



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

**EFICACIA DEL ACEITE VEGETAL  
OZONIZADO, HIPROMELOSA Y  
FOSFOLÍPIDOS DE SOJA EN EL TRATAMIENTO  
DEL OJO SECO EN USUARIOS DE LENTES DE  
CONTACTO**

**INMACULADA GALLARDO REAL**

**GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**

# **EFICACIA DEL ACEITE VEGETAL OZONIZADO, HIPROMELOSA Y FOSFOLÍPIDOS DE SOJA EN EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO EN USUARIOS DE LENTES DE CONTACTO**



Trabajo Fin de Grado de carácter experimental.

Grado en Óptica y Optometría.

Curso 2022/2023.

Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia.

Autora: Inmaculada Gallardo Real.

Tutora: Dra. María del Carmen Sánchez González.

Departamento: Física de la Materia Condensada.

Sevilla, 22 de junio del 2023.

## **ABREVIATURAS**

SOS: Síndrome del Ojo Seco.

LC: Lentes de Contacto.

O<sub>3</sub>: Ozono.

OSA: Ocular Surface Analyser.

NIBUT: Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo.

SPEED: Evaluación Estándar del Paciente de Sequedad Ocular.

CLDEQ-8: Cuestionario de Enfermedad de Ojo Seco por Lentes de Contacto.

KM: Poder corneal promedio en la zona de 3 milímetros centrales.

SMGD: Disfunción de las Glándulas de Meibomio Superiores.

IMGD: Disfunción de las Glándulas de Meibomio Inferiores.

AML: Altura del Menisco Lagrimal.

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa.

HA: Ácido Hialurónico.

GX: Galactoxiloglucano.

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de un lubricante oftálmico con aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja y 0,3% de hipromelosa en población usuarias de LC.

**Material y método:** Estudio prospectivo, longitudinal y controlado de 46 sujetos. Los participantes se dividieron en grupo tratamiento y grupo control de manera aleatoria y equitativa. Al primer grupo se les administró la lágrima compuesta por aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja y 0,3% de hipromelosa. Y el grupo control, se trató con una lágrima compuesta por hipromelosa. Se analizó la altura del menisco lagrimal (AML) en población usuaria de lentes de contacto (LC) a través de una metodología no invasiva por interferometría óptica (Ocular Surface Analyser), así como la sintomatología con el test CLDEQ8.

**Resultados:** El volumen del menisco lagrimal no fue significativamente mayor en ninguno de los dos grupos, sin embargo, el grupo tratamiento experimentó un mayor confort con sus lentes de contacto.

**Conclusión:** El aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja y 0,3% de hipromelosa resultó ser un método poco efectivo para el tratamiento del ojo seco en lo que se refiere al volumen del menisco lagrimal.

**Palabras clave:** Ojo seco, lágrima, hipromelosa y aceite ozonizado.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the effectiveness of an ophthalmic lubricant containing ozonized sunflower seed oil, soy phospholipids, and 0.3% hypromellose in users of contact lenses.

**Material and method:** Prospective, longitudinal, controlled study with 46 subjects. The participants were randomly and equally divided into a treatment group and a control group. The treatment group received the eye drop composed of ozonized sunflower seed oil, soy phospholipids, and 0.3% hypromellose. The control group was treated with an eye drop composed of hypromellose. The height of the tear meniscus (HTM) in contact lens users was analyzed using non-invasive optical interferometry (Ocular Surface Analyzer), as well as symptomatology using the CLDEQ8 test.

**Results:** The volume of the tear meniscus was not significantly greater in neither of the two groups; however, the treatment group experienced greater comfort with their contact lenses.

**Conclusion:** Ozonized sunflower seed oil, soy phospholipids, and 0.3% hypromellose proved to be an ineffective method for the treatment of dry eye in terms of tear meniscus volume.

**Keywords:** Dry eye, tear, hypromellose, ozonized oil.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	6
1.1. FISIOLÓGÍA DE LA SUPERFICIE OCULAR.....	6
1.2. SISTEMA Y PELÍCULA LAGRIMAL.....	7
1.3. SÍNDROME DEL OJO SECO .....	10
1.4. ACEITE OZONIZADO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
3. METODOLOGÍA .....	14
2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	14
2.2. SELECCIÓN DE PACIENTES .....	15
2.3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO .....	15
2.4. MATERIAL EMPLEADO.....	16
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSIÓN.....	25
6. CONCLUSIONES .....	28
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29

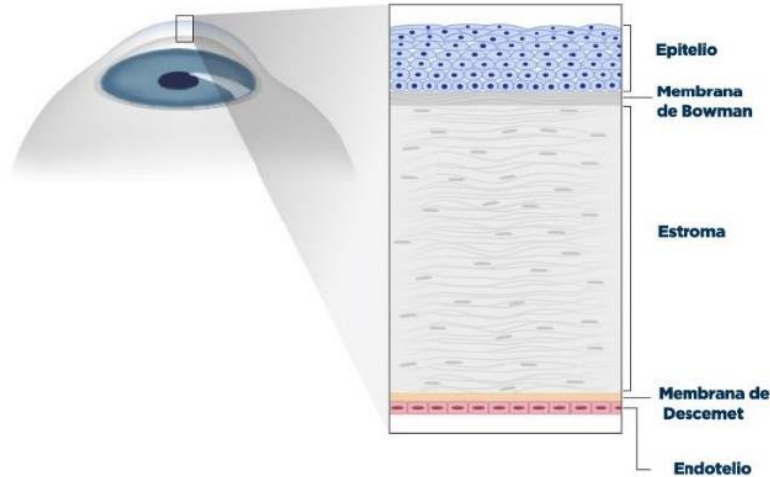
## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. FISIOLÓGÍA DE LA SUPERFICIE OCULAR**

La superficie ocular está compuesta por la córnea, la esclerótica y los tejidos que la recubre; la conjuntiva, película lagrimal y párpados. De esta forma, se tiene la barrera física perfecta para proteger al ojo del ambiente externo (Chiang & Chern, 2022).

La córnea es transparente, avascular, convexa y esférica. Al ser avascular, es el humor acuoso la principal fuente de nutrientes, aunque también recibe suministro sanguíneo a través de pequeños vasos que se encuentran en el borde exterior corneal (Sridhar, 2018). Su curvatura anterior es de 7,8 mm y la curvatura posterior es de unos 6,5 mm. El poder refractivo corneal oscila entre 40 a 44 dioptrías, representando aproximadamente el 70% de la refracción total. La córnea actúa como barrera estructural y protege al ojo frente a infecciones (Sridhar, 2018).

Está constituida, de la cara anterior a la posterior, por 5 capas; epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (Sridhar, 2018). El epitelio es la capa más externa de la córnea con capacidad de autoregenerarse. Está compuesta por 3 tipos de células (superficiales, aladas y basales) (Sridhar, 2018). La membrana de Bowman está formada por fibras de colágeno y proteoglicanos. No tiene capacidad regenerativa, de manera que tras una lesión, la córnea dejaría de mantener su forma principal (Sridhar, 2018). El estroma conforma el 80-85% del grosor corneal total. Es una capa rica en fibras de colágeno, las cuales se ordenan en láminas paralelas a la superficie, manteniendo su transparencia (Sridhar, 2018). La membrana de Descemet está formada principalmente por colágeno y contribuye a la integridad de la córnea, que es fundamental para la hidratación y transparencia de ésta (de Oliveira & Wilson, 2020). Y, por último, el endotelio, formado por células hexagonales dispuestas a modo mosaico sin capacidad regenerativa. Son metabólicamente activas, ya que se encargan de regular el contenido acuoso de la córnea, manteniendo así su transparencia (Sridhar, 2018).



**Figura 1.** Capas de la córnea (Sridhar, 2018).

La esclera es una matriz extracelular formada por colágeno y fibroblastos proporcionando rigidez y protección al globo ocular. La apariencia opaca se debe a la gran variación de separación, diámetro e irregularidad del entrecruzamiento de las fibras (Amparo et al., 2016; Atta et al., 2020). La esclera y la córnea se unen por medio del limbo esclerocorneal (Amparo et al., 2016).

La conjuntiva es una membrana mucosa transparente y delgada que recubre la superficie interna de los párpados y la esclera, cuya función principal es la protección del globo ocular (Sridhar, 2018).

Los párpados son pliegues de piel en su parte anterior y de conjuntiva en la parte posterior que actúan de barrera mecánica aportando protección a la superficie ocular frente a agentes externos y permiten distribuir la lágrima por todo el globo ocular gracias al parpadeo. En el borde de los párpados se encuentran las pestañas y algunas glándulas que forman parte del sistema lagrimal (Amparo et al., 2016).

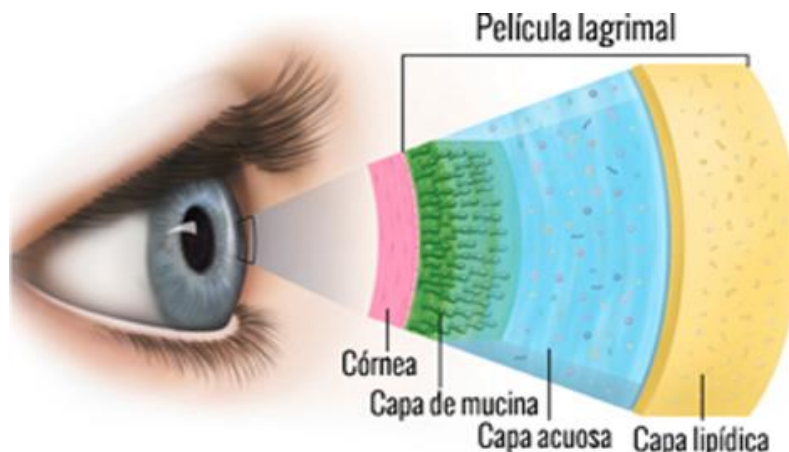
## **1.2. SISTEMA Y PELÍCULA LAGRIMAL**

La lágrima es un componente esencial del sistema óptico, ya que junto con la córnea representa aproximadamente un 80% del poder refractivo del ojo (Rolando & Zierhut, 2001). La película lagrimal interviene en la limpieza corneal, en la nutrición de la córnea (permitiendo la entrada de O<sub>2</sub>), y protege y lubrica la superficie ocular (Pflugfelder & Stern, 2020).



Está compuesta por tres capas, como se puede observar en la figura 2:

- La capa mucínica es la capa más profunda de la lágrima, está secretada por las células caliciformes, las glándulas de Henle y de Manz (localizadas en las conjuntivas tarsales y bulbares). Está compuesta por agua y glicoproteínas de mucina que sirven para mantener la función de barrera, la hidratación y la humectabilidad de las células epiteliales (Pflugfelder & Stern, 2020).
- La capa acuosa es la capa intermedia de la película y la más gruesa, está secretada por la glándula principal, localizada en la parte superior y externa de la órbita, y por las glándulas accesorias de Krause y de Wolfring, localizadas en el fondo del saco y en el borde superior tarsal (Pflugfelder & Stern, 2020). Está compuesta principalmente por agua, oxígeno, proteínas antibacterianas (lisozima y lactoferrina), albúmina, lipocalina e inmunoglobulinas A, G, M, E (Mayorga, 2008). Se encarga de proporcionar a la córnea los nutrientes y el O<sub>2</sub> necesarios, para lubricar al ojo mediante el parpadeo y de eliminar sustancias tóxicas (Mayorga, 2008).
- La capa lipídica es la parte superficial y más externa de la película lagrimal, está secretada por las glándulas de Meibomio, de Moll (glándulas sudoríparas) y de Zeiss (glándulas sebáceas). La principal función es evitar la evaporación de la capa acuosa y mantener el ojo humedecido (Butovich et al., 2008). La alteración de la capa lipídica puede ser tanto cualitativa como cuantitativa y es la causa de muchas de las alteraciones relacionadas con el ojo seco (Garrigue et al., 2017) (Blackie et al., 2009).

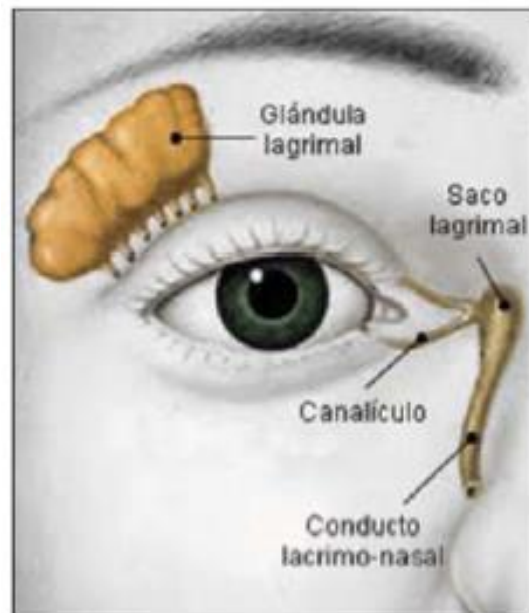


**Figura 2.** Esquema de las capas de la película lagrimal en un ojo sano (Mayorga, 2008).

Una vez conocida la composición y funciones de la lágrima, se plantea la necesidad de saber cómo éstas se producen y se drenan. Todo esto es gracias al aparato lagrimal que se compone de dos sistemas (Serrano, 2010):

- El sistema secretor, formado por la glándula lagrimal principal (produce la mayor parte del volumen lagrimal) y las glándulas accesorias (secretan el 10% de la lágrima).
- El sistema excretor, compuesto por los puntos lagrimales (inferior y superior) con sus correspondientes canaliculos, el saco lagrimal y el conducto lácrimo-nasal. Este sistema se encarga de la eliminación de la lágrima de la superficie ocular por las fosas nasales.

Estos dos sistemas deben funcionar conjuntamente para que exista un equilibrio en la funcionalidad normal de la superficie ocular y se bañe correctamente toda la córnea (Serrano, 2010).



**Figura 3.** Aparato lagrimal (Serrano, 2010).

### 1.3. SÍNDROME DEL OJO SECO

El síndrome del ojo seco (SOS) es una enfermedad multifactorial con sintomatología diversa que incluye escozor, quemazón, ardor, sensación de sequedad y de arenilla e incluso visión borrosa y fluctuación de la agudeza visual (Jones et al., 2017; Stapleton et al., 2017). Normalmente es consecuencia de una fisiología anormal de las glándulas de Meibomio y por una evaporación excesiva o por una producción reducida de lágrima, que producen respectivamente ojo seco evaporativo y acuodeficiente (Verjee et al., 2020).

Esta enfermedad ha incrementado el motivo de consulta aproximadamente del 5% al 50% considerándola la “enfermedad del siglo XXI”, y siendo particularmente prevalente en los pacientes comprendidos entre los 20 y los 30 años (Vehof et al., 2021).

Esta disfunción puede ser secundaria a enfermedades sistémicas, especialmente a las enfermedades autoinmunes, cierre incompleto de los párpados, parpadeo infrecuente, uso excesivo de dispositivos electrónicos y administración de fármacos (Verjee et al., 2020). También, se asocia al uso de lentes de contacto (LC), ya que disrumen la película lagrimal alterando así sus funciones fisiológicas (Verjee et al., 2020).

El uso de LC se relaciona con alteraciones de las glándulas de Meibomio, que incluyen taponamiento, acortamiento y cambios acelerados relacionados con la edad de las glándulas de Meibomio (Lim et al., 2018).

Hay 3 tipos de disfunción de las glándulas de Meibomio divididos en 2 categorías, la hiposecretora u obstructiva e hipersecretora (Sun et al., 2020).

- Disfunción hiposecretora se debe a una secreción disminuida de lípidos debido al funcionamiento anormal de estas glándulas sin bloqueo del orificio, mientras que la obstructiva resulta de la obstrucción ductal, siendo ésta el tipo más común.
- Disfunción hipersecretora implica una secreción excesiva de lípidos en la superficie del margen del párpado cuando se aplica presión a la placa tarsal.

Como tratamiento para la disfunción de las glándulas de Meibomio se incluye una buena higiene de los párpados, compresas tibias y terapias antiinflamatorias (Sun et al., 2020).

Como se dijo anteriormente, el ojo seco puede ser consecuencia del déficit en la secreción lagrimal y por evaporación excesiva. Por ello, se encuentran 2 tipos de ojo seco:

- Ojo seco acuodeficiente o hiposecretor:

Asociado a una reducción del componente acuoso por parte de la glándula lagrimal principal y accesorias (Sun et al., 2020).

La causa más común de la hiposecreción se debe a la edad, aunque también se produce a causas de enfermedades autoinmunes como es el Síndrome de Sjögren, donde se ve afectada las glándulas de todo el cuerpo, incluidas las glándulas lagrimales (Sun et al., 2020). Este síndrome provoca la reducción de la producción de lágrimas debido a la descomposición del tejido lagrimal, deficiencias u obstrucciones del conducto lagrimal y efectos adversos a causa de medicamentos sistémicos (Sun et al., 2020).

El ojo seco acuodeficiente se diagnostica mediante la prueba de Schirmer sin anestesia, considerándose ojo seco hiposecretor cuando se obtiene un valor de 5 mm o menos. También, la video interferometría es una metodología útil en este diagnóstico (Tsubota et al., 2020). El interferómetro de video observa principalmente la capa de lípidos, pero puede predecir la condición acuosa porque la capa de lípidos se esparce con cada parpadeo cuando existen los componentes acuosos apropiados. Si los componentes acuosos están ausentes, se observa que la capa lipídica que se extiende hacia arriba es indetectable por interferometría (Tsubota et al., 2020).

La observación del menisco lagrimal también proporciona información. Cuando el menisco es inferior a 4 mm en 5 segundos, se puede tener deficiencia de lagrime acuosa (Tsubota et al., 2020).

- Ojo seco evaporativo:

Asociado a la falta de lípidos en la lágrima provocando un aumento de la evaporación de la película lagrimal (Tsubota et al., 2020).

La principal causa se debe a una disfunción de las glándulas de Meibomio, asociada con enfermedades dermatológicas como la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y el acné rosácea (Arturo Kantor, 2010). Otras de las causas es el uso prolongado de las LC,

cambiando la composición del componente lipídico de la lágrima sobre la superficie de la lente, así como, un parpadeo insuficiente (Arturo Kantor, 2010).

Para su diagnóstico, la video interferometría también es una herramienta útil para la observación de la deficiencia de lípidos, además del patrón de ruptura lagrimal observado durante la prueba BUT (Tsubota et al., 2020).

Entre los síntomas que este tipo de ojo seco trae consigo, se encuentra disminución de visión, discomfort, hiperemia bulbar e irritación conjuntival, sensación de cuerpo extraño y fotofobia (Chhadva et al., 2017).

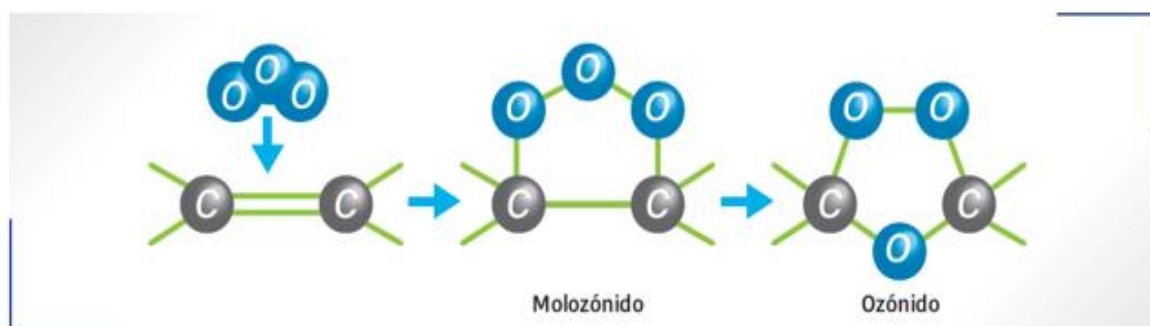
Para el tratamiento del ojo seco se usan lágrimas artificiales como sustituto de la película lagrimal. Normalmente todas tienen una base acuosa a la que se añaden moléculas diferentes que mejoran la lubricación, viscosidad, osmolaridad, tolerancia y tiempo de permanencia en superficie ocular (Kathuria et al., 2021). En la formulación de los preparados lagrimales se aconseja la presencia de lípidos, especialmente cuando existe inestabilidad de la capa lipídica (Garrigue et al., 2017; J. M. Sánchez-González et al., 2020). Se recomienda el uso de liposomas que son vesículas lipídicas que permiten reponer lípidos y disminuyen la evaporación superficial del agua (Acar et al., 2018; Garrigue et al., 2017). La instilación de una sola gota de lágrima artificial que contiene lípidos es capaz de aumentar el espesor de la capa lipídica (Fogt et al., 2016; Wozniak et al., 2017).

#### **1.4. ACEITE OZONIZADO**

El aceite ozonizado mantiene las mismas propiedades que el ozono gaseoso. El ozono ( $O_3$ ) es un poderoso agente oxidante con propiedades antisépticas, antiinflamatorias y reparadoras de tejidos, que ha sido utilizado en múltiples patologías, incluida la cicatrización de heridas en la piel, trastornos musculoesqueléticos, periodoncia y úlceras diabéticas. Esta molécula de ozono libera radicales libres de oxígeno que facilitan la formación de peróxido de hidrógeno y productos de peroxidación lipídica que son los responsables de la lisis bacteriana y la muerte celular (Grandi et al., 2022; Pérez-Santonja et al., 2022).

El  $O_3$  en su forma gaseosa no es estable en el tiempo. Lo mismo ocurre en solución acuosa, ya que su concentración se reduce rápidamente siguiendo una cinética de primer orden y su vida media es de dos horas aproximadamente (Spadea et al., 2018). Sin embargo,

la molécula de ozono se puede estabilizar para uso tópico. Para ello, el  $O_3$  reacciona con el doble enlace de ácidos grasos naturales (doble enlace carbono-carbono), encontrados en las semillas de girasol o el aceite de oliva, formándose aceites ozonizados estables que contienen moléculas activas llamadas ozónidos y cuyo proceso se denomina reacción de Criegee (figura 4) (Bocci et al., 2011; Pérez-Santonja et al., 2022).



**Figura 4.** Diagrama del mecanismo de formación de ozónidos (intermedios de Criegee) (Bocci et al., 2011).

Como el aceite ozonizado es muy irritante para el tejido corneal, las microgotas de aceite ozonizado activo se recubren con fosfolípidos organizándose en liposomas. Dicho proceso recibe nombre de encapsulación (figura 5) (Pérez-Santonja et al., 2022). Por tanto, los liposomas transportan el aceite ozonizado hacia el microorganismo objetivo en caso de actividad antimicrobiana, aumentando de esta forma su eficacia antiséptica y su compatibilidad con el tejido ocular (Ugazio et al., 2020).

Las formulaciones liposomales se propusieron por primera vez como vehículos de administración de fármacos en oftalmología para mejorar la penetración de éstos. Los colirios liposomales con fármacos se han probado durante la última década para tratar diversos trastornos oculares del segmento anterior y posterior, incluidos infecciones, uveítis, glaucoma, etc. Además, los colirios liposomales sin fármacos se han introducido más recientemente para el tratamiento del SOS con el objetivo de renovar la capa lipídica de la película lagrimal (Garrigue et al., 2017).

En la presente investigación se usa una combinación de aceite de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja e hidroxipropilmetilcelulosa y se compara con un grupo control al que

se administrará hidroxipropilmetilcelulosa. Además, se realiza un diagnóstico automatizado no invasivo de la superficie ocular con el Ocular Surface Analyser (OSA), permitiendo identificar el tipo de ojo seco y qué capas de la lágrima deben tratarse según el tipo de deficiencia (Bandlitz et al., 2020; Markoulli et al., 2018).

## **2. OBJETIVOS**

Evaluar la eficacia de un lubricante oftálmico con aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja y 0,3% de hipromelosa respecto al volumen del menisco lagrimal en población usuarias de LC a través de una metodología no invasiva por interferometría óptica, así como la sintomatología con el test CLDEQ8. La mitad de la muestra pertenecerá al grupo de tratamiento y la otra mitad al grupo control.

## **3. METODOLOGÍA**

### **2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y controlado realizado entre 1/03/2023 al 15/03/2023. Se cumplen los aspectos éticos conforme a la declaración de Helsinki.

El procedimiento de selección de los participantes se realizó mediante carteles informativos que se colocaron en lugares visibles del campus universitario, invitando a los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión a participar en el estudio. Se proporcionó un número de teléfono y una dirección de correo electrónico para que los interesados se comunicasen con los investigadores.

Antes del inicio del estudio se tomaron las siguientes medidas para garantizar la confidencialidad y el anonimato de los participantes:

- Todos los datos de los participantes se almacenaron en una base de datos segura, con acceso restringido a los investigadores del estudio.
- Se asignó un código único a cada sujeto para identificar sus respuestas y datos, en lugar de utilizar sus nombres reales.

- Los resultados del estudio se presentarán en términos generales, sin identificar a los participantes individualmente.
- Los participantes recibieron información clara sobre la naturaleza y objetivos del estudio, y se les solicitó su consentimiento informado para participar.

## **2.2. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- Criterios de Inclusión:
  - Usuarios de LC de reemplazo mensual.
  - Edad entre 18 y 35 años.
  - Puntuación mayor o igual a 12 en el cuestionario de ojo seco en lentes de contacto CLDEQ8.
  - Sujetos sanos sin ninguna enfermedad ocular o sistémica.
- Criterios de exclusión:
  - Haber sido diagnosticado de cualquier patología ocular.
  - Haber sido sometido a cualquier cirugía ocular.
  - Ingesta o instilación de medicamentos con efectos sobre la película lagrimal o superficie ocular.
  - Embarazo o lactancia.

## **2.3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

Los sujetos se seleccionaron según los criterios de inclusión recogidos en el apartado 2.2, obteniéndose un total de 46 participantes y examinándose un total de 92 ojos. Durante el proceso dos participantes se descartaron, ya que no pudieron asistir a sus citas para la toma de medidas.

Los participantes se dividieron en grupo tratamiento y grupo control de manera aleatoria y equitativa. El primero estuvo formado por todos aquellos sujetos a los que se les administró la lágrima compuesta por aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de



soja y 0,3% de hipromelosa. Y el grupo control estuvo integrado por los sujetos a los que se administró una lágrima compuesta por hipromelosa.

La lágrima proporcionada fue usada en los 4 días previos a la segunda medida, empleándose 4 veces al día en ambos ojos. Además, se les proporcionó a todos la misma solución única para conservar las lentes de contacto en las mismas condiciones durante todo el estudio.

Como se ha comentado en el apartado 2.1, la duración del estudio fue de 3 semanas. En la primera semana se obtuvieron los resultados previos a la utilización de la lágrima, en la segunda los resultados después del uso de la lágrima y en la tercera se analizó la recuperación de la superficie ocular.

## **2.4. MATERIAL EMPLEADO**

El instrumento empleado fue el OSA, el cual permite realizar una evaluación completa de la superficie ocular a través de una combinación de pruebas para el diagnóstico de ojo seco. Realiza todas las pruebas de película lagrimal, desde la calidad de las lágrimas hasta el análisis de las glándulas de Meibomio utilizando escalas de clasificación internacionales. Las pruebas permiten un análisis rápido y detallado de la composición de las lágrimas, incluidos: lípidos, componente acuoso y mucina, lo que permite identificar el tipo de enfermedad del ojo seco y determinar qué capas deben ser tratadas según el tipo de deficiencia. Tanto la repetibilidad del dispositivo como el uso de múltiples medidas de resultado son esenciales para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad del ojo seco (M. C. Sánchez-González et al., 2022).

Las variables se midieron antes de la administración de las lágrimas artificiales, después de una semana de tratamiento y tras una semana de suspensión del colirio.

Con este instrumento se evaluaron las siguientes variables, aunque el presente estudio se centra en la influencia de la lágrima en el menisco lagrimal:

### 1- Enrojecimiento conjuntival.

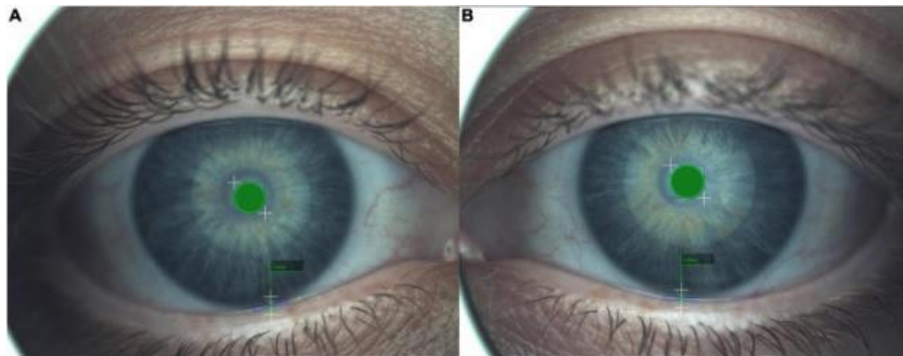
Mediante una imagen del globo ocular es posible medir la cantidad de vasos sanguíneos dilatados presentes en conjuntiva bulbar y clasificar esta hiperemia según la escala de graduación de Efron (M. C. Sánchez-González et al., 2022).



**Figura 5.** Clasificación del enrojecimiento conjuntival.

### 2- Menisco lagrimal.

El menisco lagrimal es la porción de lágrima que se encuentra retenida en el borde del párpado inferior en forma de semiluna. El menisco lagrimal se examina considerando su altura, regularidad y forma en la zona central del párpado inferior. Al medir esta variable se evalúa la cantidad de lágrima que presenta el individuo, y cuyos valores normales se encuentran en un rango de 0.1mm a 0.3mm (Wei et al., 2016).



**Figura 6.** Altura del menisco lagrimal medido con un calibre.

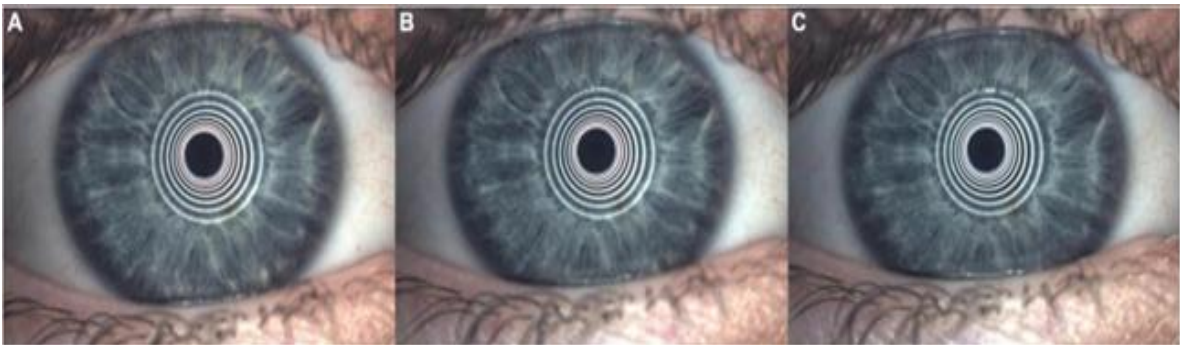
### 3- Interferometría.

Técnica empleada para medir el espesor de la capa lipídica de la lágrima. Según el grosor se clasifica la capa lipídica en diferentes patrones que varían en aspecto y cantidad de lípidos.

Los valores de referencias proporcionados por el programa del OSA son los siguientes:

< 15 nm – No presente// ~ 15 nm – Malla abierta// ~ 30 nm – Malla cerrada// ~ 30 / 80 nm – Patrón de onda// ~ 80 nm – Amorfa// ~ 80 / 120 nm – Color de Borde// ~ 120 / 160 nm – Color Anormal (M. C. Sánchez-González et al., 2022).

Lo normal es tener un grosor comprendido entre 30-80nm y un patrón de onda (M. C. Sánchez-González et al., 2022).



**Figura 7.** Evaluación del grosor de la capa lipídica con el interferómetro óptico.

### 4- Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo (NIBUT).

Es una técnica utilizada para evaluar la calidad lagrimal. Consiste en observar el reflejo de los anillos de Placido en la córnea y medir los segundos transcurridos hasta que se desenfocan o hasta que el sujeto parpadee, lo que corresponde a la ruptura lagrimal (M. C. Sánchez-González et al., 2022).

El programa proporciona de manera automática el primer tiempo de ruptura lagrimal (NIBUT-1) y el tiempo de ruptura lagrimal total (NIBUTm) (M. C. Sánchez-González et al., 2022).

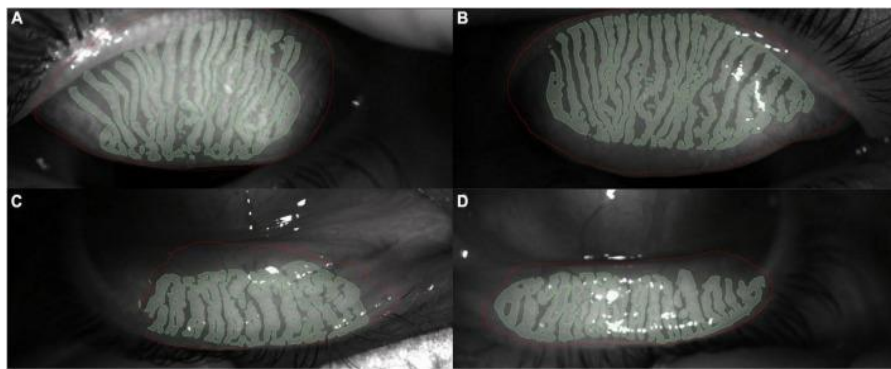


**Figura 8.** NIBUT.

#### 5- Meibografía.

Es un estudio que permite evaluar la morfología de las glándulas de Meibomio, las cuales son responsables de la secreción de grasa de la lágrima que limita la evaporación de esta. Y se encuentran situadas tanto en los párpados superiores como inferiores.

El OSA determina objetivamente la relación entre el área de pérdida de glándulas de Meibomio y el área total del párpado (valor que va de 0 a 100%) (M. C. Sánchez-González et al., 2022). Según el porcentaje de pérdida, el programa lo clasifica en 5 grados, siendo el grado 0 o 1 un ojo sano.



**Figura 9.** Patrón de las glándulas de Meibomio medido con una cámara de infrarrojo de no contacto.

Además, todos los participantes cumplieron dos cuestionarios.

- Test SPEED (Evaluación Estándar del Paciente de Sequedad Ocular):

Evalúa los síntomas, la frecuencia y la gravedad de la enfermedad del ojo seco en los últimos 3 meses (M. C. Sánchez-González et al., 2022).

Los síntomas se clasifican en sequedad, aspereza o picazón, dolor o irritación, ardor o lagrimeo y fatiga ocular. La frecuencia de estos síntomas se puntúa del 0 al 3, siendo 0 “nunca”, 1 “A veces”, 2 “A menudo” y 3 “Constantemente”. Y, la gravedad presenta una puntuación del 0 al 4, siendo 0 “Sin problemas”, 1 “Tolerable”, 2 “Incómodo”, 3 “Molesto” y 4 “Insoportable”.

- Test CLDEQ-8 (Cuestionario de Enfermedad de Ojo Seco por Lentes de Contacto):

Cuestionario diseñado específicamente para usuarios de LC. Consta de 8 preguntas que evalúan los 3 síntomas más frecuentes relacionados con la incomodidad de las LC: la incomodidad ocular, la sequedad ocular y la visión variable o borrosa (Capote-Puente et al., 2023).

Cada uno de estos síntomas se cuantifica teniendo en cuenta su intensidad y frecuencia. La intensidad se puntúa del 0 al 5, siendo 0 “Nunca” y 5 “Mucha intensidad”. Y, la frecuencia se puntúa del 0 al 4, siendo 0 “Nunca”, 1 “Poco frecuente”, 2 “Ocasionalmente”, 3 “Frecuentemente” y 4 “Constantemente”. La suma matemática de las 8 respuestas es la puntuación que se obtiene en el test. Una puntuación alta (> 12 puntos) indica que el sujeto presenta peores síntomas, es decir, mayor discomfort con las LC (Chalmers et al., 2016).

#### **4. RESULTADOS**

Un total de 46 sujetos se sometieron al estudio para probar la eficacia del aceite ozonizado. Se distribuyeron en dos grupos: el primero se corresponde al grupo tratamiento (Aceite ozonizado e hipromelosa) y el segundo es el grupo control (Hipromelosa).

En la tabla 1 aparecen los datos estadísticos descriptivos de todos los sujetos que han participado en el estudio. Estos datos corresponden a la primera visita.

<b>TABLA 1. DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA</b>			
<b>GRUPO TRATAMIENTO</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA ± SD (MIN – MÁX)</b>	<b>P VALOR</b>
EDAD	46	21,78 ± 2,11 (18 – 26)	0,09
SEXO	46	1,74 ± 0,44 (1 – 2)	0,00
ESFERA	46	- 3,52 ± 2,42 (- 10,00 – 1,50)	0,20
CILINDRO	46	- 0,89 ± 0,80 (-3,25 – 0,00)	0,00
EJE	46	83,37 ± 78,77 (0 – 180)	0,00
K1	46	43,04 ± 1,84 (39,00 – 46,00)	0,20
K2	46	43,93 ± 1,84 (40,00 – 47,25)	0,20
KM	46	43,52 ± 1,78 (39,50 – 46,20)	0,18
SMGD	46	35,07 ± 16,98 (6 – 100)	0,00
IMGD	46	34,39 ± 15,18 (7 – 79)	0,10
<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA ± SD (MIN – MÁX)</b>	<b>P VALOR</b>
EDAD	46	21,96 ± 3,71 (18 – 37)	0,00
SEXO	46	1,65 ± 0,48 (1 – 2)	0,00
ESFERA	46	- 3,59 ± 2,15 (- 6,75 – 1,25)	0,02
CILINDRO	46	- 0,82 ± 0,68 (-3,00 – 0,00)	0,00
EJE	46	65,30 ± 66,51 (0 – 180)	0,00
K1	46	43,18 ± 1,26 (40,75 – 46,50)	0,20
K2	46	44,07 ± 1,41 (41,25 – 47,50)	0,20
KM	46	43,62 ± 1,29 (41,25 – 47,00)	0,11
SMGD	46	31,50 ± 13,66 (4 – 76)	0,02
IMGD	46	32,59 ± 11,61 (10 – 66)	0,14

A continuación, se presentan los resultados correspondientes a las dos fases de la investigación: en primer lugar, los relativos al estudio de la Altura del Menisco Lagrimal (AML) y en segundo lugar los que abordan la sintomatología referida por los participantes mediante el uso del cuestionario CLDEQ-8.

En la tabla 2 se observa la diferencia entre grupo tratamiento y grupo control antes de la instalación del colirio (AML A – CLDEQ8 A), en la segunda semana del tratamiento (AML B) y en la tercera (AML C – CLDEQ8 C). Y, en la tabla 3, se muestra una comparativa entre las distintas etapas de cada prueba realizada en la investigación en cada grupo por separado.

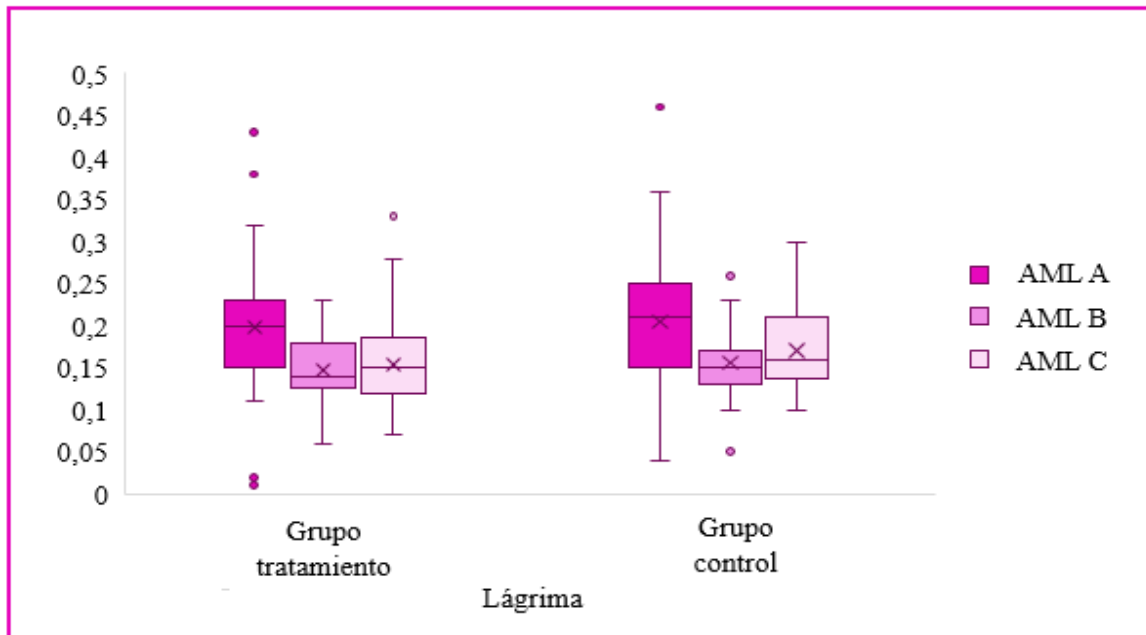
<b>TABLA 2. GRUPO TRATAMIENTO VS CONTROL EN LAS TRES SEMANAS DE INVESTIGACIÓN.</b>					
<b>ALTURA DEL MENISCO LAGRIMAL (AML)</b>					
	<b>GRUPO TRATAMIENTO</b>		<b>GRUPO CONTROL</b>		
<b>ETAPAS</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA ± SD (MIN – MÁX)</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA ± SD (MIN – MÁX)</b>	<b>P VALOR</b>
AML A	45	0,20 ± 0,08 (0,01 – 0,43)	46	0,20 ± 0,08 (0,04 – 0,46)	0,86
AML B	46	0,15 ± 0,42 (0,06 – 0,23)	44	0,15 ± 0,04 (0,05 – 0,26)	0,61
AML C	46	0,15 ± 0,05 (0,07 – 0,33)	42	0,17 ± 0,05 (0,10 – 0,30)	0,07
<b>TEST CLDEQ8</b>					
	<b>GRUPO TRATAMIENTO</b>		<b>GRUPO CONTROL</b>		
<b>ETAPAS</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA ± SD (MIN – MÁX)</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA ± SD (MIN – MÁX)</b>	<b>P VALOR</b>
CLDEQ8 A	46	16,57 ± 7,19 (4 – 30)	46	16,65 ± 6,90 (2 – 29)	0,07
CLDEQ8 C	40	11,70 ± 6,54 (4 – 30)	42	13,00 ± 6,32 (5 – 28)	0,29

**TABLA 3. COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN.**

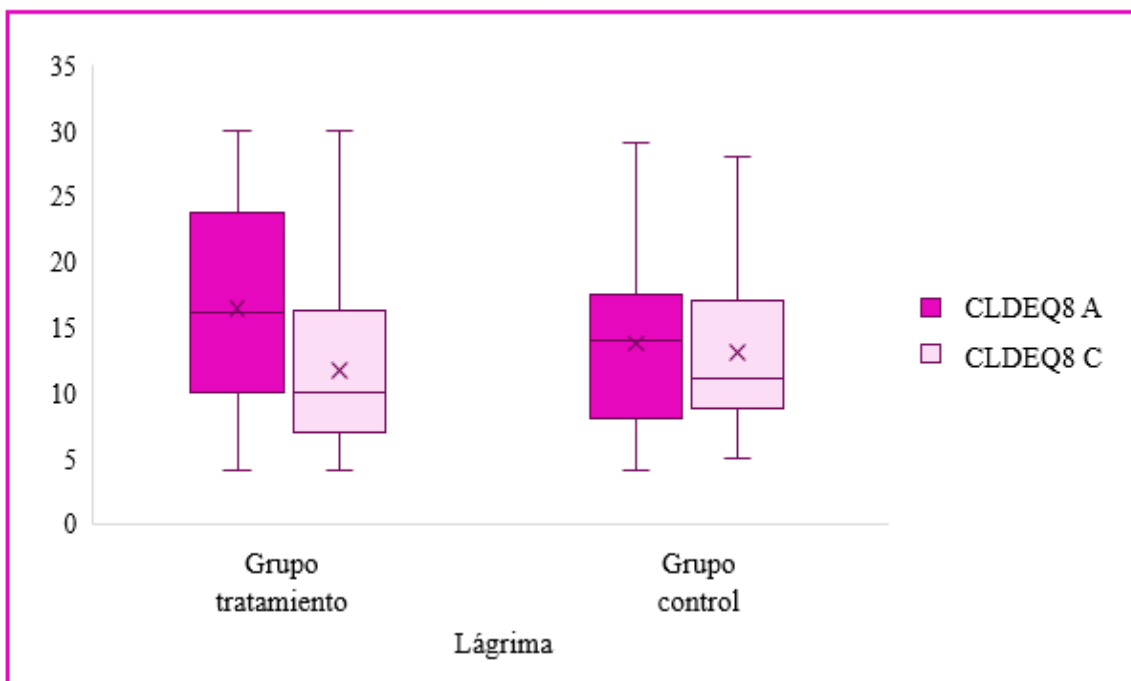
<b>ALTURA DEL MENISCO LAGRIMAL (AML)</b>		
<b>GRUPO TRATAMIENTO</b>		
	<b>MEDIA ± SD</b>	<b>P VALOR</b>
AML A – AML B	0,20 ± 0,08 – 0,15 ± 0,04	0,06
AML B – AML C	0,15 ± 0,04 – 0,15 ± 0,05	0,04
AML A – AML C	0,20 ± 0,08 – 0,15 ± 0,05	0,00
<b>GRUPO CONTROL</b>		
	<b>MEDIA ± SD</b>	<b>P VALOR</b>
AML A – AML B	0,20 ± 0,08 – 0,15 ± 0,04	0,26
AML B – AML C	0,16 ± 0,04 – 0,17 ± 0,05	0,25
AML A – AML C	0,20 ± 0,08 – 0,17 ± 0,05	0,19
<b>TEST CLDEQ8</b>		
<b>GRUPO TRATAMIENTO</b>		
	<b>MEDIA ± SD</b>	<b>P VALOR</b>
CLDEQ8 A – CLDEQ8 C	16,35 ± 7,56 – 11,70 ± 6,54	0,00
<b>GRUPO CONTROL</b>		
CLDEQ8 A – CLDEQ8 C	13,71 ± 6,36 – 13,00 ± 6,32	0,00



Por último, en las figuras 11 y 12 se puede observar las diferencias encontradas en cada etapa del proceso, así como en cada lágrima empleada.



**Figura 11.** Diagrama de cajas y bigotes representando los datos de la Altura del Menisco Lagrimal (AML).



**Figura 12.** Diagrama de cajas y bigotes representando los datos del test CLDEQ-8.

## 5. DISCUSIÓN

En el estudio se evaluó de manera no invasiva el volumen del menisco lagrimal con el OSA y la sintomatología con el test CLDEQ8 en usuarios de LC para ver la eficacia del lubricante oftálmico de aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja y 0,3% de hipromelosa.

Analizando la tabla 1, se observa una pérdida de las glándulas de Meibomio en el párpado superior e inferior de aproximadamente un 33%, correspondiéndose a un grado 2 en la clasificación del OSA. Esta situación indica que las glándulas de Meibomio de los participantes se encuentran muy afectadas, ya que un ojo sano presenta un grado 0 o 1. Estas glándulas tienen un importante papel en la película lagrimal, se encargan de secretar los lípidos de la capa más externa de la lágrima, evitando la evaporación de la capa acuosa y el SOS (Butovich et al., 2008). Esta disfunción puede deberse a múltiples causas, destacando en este estudio el uso de LC (Verjee et al., 2020).

Según un estudio de Arita et al., 2009, se confirma que los usuarios de LC tienen pérdidas de las glándulas de Meibomio a diferencia de los no usuarios de LC. Aunque las lentes están en contacto con el párpado superior e inferior, el párpado superior experimenta más irritación debido a que hace movimientos más grandes durante el parpadeo, de manera que estas pérdidas de las glándulas de Meibomio funcionales son más significantes en el párpado superior. Esta disminución es proporcional al tiempo de uso de las LC, pero no del material de la lente (Arita et al., 2009). Esto no ocurre en el presente estudio, ya que estas pérdidas son prácticamente similares en ambos párpados.

Respecto a la AML, en la figura 11, se aprecia una disminución significativa tras la instalación del colirio en ambos grupos, a pesar de obtener un  $P > 0,05$  en las 3 etapas de la investigación.

La única similitud entre ambas gotas empleadas es un solo componente: la hidroxipropilmetilcelulosa también conocida como hipromelosa (HPMC). Consiste en un coloide hidrofílico derivado de la celulosa que contiene grupos metilo e hidroxipropilo, de manera que se trata de una macromolécula hidrofílica muy soluble en agua y con alta capacidad de hidratación, siendo destinada a aliviar la sequedad ocular (Sarkar & Walker, 1995).

Esta afirmación puede justificarse con el estudio que realizó Garcia-Lázaro et al. 2011, que evaluó la eficacia de dos formulaciones de lágrimas artificiales (primera compuesta de polietilenglicol y la segunda de hipromelosa), mediante el análisis del volumen del menisco lagrimal inferior a través de un tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral de alta resolución. Estas lágrimas fueron empleadas tres veces al día en ambos ojos durante un mes. La muestra estuvo compuesta por 20 sujetos que padecían ojo seco, con una edad media de 57,5 años y no hacían uso de LC. Los resultados que se obtuvieron mostraron un aumento del volumen del menisco lagrimal después del uso de ambas formulaciones evaluadas, obteniendo resultados superiores con la formulación de polietilenglicol (Garcia-Lázaro et al., 2011).

Por tanto, estos resultados discrepan a los obtenidos en el presente estudio. La mayor causa es debido a la muestra del estudio, ya que unos de los principales criterios de inclusión es ser usuario de LC. Debido al porte de las lentes, las glándulas de Meibomio se ven alteradas, por tanto, hay una disfunción en la secreción de lípidos en la película lagrimal, provocando una evaporación de la capa acuosa. La lágrima en estudio contiene hipromelosa cuya capacidad de retener agua es mínima, situación que justifica la aparición de un ojo seco evaporativo, de ahí que la AML lagrimal no se vea mejorada.

En otros estudios se ha observado que otras lágrimas artificiales con composiciones diferentes muestran mejores resultados. El ácido hialurónico (HA) es un polímero ampliamente distribuido en los tejidos conectivo, epitelial y neural, con una excelente capacidad de retención de agua. De esta forma mejora la hidratación y estabilidad de la superficie ocular y minimiza la fricción de la superficie con los párpados. Por tanto, se usa comúnmente en lágrimas artificiales para tratar el SOS (Ali et al., 2021).

En un estudio para el tratamiento del ojo seco, se empleó una lágrima artificial con HA sin conservantes en usuarios de LC durante 2 meses. Los resultados obtenidos fueron una mejoría de los síntomas que referían los sujetos (sensación de cuerpo extraño, ardor...), mayor altura del menisco lagrimal y mejor salud corneal en comparación con los valores iniciales del estudio (Pucker, 2020).

En otro estudio, Molina-Solana et al., 2020, se ha comprobado la eficacia de una lágrima compuesta por HA y galactoxiloglucano (GX). Éste es un polisacárido que se

encuentra en las semillas de Tamarindo, compuesto por unidades de glucosa, galactosa y xilosa (Zhang et al., 2020). Los resultados obtenidos mostraron un aumento significativo en la altura del menisco lagrimal, en el tiempo de ruptura de la lágrima y una disminución de la hiperemia. Por tanto, esta combinación de HA y GX confiere propiedades altamente mucoadhesivas y es eficaz para tratar el ojo seco (Molina-Solana et al., 2020).

En relación con el grupo tratamiento, la lágrima empleada incluye, además de la hipromelosa, aceite de semilla de girasol ozonizado y fosfolípidos de soja. Estos componentes tienen propiedades regenerativas, antiinflamatoria y antiséptica sobre la superficie ocular (McLaughlin-Borlace et al., 1998). En un estudio se ha demostrado que el aceite liposomal ozonizado es eficaz para reducir la flora microbiana ocular. Consistía en un estudio clínico en fase IV, no aleatorio, donde se incluyeron ambos ojos de los 174 pacientes, los cuales fueron sometidos a cirugía de cataratas. Los pacientes programados para la cirugía recibieron tratamiento con una solución oftálmica isotónica de aceite ozonizado liposomal al 0,5% en un ojo y en el ojo contralateral recibieron solución salina como control, 2 gotas 4 veces/día durante 3 días. Tras los 3 días de tratamiento con aceite ozonizado liposomal, se obtuvo una reducción de la carga microbiana en más del 90%, mientras que en el ojo controlateral no hubo cambios ( $< 0.001\%$ ). De esta forma, se pudo comprobar la eficacia antiséptica del aceite ozonizado liposomal (McLaughlin-Borlace et al., 1998).

Considerando que la lágrima del grupo tratamiento presenta actividad antiséptica, pero carece de capacidad para retener el agua, se verifica que los resultados obtenidos en el presente estudio son coherentes, ya que no se observa una mejora en la AML.

En relación al test CLDEQ8, se puede observar en la tabla 3 que en el grupo tratamiento se obtiene un valor  $P < 0,01$ . Además, en la figura 12 se aprecia una disminución en el malestar reportado por los participantes tras el uso de las gotas. La puntuación media en el test pasó de 16,35 a 11,70. Por el contrario, en el grupo control, solo se observa una diferencia de puntuación de 0,71, lo que indica que siguen experimentando síntomas de incomodidad con las LC, ya que su puntuación sigue siendo superior a los 12 puntos. Estos resultados indican que el grupo tratamiento experimentó una mejoría significativa en cuanto al confort con sus lentes en comparación al grupo control.

El colirio empleado en el grupo tratamiento presenta una base lipídica (aceite de girasol ozonizado y fosfolípidos de soja), siendo este componente el principal responsable de esa disminución en la puntuación del test y mayor confort por parte de los sujetos.

En un estudio realizado por Bastien Garrigue et al. 2017, se expone que las terapias con base lipídica representan una alternativa mejorada en comparación con las lágrimas artificiales que solo contienen base acuosa, obteniendo mejores resultados. Al presentar unos componentes similares a los de la película lagrimal, los sujetos presentan inmediatamente un alivio en los síntomas de sequedad ocular, además se mejora directamente la estructura y espesor de la película lagrimal lipídica, proporcionando una mayor estabilidad lagrimal (Garrigue et al., 2017). Siendo estos resultados similares a los que se encuentran en el presente estudio.

## **6. CONCLUSIONES**

1- La hipromelosa ha demostrado ser poco eficaz para el ojo seco en términos de volumen del menisco lagrimal.

2- La lágrima con base lipídica e hipromelosa mostró un mayor confort en los usuarios de lentes de contacto.

3- El aceite de semilla de girasol ozonizado, fosfolípidos de soja y 0,3% de hipromelosa es un método poco efectivo para combatir el ojo seco en usuarios de lentes de contacto.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Acar, D., Molina-Martínez, I. T., Gómez-Ballesteros, M., Guzmán-Navarro, M., Benítez-del-Castillo, J. M., & Herrero-Vanrell, R. (2018). Novel liposome-based and in situ gelling artificial tear formulation for dry eye disease treatment. *Contact Lens and Anterior Eye*, *41*(1), 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.11.004>
- Ali, S., Davinelli, S., Mencucci, R., Fusi, F., Scuderi, G., Costagliola, C., & Scapagnini, G. (2021). Crosslinked Hyaluronic Acid with Liposomes and Crocin Confers Cytoprotection in an Experimental Model of Dry Eye. *Molecules*, *26*(4), 1–8. <https://doi.org/10.3390/molecules26040849>
- Amparo, M., Villate, M., Asociada, P., Unidad, C., Facultad, D. O., Universidad, D. M., Diego, J., Méndez, B., De, E., Esteban, J., Echeverry, P., Medicina, E. De, Comparación, H. Y., El, C. O. N., & Porcino, O. J. O. (2016). Anatomía quirúrgica del ojo: Revisión anatómica del ojo humano y comparación con el ojo porcino. *Morfología*, *8*(3), 21–44.
- Arita, R., Itoh, K., Inoue, K., Kuchiba, A., Yamaguchi, T., & Amano, S. (2009). Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands. *Ophthalmology*, *116*(3), 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2008.10.012>
- Arturo Kantor, P. (2010). Clinical Update on Dry Eye Disease for Non Ophthalmologist Physicians. *Revista Medica Clinica Las Condes*, *21*(6), 883–890. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70613-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70613-1)
- Atta, G., Tempfer, H., Kaser-Eichberger, A., Guo, Y., Schroedl, F., Traweger, A., & Heindl, L. M. (2020). The lymphangiogenic and hemangiogenic privilege of the human sclera. *Annals of Anatomy = Anatomischer Anzeiger: Official Organ of the Anatomische Gesellschaft*, *230*. <https://doi.org/10.1016/J.AANAT.2020.151485>
- Bandlitz, S., Peter, B., Pflugi, T., Jaeger, K., Anwar, A., Bikhu, P., Nosch, D. S., & Wolffsohn, J. S. (2020). Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT). *Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association*, *43*(5), 507–511. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2020.02.018>

- Blackie, C. A., Solomon, J. D., Scaffidi, R. C., Greiner, J. V., Lemp, M. A., & Korb, D. R. (2009). The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea*, 28(7), 789–794. <https://doi.org/10.1097/ICO.0B013E318191B870>
- Bocci, V. A., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*, 9(1), 66. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-66>
- Butovich, I. A., Millar, T. J., & Ham, B. M. (2008). Understanding and analyzing meibomian lipids--a review. *Current Eye Research*, 33(5), 405–420. <https://doi.org/10.1080/02713680802018419>
- Capote-Puente, R., Bautista-Llamas, M. J., & Sánchez-González, J. M. (2023). Tear Film Dynamics between Low and High Contact Lens Dry Eye Disease Questionnaire (CLDEQ-8) Score with a Lehfilcon A Silicone Hydrogel Water Gradient Contact Lens: A Non-Invasive Methodology Approach. *Diagnostics*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050939>
- Chalmers, R. L., Keay, L., Hickson-Curran, S. B., & Gleason, W. J. (2016). Cutoff score and responsiveness of the 8-item Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ-8) in a Large daily disposable contact lens registry. *Contact Lens and Anterior Eye*, 39(5), 342–352. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2016.04.005>
- Chhadva, P., Goldhardt, R., & Galor, A. (2017). Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 124(11), S20–S26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.031>
- Chiang, M.-C., & Chern, E. (2022). Ocular surface microbiota: Ophthalmic infectious disease and probiotics. *Frontiers in Microbiology*, 13, 952473. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.952473>
- de Oliveira, R. C., & Wilson, S. E. (2020). Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Experimental Eye Research*, 197(June), 108090. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108090>
- Fogt, J. S., Kowalski, M. J., King-Smith, P. E., Epitropoulos, A. T., Hendershot, A. J.,

- Lembach, C., Maszczak, J. P., Jones-Jordan, L. A., & Barr, J. T. (2016). Tear lipid layer thickness with eye drops in meibomian gland dysfunction. *Clinical Ophthalmology*, *10*, 2237–2243. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S120158>
- García-Lázaro, S., Belda-Salmerón, L., Ferrer-Blasco, T., Cerviño, A., & Montés-Micó, R. (2011). Comparison of two artificial tear formulations for dry eye through high-resolution optical coherence tomography. *Clinical and Experimental Optometry*, *94*(6), 549–556. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2011.00632.x>
- Garrigue, J. S., Amrane, M., Faure, M. O., Holopainen, J. M., & Tong, L. (2017). Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *33*(9), 647–661. <https://doi.org/10.1089/JOP.2017.0052>
- 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>
- Jones, L., Downie, L. E., Korb, D., Benitez-del-Castillo, J. M., Dana, R., Deng, S. X., Dong, P. N., Geerling, G., Hida, R. Y., Liu, Y., Seo, K. Y., Tauber, J., Wakamatsu, T. H., Xu, J., Wolffsohn, J. S., & Craig, J. P. (2017). TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*, *15*(3), 575–628. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.006>
- Kathuria, A., Shamloo, K., Jhanji, V., & Sharma, A. (2021). Categorization of Marketed Artificial Tear Formulations Based on Their Ingredients: A Rational Approach for Their Use. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(6), 1–11. <https://doi.org/10.3390/JCM10061289>
- Lim, C. H. L., Stapleton, F., & Mehta, J. S. (2018). Review of Contact Lens-Related Complications. *Eye & Contact Lens*, *44* Suppl 2, S1–S10. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000481>
- Markoulli, M., Duong, T. B., Lin, M., & Papas, E. (2018). Imaging the Tear Film: A Comparison Between the Subjective Keeler Tearscope-Plus™ and the Objective Oculus® Keratograph 5M and LipiView® Interferometer. *Current Eye Research*, *43*(2),



155–162. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1393092>

Mayorga, M. T. (2008). Película lagrimal: estructura y funciones. *Ciencia y Tecnología Para La Salud Visual y Ocular*, *1*(11), 121–131.

McLaughlin-Borlace, L., Stapleton, F., Matheson, M., & Dart, J. K. G. (1998). Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *Journal of Applied Microbiology*, *84*(5), 827–838. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2672.1998.00418.X>

Molina-Solana, P., Domínguez-Serrano, F. de B., Garrido-Hermosilla, A. M., Montero-Iruzubieta, J., Fernández-Palacín, A., Rodríguez-De-la-rúa-franch, E., & Caro-Magdaleno, M. (2020). Improved tear film stability in patients with dry eye after hyaluronic acid and galactoxyloglucan use. *Clinical Ophthalmology*, *14*, 1153–1159. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S248949>

Pérez-Santonja, J. J., Güell, J. L., Gris, O., Dorrego, X. M. V., Pellicer, E., & Benítez-Delcastillo, 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>

Pflugfelder, S. C., & Stern, M. E. (2020). Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*, *197*, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108115>

Pucker, A. D. (2020). A Review of the Compatibility of Topical Artificial Tears and Rewetting Drops with Contact Lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*, *43*(5), 426–432. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2020.04.013>

Rolando, M., & Zierhut, M. (2001). The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Survey of Ophthalmology*, *45 Suppl 2*(SUPPL. 2). [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00203-4)

Sánchez-González, J. M., De-Hita-Cantalejo, C., & SánchezGonzález, M. C. (2020). Crosslinked hyaluronic acid with liposomes and crocin for management symptoms of dry eye disease caused by moderate meibomian gland dysfunction. *International*

- Journal of Ophthalmology*, 13(9), 1368–1373. <https://doi.org/10.18240/IJO.2020.09.05>
- Sánchez-González, M. C., Capote-Puente, R., García-Romera, M. C., De-Hita-Cantalejo, C., Bautista-Llamas, M. J., Silva-Viguera, C., & Sánchez-González, J. M. (2022). Dry eye disease and tear film assessment through a novel non-invasive ocular surface analyzer: The OSA protocol. *Frontiers in Medicine*, 9(August), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.938484>
- Sarkar, N., & Walker, L. C. (1995). Hydration-dehydration properties of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Carbohydrate Polymers*, 27(3), 177–185. [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(95\)00061-B](https://doi.org/10.1016/0144-8617(95)00061-B)
- Serrano, H. (2010). *Sistema lagrimal (3a. ed.)*. Jaypee - Highlights Medical Publishers.
- 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. *Case Reports in Ophthalmology*, 9(2), 287–298. <https://doi.org/10.1159/000488846>
- Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. *BMC Ophthalmology*, 17(1), 1. <https://doi.org/10.4103/ijo.IJO>
- Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., Na, K. S., Schaumberg, D., Uchino, M., Vehof, J., Viso, E., Vitale, S., & Jones, L. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, 15(3), 334–365. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.003>
- Sun, M., Moreno, I. Y., Dang, M., & Coulson-Thomas, V. J. (2020). Meibomian Gland Dysfunction: What Have Animal Models Taught Us? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22). <https://doi.org/10.3390/ijms21228822>
- Tsubota, K., Yokoi, N., Watanabe, H., Dogru, M., Kojima, T., Yamada, M., Kinoshita, S., Kim, H. M., Tchah, H. W., Hyon, J. Y., Yoon, K. C., Seo, K. Y., Sun, X., Chen, W., Liang, L., Li, M., Tong, L., Hu, F. R., Puangsrichareern, V., ... Shimazaki, J. (2020). A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye & Contact Lens*, 46(January), S2–S13. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000643>
- 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*, 25(2), 1–24. <https://doi.org/10.3390/molecules25020334>
- Vehof, J., Snieder, H., Jansonius, N., & Hammond, C. J. (2021). Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in the Netherlands. *The Ocular Surface*, 19, 83–93. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2020.04.005>
- Verjee, M. A., Brissette, A. R., & Starr, C. E. (2020). Dry Eye Disease: Early Recognition with Guidance on Management and Treatment for Primary Care Family Physicians. *Ophthalmology and Therapy*, 9(4), 877. <https://doi.org/10.1007/S40123-020-00308-Z>
- Wei, A., Le, Q., Hong, J., Wang, W., Wang, F., & Xu, J. (2016). Assessment of Lower Tear Meniscus. *Optometry and Vision Science*, 93(11), 1420–1425. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000986>
- Wozniak, P. A., Schmidl, D., Bata, A. M., Fondi, K., Witkowska, K. J., Aranha dos Santos, V., Baar, C., Room, K. I., Nepp, J., Baumgartner, I., Popa-Cherecheanu, A., Garhöfer, G., Werkmeister, R. M., & Schmetterer, L. (2017). Effect of different lubricant eye gels on tear film thickness as measured with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*, 95(4), e307–e313. <https://doi.org/10.1111/AOS.13342>
- Zhang, H., Zhao, T., Wang, J., Xia, Y., Song, Z., & Ai, L. (2020). *An amendment to the fine structure of galactoxyloglucan from Tamarind (Tamarindus indica L.) seed.*