



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

**FORMULACIONES NO ANTIBIÓTICAS CON
PROPIEDADES ANTISÉPTICAS Y
ANTIMICROBIANAS EN FORMA DE COLIRIO Y SU
EFICACIA SOBRE LA SUPERFICIE OCULAR.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Julia Macías Pérez



Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

**FORMULACIONES NO ANTIBIÓTICAS CON
PROPIEDADES ANTISÉPTICAS Y ANTIMICROBIANAS
EN FORMA DE COLIRIO Y SU EFICACIA SOBRE LA
SUPERFICIE OCULAR. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Grado en Óptica y Optometría

Trabajo Fin de Grado

Tipología del trabajo: Bibliográfico, revisión sistemática.

Autor: Julia Macías Pérez

Tutora: María del Carmen Sánchez González.

Departamento de Óptica.

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia (19/06/2023)

Resumen

La superficie ocular se encuentra expuesta al entorno externo y por tanto existen muchas facilidades de que patógenos adversos y oportunistas colonicen y alteren la microbiota ocular produciendo o aumentando el riesgo de sufrir infecciones oculares.

Las patologías oculares han sido frecuentemente tratadas administrando una terapia antibiótica, pero el uso excesivo de estos medicamentos está provocando la existencia de cepas bacterianas resistentes a estos.

Con la intención de evitar estas resistencias a los antibióticos, actualmente se recurre al uso de soluciones antisépticas como método de profilaxis en el tratamiento de infecciones oculares. Estos antisépticos son biocidas que se encargan de inhibir el crecimiento de los microorganismos y presentan acción selectiva por lo que es menos probable que puedan originar resistencias a microorganismos.

El objetivo de esta revisión sistemática fue valorar la acción antibacteriana, antifúngica, antiviral y antiinflamatoria, entre otras, de diferentes antisépticos utilizados en el ámbito oftalmológico, como son la povidona yodada, la clorhexidina, el ácido hipocloroso, el aceite ozonizado... y así potenciar su uso como tratamiento profiláctico de infecciones oculares.

La búsqueda bibliográfica se realizó en diferentes bases de datos (Scopus, Pubmed, Wos y CINAHL) en los meses entre febrero y mayo de 2023. Se encontraron 1160 artículos diferentes, de los cuáles finalmente se incluyeron 14 artículos. Todos estos artículos son estudios o ensayos clínicos llevados a cabo entre 2019 y 2023. En todos ellos se valora la eficacia que presentan frente a microorganismos y comparan su acción a la de colirios que incluyen antibióticos en su composición.

Esta revisión mostró que actualmente se ha incrementado el uso de colirios no antibióticos como profilaxis pre y post cirugía y coadyuvante de patología ocular bacteriana, fúngica y vírica.

Palabras claves: antisépticos, acción antibacteriana, infecciones oculares, tratamiento, profilaxis.

Abstract

The ocular surface is exposed to the external environment, making it susceptible to colonization and alteration of the ocular microbiota by harmful and opportunistic pathogens, which can increase the risk of ocular infections.

Ocular pathologies have often been treated with antibiotic therapy, but the excessive use of these drugs is leading to the emergence of bacterial strains that are resistant to them.

To prevent antibiotic resistance, the current approach involves the use of antiseptic solutions as a prophylactic method in the treatment of ocular infections. These antiseptics are biocides that inhibit the growth of microorganisms and have selective action, making it less likely for microorganisms to develop resistance.

The objective of this systematic review was to evaluate the antibacterial, antifungal, antiviral, and anti-inflammatory actions, among others, of different antiseptics used in the field of ophthalmology, such as povidone-iodine, chlorhexidine, hypochlorous acid, ozonized oil, etc. The aim was to enhance their use as prophylactic treatment for ocular infections.

A literature search was conducted in various databases (Scopus, PubMed, Wos, and CINAHL) between February and May 2023. A total of 1160 different articles were found, of which 14 articles were finally included. All these articles are studies or clinical trials conducted between 2019 and 2023. They assess the efficacy of these antiseptics against microorganisms and compare their action to that of eye drops containing antibiotics.

This review showed that the use of non-antibiotic eye drops has increased as prophylaxis before and after surgery, as well as an adjuvant in bacterial, fungal, and viral ocular pathologies.

Key words: antiseptics, antibacterial action, ocular infections, treatment, prophylaxis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Resistencia a los antibióticos	5
1.2. Uso de antisépticos como método de profilaxis	6
1.3. Antisépticos en el ámbito oftalmológico	8
1.3.1. Otros antisépticos	13
2. OBJETIVOS.....	14
3. METODOLOGÍA	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1. Papel de los antisépticos como profilaxis en infecciones oculares.....	22
4.1.1 Povidona yodada (PVP-I).....	22
4.1.2. Clorhexidina (CHX)	24
4.1.3. Aceite ozonizado	26
4.1.4. Ácido hipocloroso (HOCL).....	28
4.1.5. Clorhidrato de polihexametileno biguanida (PHMB)	30
4.1.6. Aceite de árbol de té (TTO).....	30
5. CONLCLUSIÓN.....	32
5. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. INTRODUCCIÓN

La superficie ocular al igual que la piel de nuestro cuerpo, está siempre expuesta al ambiente externo y, por tanto, es muy vulnerable a la contaminación de microorganismos. Esta superficie está formada por la córnea, la esclerótica y la conjuntiva que son las encargadas de proteger las partes internas del ojo de la invasión microbiana. La córnea es la capa externa transparente del ojo que ayuda a enfocar la luz; la esclerótica es una membrana fuerte y fibrosa que se extiende desde la córnea hasta el nervio óptico; y por último la conjuntiva se corresponde con un tejido delgado que recubre toda la esclera y la parte interna de los párpados (Petrillo et al., 2020).

La película lagrimal, también tiene un papel fundamental en la defensa del ojo, ya que es la encargada de distribuir las lágrimas con la finalidad de proteger al ojo contra cuerpos extraños que puedan originar infecciones. Estas contienen componentes antimicrobianos como la lisozima o la lactoferrina que ayudan a la prevención de patógenos. Estas sustancias forman uno de los tres mecanismos de defensa, como es el químico. Los dos mecanismos restantes son el inmunológico, en el que se incluye la IgA secretora y linfocitos y mecanismos de defensa, que hacen referencia al parpadeo y a la secreción lagrimal para conseguir aclarar la superficie ocular.

La superficie ocular presenta una flora microbiana muy abundante y está formada por bacterias Gram positivos como Estafilococos y Estreptococos, las cuales son responsables del 70% de las cepas bacterianas aisladas en pacientes con infecciones oculares y las Gram negativos como Pseudomonas, que representan el 25% de las cepas (Caruso et al., 2022).

Estas bacterias actúan como comensales, formando la microbiota ocular. Esta se define como el conjunto de microorganismos que colonizan la piel y que no suelen causar daño, además inhiben el crecimiento de bacterias patógenas a través de un mecanismo de competencia. Hay que diferenciar entre microbiota residente y microbiota transitoria. La residente está formada por microorganismos que están presentes permanentemente en nuestros órganos y tejidos y de forma general no se pueden eliminar de forma definitiva,

y la microbiota transitoria son microorganismos, normalmente, patógenos oportunistas que no siempre tienen porque estar presentes en nuestras cavidades (Aragona et al., 2021).

El desequilibrio en esta microbiota puede verse influenciada por diferentes factores externos como el uso de cosméticos, lentes de contacto, cirugía ocular, uso de antibióticos, traumatismos o factores relacionados con el paciente como la edad, la sequedad ocular o la obstrucción del conducto nasolagrimal (Grandi et al., 2022).

1.1. Resistencia a los antibióticos

Desde años posteriores al descubrimiento de la penicilina, el tratamiento primario y más utilizado para las infecciones oculares ha sido el uso de antibióticos, alguno de ellos son las fluoroquinolonas, las tetraciclinas, cloranfenicol, tobramicina o moxifloxacino. El uso excesivo y abusivo de estos medicamentos está provocando la aparición de cepas resistentes a estos ocasionando la incapacidad de eliminación de patógenos. Esta resistencia a los antibióticos es un tema que está a la orden del día actualmente y afecta también a la práctica oftalmológica.

La resistencia a los antibióticos está regulada a nivel molecular y está relacionado con cuatro mecanismos como son, mutaciones moleculares a las que se dirigen los antibióticos; inactivación de antibióticos por enzimas bacterianas como la enzima metabolizadora de ciclosporina y la lactamasa; prevención de la entrada de antibióticos a la célula; y activación de la célula por salida antibiótica de proteínas de transporte de tetraciclina (Iwasaki et al., 2022).

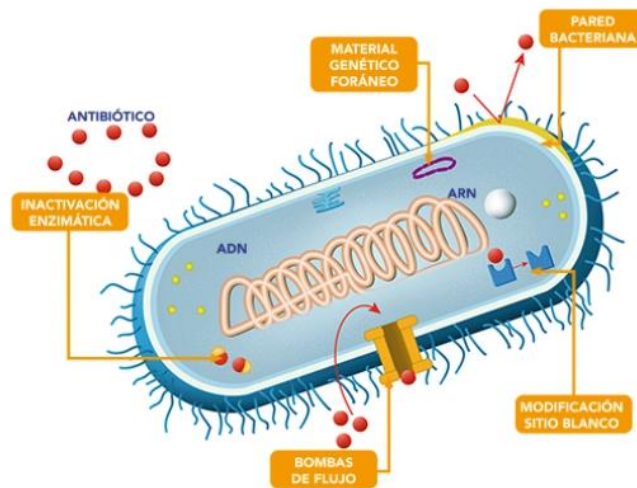


FIGURA 1: EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA (Carter, 2017)

Hay ciertos estudios que han afirmado que los antibióticos actúan de manera negativa sobre la microbiota ocular alterándola y provocando que los microorganismos patógenos colonicen los tejidos oculares llegando a producir infecciones. Un estudio realizado por Yin et al. (Petrillo et al., 2020) demostró que una administración repetida in vitro de moxifloxacino en la conjuntiva aumenta gradualmente la resistencia antibiótica. En otro estudio llevado a cabo por Ozank et al. (Petrillo et al., 2020) se investigó el efecto que tiene la tobramicina sobre la microbiota ocular durante el uso de lentes de contacto. Los resultados obtenidos concluyeron una reducción de las bacterias Gram positivas.

Se han realizado muchos estudios demostrando que el uso de antibióticos provoca una inestabilidad en la microbiota ocular aumentando el riesgo de enfermedades oculares y favoreciendo la existencia de resistencias. Debido a este problema, hoy en día cada vez es más común el uso de formulaciones antisépticas para reemplazar a los tratamientos convencionales con el objetivo de eliminar parásitos controlando la replicación viral y la biopelícula bacteriana (Caruso et al., 2022).

1.2. Uso de antisépticos como método de profilaxis

Los antisépticos son biocidas, encargados de eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos en tejidos vivos como heridas y mucosas sin causar daño sobre ellas. Estos se caracterizan por presentar un amplio espectro bactericida, bacteriostático,

fungicida..., además de inofensivo para el organismo tanto a nivel sistémico como local (Calle-Moriel & Gonzalez-Rodriguez, 2021). El papel principal de estas sustancias es ayudar a los medios naturales de defensa contra la entrada de microorganismos patógenos que puedan causar infecciones.

La potencia con la que actúan los antisépticos va a depender de diferentes factores externos como son el tiempo de actuación, la concentración o incluso la temperatura, con la cual tiene una relación directamente proporcional ya que si aumenta la temperatura también aumenta la acción antiséptica. Para que un biocida actúe sobre células patógenas el tiempo de actuación debe ser suficiente y prolongado y el inicio debe de ser rápido (Calle-Moriel & Gonzalez-Rodriguez, 2021).

Aunque en términos muy generales, los antisépticos pueden parecer lo mismo que los desinfectantes, hay ciertas razones que los diferencian. Los desinfectantes, son agentes químicos que actúan de la misma manera que los antisépticos, inhibiendo la carga bacteriana, pero en superficies inanimadas, debido a que tienen una concentración mayor y pueden llegar a ser tóxicos e irritantes para los tejidos vivos. Otra de las diferencias entre estas dos formulaciones es que los antisépticos si se utilizan para la limpieza de materiales inertes suelen tener un menor efecto, por lo que son usados normalmente solo sobre materia viva, sin embargo, los desinfectantes a concentraciones más diluidas, también se pueden aplicar sobre tejidos vivos.

Los antisépticos en relación con los antibióticos tienen una serie de ventajas y han sido demostradas mediante estudios. Los biocidas de amplio espectro no presentan un mecanismo de acción selectivo y por tanto implica que sea menos probable que puedan originar resistencia por parte de microorganismos, además de que al no presentar actividad selectiva son activos no solo contra bacterias, sino también contra hongos, virus y protozoos (Borgia et al., 2023). Se debe destacar que el uso excesivo de biocidas está mucho menos regulado que el uso de antibióticos y es por ello por lo que existe la preocupación de que puedan originar resistencias y, por tanto, no hagan bien su papel defensivo contra la aparición de patógenos.

Los antisépticos se usan, de manera general, para el lavado quirúrgico de manos en pacientes con altos riesgos, reducción de la contaminación en la piel, preparación de

la piel antes de realizar intervenciones quirúrgicas como profilaxis preoperatoria. Como recomendaciones para la utilización de los antisépticos se encuentran utilizar sistemas monodosis para su uso ya que la administración simultánea de dos o más antisépticos podría anular el efecto que queremos que consiga o en ocasiones más graves potenciar negativamente su efecto, respetar el tiempo de acción y la concentración indicada por el fabricante, al igual que su eficacia y la temperatura indicada por el mismo (Calle-Moriel & Gonzalez-Rodriguez, 2021).

1.3. Antisépticos en el ámbito oftalmológico

Hoy en día, el tratamiento para las infecciones oculares es un gran reto para el oftalmólogo debido a las consecuencias negativas que puede llevar si el tratamiento no es el adecuado. Debido al problema generalizado con relación a la resistencia a los antibióticos, a nivel oftalmológico también se han introducido nuevas formulaciones antisépticas utilizadas sobre todo para la profilaxis preoperatoria con el objetivo de reducir el riesgo de infecciones.

Alguno de los antisépticos utilizados en la práctica oftalmológica son la Povidona Yodada, la Clorhexidina, el Aceite ozonizado, el Ácido Hipocloroso, Cloruro de Benzalconio, Aceite de Té o el Clorhidrato de Polihexametileno Biguanida. La mayoría de estos biocidas son bactericidas como es el caso del Ácido Hipocloroso o la Povidona Yodada, entre otros, mientras que, el Clorhidrato de Polihexametileno Biguanida dependiendo de su composición presenta acción bactericida o bacteriostática (Borgia et al., 2023).

Una sustancia con acción bactericida es aquella que destruye a las bacterias debido a la acción inhibitoria sobre las enzimas y acción bacteriostática se refiere a que impide o inhibe el crecimiento de la bacteria, pero no provocan su muerte.

La mayoría de estos antisépticos a nivel ocular se administran por vía tópica y en forma de colirio. Los colirios son según la Real Farmacopea Española son formulaciones estériles o diluciones tanto acuosas como oleosas que pueden contener uno o más principios activos. Estos son administrados en la conjuntiva o en el saco conjuntival.

Además, pueden llegar a contener excipientes con la finalidad de ajustar el pH, la tonicidad o viscosidad de la preparación o para incrementar la solubilidad del principio activo. Son administrados mediante vía tópica en la zona a tratar debido a que tienen una acción local y así se consigue una mínima absorción (Real Farmacopea Española, 5ª Ed., 2015.).

En los siguientes puntos se van a describir algunos de los antisépticos usados en la práctica oftalmológica.

La povidona yodada o polivinilpirrolidona (PVP-I) se trata de un polímero polivinilo yodado soluble en agua de elevado peso molecular. Pertenece al grupo de los halogenados y presenta una actividad antimicrobiana de amplio espectro contra esporas bacterianas, bacterias, hongos, virus y protozoos, incluso contra las cepas resistentes a antibióticos, por lo que tiene acción bactericida, esporicida, fungicida y viricida (Borgia et al., 2023).

En cuanto a su mecanismo de acción, la entrada de yodo en los microorganismos hace que se oxiden proteínas, ácidos grasos y nucleótidos y esto provoca la muerte de la célula, es decir, actúan por desnaturalización de las proteínas (Lepelletier et al., 2020). Este antiséptico es utilizado a nivel oftalmológico para la prevención en la cirugía intraocular, cirugía de cataratas, inyecciones intraoculares o endoftalmitis. También, se ha demostrado que la povidona yodada puede tener algún beneficio en el tratamiento de la queratoconjuntivitis epidémica aguda.

La European Society of Cataract y Refractive Surgeons (ESCRS) recomienda usar una aplicación al 5-10% en el saco conjuntival y la córnea para alcanzar la acción bactericida y la Academia Estadounidense de Oftalmología (AAO) recomienda usarla al 5% en el fondo del saco conjuntival (Borgia et al., 2023). Sin embargo, a esta concentración puede llegar a resultar tóxico e irritante debido al tiempo de exposición. Se ha demostrado que a concentraciones más bajas resulta menos tóxico y actúa más rápidamente debido al incremento libre de yodo. El inconveniente es que requiere aplicaciones repetidas de este antiséptico para que alcance el efecto deseado (Nair et al., 2023).

Ta et al. (Borgia et al., 2023), llevaron a cabo un estudio en el cual demostraron que la aplicación de la PVP-I al 5% durante 1 minuto resulta igual de eficaz y menos tóxico que la preparación al 10% para la profilaxis en la cirugía ocular. Otro estudio realizado por Pinna et al. (Borgia et al., 2023), afirmó que un colirio que contenía povidona yodada al 0,6% presentaba una rápida actividad antimicrobiana contra patógenos causantes de infecciones oculares. Musumeci et al. (Borgia et al., 2023) realizaron un estudio en el que demostraron que la carga bacteriana de la conjuntiva disminuía en pacientes que se sometieron a cirugía de cataratas al utilizar un colirio de PVP-I al 0,6% durante 3 días.

La clorhexidina (CHX) es otro antiséptico muy utilizado para la profilaxis, pertenece a los Biguanidas. Se trata de una molécula formada por cationes divalentes que se une a los fosfolípidos de la membrana los cuales están cargados negativamente. Su espectro de actividad es muy amplio, presenta acción bactericida sobre todo para bacterias Gram positivas y Gram negativas., fungistático y esporostático (Borgia et al., 2023).

Este biocida se ha utilizado para la esterilización de lentes de contacto, como conservante de gotas para ojos, para el tratamiento de queratitis fúngica, en cirugía de cataratas, o queratitis producida por *Acanthamoeba*, entre otros. Es muy económica y fácil de formular, sin embargo y a diferencia de la povidona yodada hay ciertos estudios que han demostrado resistencia bacteriana a la clorhexidina. Además, se ha demostrado que para pacientes que no toleran la povidona yodada, la clorhexidina es una alternativa (Hoffman, Yadav, et al., 2022).

La clorhexidina a concentraciones bajas (0,02-0,06%) presenta actividad bacteriostática y a concentraciones altas (0,12%) presenta acción bactericida. A concentraciones bajas, la clorhexidina se une a la membrana celular provocando una disminución en la capacidad metabólica, concluyendo con la inhibición respiratoria, mientras que a temperaturas altas provoca una pérdida completa de la integridad de la membrana y por consiguiente la muerte celular. Según la ESCRS la concentración recomendada de clorhexidina para la profilaxis de la superficie ocular es del 0,05% (Borgia et al., 2023).

Actualmente, se ha introducido una nueva solución oftálmica a base de CHX al 0,02%, con vitamina E, llamada DROPSEPT. Se encarga de reparar el epitelio corneal y conjuntival. Se puede usar con lentes de contacto, y está indicado para el tratamiento de blefaritis, síndrome de ojo seco, dacriocistitis y conjuntivitis, entre otros. Se ha llevado a cabo un estudio en el que se comparaban tres soluciones oftálmicas, dando este colirio como resultado una buena actividad antiséptica contra la bacteria *E. coli* y una acción más débil contra las cepas de estafilococos (Tognetto et al., 2022).

Otro de los antisépticos utilizados para profilaxis a nivel corneo conjuntival es el aceite ozonizado. Sus aplicaciones a nivel ocular son diversas como la regeneración y cicatrización corneal en post-cirugía, hidratación ocular, tratamiento para la queratitis o síndrome de ojo seco y en los días anteriores a la cirugía es administrado para evitar rojeces, hiperemia o daños. Presenta actividad bactericida, antiviral, antiinflamatoria y antifúngica. Este se obtiene por una reacción entre el ozono gaseoso y enlaces doble carbono-carbono de los ácidos grasos insaturados. Debido a su toxicidad ya que causa irritación en la córnea, se encapsula en liposomas preparados a partir de fosfolípidos de soja (Pérez-Santonja et al., 2022).

En cuanto a su mecanismo de acción, los liposomas se unen al patógeno y lo rompen produciendo ozónidos. Estos ozónidos penetran en el patógeno y lo hidrolizan en compuestos oxigenados que alteran la estructura de estos provocando su muerte. La acción del aceite ozonizado contra bacterias está basada en la integridad de la envoltura provocando la inactivación de enzimas, inhibición de genes y esto hace que la actividad de la célula de las bacterias sea interrumpida (Pérez-Santonja et al., 2022).

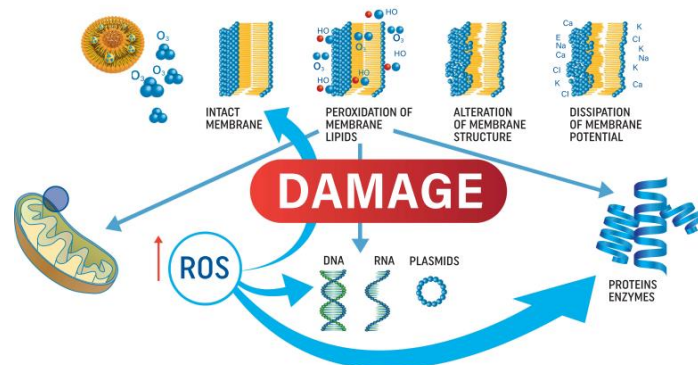
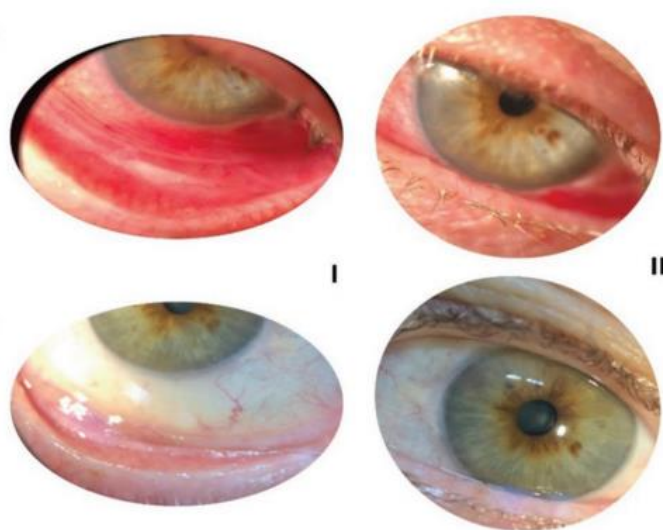


FIGURA 2: MECANISMO DE ACCIÓN DE ACCIÓN DEL ACEITE OZONIZADO
(Pérez-Santonja et al., 2022)

Actualmente, se ha elaborado una solución oftálmica a base de aceite ozonizado al 0,5% llamada Ozodrop (comercializada en España como Ozonest) y diferentes estudios han demostrado que es un antiséptico muy eficaz a nivel ocular (Borgia et al., 2023).

Por último, el ácido hipocloroso (HOCL) es un compuesto bactericida inorgánico de inmunidad innata liberado por fagocitos que actúa contra los microorganismos provocando la oxidación de los nucleótidos y con ello, la ruptura de las membranas celulares y por consiguiente la muerte celular. Este antiséptico es muy eficaz contra bacterias, virus y hongos y es muy indicado para el tratamiento de blefaritis y la higiene tanto en cirugía preoperatoria como post-peratoria. (Bertone et al., 2022). Se ha demostrado que el ácido hipocloroso al 0,01% es igual de efectivo que la povidona yodada al 5% (Zhang et al., 2023).

Existen muchos estudios que demuestran la eficacia de este antiséptico. Bertone et al. (Bertone et al., 2022) presentó un caso clínico de un paciente con blefaritis crónica complicada acompañada de hiperemia conjuntival y disfunción de glándulas de Meibomio y fue tratado con una solución oftálmica de ácido hipocloroso dos veces al día, además de terapia combinada con corticoides y antibióticos. En la figura 3 se puede apreciar la diferencia entre el antes y el después del tratamiento ya que los síntomas cesaron significativamente.



FUGURA 3: CASO CLÍNICO DE UN PACIENTE CON BLEFARITIS CRÓNICA COMPLICADA, HIPEREMIA CONJUNTIVAL Y MEIBOMITIS (Bertone et al., 2022)

1.3.1. Otros antisépticos

Existen otros antisépticos que se utilizan en menor medida en el ámbito oftalmológico como son el Clorhidrato de polihexametileno biguanida (PHMB), el aceite de árbol de té (TTO) o el cloruro de benzalconio.

En cuanto al Clorhidrato de polihexametileno (PHMB) biguanida se trata de un polímero catiónico perteneciente a la clasificación de las biguanidas. Está formado por una serie de biguanidas, 6 grupos de metileno y varias uniones de amino. Su actividad antiséptica es eficaz contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y hongos. En relación con su composición, a bajas concentraciones presenta una acción bacteriostática (1 a 10mg/l), y a concentraciones altas (mayores de 10 mg/l) actúa como un bactericida (Niro et al., 2022). Este biocida actúa comprimiendo e inhibiendo el ADN bacteriano provocando una detención de la división celular bacteriana (Borgia et al., 2023). Las aplicaciones clínicas son muy diversas, desde tratamiento para lesiones endoteliales y epiteliales hasta para quemaduras de segundo grado. En el mundo de la oftalmología este antiséptico ha sido utilizado para el tratamiento de queratitis por *Acanthamoeba* o para la cirugía de cataratas (Niro et al., 2022).

El aceite de árbol de té (TTO) es otro de los antisépticos utilizados para evitar infecciones oculares. Este es muy eficaz contra el ácaro *Demodex*, el cual puede originar procesos inflamatorios como la blefaritis. Otra de las aplicaciones de este aceite es para la prevención de endoftalmitis post-operatoria aguda. Se trata de un aceite esencial, con acción bacteriana, antifúngica, acaricida o antiinflamatoria, derivado de las hojas de *Melaleuca alternifolia* cuyo componente principal es teripinen-4-ol y es activo en concentraciones entre el 30% y el 48% (Capasso et al., 2022).

Por último, el cloruro de benzalconio (BAC) también tiene actividad antimicrobiana mediante desnaturalización de proteínas y por ruptura de las membranas citoplasmáticas. Debido a esta gran acción contra patógenos, BAC ha sido usado en diferentes colirios en concentraciones que van desde 0,04% hasta 0,02%, con el objetivo de evitar la proliferación bacteriana. Hay evidencias en el que muchos pacientes con glaucoma o uveítis han sido tratados con este antiséptico tópico durante un largo plazo. Lamentablemente, hoy en día, hay ciertos estudios que demuestran que el BAC causa

inestabilidad de la película lagrimal y pérdida de las células caliciformes por su toxicidad. Debido a estos cada vez se formulan más soluciones oftálmicas con biocidas alternativas a este antiséptico (D'andrea et al., 2022).

Cada vez es más frecuente el uso de estas sustancias antisépticas en soluciones oftálmicas, como método de profilaxis contra bacterias patógenas que causan procesos infecciosos en la superficie ocular, debido a la elevada resistencia antibiótica que existe actualmente.

2. OBJETIVOS.

El objetivo de esta revisión sistemática fue revisar el uso de formulaciones no antibióticas en forma de colirio en la práctica clínica como profilaxis pre y post cirugía y coadyuvante de patología ocular bacteriana, fúngica y vírica.

3. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo mediante la metodología PRISMA.

En primer lugar, para la realización de nuestro proyecto de investigación hemos realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva en diferentes bases de datos (Pubmed, Scopus, Web of Science y Cinahl) desde el 15 de Febrero hasta el 12 de Mayo.

La estrategia de búsqueda fue (antiseptic OR “topical antimicrobial agent antimicrobial” OR “povidone iodine” OR chlorhexidine OR “hypochlorous acid” OR alcohol) AND (eye drops OR artificial tears OR ocular surface OR eye OR ocular).

El total de artículos encontrados fue 1384. A continuación, se evalúan los registros duplicados y se seleccionan los artículos aplicando los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Los criterios de inclusión fueron: (1) informe de casos, series de casos, análisis de gráficos y ensayos que informan sobre profilaxis antiséptica en forma de colirios por vía tópica, (2) artículos publicados en los últimos 5 años y (3) artículos publicados en inglés.

Entre los criterios de exclusión se encuentran: (4) revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, cartas al editor y correspondencia, actas de congreso (5) estudios en animales, (6) publicaciones que no estén en inglés.

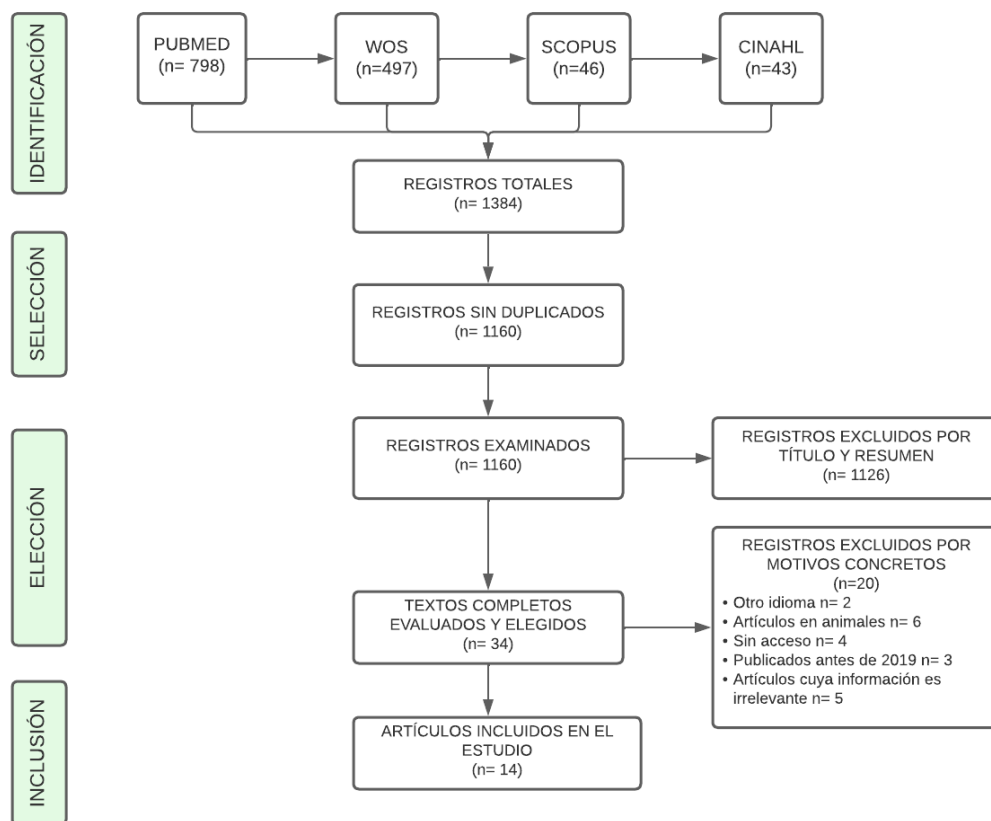


FIGURA 4: DIAGRAMA DE FLUJO

Posteriormente, se diseñaron dos tablas para extraer la información de los estudios incluidos. Los datos de la revisión sistemática se utilizaron para estudiar las características y los principales criterios de los diferentes estudios incluidos.

En la *Tabla 1* se encuentran organizados los estudios realizados in vivo, teniendo en cuenta: el nombre del autor y el año en el que se publicó; el diseño del estudio analizado ya sea una serie de casos o un reporte de un único caso; si presenta o no conflictos de intereses; los criterios de inclusión y exclusión de los participantes; el seguimiento en el tiempo que llevó cada estudio (horas, días, meses...); el número de sujetos participantes;

el número de ojos analizados; la edad de los pacientes y el número de grupos en los que se dividen los participantes.

En la *Tabla 2* están agrupados los estudios llevados a cabo de forma in vitro. En estos artículos se tienen en cuenta: el autor y el año en el que fue publicado; el diseño del estudio; si presenta o no conflicto de intereses; los criterios de inclusión y exclusión correspondientes a la acción de los antisépticos sobre diferentes cepas; el seguimiento del estudio en el tiempo; el número de cepas analizadas y el número de grupos estudiados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta parte del trabajo, se va a analizar detalladamente la información extraída de los artículos seleccionados previamente, con el objetivo de sacar conclusiones acerca de la acción de diferentes antisépticos como profilaxis para infecciones oculares, teniendo en cuenta los artículos científicos estudiados.

Este análisis se llevó a cabo mediante dos tablas. En la primera tabla (*Tabla 1*) se encuentran las características de los artículos realizados in vivo mientras que en la segunda tabla (*Tabla 2*) se encuentran los estudios llevados a cabo in vitro.

Tabla 1. Características de los estudios in vivo.

AUTOR	DISEÑO DEL ESTUDIO	CONFLICTO DE INTERESES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SEGUIMIENTO (horas, días, meses...)	SUJETOS (n)	OJOS (n)	EDAD (años)	GRUPOS (n)
(Hoffman, Arunga, et al., 2022)	Serie de casos	No	-Participantes de la India. -Queratitis fúngica.	-Sin queratitis fúngica.	3 meses	1.11 2. 60 3. 70	1. 11 2. 120 3. 140	NR	1
(Zhang et al., 2023)	Reporte de un caso	No	>18 años con blefaritis. -Ausencia de lentes de contacto.	-Cirugía de párpados. -Cirugía oftálmica en los 3 meses anteriores Hipersensibilidad a los medicamentos -Embarazo. - Lactancia	2 semanas	67	134	41,3± 15,9 años.	2 grupos: -35 pacientes tratados con HOCL -Grupo control 32 pacientes.
(Pedrotti et al., 2022)	Reporte de un caso	No	- Infiltración corneal. - Defecto del epitelio corneal y signos concomitantes de inflamación. -Sin terapia antimicrobiana en curso.	- Perforaciones corneales inminentes. -Endoftalmitis. -Enfermedades del tiroides. -Enfermedades inmunosupresoras. -Intolerancia a la PVP-I. -Embarazo -Lactancia	2-6 días	24	25	59,5± 16,71 años	1
(Bertone et al., 2022)	Serie de casos.	No	1. Blefaritis asociada a disfunción de las glándulas de Meibomio.	-Sin blefaritis. -Sin complicaciones oftálmicas concomitantes.	1.Al mes. 2.A los 14 días. 3.A los 15 días	6(1 paciente por caso)	12	1.78 años 2. NR 3.55	1

			<p>2. Blefaritis crónica complicada con hiperemia conjuntival y meibomitis.</p> <p>3. Blefaritis crónica asociada a rosácea.</p> <p>4. Párpados inflamados con hiperemia asociada a ulceración y conglutinación crustácea de las pestañas, epífora y ectropión.</p> <p>5. Uveítis herpética hipertensiva por herpes zoster.</p> <p>6. Paciente con infección por Herpes zoster de la primera rama izquierda del trigémino.</p>		<p>4. A los 40 días.</p> <p>5. A los 6 días.</p> <p>6. Al mes.</p>			<p>Años</p> <p>4.78 años.</p> <p>5. 67 años.</p> <p>6. 83 años.</p>	
(Bagga et al., 2021)	Reporte de un caso	No	- Queratitis por Acanthamoeba	<p>-Perforación corneal</p> <p>-Limbitis o escleritis</p> <p>- < 18 años</p> <p>- Infección mixta</p>	2 semanas	18	1. NR	NR	<p>2 grupos:</p> <p>-voriconazol 1%</p> <p>-CHX 0,02% y PHMB 0,02%</p>
(Capasso et al., 2022)	Reporte de un caso	No	- Síndrome de ojo seco desde hace 1 mes con lágrimas artificiales.	<p>-Disfunción de glándulas de Meibomio.</p> <p>-Blefaritis</p> <p>-Defectos epiteliales.</p> <p>-Uveítis</p> <p>-Tracoma</p> <p>-Cirugía ocular previa</p> <p>-Uso lentes contacto</p>	1 mes.	62	62	37-82 años	<p>2 grupos:</p> <p>- Estudio: lágrimas artificiales, gotas tópicas de esteroides y champús para ojos con TTO.</p> <p>-Grupo de</p>

									Control: lágrimas artificiales, esteroides tópicos y champús para ojos sin TTO
(Li et al., 2022)	Reporte de un caso	No	-Disfunción de glándulas de Meibomio.	- 20-70 años - Antecedentes de lesión ocular y cirugía. - Inflamación ocular - Alergia y problemas del saco nasolagrimal. - lentes de contacto. - Gotas o lágrimas artificiales 3 días antes	Cada 5 días durante 55 días.	53	NR	20-70 años	2 grupos: -Grupo placebo. -Grupo tratado con HOCL.
(Castelnuovo, 2022)	Reporte de un caso.	No	-Lentes de contacto. -Queratoconjuntivitis.	NR	Cada 5 días	1	2	25	1
(Hoffman, Yadav, et al., 2022)	Reporte de un caso	No	-Queratitis fúngica confirmada en frotis o microscopía confocal.	- Sin Infección por hongos filamentosos - < 18 años	3 meses y a los 90 días.	284	NR	Mayores de 18 años.	2 grupos aleatoriamente : - CHX al 0,2 % - Natamicina al 5 %
(Cagini et al., 2020)	Reporte de un caso.	No	-Conjuntivitis viral. - Enrojecimiento bulbar unilateral o bilateral. -Secreción conjuntival acuosa.	NR	7 días.	80	NR		2 grupos : -Grupo control. -Grupo estudio.

Tabla 2. Características de los estudios in vitro.

AUTOR	DISEÑO DEL ESTUDIO	CONFLICTO DE INTERESES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SEGUIMIENTO (minutos, horas, días...)	NÚMERO DE CEPAS.	GRUPOS (n)
(Tognetto et al., 2022)	Reporte de un caso.	No	Todas las cepas se incubaron a 37°C durante 24 h y se evaluaron contando manualmente las colonias, cada experimento se realizó 3 veces.	NR	1,15 y 30 minutos; 2, 6 y 24 horas después.	6	1
(Caruso et al., 2022)	Serie de casos.	No	Se evaluaron formulaciones oftalmológicas que contienen antisépticos en diferentes cepas. Estas fueron elegidas debido a su estrecha correlación con diferentes tipos de infecciones oculares, como blefaritis, conjuntivitis y queratitis.	NR	2 horas, 1 día y 7 días después.	4	4
(Grandi et al., 2022)	Reporte de un caso.	Si, Sergio Davinelli se convirtió en editor de Open Medicine a partir de marzo, pero este hecho no ha afectado el proceso de revisión por pares.	Se evalúan, 60 microorganismos con perfiles MDR (bacterias resistentes a al menos tres clases de antibióticos, incluidas las fluoroquinolonas), previamente aislados de diferentes materiales biológicos.	NR	2,4,6,8 y 24 horas después.	70	NR
(Cutarelli et al., 2019)	Reporte de un caso.	No	Patógenos oculares más frecuentes que causan infecciones agudas y crónicas de la superficie ocular.	NR	3 días.	2	1

Tabla 3: Resultados.

AUTOR	ACCIÓN QUE REALIZA	ANTISÉPTICO UTILIZADO
(Tognetto et al., 2022)	Antibacteriana	Povidona yodada Clorhexidina Aceite ozonizado
(Caruso et al., 2022)	Antibacteriana Antiviral	Clorhexidina Povidona yodada Aceite ozonizado
(Hoffman, Arunga, et al., 2022)	Antibacteriana Antifúngica	Clorhexidina
(Zhang et al., 2023)	Antibacteriana Antiinflamatorio	Acido hipocloroso
(Pedrotti et al., 2022)	Antibacteriano Antifúngica	Povidona yodada
(Bertone et al., 2022)	Antiinflamatorio Antibacteriano Antiviral	Acido hipocloroso
(Bagga et al., 2021)	Antibacteriano	Clorhidrato de polihexametileno biguanida
(Capasso et al., 2022)	Antibacteriano Antiinflamatorio Acaricida	Árbol de Té
(Li et al., 2022)	Antiinflamatorio Reparadora	Acido hipocloroso
(Castelnuovo, 2022)	Antibacteriano	Povidona yodada
(Grandi et al., 2022)	Bacteriostático Inhibitorio	Aceite ozonizado
(Hoffman, Yadav, et al., 2022)	Antifúngica	Clorhexidina
(Cagini et al., 2020)	Antiviral	Aceite ozonizado
(Cutarelli et al., 2019)	Antibacteriana	Aceite ozonizado

4.1. Papel de los antisépticos como profilaxis en infecciones oculares

Se recopilan un total de 14 estudios publicados entre 2019 y 2023. De estos 14 artículos, 10 de ellos fueron llevados a cabo in vivo y el resto, 4 estudios, son realizados de forma in vitro. Estos artículos in vivo incluyen estudios en los que se tratan diferentes enfermedades o infecciones oculares con formulaciones que contienen determinados antisépticos en diferentes concentraciones. En los estudios in vitro se comprueba la eficacia de estas sustancias frente a determinadas cepas.

4.1.1 Povidona yodada (PVP-I)

Es uno de los antisépticos más utilizados en Oftalmología, actúa liberando yodo y esto provoca la muerte de las células y la oxidación de las proteínas. Esta sustancia presenta una actividad de amplio espectro contra bacterias, protozoos, hongos y virus (Castelnuovo, 2022). En la práctica oftalmológica es utilizado como método antiséptico preoperatorio en diferentes procedimientos, como es el caso de la cirugía de cataratas, la endoftalmitis o en el tratamiento de queratitis (Nair et al., 2023).

De los 15 estudios seleccionados, 3 de ellos tratan de la povidona yodada principalmente con acción antibacteriana, 2 se realizaron in vivo (Castelnuovo, 2022; Pedrotti et al., 2022) y 2 fueron llevados a cabo de forma in vitro (Caruso et al., 2022; Tognetto et al., 2022), en los cuales aparte de la povidona también se comparaba la clorhexidina y el aceite ozonizado.

Uno de los estudios in vivo fue el realizado por Emilio Pedrotti et al. (Pedrotti et al., 2022), en el cual se comprobó la eficacia de la povidona yodada al 0,66% desde su primera administración hasta los resultados en pacientes con queratitis infecciosa. Esta infección es una de las mayores causas de ceguera monocular en el mundo y es por eso fundamental identificar al organismo causante. Todos los pacientes debían padecer la infección, algunos eran usuarios de lentes de contacto, otros padecían traumas corneales previos y otros se habían realizado un trasplante de córnea. Se les administró PVP-I al 0,66% y para evaluar la eficacia de este biocida se realizaron medidas para definir el área de la úlcera e infiltrado antes de la administración del antiséptico y después de la

suspensión de este y así poder compararlas. Los resultados del cultivo mostraron que algunos pacientes presentaban bacterias Gram positivas, otros Gram negativas y algunos hongos. Se observó que el 38,5% de los casos de queratitis bacterianas Gram positivas tuvieron una resolución completa, en las queratitis por hongos no se obtuvo mucha mejoría y en las producidas por bacterias Gram negativas aumentó ligeramente la profundidad de la úlcera (Pedrotti et al., 2022).

De forma general, los resultados de este ensayo clínico tuvieron un balance positivo ya que se encontraron mejorías significativas en la úlcera como en el infiltrado, en un 36% de los casos se pudo observar la efectividad de la PVP-I, de este 36%, una parte se corresponden con casos de bacterias Gram positivas y la otra parte con hongos. Estos resultados permiten afirmar que la povidona yodada no solo tiene acción antibacteriana sino también antifúngica y, además, puede ser un gran tratamiento para pacientes con queratitis infecciosa (Pedrotti et al., 2022).

Una de las causas de infecciones oculares son las lentes de contacto, las cuales suelen ser bien toleradas, pero si no se lleva un adecuado mantenimiento de ellas, pueden ser la causa de distintas infecciones. Esta invasión de patógenos en lentes de contacto se debe al sustrato que proporcionan, el cual favorece la adhesión de los microorganismos a la superficie ocular. *Pseudomonas aeruginosa* es la bacteria Gram negativa más frecuente que ataca a la superficie ocular en usuarios con lentes de contacto. Esta produce enzimas que provocan la lisis celular y gracias a un sistema regulador que poseen hace que influya mucho en la regulación de la virulencia durante la infección (Castelnuovo, 2022).

Un ejemplo de la invasión de este tipo de bacterias está presente en este estudio (Castelnuovo, 2022) donde demostró la eficacia de la povidona yodada junto con otros antibióticos en infecciones de la córnea, como es el caso de queratoconjuntivitis originadas por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente usuario de lentes de contacto. En primer lugar, se le administraron dos antibióticos, moxifloxacino al 0,05% y gentamicina al 0,3% pero al día siguiente el cuadro clínico empeoró y se le formó una úlcera corneal con hipopion que afectaba a la córnea y a la cámara anterior. Por ello se le administró una inyección subconjuntival de gentamicina y una solución que contenía PVP-I al 0,66%. A partir de ese tiempo, el cuadro clínico iba mejorando pero seguía teniendo inyección conjuntival y se continuó el tratamiento con antiinflamatorios y corticoides, y finalmente

la paciente no remitió con más signos clínicos inflamatorios y se dio con la resolución del caso con una agudeza visual de 0,8 y un leucoma que no afectaba a la visión (Castelnuovo, 2022)

Este caso hace pensar que la administración de povidona yodada pudo haber contribuido a la mejora de este cuadro clínico en cuestión de días gracias a la expansión temprana del espectro antimicrobiano, además el hecho de que la inyección conjuntival no cesara puede deberse a la toxicidad y resistencia de los antibióticos. En conclusión, se puede confirmar que una terapia antiséptica unida a la administración de antibióticos puede ser una combinación muy efectiva para el tratamiento de este tipo de infecciones gracias a su acción antibacteriana.

Comparando estos dos ensayos clínicos y observando sus resultados se puede asegurar el uso de PVP-I como método de profilaxis en diferentes infecciones oculares debido a su amplio espectro antimicrobiano.

4.1.2. Clorhexidina (CHX)

Se trata de un biocida de amplio espectro de actividad contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, levaduras y virus. Para evitar la toxicidad epitelial o estromal de este antiséptico se debe usar soluciones acuosas en lugar de preparados que contengan alcohol o detergentes. Este actúa uniéndose a la pared celular bacteriana alterándola y provocando daño citoplasmático que da lugar a la muerte celular (Hoffman, Arunga, et al., 2022).

De todos los artículos seleccionados para este proyecto, 4 artículos utilizaron este antiséptico para profilaxis (Caruso et al., 2022; Hoffman, Arunga, et al., 2022; Hoffman, Yadav, et al., 2022; Tognetto et al., 2022). De estos cuatro artículos: tres artículos confirman la actividad antibacteriana, dos investigaciones confirman la actividad antifúngica y una investigación la acción antiviral. De todos ellos, 2 artículos fueron realizados in vivo y otros 2 in vitro. Estos 2 artículos in vitro ponen de manifiesto la comparación de diferentes soluciones que incluyen clorhexidina y también aceite ozonizado y PVP-I.

Hoffman et al. (Hoffman, Arunga, et al., 2022) evaluó en 11 pacientes la eficacia de la clorhexidina al 0,2% en la queratitis fúngica. Los resultados mostraron la recuperación de 10 pacientes. Uno de ellos no respondió al tratamiento con CHX. Observando estos resultados se puede afirmar que la clorhexidina es útil contra hongos, además de bacterias.

Hay numerosos estudios que comparan la eficacia de la clorhexidina con la natamicina, un antibiótico utilizado para el tratamiento de queratitis fúngica. Un ensayo clínico con 70 pacientes comparó la acción de la clorhexidina al 0,2% con la natamicina tópica al 2,5%. Los resultados obtenidos fueron favorables para la clorhexidina ya que el 89% de los pacientes tuvieron mejor respuesta para el tratamiento con este antiséptico, además a los 21 días después el 44 % de los pacientes tratados con clorhexidina se recuperaron en comparación con el 21% tratado con natamicina. Otro estudio en el sur de la India comparó estos dos fármacos en un ensayo con 60 pacientes donde se evaluaron tres concentraciones de gluconato de clorhexidina (0,05%, 0,1% y 0,2%) y se compararon entre sí y con natamicina al 5%. Estos estudios concluyen que la clorhexidina al 0,02% mostró mayor eficacia que las demás concentraciones, además se concluyó que esta concentración de clorhexidina funcionaba mejor que la natamicina, ya que se obtuvieron mejores respuestas y mayor cantidad de pacientes fueron recuperados con clorhexidina (Hoffman, Arunga, et al., 2022).

En Nepal, se realizó un ensayo clínico aleatorizado y controlado en pacientes con queratitis fúngica comparando natamicina al 5% con clorhexidina al 0,2%. Estos pacientes presentaban úlceras en el epitelio corneal mayor de 1 mm, signos de inflamación aguda e infiltrado estromal corneal. Los pacientes elegidos a través de una serie de procesos fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis de natamicina o clorhexidina. El objetivo de este estudio era demostrar que la clorhexidina era más efectiva que la natamicina, sin embargo, fue todo lo contrario, la natamicina resultó ser mejor para tratar esta queratitis ya que la agudeza visual aumentó mucho más en los pacientes tratados con este fármaco, además hubo evidencias de que la natamicina provocaba una reepitelización más rápida (Hoffman, Arunga, et al., 2022).

Todos los estudios en los que se compara la CHX con la natamicina tenían como objetivo demostrar la eficacia de la clorhexidina en la queratitis fúngica, sin embargo, los resultados no fueron positivos en todos los estudios. En algunos la clorhexidina era más

efectiva y en otros la natamicina se consideraba el tratamiento de primera línea para esta infección. Se requiere la realización de más estudios para concluir la efectividad tanto de la natamicina como de la clorhexidina.

4.1.3. Aceite ozonizado

El ozono presenta poder oxidante y debido a esto es uno de los mejores bactericidas, antivirales, antifúngicos y reparadores. Cuando el aceite ozonizado se aplica en dosis terapéuticas no produce toxicidad en células epiteliales. Está indicado para el tratamiento de infecciones y lesiones oculares, una mejor cicatrización y para profilaxis y efecto antiinflamatorio previo a cirugías (Cagini et al., 2020).

Se han seleccionado 5 artículos que estudian los efectos del aceite ozonizado. De todos ellos, tres investigaciones estudian la actividad antibacteriana, dos artículos la actividad antiviral y un artículo estudia la acción bacteriostática e inhibitoria. De estos cinco artículos: cuatro se realizan de manera in vitro (Caruso et al., 2022; Cutarelli et al., 2019; Grandi et al., 2022; Tognetto et al., 2022) y uno in vivo (Cagini et al., 2020).

Un estudio (Cagini et al., 2020) valoró la eficacia de un colirio que contiene aceite ozonizado en una combinación con colirios de dexametasona y tobramicina para el tratamiento de pacientes que padecían conjuntivitis viral aguda. Esta infección es muy contagiosa ya que es provocada por adenovirus y provoca molestias que en algunos casos puede derivar en complicaciones a largo plazo. No hay terapias para esta infección, aunque los oftalmólogos recomiendan diferentes pautas terapéuticas como son el uso de compresas frías, lágrimas artificiales o antibióticos tópicos.

Todos los pacientes fueron seleccionados al azar en dos grupos: grupo estudio, al cual se le administro un colirio tópico de dexametasona y tobramicina más un colirio de aceite ozonizado y un grupo control que solo recibió el colirio de antibióticos. Los resultados obtenidos fueron más positivos en el grupo de estudio que en el grupo control. La quemosis y la hiperemia fueron reducidas significativamente en el grupo estudio por lo que se demuestra que el aceite ozonizado puede actuar como un antiviral además de reducir la inflamación. Además, este estudio sugiere la idea de introducir más terapias

antisépticas con la posibilidad de reducir cada vez más el uso de antibióticos tópicos y así evitar el riesgo de crear resistencias a estos.

Giuseppe Grandi et al (Grandi et al., 2022) realizó un ensayo con el objetivo de evaluar la actividad antibacteriana del aceite ozonizado encapsulado en liposomas para uso oftálmico contra cepas bacterianas multirresistentes (MDR) causantes de infecciones oculares. Los resultados mostraron que el aceite ozonizado presentaba acción antibacteriana contra todas las cepas analizadas, aunque en las cepas PA MDR la acción fue menor. Este estudio pone de manifiesto que esto puede deberse a que el mecanismo de acción del aceite ozonizado es inespecífico y no selectivo. Como conclusión se puede afirmar que este antiséptico tiene un efecto inhibitorio y bacteriostático contra las bacterias MDR, aunque se requiere más investigación para poder concretar más ventajas sobre este antiséptico.

Otro estudio (Cutarelli et al., 2019) también evaluó la acción antibacteriana del aceite ozonizado en diferentes cepas bacterianas como fueron *Estafilococo aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados obtenidos mostraban la eficacia antibacteriana de este aceite transportado en liposomas contra estas cepas, además, al evaluar la toxicidad de este antiséptico se pudo observar que el aceite ozonizado no inhibe el crecimiento celular y por tanto no presenta ninguna toxicidad.

De forma general y comparando todos estos artículos se puede afirmar que el aceite ozonizado presenta una acción antimicrobiana bastante significativa, por lo que es una opción de antiséptico que cada vez se está utilizando más y se están llevando a cabo muchos estudios para valorar su eficacia como profilaxis en el tratamiento de infecciones oculares.

A su vez, existen dos estudios realizados in vitro donde se compara la eficacia de diferentes preparaciones oftálmicas antisépticas.

Uno de ellos (Tognetto et al., 2022) compara tres soluciones oftálmicas como profilaxis quirúrgica: Ozodrop (contiene aceite ozonizado), Iodim (contiene povidona yodada al 0,6%) y Dropset (contiene clorhexidina al 0,02%) y se probaron en seis cepas diferentes. Una vez realizado el ensayo se obtuvo que la solución que contiene PVP-I

mostró una actividad microbicida muy rápida en comparación con las otras dos preparaciones. El aceite ozonizado mostró una acción microbicida débil después de un largo tiempo de exposición y la clorhexidina mostró una actividad bacteriostática rápida pero no llegó a ser letal hasta pasada unas 24 horas. Observando estos resultados se puede concluir que la solución que contiene povidona yodada en comparación con las otras dos fue la más efectiva para usar como profilaxis antes de cualquier intervención quirúrgica por sus numerosas características antisépticas y su acción antibacteriana.

Otro estudio *in vitro* fue llevado a cabo por Caruso et al. (Caruso et al., 2022) en el que compara diferentes formulaciones oftálmicas con el objetivo de evaluar la eficacia antimicrobiana y antiviral frente a diferentes cepas. Las formulaciones que contienen algún compuesto antiséptico fueron: Yodo (contiene PVP-I al 0,6%); Ozodrop (contiene aceite ozonizado) y Dropset (contiene CHX al 0,02%). De todas las preparaciones estudiadas, Dropset fue la más efectiva ya que fue la única capaz de inhibir el crecimiento en cada cepa. Además de mostrar un amplio espectro antibacteriano, también fue muy eficaz contra los dos virus probados, por lo que presenta acción antiviral. Por tanto, este ensayo pone de manifiesto el uso de clorhexidina para prevenir la endoftalmitis antes de una cirugía intravítrea.

En ambos estudios se comparan los mismos antisépticos y se llega a la conclusión de que tanto la CHX como la PVP-I son efectivas para usar como terapia profiláctica antes de cualquier cirugía ocular.

4.1.4. Ácido hipocloroso (HOCL)

Se trata de un bactericida de inmunidad innata de amplio espectro antimicrobiano. Es muy utilizado para el tratamiento de blefaritis ya que actúa sobre la actividad antibacteriana a través de la peroxidación de proteínas y lípidos, y muestra su actividad antiinflamatoria al neutralizar los mediadores del cuerpo. También se ha demostrado su efectividad en pacientes con síndrome de ojo seco.

De los 15 artículos incluidos en la revisión, tres de ellos estudian el ácido hipocloroso. De esos tres estudios: dos concluyen que presenta acción antibacteriana; uno actividad

antiviral, y otro ensayo concluye función reparadora. Todos ellos coinciden en que el HOCL presenta actividad antiinflamatoria y están realizados de forma in vivo (Bertone et al., 2022; Li et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Un estudio valoró la eficacia y seguridad del ácido hipocloroso utilizado como método de higiene palpebral en pacientes con blefaritis (Zhang et al., 2023). Los resultados fueron muy positivos, los pacientes tratados con HOCL mejoraron la puntuación del cuestionario OSDI al disminuir significativamente el enrojecimiento y anomalía del borde palpebral y mejoró la calidad de las glándulas de Meibomio sin ningún efecto adverso ni toxicidad. Este estudio muestra la acción antiinflamatoria y antibacteriana del ácido hipocloroso.

Hay otro estudio en el que se incluyen una serie de casos clínicos en los que se utiliza ácido hipocloroso en pacientes con diferentes patologías oculares (Bertone et al., 2022). Se valora la eficacia del HOCL como profilaxis en pacientes con blefaritis acompañadas de otras patologías y en pacientes infectados de Herpes Zoster. En los pacientes con blefaritis los resultados obtenidos fueron muy favorables a favor del ácido hipocloroso, todos los cuadros clínicos fueron tratados con este antiséptico además de una terapia combinada con antibióticos, excepto uno que solamente se trató con terapia antiséptica de HOCL y también fue recuperado completamente. Los resultados obtenidos en pacientes infectados por herpes zoster fueron muy similares a los que padecían blefaritis, el HOCL ayudó a resolver los cuadros clínicos de estos pacientes sin ningún inconveniente.

Por último hay otro estudio que demuestra que el HOCL puede ayudar a pacientes con ojo seco y disfunción de glándulas de Meibomio (Li et al., 2022). Los resultados muestran que las quejas que presentaban los pacientes al principio del tratamiento y la inflamación ocular disminuyeron y todas las pruebas realizadas después de usar HOCL obtuvieron resultados favorables.

Al observar los resultados de estos tres artículos se puede confirmar que el ácido hipocloroso presenta acción antiinflamatoria, antibacteriana, antiviral y reparadora y es una alternativa antiséptica que se puede usar como tratamiento coadyuvante en el manejo de infecciones oculares y la limpieza periocular antes y después de la cirugía ocular.

4.1.5. Clorhidrato de polihexametileno biguanida (PHMB)

El PHMB se trata de un antiséptico de amplio espectro utilizado en la cirugía de cataratas o para el tratamiento de queratitis por *Acanthamoeba*, cuya concentración en colirios para el tratamiento de esta infección debe ser de 0,02%. Presenta un perfil de bajo riesgo como conservante en soluciones oftálmicas desinfectantes y una excelente tolerancia (Bagga et al., 2021).

En los estudios incluidos en este proyecto solo se ha encontrado un artículo que estudie el PHMB (Bagga et al., 2021).

Este ensayo clínico comparó la eficacia de voriconazol (antimicótico) al 1% con la terapia combinada de polihexametileno biguanida al 0,02% y clorhexidina al 0,02% en pacientes con queratitis producidas por *Acanthamoeba* (Bagga et al., 2021). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: a un grupo se le administró el antimicótico y al otro se le administraron dosis de CHX y PHMB. Al realizar todas las pruebas se muestran los mismos resultados en ambos grupos, la inflamación y agudeza visual mejora con ambos tratamientos. Hay que destacar que un paciente que recibía voriconazol empeoró durante el seguimiento y se le cambió la administración a PHMB y CHX y fue recuperado completamente. El tiempo de cicatrización fue más rápido en el grupo del antifúngico.

Aunque observando este estudio se puede decir que el Clorhidrato de polihexametileno biguanida presenta acción antibacteriana y es efectivo en este tipo de infecciones, ya que ha mostrado prácticamente los mismos resultados que el voriconazol, se necesitaría seguir investigando este antiséptico para llegar a conclusiones más seguras.

4.1.6. Aceite de árbol de té (TTO)

Este aceite posee muchas propiedades antisépticas y es activo frente a virus, hongos y bacterias. Solamente se ha encontrado un artículo que estudie este aceite (Mohammadpour et al., 2022). Este ensayo clínico valora la eficacia del aceite de árbol de té en el tratamiento de ojo seco provocado por el ácaro *Demodex* después de la cirugía de cataratas. Los resultados mostraron que en el grupo en el cual se empleó este aceite

mejoró el tiempo de rotura lagrimal, la agudeza visual y el cuestionario OSDI en comparación con el grupo en el que no se utilizó.

Existe por tanto cierta relación, entre el uso del aceite de árbol de té y mejora en la sintomatología ocular causada por Demodex. Aun así, se requiere más investigación para mostrar la eficacia antiséptica de esta sustancia.

5. CONLCLUSIÓN

Las conclusiones extraídas de esta revisión son:

1. Actualmente, se incrementa el uso de productos antisépticos para disminuir el uso de antibióticos minimizando los procesos de resistencia.
2. El uso de antisépticos está indicado en la profilaxis de infecciones pre y post cirugía y coadyuvante en el tratamiento de infecciones fúngicas y víricas.
- 3- La povidona yodada, la clorhexidina, el aceite ozonizado, el ácido hipocloroso, el clorhidrato de polihexametileno biguanida y el aceite de árbol de té han mostrado eficacia antifúngica, antiviral y antibacteriana, lo que los convierte en opciones prometedoras para la desinfección del área ocular.
4. Se requiere más investigación que valore la acción de estos antisépticos en diferentes patologías oculares.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Aragona, P., Baudouin, C., Benitez Del Castillo, J. M., Messmer, E., Barabino, S., Merayo-Llves, J., Brignole-Baudouin, F., Inferrera, L., Rolando, M., Mencucci, R., Rescigno, M., Bonini, S., & Labetoulle, M. (2021). The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Survey of Ophthalmology*, *66*(6), 907–925. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.03.010>
- Bagga, B., Sharma, S., Gour, R. P. S., Mohamed, A., Joseph, J., M Rathi, V., & Garg, P. (2021). A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of *Acanthamoeba k*. *Eye (London, England)*, *35*(5), 1326–1333. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1109-4>
- Bertone, C., Mollicone, A., Russo, S., Sasso, P., Fasciani, R., Riccardi, C., & Lizzano, M. (2022). The role of hypochlorous acid in the management of eye infections: a case series. In *Drugs in context* (Vol. 11). <https://doi.org/10.7573/dic.2022-3-10>
- Borgia, A., Mazzuca, D., Della Corte, M., Gratteri, N., Fossati, G., Raimondi, R., Pagano, L., Scordia, 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>
- Calle-Moriel, A., & Gonzalez-Rodriguez, M. L. (2021). Avances en las formulaciones de los antisépticos. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, *62*, 451–470. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942021000400451&nrm=iso
- Capasso, L., Abbinante, G., Coppola, A., Salerno, G., & De Bernardo, M. (2022). Recent Evidence of Tea Tree Oil Effectiveness in Blepharitis Treatment. *BioMed Research International*, *2022*, 9204251. <https://doi.org/10.1155/2022/9204251>
- Carter, G. P. (2017). *Antibacterianos y antisépticos tópicos actuales y emergentes: agentes, acción y patrones de resistencia*.
- Caruso, C., Eletto, D., Tosco, A., Pannetta, M., Scarinci, F., Troisi, M., & Porta, A. (2022). Comparative Evaluation of Antimicrobial, Antiamoebic, and Antiviral Efficacy of Ophthalmic Formulations. *Microorganisms*, *10*(6). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061156>
- Castelnuovo, S. (2022). Povidone Iodine 0.66% to Fight *Pseudomonas aeruginosa* in Contact Lens Wearer: A Case Report. In *Case reports in ophthalmology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 398–407). <https://doi.org/10.1159/000524539>
- Cutarelli, A., Carlini, G., Sarno, F., Nebbioso, A., Garofalo, F., Altucci, L., & Corrado, F. (2019). The Role of Ozone Carried by Liposomes in the Therapy of Infectious and Skin-Regenerating Ocular Surface. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, *12*(07), 347–353. <https://doi.org/10.4236/jbise.2019.127026>

- D'andrea, L., Montemagni, M., Celenza, G., Iorio, R., & Costagliola, C. (2022). Is it time for a moratorium on the use of benzalkonium chloride in eyedrops? *British Journal of Clinical Pharmacology*, *88*(9), 3947–3949. <https://doi.org/10.1111/bcp.15359>
- 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>
- Hoffman, J. J., Arunga, S., Mohamed Ahmed, A. H. A., Hu, V. H., & Burton, M. J. (2022). Management of Filamentous Fungal Keratitis: A Pragmatic Approach. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, *8*(10). <https://doi.org/10.3390/jof8101067>
- Hoffman, J. J., Yadav, R., Sanyam, S. D., Chaudhary, P., Roshan, A., Singh, S. K., Singh, S. K., Mishra, S. K., Arunga, S., Hu, V. H., Macleod, D., Leck, A., & Burton, M. J. (2022). Topical Chlorhexidine 0.2% versus Topical Natamycin 5% for the Treatment of Fungal Keratitis in Nepal: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ophthalmology*, *129*(5), 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2021.12.004>
- Iwasaki, T., Nejima, R., & Miyata, K. (2022). Ocular surface flora and prophylactic antibiotics for cataract surgery in the age of antimicrobial resistance. *Japanese Journal of Ophthalmology*, *66*(2), 111–118. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00899-5>
- Lepelletier, D., Maillard, J. Y., Pozzetto, B., & Simon, A. (2020). Povidone Iodine: Properties, Mechanisms of Action, and Role in Infection Control and Staphylococcus aureus Decolonization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *64*(9). <https://doi.org/10.1128/AAC.00682-20>
- Li, Z., Wang, H., Liang, M., Li, Z., Li, Y., Zhou, X., & Kuang, G. (2022). Hypochlorous Acid Can Be the Novel Option for the Meibomian Gland Dysfunction Dry Eye through Ultrasonic Atomization. *DISEASE MARKERS*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8631038>
- Mohammadpour, M., Khorrami-Nejad, M., Heirani, M., & Moshirfar, M. (2022). Topical Minoxidil Solution-Induced Central Toxic Keratopathy following Photorefractive Keratectomy: A Case Study. In *Journal of current ophthalmology* (Vol. 34, Issue 3, pp. 352–356). https://doi.org/10.4103/joco.joco_342_21
- Nair, S., Zhu, A., Jaffry, M., Choudhry, H., & Dastjerdi, M. H. (2023). Povidone-Iodine Adverse Effects and Alternatives for Ocular Procedures. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics : The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1089/jop.2022.0122>
- Niro, A., Pignatelli, F., Fallico, M., Sborgia, A., Passidomo, F., Gigliola, S., Nacucchi, A., Sborgia, G., Boscia, G., Alessio, G., Boscia, F., Addabbo, G., Reibaldi, M., & Avitabile, T. (2022). Polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB)-properties and application of an antiseptic agent. A narrative review. *European Journal of Ophthalmology*, 11206721221124684. <https://doi.org/10.1177/11206721221124684>
- Pedrotti, E., Bonacci, E., Kilian, R., Pagnacco, C., Fasolo, A., Anastasi, M., Manzini, G., Bosello, F., & Marchini, G. (2022). The Role of Topical Povidone-Iodine in the Management of Infectious Keratitis: A Pilot Study. *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE*, *11*(3). <https://doi.org/10.3390/jcm11030848>

- 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/OPTH.S360929>
- Petrillo, F., Pignataro, D., Lavano, M. A., Santella, B., Folliero, V., Zannella, C., Astarita, C., Gagliano, C., Franci, G., Avitabile, T., & Galdiero, M. (2020). Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms*, *8*(7). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8071033>
- Tognetto, D., Pastore, M. R., Guerin, G. M., Decorti, G., Franzin, M., Lagatolla, C., & Cirigliano, G. (2022). Bactericidal activity of three different antiseptic ophthalmic preparations as surgical prophylaxis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *260*(1), 289–293. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05361-3>
- Zhang, H., Wu, Y., Wan, X., Shen, Y., Le, Q., Yang, P., Zhou, S., Zhou, X., Zhou, F., Gu, H., & Hong, J. (2023). Effect of Hypochlorous Acid on Blepharitis through Ultrasonic Atomization: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/jcm12031164>