

Efectividad de la aplicación local de ozono en la úlcera corneal grave de etiología bacteriana

Effectiveness of the local application of ozone in severe corneal ulcer of bacterial etiology

Danay Duperet Carvajal^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4015-2549>

Juan Raúl Hernández Silva² <https://orcid.org/0000-0002-6991-3567>

Nilia Victoria Escobar Yéndez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5327-2294>

Magdevis Ruiz Miranda¹ <https://orcid.org/000-0002-9751-3915>

Maite Pérez Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2373-8502>

Yailin Audivert Hung¹ <https://orcid.org/0000-0003-0816-1346>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Facultad de Ciencias Médicas 2, Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Centro Oftalmológico de Santiago de Cuba. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Finlay Albarrán, Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: duperetc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la úlcera corneal infecciosa es una de las causas que puede llevar a la pérdida de la visión, incluso con un esquema terapéutico adecuado.

Objetivo: evaluar la efectividad de la aplicación local de ozono como tratamiento coadyuvante en pacientes con úlcera corneal grave de etiología bacteriana.

Métodos: se realizó un estudio de intervención terapéutica, con grupo equivalente, en el servicio de Oftalmología del Hospital General Dr. “Juan Bruno Zayas Alfonso”, Santiago de Cuba, en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2019.

Resultados: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas desde el punto

de vista epidemiológico y clínico entre ambos grupos. Predominaron los pacientes del sexo masculino (61,5 %), en el grupo de edades de 60 años y más (49,0 %). El 56,2 % tenían procedencia rural y la ocupación más representativa fueron los jubilados (27,1 %) y obreros (25,0 %). El trauma ocular no quirúrgico (43,8 %), fue el factor predisponente más frecuente. Hubo predominio de los microorganismos gramnegativos (43,8 %). Con la ozonoterapia se logró disminuir el tiempo de evolución y una efectividad del tratamiento de 91,7 %.

Conclusiones: la ozonoterapia responde a la búsqueda de alternativas para pacientes con resistencia a los tratamientos antibacterianos

Palabras clave: úlcera corneal; ozonoterapia; efectividad.

ABSTRACT

Introduction: infectious corneal ulcer is one of the causes that can lead to loss of vision, even with an adequate therapeutic regimen.

Objective: to evaluate the effectiveness of the local application of ozone as adjunctive treatment in patients with severe corneal ulcer of bacterial etiology.

Methods: a study of therapeutic intervention was carried out, with an equivalent group, in the Ophthalmology service of the General Hospital Dr. “Juan Bruno Zayas Alfonso”, Santiago de Cuba, in the period from January 2017 to December 2019.

Results: no statistically significant differences were found from the epidemiological and clinical point of view between the two groups. Male patients (61,5 %) predominated, in the age group 60 years and over (49,0 %). 56,2 % were of rural origin and the most representative occupation were retirees (27,1 %) and workers (25,0 %). Non-surgical ocular trauma (43,8 %) was the most frequent predisposing factor. There was a predominance of gram-negative microorganisms (43,8 %). With ozone therapy, it was possible to reduce the time of evolution and an effectiveness of the treatment of 91,7 %.

Conclusions: ozone therapy responds to the search for alternatives for patients with resistance to antibacterial treatments.

Keywords: corneal ulcer; ozone therapy; effectiveness.

Recibido:06/02/22

Aprobado:08/06/22

Introducción

El manejo tradicional de la úlcera corneal infecciosa plantea un reto muy grande, tanto en términos de control del proceso infeccioso como en la disminución de las secuelas que de ella se derivan. Es una de las principales causas adquiridas y prevenibles de ceguera monocular. Su evolución espontánea o los casos mal tratados conllevan el riesgo de extensión de la infección, con severa afectación visual e integridad estructural del ojo.^(1,2)

Las estimaciones globales de la úlcera corneal varían de 1,5 a 2 millones de casos por año, aunque esto probablemente sea conservador debido al subregistro en países económicamente menos desarrollados.^(3,4) Según la *American Academy of Ophthalmology*⁽⁵⁾ en los Estados Unidos de América ocurren anualmente aproximadamente 71 000 casos de queratitis infecciosa. En los países en desarrollo la tasa de incidencia es superior. En comparación, los datos epidemiológicos del sur de Asia demuestran que la úlcera corneal ha alcanzado niveles epidémicos en esta parte del mundo. Algunos autores refieren que puede existir más de 800,000 casos de úlcera corneal por año solo en India, diez veces más que los reportados en los Estados Unidos.^(6,7)

Las úlceras de etiología bacteriana representan el 65 al 90 % de las infecciones corneales y el patrón epidemiológico varía significativamente de un país a otro, e incluso de una región a otra. Se han constatado amplias variaciones en la incidencia y tipificación microbiológica entre países con similares grados de desarrollo y geografía.^(8,9)

Actualmente el tratamiento es un reto, por ello el oftalmólogo debe prescribirlo de forma individualizada en función de determinadas características clínicas de la infección visibles en la exploración. Los colirios antibióticos fortificados constituyen un pilar importante en el tratamiento de esta enfermedad. Estudios de sensibilidad *in vitro* han mostrado resistencias crecientes de las bacterias a los antibióticos comúnmente usados.⁽¹⁰⁾ Este fenómeno ha progresado de tal manera que la fármaco-resistencia de las bacterias a los

antibióticos tanto de uso común como a aquellos de uso restringido, ha dejado de ser una ocurrencia inusual para convertirse en parte de la práctica diaria, a todo el orbe.

La ozonoterapia es un tratamiento de medicina alternativa que se aplica una mezcla entre oxígeno(O₂) medicinal y ozono(O₃), generado en equipos especializados, a una concentración de 95 % de O₂ y de 5 % de O₃. La dosis varía dependiendo de la enfermedad a tratar, protocolos, guías y enfoques rehabilitadores. ⁽¹¹⁾

El O₃ es un gas extremadamente reactivo e inestable y los mecanismos de acción están relacionados con la generación de productos secundarios en su selectiva interacción con los dobles enlaces carbono-carbono de los compuestos orgánicos que se encuentran en los fluidos biológicos. El pequeño, transitorio y calculado estrés oxidativo alcanzado con el ozono a dosis terapéuticas, es necesario para activar un conjunto de funciones biológicas deprimidas sin causar efectos adversos y volver a equilibrar el estado redox alterado en el organismo por algún estímulo patológico. ⁽¹²⁾

Estas diferentes acciones biológicas le confieren al O₃ un conjunto de propiedades terapéuticas como efecto germicida, mejora la circulación sanguínea y los procesos de oxigenación, regenerador (cicatrices y úlceras), estimula los sistemas de defensa antioxidante del organismo, modulador inmunológico y de la respuesta biológica. ⁽¹³⁾

La evidencia clínica de la ozonoterapia basada en la fisiopatología de este, ha demostrado que tiene capacidad germicida capaz de inactivar a los microorganismos por acción directa de la ruptura oxidativa de sus membranas. Hecho que lo convierte en un germicida de amplio espectro, ante el cual no actúan los mecanismos clásicos de resistencia microbiana, lo que puede contribuir a curar la úlcera corneal bacteriana en menor tiempo de evolución, con la consiguiente disminución de las severas secuelas. La presente investigación se planteó evaluar la efectividad de la aplicación local de ozono como tratamiento coadyuvante en pacientes con úlcera corneal grave de etiología bacteriana.

Métodos

Se realizó un estudio de intervención terapéutica, longitudinal y prospectivo con grupo equivalente, para evaluar la efectividad de la aplicación local de ozono como tratamiento coadyuvante en los pacientes con úlcera corneal grave de etiología bacteriana.

La población quedó constituida por 96 pacientes ingresados en el servicio de Oftalmología del Hospital General Dr. “Juan Bruno Zayas Alfonso”, de la provincia Santiago de Cuba, en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2019. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: Grupo A (Intervención) representado por 48 pacientes que se aplicó tratamiento medicamentoso según protocolo establecido más ozonoterapia coadyuvante y Grupo B (Control) representado por 48 pacientes que se aplicó tratamiento medicamentoso según protocolo establecido.

En cuanto a los criterios diagnóstico se tuvieron en cuenta: los criterios de gravedad de la enfermedad,⁽¹⁴⁾ el diagnóstico microbiológico y se asumió, además aquellos pacientes con úlcera corneal grave con características clínicas de etiología bacteriana, a pesar de no obtener aislamiento de microorganismos patógenos.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del hospital y se realizó de acuerdo con lo establecido en el Sistema Nacional de Salud y previsto en la Ley No.41 de Salud Pública, en correspondencia con la Declaración de Helsinki.

Las variables fueron edad, sexo, procedencia, ocupación, factor predisponente, microorganismo causal, tiempo de evolución, resultado al tratamiento y efectividad. En cada paciente se procedió a la recogida de los datos clínicos mediante el interrogatorio y la evaluación oftalmológica exhaustiva. En ambos grupos se aplicó tratamiento medicamentoso según protocolo⁽¹⁴⁾ y en el grupo A se aplicó además, la mezcla ozono/oxígeno local con una campana adaptado al contorno del ojo, con una concentración de 30 microgramos/mililitros ($\mu\text{g}/\text{mL}$), en un volumen de 5 mL, durante 5 minutos.⁽¹⁵⁾ Se comenzó la aplicación del ozono en las primeras 24 horas de ingresado el paciente, luego en días alternos con un total de catorce sesiones. La evaluación de los pacientes se realizó a partir de las 72 horas de aplicado el tratamiento, 7, 14, 21 y 30 días a los efectos de esta investigación. Para el criterio de respuesta satisfactoria al tratamiento se tuvo en cuenta la mejoría de los síntomas, parámetros de mejoría clínica y no crecimiento de microorganismo en cultivos posteriores.

Como medida de resumen se utilizaron para las variables cualitativas la frecuencia absoluta y el porcentaje, las variables cuantitativas fueron calculadas la media y desviación estándar. Se utilizó prueba de hipótesis paramétrica de comparación de proporciones y prueba de hipótesis no paramétrica, test de Ji cuadrado de homogeneidad con un nivel de significación $\alpha=0,05$, siempre y cuando se cumplieron los supuestos de aplicabilidad de la prueba.

Resultados

El análisis de los datos reveló que la edad promedio fue de 54,6 años y el grupo de edades más afectado fue el de 60 años y más en ambos grupos, grupo A (43,8 %) y en el grupo B (54,2 %). El sexo masculino representó más de la mitad de los casos estudiados (61,5 %), así como la procedencia rural (56,2 %). Las ocupaciones reportadas con mayor frecuencia fueron, en primer lugar, lo jubilados (27,1 %) y, en segundo lugar, los obreros (25,0 %). No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a estas variables. (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con úlcera corneal grave según variables epidemiológicas

Variables epidemiológicas		Grupo A		Grupo B		Total	
		No.	%*	No.	%*	No.	%**
Edad (años)	< 20	1	2,1	3	6,2	4	4,2
	20-39	11	22,9	7	14,6	18	18,7
	40-59	15	31,2	12	25,0	27	28,1
	≥ 60	21	43,8	26	54,2	47	49,0
Media (DE)		54,1 (19,2)		55,0 (18,9)		54,6 (19,0)	
Sexo	Masculino	28	58,3	31	64,6	59	61,5
	Femenino	20	41,7	17	35,4	37	38,5
Procedencia	Rural	28	58,3	26	54,2	54	56,2
	Urbana	20	41,7	22	45,8	42	43,8
Ocupación	Jubilado	12	25	14	29,2	26	27,1
	Obrero	16	33,3	8	16,7	24	25,0
	Ama de casa	6	12,5	10	20,8	16	16,4
	Profesional	5	10,4	7	14,6	12	12,5
	Cuentapropista	4	8,3	3	6,2	7	7,3
	Desocupado	4	8,3	3	6,2	7	7,3
	Estudiante	1	2,1	3	6,2	4	4,2
*Porcentaje calculado en base al total de pacientes por grupo						p≥0,05	
**Porcentaje calculado en base al total de la muestra							

Dentro de los factores predisponentes (tabla 2), se encontró en ambos grupos el trauma ocular no quirúrgico 43,8 %, donde predominó el de origen vegetal. Seguimiento de enfermedades oculares 29,2 % y lente de contacto 19,8 %.

Tabla 2. Pacientes con úlcera corneal grave según factores predisponentes

Factores predisponentes	Grupo A (48 pacientes)		Grupo B (48 pacientes)		Total (96 pacientes)		p
	No.	%*	No.	%*	No.	%**	
Trauma ocular no quirúrgico	24	50,0	18	37,5	42	43,8	0,3036
Enfermedades oculares	11	22,9	17	35,4	28	29,2	0,2616
Lente de contacto	10	20,8	9	18,8	19	19,8	1,0000
Enfermedades sistémicas	8	16,7	2	4,2	10	10,4	0,0948
No refiere	3	6,2	5	10,4	8	8,3	0,7119
Trauma ocular quirúrgico	1	2,1	2	4,2	3	3,1	1,0000
Tratamiento con esteroides	1	2,1	0	0,0	1	1,0	-
Alcoholismo	0	0,0	1	2,1	1	1,0	-
*Porcentaje calculado en base al total de pacientes por grupo **Porcentaje calculado en base al total de la muestra							p≥0,05

En la tabla 3 se muestra el crecimiento microbiológico. En ambos grupos predominaron los microorganismos gramnegativos en la misma proporción 43,8 % y dentro de estos, *Pseudomonas aeruginosa*. En orden de frecuencia le continuó el grupo de pacientes en los cuales no se aisló ningún tipo de microorganismo patógeno 28,1 %.

Tabla 3. Pacientes con úlcera corneal grave según microorganismos al ingreso y grupos de estudio

Microorganismos	Grupo A		Grupo B		Total		
	No.	%*	No.	%*	No.	%**	
Grampositivos	14	29,2	7	14,6	21	21,9	
Gramnegativos	21	43,8	21	43,8	42	43,8	
Mixtos	2	4,1	4	8,3	6	6,2	
No se aíslan	11	22,9	16	33,3	27	28,1	
Total	48	100,0	48	100,0	96	100,0	
*Porcentaje calculado en base al total de pacientes por grupo **Porcentaje calculado en base al total de la muestra							p≥0,05

Al evaluar el resultado a los tratamientos aplicados y el tiempo de evolución, (tabla 4) se obtuvo que el mayor número de pacientes con resultados satisfactorios en el grupo A tuvieron 14 días de evolución (39,6 %) y en el grupo B, 21 días con un 52,1%.

Al aplicar la prueba no paramétrica de Ji cuadrado para determinar la existencia o no de homogeneidad, entre grupo, por tiempo de evolución se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento a los 14 días de evolución entre grupos (p<0,05).

Tabla 4. Pacientes con úlcera corneal grave según tiempo de evolución, resultado al tratamiento y grupos de estudio

Tiempo de Evolución (días)	Resultado al tratamiento								Ji Cuadrado p
	Grupo A (48 pacientes)				Grupo B (48 pacientes)				
	Satisfactorio		No satisfactorio		Satisfactorio		No satisfactorio		
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%*	
7	9	18,8	39	81,2	4	8,3	44	91,7	0,1359
14	19	39,6	20	41,6	6	12,5	38	79,2	0,0005*
21	16	33,3	4	8,3	25	52,1	13	27,1	0,4084
30	0	0,0	4	8,3	2	4,2	11	22,9	0,09584
*Porcentaje calculado en base al total de pacientes por grupo									*p<0,05

La efectividad del tratamiento, en el grupo A fue de 91,7 % y en el grupo B de 77,1 %. Se constató la existencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad entre los grupos de estudio ($p < 0,05$).

Discusión

La úlcera infecciosa es una enfermedad subestimada, su importancia entre las entidades del segmento anterior no solo se debe a su alta frecuencia de presentación sino, además, al impacto que puede tener sobre la agudeza visual y la integridad anatómica del globo ocular. La mayor parte de las pérdidas visuales se puede prevenir, si se establece un diagnóstico etiológico temprano y se instituye la terapéutica apropiada.

En el estudio realizado por Pariona y Villalva⁽¹⁶⁾ en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Perú, encontraron que la edad que se afectó mayormente fue la de los mayores de 50 años (40 %), en el sexo masculino (69 %).

En relación con esos datos, Rodríguez y cols.⁽¹⁷⁾ obtuvieron mayor proporción de casos entre los 45 y 59 años, lo cual no coincide con lo alcanzado en esta serie. Sin embargo, tuvieron al igual que esta investigación, predominio del sexo masculino 88,4 %. En tal sentido

plantean, que la población masculina es la que se expone a mayor riesgo de infecciones corneales, como consecuencia de traumas al epitelio que se manifiestan en forma de abrasiones, erosiones o cuerpos extraños, por la labor social que realizan.

Tanto Parra y cols.⁽¹⁾ e Irías⁽¹⁸⁾ encontraron en sus concernientes series, una primacía de la procedencia urbana, en los pacientes con categoría ocupacional obrera y en amas de casa. En el primer estudio predominaron las amas de casa, 41,2 % seguido de los obreros, 23,5 %; en el segundo estudio predominaron los obreros 28,6 % seguido de las amas de casa 25,6 %.

Ambos estudios incluyeron dentro del grupo de obreros, a carpinteros, albañiles, soldadores y jardineros, cuyas ocupaciones tienen tendencia al contacto más directo con el medio ambiente y por consiguiente exposición a los microorganismos causales de úlceras corneales. Atribuyen la preponderancia de la zona urbana a la accesibilidad que tiene la población urbana respecto a la rural a todos los servicios de salud y no necesariamente a la prevalencia de enfermedades como las úlceras corneales en una u otra población.

Por el contrario, Lozano y cols.⁽³⁾ y Frómeta y cols.⁽¹⁹⁾ obtuvieron en la evaluación biomédica de su investigación, que predominó la procedencia rural en pacientes obreros agrícolas 26,4 % y 45 %, respectivamente.

La úlcera bacteriana es poco frecuente que se produzca en ausencia de un factor predisponente. La injuria de la córnea puede ser severa, leve o incluso una raspadura imperceptible. El objeto injuriante suele ser el mismo portador e inoculador del agente infeccioso, pudiendo ser bacterias y/u microorganismos. En su defecto, la herida puede infectarse a posteriori con otros microorganismos, fundamentalmente de la propia flora ocular del paciente.

En el estudio realizada por Pérez y cols.⁽²⁰⁾ encontraron como factor predominante el uso de lente de contacto en el 22,4 % de los pacientes, seguido de enfermedades oculares 18,4 % (dentro de este grupo con mayor frecuencia las alteraciones de la córnea 16,1 %). Por su lado, Khor y cols.⁽²¹⁾ exponen en su estudio predominio del trauma ocular (34,7 %), seguido de uso de lentes de contacto (10,7 %).

La córnea se mantiene en constante vínculo con los párpados y conjuntivas, donde existe una cantidad considerable de estafilococos. Una barrera natural clave en el enfrentamiento

a las infecciones lo constituye la película lagrimal. En sus capas existen factores con actividad antibacteriana específica contra estos microorganismos, los que tienen menos probabilidades de permanecer activos en la superficie corneal. ⁽²²⁾

No ocurre lo mismo con los microorganismos gramnegativos, para los cuales no existe protección tan específica y llegan a la córnea de manera accidental o por malos hábitos de higiene. El predominio de estos microorganismos y en particular *Pseudomonas aeruginosa*, está mediado por factores dependientes de la respuesta inmune y las barreras de defensa a nivel ocular, las características propias de cada microorganismo, los factores predisponentes de cada individuo, los antecedentes de trauma, entre otros, incluso con elementos relacionados a la geografía y el medio ambiente.

Coincidiendo con los resultados de la presente investigación, Pérez y cols. ⁽²⁰⁾ encontraron que al 69,2 % de los pacientes se aisló al menos una bacteria; de ellas, el 53,8 % fueron gramnegativas con predominio de pseudomonas.

En un estudio realizado en Australia ⁽²³⁾ se realizaron 1084 exudados corneales, con crecimiento en 711. De las bacterias aisladas el 78 % fueron gérmenes grampositivos y el 22 % fueron gramnegativos. La bacteria más comúnmente aislada fue *Estafilococos coagulasa negativa*. Resultados que discrepan con los obtenidos en el presente estudio.

En similitud a los resultados anteriores, en el estudio realizado en Corea, ⁽²⁴⁾ en 129 pacientes diagnosticados con úlcera bacteriana se identificó un total de 107 bacterias en 101 muestras con cultivo positivo; el 64,5 % fueron grampositivos y 35,5 % gramnegativos, predominando *Estafilococos coagulasa negativa*.

Igualmente, Lin L y cols. ⁽²⁵⁾ encontraron que las bacterias más comunes aisladas fueron los cocos grampositivos 69,88 %, y dentro de este grupo los más frecuentes fueron *Estafilococos coagulasa negativa* 54,29 %, el más común *Staphylococcus epidermidis* 30,25 %. De los bacilos gramnegativos se aisló *Pseudomonas aeruginosa* 11,17 %.

La presencia bacteriana en los raspados puede variar entre 100 a 300 Unidades Formadoras de Colonias en una muestra entre 1 y 3 μ L, lo que quiere decir que es tan baja que se ve afectada significativamente por la presencia de antibióticos tópicos, reduciendo la sensibilidad del cultivo en un 30-40 %. ⁽²⁶⁾ Diversos autores refieren que los médicos son capaces de identificar con precisión los microorganismos más comunes que producen úlcera

corneal infecciosa, basado en las características clínica distintiva de cada microorganismo.⁽²⁷⁾

El O₃ tiene acción sobre la célula inmune. Los linfocitos activados por los macrófagos producen citocinas, responsables de la activación y diferenciación de la célula T, la activación de las células asesinas naturales (NK), induce la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+ y favorece la activación y proliferación de los linfocitos B; los que constituyen mecanismos efectores inmunitarios para eliminar bacterias.⁽²⁸⁾

Marchegiani y Spaterna⁽²⁹⁾ en su estudio preclínico evaluaron la aplicación en colirio del aceite ozonizado en tres animales con enfermedades del segmento anterior (conjuntivitis y queratitis), encontraron disminución de los síntomas inflamatorios en un corto periodo de tiempo, sin aplicar otro tratamiento médico. Atribuyen estos resultados a la acción antiinflamatoria y bactericida del ozono, así como promover la reparación y regeneración del tejido fino.

En la literatura revisada, no se han encontrado estudios multicéntricos aleatorizados que demuestren los beneficios de la ozonoterapia en pacientes con úlcera corneal de etiología bacteriana.

El estudio de Basile y cols.⁽³⁰⁾ aplicaron Ozodrop (aceite liposomal de girasol ozonizado e hipromelosa) alrededor de 3-7 días en tres pacientes con diferentes enfermedades del segmento anterior (conjuntivitis vernal, granulomatosa y úlcera corneal neurotrófica). Se logró una rápida resolución de la inflamación y del proceso infeccioso, mejoría de los síntomas y reepitelización corneal.

En este estudio se demostró que el tratamiento protocolizado con colirio de antibiótico fortificado es efectivo, pero el combinado con la ozonoterapia se logra mayor efectividad. Esto se debe a la acción germicida, básicamente a su alta capacidad oxidante sobre las paredes bacterianas que se le concede al ozono, ante el cual no actúan los mecanismos clásicos de resistencia microbiana.

Conclusiones

La aplicación de ozono local en la terapia coadyuvante en el tratamiento de la úlcera corneal grave de etiología bacteriana responde a la búsqueda de alternativas para pacientes con resistencia a los tratamientos antibacterianos que se ofertan en el cuadro básico de salud.

Referencias bibliográficas

1. Parra Rodríguez DS, García Carmona KP, Vázquez Maya L, Bonifaz A. Incidencia de úlceras corneales microbianas en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2016 [citado 2018 Oct 10]. Disponible en: <https://cyberleninka.org/article/n/659417>
2. Bartimote C, Foster J, Watson S. The Spectrum of Microbial Keratitis: An Updated Review. Open Ophthalmol J [Internet]. 2019[citado 2019 Dic 10]; 13 :100-30. Disponible en: <https://benthamopen.com/FULLTEXT/TOOPHTJ-13-100>
3. Lozano JK, Samudio M, Penniecook-Sawyers JA, Abente S, Duré C. Características clínico-epidemiológicas y evolución del tratamiento en pacientes con úlceras corneales. Mem Inst Investig Cienc Salud [Internet]. 2019[citado 2019 Oct 10];17(1):16-24. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v17n1/1812-9528-iics-17-01-16.pdf>
4. Mosquera Gordillo MA, Barón Cano N, Garralda Luquin A, Gutiérrez López C, Mengual Verdú E, Trujillo Cabrera N, et al. Keratitis secondary to Fusarium spp. In Spain 2012-2014. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2018 [citado 2019 Oct 10]; 93(6): 283-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-english-496-articulo-keratitis-secondary-fusarium-spp-in-S2173579417302256>
5. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern. Ophthalmology [Internet]. 2019 [citado 2019 Ene 29]; 126(1):1- 55. Disponible en: <https://www.aaojournal.org/action/showPdf?pii=S0161-6420%2818%2932644-7>
6. Jayasudha R, Chakravarthy Sk, Prashanthi Gs, Sharma S, Garg P, Imurthy S. Alterations in gut bacterial and fungal microbiomes are associated with bacterial Keratitis, an inflammatory disease of the human eye. Indian Academy of Sciences[Internet]. 2018[citado 2019 Ene 29]; 43(5): 835–856. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/9/309/htm#overview>
7. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. Surv

- Ophthalmol [Internet]. 2019 [citado 2020 Mar 2];64(3):255-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7021355/pdf/nihms-1555583.pdf>
8. Díaz López MD, García Garrote F, Perales Palacios I, Pescador Martín P. Diagnóstico microbiológico de las infecciones oculares. En. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R Procedimientos en Microbiología Clínica Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2019[citado 2019 Dic 2]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia31A.pdf>
9. Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, Lietman TM, Nussbaumer JR. Bacterial Keratitis: Isolated Organisms and Antibiotic Resistance Patterns in San Francisco. Cornea [Internet]. 2018[citado 2020 Feb 10]; 37(1): 84–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716884/pdf/nihms903807.pdf>
10. Laspina F, Samudio M, Arrúa M, Fariña N, Cibils D, Sanabria R, et al. Úlcera de córnea bacteriana: agentes etiológicos, sensibilidad antimicrobiana y tratamiento instituido. Mem Inst Investig Cienc Salud [Internet]. 2009[citado 2018 Oct 10]; 7(1): 13-9. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282009000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Araujo Espada M. Ozonioterapia: uma antiga e revolucionária terapia medicinal. Revista Interciência – IMES Catanduva [Internet]. 2020[citado 2020 Nov 1]; 1(4) :57-64. Disponible en: <https://www.fafica.br/revista/index.php/interciencia/article/view/103/41>
12. Waliszewski Zamorano E, Conde Pérez MA, Nava Morales DI. Ozonioterapia coadyuva al tratamiento antirretroviral del SIDA. Caso clínico. Rev Bio [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 2]; 3(1): 549-51. Disponible en: <http://revistabionatura.com/files/2018.03.01.12.pdf>
13. Zamora Rodríguez Z, Sosa Teste Il, Gómez D, Ledea Lozano OE. Efectividad y eficacia del aceite de girasol ozonizado (AGO) como tratamiento de la queratoconjuntivitis del conejo. RECVET [Internet]. 2016 [citado 2019 Oct 10]; 17(12): 1-13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63649052010.pdf>

14. López Hernández SM, Rodríguez de Paz U, Hernández Fernández Y. Queratitis infecciosa. En: Ríos Torres M, Fernández Argones L, Hernández Silva JR, Ramos López M. Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento. Ciudad de la Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2018 [citado 2019 Dic 2]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/oftalmologia_diag_tratamiento_2ed/oftalmologia_diagnostic_o_trat_completo.pdf
15. International Scientific Committee of Ozone Therapy. Declaration on Ozone Therapy [Internet]. 2 ed. Spain: International Scientific Committee of Ozone Therapy; 2015. Disponible en: <https://www.doktermulder.nl/wp-content/uploads/2020/02/Madrid-Declaration.pdf>
16. Pariona Quichca KM, Villalva Marin WC. Efectividad de los colirios fortificados de vancomicina - ceftazidima en pacientes con úlcera corneal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2018 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020 [citado 2019 Oct 11]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/14355>
17. Rodríguez Martí M, Rodríguez Pargas A, Basulto Quirós N, Molinet Vega L. Tratamiento de la queratitis bacteriana con colirios antibióticos reforzados. Revista Archivo Médico de Camagüey [Internet]. 2003[citado 2019 Dic 2]; 7(6): 726-39. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552003000600006&lng=es
18. Irías Benavides RA. Factores de riesgo asociados a úlceras corneales en pacientes ingresados al Centro Nacional de Oftalmología en el período de enero 2014 a enero del 2015 [Tesis]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2016[citado 2020 Feb 10]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/3009/1/71099.pdf>
19. Frómata Ávila M, Díaz Matos M, Cobas Díaz L. Úlceras corneales en pacientes atendidos en el Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto”, Guantánamo 2014-2019. Rev Inf Cient [Internet]. 2020[citado 2019 Oct 10]; 99(1):38-45. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332020000100038&lng=es
20. Pérez Parra Z, Arpasi Huanca NL, Padilla González CM, Castillo Pérez A, Guerra Almaguer M. Comportamiento clínico epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de

- úlceras graves de la córnea. Rev Cub Oftal [Internet]. 2016[citado 2019 Oct 12]; 29(2):260-70. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v29n2/oft08216.pdf>
21. Khor WB, Prajna VN, Garg P, Mehta JS, Xie L, Liu Z, et al. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: A Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. Am J Ophthalmol [Internet]. 2018[citado 2019 Dic 2]; 195:161-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939418304331>
22. García A, Martínez C, Juárez RI, Téllez R, Paredes MA, Herrera M R, et al. Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa en México. Biomédica [Internet]. 2019 [citado 2019 Dic 2]; 39(3): 513-23. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4131>
23. Cabrera Aguas M, Khoo P, George R, Lahra MM, Watson SL. Antimicrobial resistance trends in bacterial keratitis over 5 years in Sydney, Australia. Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2020[citado 2020 Dic 2]; 48(2):183-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ceo.13672>
24. Mun Y, Kum KM, Youn OJ. Ten-year analysis of microbiological profile and antibiotic sensitivity for bacterial keratitis in Korea. PLOS ONE [Internet]. 2018 [citado 2019 Dic 2]; 14(3): e021310. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0213103>
25. Lin L, Duan F, Yang Y, Lou B, Liang L, Lin X. Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China. Infect Drug Resist [Internet]. 2020 [citado 2020 Dic 2]; 13:493–500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025819/>
26. Blasco-Martínez A, Del Prado-Sanz E, Cameo-Gracia B, Soriano-Pina D, Pérez-Velilla J, Clemente-Urraca S, et al. Recogida, transporte y procesamiento de muestras para análisis microbiológico ocular. Rev Portales Médicos [Internet]. 2018 Feb [citado 2019 Dic 2]; XIII (3): [aprox.1. p.]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/recogida-transporte-procesamiento-muestras-analisis-microbiologico-ocular/>

27. Pérez Parra Z, Castillo Pérez A, Moreno Ramírez M, Hernández Fernández Y, Casas Arias X. Caracterización clínico-epidemiológica y microbiológica en úlceras corneales bacterianas y micóticas. Rev Cub Oft [Internet]. 2016 [Citada 10 de octubre de 2019]; 29(3): 465-473. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v29n3/oft08316.pdf>
28. Scwhartz Tapia A, Martínez Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. Revista Española de Ozonoterapia [Internet]. 2012[citado 2019 Oct 10]; 2(1): 163-98. Disponible en: <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/23/29>
29. Marchegiani A, Spaterna A. Ozone-based eye drops in anterior segment pathologies: rationale and pre-clinical data. Ozone Ther [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 30];2(1): 1-4 Disponible en: <https://www.pagepressjournals.org/index.php/ozone/article/view/6743>
30. Basile AA, Cendali M, Mandelli G. Anti-inflammatory effect of an eye drops solution based on liposomalozonated oil in different corneal and anterior segment human diseases. Ozone Therapy [Internet]. 2019 [citado 2019 Dic 20]; 4:8377. Disponible en: <https://pagepressjournals.org/index.php/ozone/article/download/8377/8279>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

- Danay Duperet Carvajal: conceptualización, análisis formal, investigación, recursos, metodología, redacción, revisión, edición, administración del proyecto y aprobación de la versión final.
- Juan Raúl Hernández Silva: análisis formal, software, visualización, redacción, revisión, edición y aprobación de la versión final.
- Nilia Victoria Escobar Yéndez: investigación, recursos, redacción, revisión, edición y aprobación de la versión final.
- Magdevis Ruiz Miranda: metodología, redacción del borrador original, revisión, edición y aprobación de la versión final.

- Maite Pérez Pérez: análisis formal, redacción, revisión, edición y aprobación de la versión final.
- Yailin Audivert Hung: análisis formal, redacción, revisión, edición y aprobación de la versión final.