumpiendo el ciclo reproductivo e interrumpe el contacto del virus con las célula por peroxidación.

#### **4.3. EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL ACEITE OZONIZADO.**

De los 13 estudios analizados, encontramos 4 que coinciden en que el aceite ozonizado presenta un efecto antiinflamatorio. Estos estudios son (Borgia et al., 2023; Paduch et al., 2021; Spadea et al., 2018; Zerillo et al., 2022).

Spadea et al. (Spadea et al., 2018) afirma que el aceite ozonizado es una buena alternativa para el uso en la profilaxis y tratamiento de intervenciones quirúrgicas debido a que posee una potente acción antiinflamatoria, requisito imprescindible para tratar las enfermedades inflamatorias del polo anterior del ojo así como conjuntivitis, queratitis, úlceras corneales...

Paduch et al. (Paduch et al., 2021) al igual que Zerillo et al. (Zerillo et al., 2022) confirman el poder antiinflamatorio que presenta el ozono y el beneficio tras la aplicación de aceite ozonizado en forma liposomal ya que así ayudaría a reducir la irritación causada por diferentes infecciones en la zona del polo anterior.

Por último, Borgia et al. (Borgia et al., 2023) comenta que la acción antiinflamatoria y antiséptica que caracterizan al ozono, han hecho que el ozono sea una molécula muy estudiada en la actualidad porque gracias a estas propiedades puede ser muy útil en el tratamiento de muchos pacientes en un futuro cercano ya que presenta muchas ventajas frente a otros colirios usados hasta la actualidad.

#### **4.4. EFECTO ANTIOXIDANTE DEL ACEITE OZONIZADO.**

Paduch et al. (Paduch et al., 2021) ha sido el único hasta ahora en analizar el efecto antioxidante que presenta el aceite ozonizado. Estos autores concretan que este efecto puede afectar positivamente a las células oculares ya que la exposición limitada en el

tiempo del epitelio corneal y la conjuntiva a las gotas a base de ozono puede tener un impacto beneficioso sobre estas células. Con esto, se consigue que el número de infecciones en la parte anterior del ojo se vea disminuida.

#### **4.5. ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DEL ACEITE OZONIZADO.**

5 de los 13 analizados (Grandi et al., 2022; Paduch et al., 2021; Spadea et al., 2018, 2021; Ugazio et al., 2020) reflejan actividad antibacteriana, lo que nos sirve de gran ayuda para concretar el objetivo principal de este estudio que consiste en probar la eficacia del aceite ozonizado con motivo de prescindir en un futuro de los antibióticos.

En el estudio realizado por Grandi et al. (Grandi et al., 2022) se reflejó que el aceite ozonizado presentaba actividad antibacteriana frente a todas las cepas estudiadas, aunque contra las cepas PAMDR, el efecto fue menor que con el resto incluidas en el estudio.

En los estudios realizados por Spadea et al. (Spadea et al., 2018) y Paduch et al. (Paduch et al., 2021) se mostró la actividad antibacteriana del aceite fabricado con la semilla de girasol ozonizado. En concreto el estudio realizado por Paduch et al, comprobó esta eficacia frente a bacterias Gram Negativas y Gram Positivas y frente a ambas el efecto fue similar.

El estudio realizado por Spadea et al. (Spadea et al., 2021), explica como cada vez se hacen más investigaciones acerca de la actividad antibacteriana del aceite ozonizado debido a que se está comprobando el efecto tan beneficios que presenta frente a otros medicamentos que habían sido usados hasta el día de hoy.

En definitiva estos cinco estudios coinciden en que aunque la solución de aceite ozonizado fuese menos activa que los antibióticos de referencia, representan una

alternativa potencial en la terapia o prevención de infecciones además de ser una solución fácil y cómoda para el paciente unida a un buen preventivo a la resistencia de antibióticos.

#### **4.6. ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DEL ACEITE OZONIZADO.**

Los estudios (Borgia et al., 2023; Celenza et al., 2020; Paduch et al., 2021) muestran la actividad antifúngica del aceite ozonizado. Según Spadea et al. (Spadea et al., 2021) la actividad antifúngica de los colirios de aceite ozonizado provocan una alteración en la estructura de la membrana celular que se debe a la peroxidación de los lípidos insaturados de la membrana que son los culpables de la deformación de la estructura y funcionalidad de la membrana plasmática. Paduch et al. (Paduch et al., 2021) al igual que Celenza et al. (Celenza et al., 2020) demostraron mediante estudios in vitro la potente actividad antifúngica del aceite ozonizado debido al fuerte poder oxidativo que no induce resistencias, lo que confirma el efecto antifúngico en varias especies de *Cándida*.

#### **4.7. ACTIVIDAD ANTISÉPTICA DEL ACEITE OZONIZADO.**

Los estudios (Cagini et al., 2020; Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2018) establecen que el ozono presenta una actividad antiséptica que hace que los colirios que contienen ozono inhiban el crecimiento de microorganismos en tejidos vivos de forma no selectiva, lo que ayuda a disminuir el riesgo de infección.

Cagini et al. (Cagini et al., 2020) determinó que los aceites ozonizados están siendo muy interesantes gracias a su propiedad antiséptica que en el tratamiento de la conjuntivitis viral sería muy eficaz. Además, sugiere el uso de colirios antisépticos de este estilo en el tratamiento de enfermedades infecciosas de la superficie ocular.

Por otro lado Passidomo et al. (Passidomo et al., 2021) concretan que las propiedades antisépticas que presenta el aceite ozonizado son buenas para la prevención y tratamiento

de infecciones locales agudas y crónicas como alternativa a los agentes antimicrobianos tópicos debido a la comodidad proporcionada al paciente ya que una única solución contiene propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales.

Spadea et al. (Spadea et al., 2018), confirma al igual que los anteriores autores que la actividad antiséptica, junto con la falta de toxicidad o poder alergénico, convierten al aceite ozonizado en un agente eficaz y seguro en profilaxis de infecciones.

#### **4.8. ACCIÓN PREVENTIVA DEL ACEITE OZONIZADO CONTRA SARS-CoV-2.**

En los estudios realizados por Rizzo et al. y Sabanci et al. (Rizzo et al., 2021; Sabanci et al., 2022) se comprobó la eficacia del ozono como prevención frente al virus SARS-CoV-2. El objetivo de la investigación era comprobar la eficacia del aceite ozonizado para prevenir la infección por el síndrome respiratorio agudo-severo del coronavirus, en un modelo de infección in vitro para posteriormente comprobar la eficacia in vivo y empezar a darle uso. Con este estudio se concretó que el ozono se puede utilizar en el ámbito de la medicina para desinfectar, tratar enfermedades infecciosas e inactivar bacterias, virus, hongos...

Por otra parte, el estudio realizado por Sabanci et al. (Sabanci et al., 2022) estudia el efecto de las nanoburbujas de ozono almacenadas en liposomas con ácido hialurónico como antibacterianas además de estudiar la biocompatibilidad anti SARS-CoV-2 cuyos resultados in vitro demuestran que la solución oftálmica realizada con aceite ozonizado disminuyeron la carga viral, aún así se debe seguir estudiando los beneficios del aceite ozonizado frente al virus SARS-CoV-2 de manera dependiente del tiempo y la concentración.

Por ello, ambos estudios (Rizzo et al., 2021; Sabanci et al., 2022) concretaron que la aplicación de soluciones formadas por aceite ozonizado ayudarían a prevenir el SARS-

CoV-2 además de ayudar a calmar algunos de los síntomas propios causados por este virus como son la irritación ocular sin la necesidad de recurrir a antibióticos.

#### **4.9. CICATRIZACIÓN Y EFECTO REPARADOR DEL ACEITE OZONIZADO.**

Muchos de los estudios analizados han coincidido al afirmar la acción cicatrizante y el efecto reparador que presenta el aceite ozonizado. Éstos son 5 de los 11 artículos contemplados que confirman este efecto (Almawash et al., 2022; Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2018; Ugazio et al., 2020; Zerillo et al., 2022).

El estudio realizado por Passidomo et al. ( Passidomo et al., 2021) afirma que el aceite ozonizado acelera la reparación de heridas al promover la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos en el sitio de la lesión.

Ambos estudios realizados por Spadea et al. (Spadea et al., 2018, 2021) suponen que los efectos beneficiosos del ozono en la cicatrización de heridas se deben a la regulación positiva del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformante- B y las expresiones del factor de crecimiento endotelial vascular, la disminución de la infección bacteriana, la mejora de la cicatrización de heridas en el polo anterior o el aumento de tensión por exposición del ojo al ozono. Además, también confirma que su acción positiva sobre la cicatrización de heridas, minimiza la formación de queloides, y sobre todo el riesgo de turbidez corneal.

Según las investigaciones llevadas a cabo por Zerillo et al. (Zerillo et al., 2022), el aceite ozonizado es cada vez más estudiado debido a sus propiedades cicatrizantes y reparadoras. Además, se comprobó que el uso de colirios con ozono disminuye el tiempo de cicatrización y aumentó el efecto reparador de éste frente a otros colirios que no presentaban ozono entre sus componentes.

En resumen todos estos autores (Almawash et al., 2022; Passidomo et al., 2021; Spadea et al., 2018, 2021; Zerillo et al., 2022) coinciden en que uno de los efectos que hace único al aceite ozonizado en forma liposomal es el gran efecto cicatrizante y reparador que presentan frente a otras soluciones, obteniendo resultados rápidos y más eficaces a la vez de evitar opacidades corneales tras un uso continuado y evitar efectos alérgicos gracias a su forma en liposomas.

#### **4.10. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DEL ACEITE OZONIZADO.**

Entre los estudios analizados encontramos cinco de ellos que concretan que el aceite ozonizado presenta actividad antimicrobiana, lo que quiere decir que reducen la presencia de microorganismos como pueden ser hongos, bacterias... (Cagini et al., 2020; Spadea et al., 2018).

El estudio realizado por (Spadea et al., 2018) concreta que mediante los estudios previamente realizados, los colirios fabricados a base de ozono representan una alternativa terapéutica válida y adecuada para ser usada en patologías oculares externas tanto en animales como en seres humanos, debido a sus propiedades antimicrobianas. Por ello, los colirios a base de ozono, se podrían utilizar como ayuda para la preparación de procedimientos quirúrgicos intraoculares y extraoculares como podría ser una cirugía de cataratas o una inyección intravítrea.

En el caso del estudio realizado por Cagini et al. (Cagini et al., 2020), se establece que aunque se necesitarían más estudios que confirmasen la eficacia del aceite ozonizado, los realizados hasta la actualidad, presentan una potente acción antimicrobiana.

Por ello, todos estos estudios (Cagini et al., 2020; Spadea et al., 2018) coinciden en la eficacia antimicrobiana que presenta el aceite ozonizado y en que la comercialización y uso de este tipo de colirios sería un buen incentivo adicional en el tratamiento de enfermedades infecciosas de la superficie ocular.

## **5. CONCLUSIONES**

1. Los colirios a base de ozono presentan efectos beneficiosos y terapéuticos en una sola preparación ocular.
2. El aceite ozonizado presenta actividad antifúngica, antibacteriana, antiséptica, antimicrobiana y tiene efectos beneficiosos en la cicatrización y reparación de tejidos corneales además de propiedades antiinflamatorias.
3. El uso del aceite ozonizado está indicado en la profilaxis de infecciones pre y post operatoria y podría sustituir o ser coadyuvante de la terapia antibiótica.
4. Se ha demostrado que el aceite ozonizado en forma de liposomas puede ayudar a la prevención del virus SARS-CoV-2.
5. Se necesitan más estudios realizados in vivo con aceite ozonizado en forma de liposomas solo y en combinación con los fármacos antiinfecciosos que evalúen la actividad antimicrobiana.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Almawash, S., Osman, S. K., Mustafa, G., & El Hamd, M. A. (2022). Current and Future Prospective of Injectable Hydrogels—Design Challenges and Limitations. *Pharmaceuticals*, *15*(3). <https://doi.org/10.3390/ph15030371>
- Ataei-Pirkooh, A., Alavi, A., Kianirad, M., Bagherzadeh, K., Ghasempour, A., Pourdakan, O., Adl, R., Kiani, S. J., Mirzaei, M., & Mehravi, B. (2021). Destruction mechanisms of ozone over SARS-CoV-2. *Scientific Reports*, *11*(1), 18851. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97860-w>
- Borgia, A., Mazzuca, D., Della Corte, M., Gratteri, N., Fossati, G., Raimondi, R., Pagano, L., Scorcìa, V., & Giannaccare, G. (2023). Prophylaxis of Ocular Infection in the Setting of Intraocular Surgery: Implications for Clinical Practice and Risk Management. *Ophthalmology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00661-9>
- Cagini, C., Mariniello, M., Messina, M., Muzi, A., Balducci, C., Moretti, A., Levorato, L., & Mencacci, A. (2020). The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *International Ophthalmology*, *40*(12), 3209–3215. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01503-4>
- Celenza, G., Iorio, R., Cracchiolo, S., Petricca, S., Costagliola, C., Cinque, B., Segatore, B., Amicosante, G., & Bellio, P. (2020). Antimycotic Activity of Ozonized Oil in Liposome Eye Drops against *Candida* spp. *Translational Vision Science & Technology*, *9*(8), 4. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.8.4>
- García, L. (2020). *Grado en Óptica y Optometría MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO*. 20. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/44440/TFG-G4696.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=Las lágrimas artificiales son preparados,soluciones estériles líquidas o semisólidas>
- Grandi, G., Cavallo, R., Zanotto, E., Cipriani, R., Panico, C., Protti, R., Scapagnini, G., Davinelli, S., & Costagliola, C. (2022). In vitro antimicrobial activity of ozonated

oil in liposome eyedrop against multidrug-resistant bacteria. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, 17(1), 1057–1063. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0495>

Paduch, R., Urbanik-Sypniewska, T., Kutkowska, J., Chorągiewicz, T., Matysik-Woźniak, A., Zweifel, S., Czarnek-Chudzik, A., Załuska, W., Rejdak, R., & Toro, M. D. (2021). Ozone-Based Eye Drops Activity on Ocular Epithelial Cells and Potential Pathogens Infecting the Front of the Eye. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/antiox10060968>

Passidomo, F., Pignatelli, F., Addabbo, G., & Costagliola, C. (2021). Topical Liposomal Ozonated Oil in Complicated Corneal Disease: A Report on Three Clinical Cases. In *International medical case reports journal* (Vol. 14, pp. 327–332). <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S311839>

Pérez-Santonja, J. J., Güell, J. L., Gris, O., Vázquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., & Benítez-Del-Castillo, J. M. (2022). Liposomal Ozonated Oil in Ocular Infections: A Review of Preclinical and Clinical Studies, Focusing on Its Antiseptic and Regenerative Properties. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 16, 1953–1962. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S360929>

Perez-Santonja, J. J., Luis Guell, J., Gris, O., Vazquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., Manuel Benitez-Del-Castillo, J., Pérez-Santonja, J. J., Güell, J. L., Gris, O., Vázquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., Benítez-Del-Castillo, J. M., Perez-Santonja, J. J., Luis Guell, J., Gris, O., Vazquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., & Manuel Benitez-Del-Castillo, J. (2022). Liposomal Ozonated Oil in Ocular Infections: A Review of Preclinical and Clinical Studies, Focusing on Its Antiseptic and Regenerative Properties. *CLINICAL OPHTHALMOLOGY*, 16, 1953–1962. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S360929>

Rizzo, S., Savastano, M. C., Bortolotti, D., Savastano, A., Gambini, G., Caccuri, F., Gentili, V., & Rizzo, R. (2021). COVID-19 Ocular Prophylaxis: The Potential Role of Ozonated-Oils in Liposome Eyedrop Gel. *Translational Vision Science & Technology*, 10(9), 7. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.9.7>

Sabancı, A. U., Alkan, P. E., Mujde, C., Polat, H. U., Erguzeloglu, C. O., Bisgin, A., Ozakin, C., & Temel, S. G. (2022). Nanobubble Ozone Stored in Hyaluronic Acid Decorated Liposomes: Antibacterial, Anti-SARS-CoV-2 Effect and

Biocompatibility Tests. *INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE*, 17, 351–379. <https://doi.org/10.2147/IJN.S328090>

Spadea, L., Tonti, E., Spaterna, A., & Marchegiani, A. (2018). Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. In *Case reports in ophthalmology* (Vol. 9, Issue 2, pp. 287–298). <https://doi.org/10.1159/000488846>

Spadea, L., Zanutto, E., Cavallo, R., Campagna, G., Giannico, M. I., & Costagliola, C. (2021). Effectiveness of liposomal ozonized oil in reducing ocular microbial flora in patients undergoing cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 47(12), 1548–1555. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000672>

Ugazio, E., Tullio, V., Binello, A., Tagliapietra, S., & Dosio, F. (2020). Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(2). <https://doi.org/10.3390/molecules25020334>

Zerillo, L., Polvere, I., Varricchio, R., Madera, J. R., D'Andrea, S., Voccola, S., Franchini, I., Stilo, R., Vito, P., & Zotti, T. (2022). Antibiofilm and repair activity of ozonated oil in liposome. *MICROBIAL BIOTECHNOLOGY*, 15(5), 1422–1433. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13949>