

## **Alternativas terapéuticas de la úlcera corneal infecciosa**

### Therapeutic alternatives for the infectious corneal ulcer

Dra. Danay Duperet Carvajal<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4015-2549>

Dr. C. Juan Raúl Hernández Silva<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6991-3567>

Dr. C. Nilia Victoria Escobar Yéndez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5327-2294>

Dra. Magdevis Ruiz Miranda<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9751-3915>

Dra. Maité Pérez Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2373-8502>

<sup>1</sup>Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [duperetc@infomed.sld.cu](mailto:duperetc@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La úlcera corneal infecciosa es una afección frecuente en la consulta de oftalmología. Su resolución es un problema de salud a resolver, pues los tratamientos convencionales no siempre garantizan una evolución favorable de los casos diagnosticados debido a la resistencia microbiana, por lo que se siguen buscando alternativas terapéuticas.

**Objetivo:** Describir las alternativas de tratamiento en la úlcera corneal infecciosa para minimizar sus secuelas y disminuir la ceguera por esta enfermedad.

**Desarrollo:** La administración tópica de antibióticos de amplio espectro sigue siendo el método preferido para el tratamiento farmacológico de las úlceras corneales infecciosas, a pesar de los informes de fracasos clínicos por la resistencia a los antibióticos, por lo que se investiga acerca del uso de nuevas alternativas terapéuticas que minimicen las secuelas de esta enfermedad. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica en

los últimos diez años en diversos artículos, en los que se constató la aplicación de diferentes sustancias como tratamiento alternativo.

**Conclusiones:** En la úlcera corneal infecciosa el tratamiento protocolizado combinado con sustancias alternativas, que tienen en común una actividad de amplio espectro, resultaría ser ventajoso por ser productos económicos y seguros, que han demostrado un gran poder bactericida. Se propone generalizar el uso de estos compuestos, dada la resistencia de los microorganismos al tratamiento convencional; lo que hace que la úlcera corneal sea un problema de salud a resolver.

**Palabras clave:** oftalmología; úlcera corneal; tratamiento alternativo; ceguera.

## ABSTRACT

**Introduction:** The infectious corneal ulcer is a frequent disorder in the ophthalmology outpatient department, its solution is a health problem to be solved, as the conventional treatments don't always guarantee a favorable clinical course of the diagnosed cases. Because of the microbial resistance, so that therapeutic alternatives are still looked for.

**Objective:** To describe the treatment alternatives in the infectious corneal ulcer for minimizing their sequelae and to decrease blindness due to this disease.

**Development:** The topical administration of wide spectrum antibiotics continues being the favorite method for the pharmacological treatment of the infectious corneal ulcers, in spite of the clinical failures reports caused by the resistance to antibiotics, that is why the use of new therapeutic alternatives minimizing the sequels of this disease is investigated.

**Method:** A systematic review of the scientific evidence in the last ten years was carried out on several works, in which it was evidenced the use of different substances as alternative treatment.

**Conclusions:** In the infectious corneal ulcer the protocolized treatment combined with alternative substances which have in common a wide spectrum activity would turn out to be advantageous as they are economic and sure products which have demonstrated a great power against bacteria. The use of these compounds could be generalized, given the resistance of organisms to the conventional treatment; what makes the corneal ulcer a health problem to be solved.

**Key words:** ophthalmology; corneal ulcer; alternative treatment; blindness.

Recibido: 03/04/2020

Aprobado: 24/11/2020

## Introducción

La úlcera corneal de origen infeccioso es la invasión de microorganismos proliferantes de patogenicidad y virulencia variables que, independientemente de la causa, requiere una intervención oportuna, ya que representa una amenaza para la función visual y es, por lo tanto, una urgencia oftalmológica. Su evolución espontánea o los casos mal tratados conllevan el riesgo de extensión de la infección, con una considerable afección visual.<sup>(1,2,3)</sup>

Las infecciones corneales pueden ser causadas por bacterias, hongos, virus o parásitos. Los factores predisponentes de la úlcera corneal son: Uso de lentes de contacto, trauma ocular, enfermedades oculares tales como queratitis herpética, queratopatía ampollar, infección crónica de los anexos oculares, ojo seco, enfermedades generales, administración de agentes inmunosupresores tópicos o sistémicos y la cirugía ocular previa.<sup>(4)</sup>

La incidencia anual de la úlcera corneal se estima que se presenta 10 veces más en los países en desarrollo comparada con la de países desarrollados. Alrededor de 2 millones de nuevos casos ocurren anualmente solo en Asia y África. El costo anual por úlceras y queratitis se estima sobre los 175 millones de dólares en los Estados Unidos. En contraste, el costo económico de la úlcera corneal en países en desarrollo no se conoce, pero se estima que sea elevado.<sup>(5)</sup>

A nivel mundial, la incidencia anual de ceguera, definida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como una agudeza visual inferior a 3/60 (20/400), o una pérdida del campo visual a menos de 10° en el mejor ojo<sup>(1)</sup> causada por úlcera debido a una queratitis infecciosa o traumática, es de 1,5 a 2 millones de casos, lo que constituye motivo de interés y preocupación para los oftalmólogos por sus potenciales consecuencias.<sup>(6)</sup>

Se han mencionado múltiples factores de riesgo, el principal de ellos es el uso de lentes de contacto (36-56 %), luego los traumatismos oculares no quirúrgicos tales como la abrasión corneal y cuerpos extraños (20-25 %), ojo seco (15 %), alteraciones palpebrales como triquiasis, lagoftalmos, ectropión, entropión, exoftalmos (6 %), cirugía intraocular (3 %) y finalmente el uso de esteroides tópicos como factor coadyuvante, así como condiciones sistémicas (malnutrición, diabetes *mellitus*, alcoholismo, tabaquismo) y el uso de agentes inmunosupresores que condicionen a la sequedad ocular.<sup>(6,7,8,9)</sup>

Estudios realizados en los Estados Unidos revelan que ocurren alrededor de 30000 casos de queratitis infecciosa anualmente y aproximadamente 20 individuos por cada 10 000 de ellos, son usuarios de lentes de contacto. Mientras que en Gran Bretaña se reportan alrededor de 4000 casos anuales de queratitis infecciosa que requieren hospitalización. Todo ello se resume a un costo estimado de visitas a los oftalmólogos de \$175 millones y 250 000 horas oftalmólogo/clínica anuales.<sup>(6)</sup>

Otra investigación descubrió que las úlceras infecciosas involucraban a trabajadores de zonas rurales, agricultores, metalúrgicos o carpinteros, lo cual coincide con lo encontrado en este estudio, en el que los pacientes se lesionaron con pequeñas esquirlas metálicas, astillas de maderas, fragmentos de otros materiales o por abrasión física o química. En este estudio las úlceras corneales fueron secundarias a la queratitis infecciosa, debido a que solicitaron ayuda médica de modo tardío y luego de aplicarse tratamientos incorrectos.<sup>(10)</sup>

El patrón epidemiológico varía significativamente de un país a otro, e incluso de una región a otra. La patogenicidad, está dada por el microorganismo invasor y el estado de las defensas del huésped. Numerosos agentes infecciosos pueden causar una queratitis infecciosa, hay además algunos microorganismos capaces de producir úlcera en córneas con epitelio intacto, entre ellos la *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Corinebacterium diphtheriae*. Los gérmenes más frecuentes son los *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y Enterobacterias (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*). La *Acanthamoeba* es menos frecuente, pero ocasiona consecuencias devastadoras para la visión.<sup>(11)</sup>

Existe un amplio espectro de microorganismos causales; la mayoría de origen bacteriano. Los hongos representan un 5-30 % de los casos, excepto en áreas rurales como en el sur de Asia, donde llegan a ser el primer agente causal. Un

porcentaje menor (1-15 %) se debe a parásitos, principalmente por *Acanthamoeba spp.* Un porcentaje variable (3-21 %) de los casos son polimicrobianos, combinando distintas bacterias, hongos o amebas. Se ha descrito que las úlceras de origen viral ocupan el tercer lugar en incidencia en países en vías de desarrollo y el primero en países industrializados. La infección por virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) afecta del 60 al 90 % de la población adulta a nivel mundial y constituye la principal causa de ceguera corneal unilateral en países desarrollados.<sup>(1)</sup>

El inicio precoz del tratamiento mejora el control de la infección. Este es presuntivo y la decisión se basa generalmente en aspectos demográficos, en factores predisponentes, en el patrón de distribución microbiana local y en la susceptibilidad antimicrobiana. El régimen estándar suele incluir antibioticoterapia empírica de amplio espectro por vía tópica, en diferentes esquemas terapéuticos, por la gravedad y rapidez de la progresión de las úlceras de etiología bacteriana, en algunos casos capaces de perforar la córnea en 24 horas. Se realizan cambios en el tratamiento cuando clínicamente se considere otra etiología (micótica, viral o parasitaria) o cuando no se logra mejoría de la úlcera corneal y el cultivo indique resistencia al tratamiento indicado.

Actualmente la curación de la úlcera corneal constituye un problema de salud a resolver, existe una elevada resistencia de los microorganismos al tratamiento convencional, lo que trae consigo que su tratamiento sea más complejo y obliga a la búsqueda constante de nuevas alternativas terapéuticas que minimicen las secuelas que esta enfermedad pueda acarrear. Por lo que se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir las diferentes alternativas de tratamiento en la úlcera corneal infecciosa.

## **Desarrollo**

### **Tratamiento de la úlcera corneal infecciosa**

El manejo protocolar de la úlcera corneal infecciosa, constituye un reto significativo tanto en términos de control del proceso infeccioso como en la disminución de las secuelas que de ella se derivan.

La administración de los medicamentos protocolizados se hace fundamentalmente por vía tópica, pero se puede aplicar también por vía subconjuntival, peribulbar, retrobulbar, sistémica y a través de la iontoforesis transcorneal. La aplicación

tópica con colirios antibióticos de amplio espectro sigue siendo el método preferido para el tratamiento farmacológico de las úlceras corneales infecciosas, a pesar del aumento de los informes de fracasos clínicos y resistencia a los antibióticos. Todas estas condiciones hacen que se sigan buscando alternativas coadyuvantes de tratamiento para curar dicha afección.

### **Efectos de la miel**

La miel es definida como una sustancia dulce, no fermentada, producida por las abejas (*Apis mellifera*) que recogen y procesan el néctar de las flores o de las secreciones de ciertas especies de plantas.<sup>(12)</sup> Está compuesta por fructosa, glucosa, sacarosa y agua; contiene también aminoácidos, antioxidantes, vitaminas, minerales y enzimas que producen peróxido de oxígeno y ácido glucónico, que origina el pH ácido de la miel.<sup>(13)</sup>

Más antigua que el hombre, la miel, el fruto de las abejas, es mucho más que un alimento natural de incontables propiedades, entre las que se incluye su uso terapéutico, que desde tiempos remotos era conocido por diversas civilizaciones.<sup>(14)</sup>

Su vigencia, confirmada por variadas investigaciones, reafirma hoy su amplio espectro curativo, incluso con ventajas sobre fármacos de origen químico.<sup>(1)</sup>

La miel contiene todas las vitaminas que los bromatólogos o expertos en nutrición consideran necesarias para la salud: las del grupo B, tiamina, niacina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina y biotina, además de ácido ascórbico o vitamina C. Todas ellas son fundamentales en la nutrición humana. Además, a diferencia de las frutas y verduras, que pierden parte de su contenido vitamínico durante la cosecha, almacenamiento y preparación, la miel —a menos que se caliente— no pierde nunca sus vitaminas. Contiene todos los minerales que son esenciales para la salud: hierro, fósforo, aluminio y magnesio.<sup>(15)</sup>

A lo largo de la historia le han sido atribuidas numerosas propiedades medicinales a la miel. Ha sido utilizada como remedio contra la anemia, las úlceras gástricas, o las enfermedades de los ojos. También se ha utilizado como laxante, antitusígeno, hepatoprotector, antiséptico, antibacteriano y cicatrizante.<sup>(16)</sup>

La miel natural presenta un conjunto de propiedades. Una de las cualidades que se le ha atribuido es su actividad antibacteriana, que se debe a su osmolaridad,

relacionada con el contenido de agua, bajo pH y presencia de una enzima de acción antibacteriana. Su poder antiséptico se debería, aparte de la alta concentración de azúcares y del poder antimicrobiano de ciertos ácidos orgánicos, a la formación de peróxido de hidrógeno a partir de glucosa por la acción del complejo enzimático glucosa-oxidasa. Ese compuesto incluso podría acelerar el proceso de cicatrización. Entre sus propiedades se destaca su capacidad para promover la formación de tejido de granulación, al optimizar la epitelización y la angiogénesis.<sup>(17)</sup>

Contiene aproximadamente 180 componentes distintos, entre los que destacan los azúcares, proteínas, aminoácidos, minerales, vitaminas y enzimas, así como un amplio rango de fitoquímicos polifenólicos. El aporte calórico de una cucharada de miel es aproximadamente de 20 kcal.

La miel varía en su composición dependiendo de la fuente del néctar, las prácticas de apicultura, el clima y las condiciones ambientales, los carbohidratos constituyen el principal componente de la miel. Dentro de los carbohidratos. Los principales azúcares son los monosacáridos fructosa y glucosa. Estos azúcares simples representan el 85 % de sus sólidos. La miel contiene aproximadamente 0,5 % de proteínas, principalmente como enzimas y aminoácidos. Los niveles de aminoácidos en la miel son el reflejo del contenido de nitrógeno, que es variable y no supera el 0,04 %. En la miel se han encontrado entre 11 y 21 aminoácidos libres, de los cuales la prolina representa alrededor de la mitad del total. Además de la prolina, el ácido glutámico, alanina, fenilalanina, tirosina, leucina e isoleucina se presentan en niveles mayores. El contenido mineral de la miel es altamente variable, de 0,02 a 1,0 %, el potasio representa cerca de la tercera parte de dicho contenido; la cantidad de potasio excede 10 veces a la de sodio, calcio y magnesio.<sup>(18)</sup>

Las abejas añaden enzimas a fin de lograr el proceso de maduración del néctar a miel y éstas son en gran parte la causa de la compleja composición de la miel. La enzima más importante de la miel es la  $\alpha$ -glucosidasa, ya que es la responsable de muchos de los cambios que ocurren en la misma, también se conoce como invertasa o sucrasa; y convierte el disacárido sacarosa de la miel en los constituyentes monosacáridos fructosa y glucosa.

### **Propiedades antioxidantes**

La capacidad antioxidante varía mucho dependiendo de la fuente floral de la miel, posiblemente debido a las diferencias en el contenido de metabolitos secundarios de la planta como polifenoles y actividades enzimáticas. Se ha encontrado que varios componentes dentro de la miel desempeñan una función significativa en la capacidad antioxidante, como la glucosa oxidasa, catalasa, ácido ascórbico, ácidos orgánicos, productos de la reacción de Maillard, aminoácidos, proteínas, ácidos fenólicos y flavonoides.<sup>(19)</sup>

En el 2015, Majitanova N. et al<sup>(19)</sup>, realizaron el estudio *Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulce rusing honey: A case report*. Se trató de una paciente joven que usaba lentes de contacto, infectada por varios microorganismos bacterianos después de nadar en un lago. Fue tratada con antimicrobianos de amplio espectro tópico y sistémico. No se logró una mejora significativa, por lo tanto, se inició un tratamiento complementario con miel como una solución estéril al 25 % (w / v), cinco veces al día. La paciente mostró en pocos días una mejoría clínica y la eliminación de los patógenos oculares.

Según estos autores la miel es un prometedor antimicrobiano tópico, que no tiene riesgo de desarrollar resistencia bacteriana. Existe evidencia de que la miel se ha utilizado con éxito como agente profiláctico contra la endoftalmitis, en el tratamiento del síndrome del ojo seco, queratopatía ampollosa y opacidades de la córnea después de la queratitis herpética.

Hasta ahora, se desconoce el mecanismo de acción antibiótica de la miel. No se sabe si interviene un único factor o qué componente o componentes actúan sinérgicamente, dada la complejidad de su estructura. Actualmente el poder bactericida y cicatrizante en las úlceras se atribuye a factores tales como: pH ácido que inhibe el crecimiento bacteriano y, además, neutraliza el amonio procedente del metabolismo de las bacterias colonizantes de la úlcera y su consecuente toxicidad para los tejidos, a la hipertonicidad osmótica de la miel que atrae agua y deshidrata los microbios contribuyendo a su erradicación.

### **Yodopovidona**

La yodopovidona es un yodóforo, complejo inestable de yodo elemental, unido a sustancias tensoactivas como la polivinilpirrolidona. Los yodóforos retienen la actividad del yodo, que tiene un espectro muy amplio de actividad germicida, ya

que actúa contra una gran variedad de bacterias, hongos, virus, protozoarios y esporas.<sup>(20)</sup>

Otras de las alternativas de tratamiento que se aplica para la curación de la úlcera corneal es la sugerida por Paolo Bordin.<sup>(21)</sup> En su estudio *Corneal Ulcer Treated with 0.66 % Nanoemulsion Povidone-Iodine: A Case Report*. Se aplicó a un paciente una solución nanoemulsión que contenía 0,66 % povidona yodada (PVP-I), ácido hialurónico y triglicéridos de cadena media, administrados 3 veces al día durante 4 semanas. La terapia fue bien tolerada y después de 12 días de tratamiento se constató una reducción en la profundidad de la úlcera y presencia de neovasos. Después de 8 meses no ha tenido recurrencia y la agudeza visual es 20/20.

En los últimos 40 años se han probado sin éxitos diversos antivíricos: vidarabina, trifluridina, cidofovir, interferón y clorotaurina. Todos ellos han resultado ineficaces o su uso se asociaba a efectos secundarios significativos. Sin embargo, en la última década asistimos a la aparición de evidencia cada vez más sólida que sugiere que el uso de povidona yodada (PY) por vía tópica podría acortar de forma muy significativa la duración del cuadro clínico y reducir la probabilidad de que el paciente desarrolle complicaciones.

La PY se utiliza desde los años 60 en la profilaxis de la cirugía ocular. La aplicación de este desinfectante tanto sobre la piel periocular (habitualmente al 10 %) como sobre la propia superficie ocular (habitualmente al 5 %), ha demostrado ser una de las medidas más eficaces en la prevención de la endoftalmitis. Por ello, en los últimos años la profilaxis antiséptica con PY ha ido desplazando a la profilaxis antibiótica en multitud de procedimientos quirúrgicos.<sup>(22)</sup>

La povidona yodada (PVP-I) es un potente antiséptico que exhibe actividad rápida de amplio espectro contra bacterias, hongos, virus, y protozoos. La literatura apoya su uso en oftalmología para el tratamiento de la superficie ocular, especialmente como pre tratamiento antes de los procedimientos quirúrgicos invasivos. Estudios in vitro demostró que PVP-I mata las bacterias rápidamente a concentraciones diluidas (0.05–1.0 %). En muchos casos, estas concentraciones diluidas de PVP-I matan bacterias más rápidamente que las convencionales concentraciones de 5–10 %.<sup>(23,24)</sup>

Además, la PVP-I es activa contra biofilms bacterianas y contra acanthamoeba. La povidona actúa como un depósito de yodo "libre"; es hidrofílico y, por lo tanto,

actúa como un vehículo para transferir yodo a través de las membranas celulares a las células objetivo. Parece que la entrega de yodo diatómico libre a la célula objetivo es el hecho crucial que hace que PVP-I sea un agente antimicrobiano. Esto resulta en efectos bactericidas rápidos a través de su acción sobre el citoplasma y la membrana citoplasmática al inactivar las proteínas citosólicas claves, los ácidos grasos y los nucleótidos que destruyen inmediatamente las células procariotas.<sup>(24)</sup>

### **Aplicación de la ozonoterapia**

El ozono es el gas más importante de la estratósfera, de naturaleza inestable, inorgánica, gaseosa a temperatura ambiente, compuesto por tres átomos de oxígeno ( $O_3$ ). Se forma a partir de la recombinación de las moléculas del oxígeno atmosférico ( $O_2$ ) bajo la acción de la luz solar.<sup>(25,26)</sup>

Se ha postulado que el posible mecanismo de acción del ozono está relacionado con la generación de productos secundarios. Se ha planteado también que los compuestos formados como los peróxidos orgánicos y los ozónidos son los que en cantidades adecuadas y controladas ejercen diferentes acciones biológicas que le brindan al ozono un conjunto de propiedades terapéuticas como son la mejoría de la oxigenación tisular, la modulación inmunológica y la liberación de autacoides, además de tener un efecto germicida de amplio espectro y de funcionar como regulador metabólico.<sup>(27)</sup>

Una de las propiedades más importantes que posee el ozono para su empleo en Medicina, es el efecto antioxidante que ejerce mediante la estimulación de las enzimas pertenecientes a este sistema.

Estas diferentes acciones biológicas le confieren al ozono un conjunto de propiedades terapéuticas como el efecto germicida: bactericida, viricida, micocida, parasiticida. Incrementa el metabolismo del oxígeno, aumenta su absorción y liberación a los tejidos, lo que mejora la circulación sanguínea y la oxigenación celular, aumenta el metabolismo eritrocitario lo que hace más eficiente la asimilación de la glucosa, reacciona directamente sobre los ácidos grasos insaturados que se transforman en hidrosolubles, por la activación de enzimas antioxidantes encargadas de eliminar peróxidos y radicales libres, regula el stress oxidativo celular, al igual que la acción regenerativa sobre células y tejidos, lo que produce tanto la cicatrización como el efecto analgésico y antiinflamatorio.<sup>(28)</sup>

En las afecciones oftalmológicas, la ozonoterapia se ha aplicado principalmente por vía rectal y tópica, en forma de aceite ozonizado. Sin embargo, la declaración de Madrid, hace referencia a la aplicación tópica de ozono en forma de gas, utilizando un accesorio adoptado al contorno del ojo, y en inyecciones subconjuntival.<sup>(29)</sup>

En la Declaración de Madrid se especifica que en los casos oftalmológicos (queratitis, úlceras corneales, conjuntivitis y quemaduras oculares) se utiliza un accesorio especial de vidrio adaptado al contorno del ojo. Debido a la sensación de ardor por la aplicación tópica del ozono en forma de gas o aceite ozonizado se recomienda el uso de colirio anestésico antes de la aplicación del gas. En el caso del aceite ozonizado es recomendable su aplicación en forma de gotas para los ojos después de la anestesia tópica por el ardor ocular que se produce al aplicar el gas ozono.<sup>(29)</sup>

En la literatura revisada, la aplicación del ozono para las úlceras corneales se ha realizado en animales experimentales. En la casuística de Vigna y Menéndez Cepero,<sup>(30)</sup> se aplicó colirio de Oleozon en 59 casos con diferentes enfermedades oftalmológicas del segmento anterior. Actualmente se han logrado buenos resultados en un periodo de tiempo más corto, comparado con la farmacoterapia convencional.

## **Conclusiones**

Se considera que en la úlcera corneal infecciosa el tratamiento protocolizado combinado con uno de estos tratamientos alternativos resultaría ser ventajoso. Todas las alternativas propuestas tienen en común una actividad de amplio espectro contra bacterias, hongos, virus y protozoos y no desarrollan resistencia a la aplicación de dichas sustancias. Son productos económicos y seguros, que han demostrado un gran poder bactericida. Se propone generalizar el uso de estos compuestos, ya que actualmente, se ha constatado una elevada resistencia de los microorganismos al tratamiento convencional, lo que hace que la úlcera corneal sea un problema de salud a resolver.

## Referencias bibliográficas

1. Pérez Delgado Z, O'Relly Noda D, Miña Oliveros L, García Hernández CD. Tratamiento de la úlcera grave de la córnea con colirio fortificado. Rev. Med. Electrón. 2018 Abr [citado 15/10/2020]; 40(2): 270-281. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200004&lng=es)
2. Park J, Lee KM, Zhou H, Rabin M, Jwo K, Burton WB, et al. Community practice patterns for bacterial corneal ulcer reevaluation and treatment. Eye Contact Lens. 2015 [citado 13/10/2020]; 41(1): 12-18 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25536529>
3. Blair J, Hodge W, Al-Ghamdi S, Balabanian R, Lowcock B, Pan YI, et al. Comparison of antibiotic-only and antibiotic steroid combination treatment in corneal ulcer patients: double-blinded randomized clinical trial. Can J Ophthalmol. 2011 [citado 10/10/2020]; 46(1): 40-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21283156>
4. Collazo Y, Benitez MC, Manteinga M, Falcón O, Montero Y, Galiano M. Factores de riesgo de las úlceras corneales en pacientes portadores de lentes de contacto. Invest Medicoquir. 2015 [citado 10/10/2020]; 7(1):46-58. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2015/cm-q151d.pdf>
5. Tahra Al, Mahmoud MD, Mohamed Elhanan MD, Mohamed H, Elshamsy MD, Hanan N, et al. Management of infective corneal ulcers in a high-income developing country. Medicine. 2019 [citado 10/10/2020]; 98(51). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/338061721\\_Management\\_of\\_infective\\_corneal\\_ulcers\\_in\\_a\\_high-income\\_developing\\_country](https://www.researchgate.net/publication/338061721_Management_of_infective_corneal_ulcers_in_a_high-income_developing_country)
6. Ku Lozano J, 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. 2019 [citado 10/10/2019]; 17(1):16-24. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v17n1/1812-9528-iics-17-01-16.pdf>
7. Duperet Carvajal D, López Hernández S, Pérez Parra Z, Guerra Almaguer M, Turiño Peña H, Carballo Wong C. Úlceras corneales bacterianas: actualización terapéutica. Revista Cubana de Oftalmología. 2016 [citado 10/10/2018];29(1):99-104. Disponible en:

<http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/408/html> 197

8. Farahani M, Patel R, Dwara kanathan S. Infectious corneal ulcers. *Dis Mon*, 2017 [citado 10/10/2019]; 63: 33-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017285>
9. Gilani CJ, Yang A, Yonkers M, Boysen-Osborn M. Differentiating urgent and emergent causes of acute red eye for the emergency physician. *West J EmergMed*, 2017 [citado 22/12/2018]; 18: 509-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391903/>
10. Frómeta-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.* 2020 Feb [citado 11/10/2020]; 99(1): 38-45. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332020000100038&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332020000100038&lng=es)
11. Ramos Suárez A, Fernández Barrientos Y, Alfaro Juárez AM. La integridad de la superficie ocular en las úlceras corneales: a propósito de 3 casos. *Actualidad médica.* 2018 [citado 10/02/2019]; 103(804): 98-101. Disponible en: <https://www.actualidadmedica.es/imagenes/804/pdf/cc03>
12. Schencke C, Vásquez B, Sandoval C, Del Sol M. El rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. *Int. J. Morphol.* 2016 [citado 10/10/2020]; 34(1):385-395. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022016000100056](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022016000100056)
13. Estrada H, Gamboa MM, Chaves C, Arias ML. Evaluación de la actividad antimicrobiana de la miel de abeja contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus niger*. Evaluación de su carga microbiológica. *ALAN.* 2005 [citado 10/10/2020]; 55(2): 167-71. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222005000200010&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222005000200010&lng=es)

14. García Felipe S. La miel como alternativa a los tratamientos tópicos en el proceso de curación de quemaduras, heridas y úlceras. Ene. 2019 [citado 15/10/2020]; 13(1): 1312. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2019000100002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000100002&lng=es)
15. San José-Rodríguez JC, San José de León M. La miel como antibiótico tópico en las úlceras por presión. Actualización. MEDICINA NATURISTA, 2015 [citado 10/10/2020]; 9(2):93-102. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5171317.pdf>
16. Parra Galindo PY, Blasco López G, Morteo Ortiz E, Bolado García VE. El profesional de salud como agente de acción en las políticas públicas: postura de seguridad al agua. REDICINAYSA. 2019 [citado 10/02/2019]; 8(2):14-6. Disponible en: <https://www.ugto.mx/redicinaysa/images/publicaciones/2019/REDICINAYSA-VOL-8-NO-2-MARZO-ABRIL-2019.pdf>
17. Fiorilli G, Rosanova MT, Hernández C, Taicz M, Laborde S, Ledesma R. Evaluación del poder bactericida de miel de abeja polifloral sobre gérmenes de pacientes internados en un hospital pediátrico. Medicina Infantil. 2015 [citado 10/02/2019]; 22(4):201-4. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/294868498\\_EVALUACION\\_DEL\\_PODER\\_BACTERICIDA\\_DE\\_MIEL\\_DE\\_ABEJA\\_POLIFLORAL SOBRE GERMEENES DE PACIENTES INTERNADOS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO](https://www.researchgate.net/publication/294868498_EVALUACION_DEL_PODER_BACTERICIDA_DE_MIEL_DE_ABEJA_POLIFLORAL SOBRE GERMEENES DE PACIENTES INTERNADOS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO)
18. Insuasty-Santacruz E, Martínez-Benavides J, Jurado-Gómez H. identificación de flora y análisis nutricional de miel de abeja para la producción apícola. Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial. 2016. [citado 15/03/2020]; 14(1):37-44. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bsaa/v14n1/v14n1a05.pdf>
19. Majitanova N, Vodrazkova E, Kurilova V, Horniackova M, Cernak M, et al. Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulcer using honey: A case report. Contact lens & Anterior Eye. 2015 [citado 15/03/2020]; 38:61-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278429/>

20. Rodríguez Carranza R. Vademécum Académico de Medicamentos. McGraw-Hill Medical. 6 ed [citada 10/04/2020]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90376372>
21. Bordin P. Corneal Ulcer Treated with 0.66 % Nanoemulsion Povidone-Iodine: A Case Report. © Am J Case Rep. 2020 [citada 15/03/2020];21: e919822. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>
22. González-Martín-Moro J, Zarallo-Gallardo J. Povidona yodada. ¿Un nuevo paradigma en el tratamiento de la conjuntivitis adenovírica? ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2019 [citado 15/03/2020]; 94(11):521-2. Disponible en: <https://medes.com/publication/148553>
23. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone iodine solutions. J Clin Microbiol. 1982 [citado 10/10/2019]; 15: 635–39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC272159/>
24. Musumeci R, Bandello F, Martinelli M, et al. In vitro bactericidal activity of 0.6 % povidone-iodine eye drops formulation. Eur J Ophthalmol. 2019 [citada 15/03/2020]; 29(6): 673–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295039/>
25. Hidalgo-Tallon FJ, Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2013 [citado 15/03/2020]; 20(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462013000600003>
26. González Arias A, Horta Rangel FA. Ozono, contaminación ambiental y la medicina basada en evidencias. Rev. Cub. Fis. 2017 [citado 15/03/2020]; 34(1). Disponible en: [http://www.revistacubanadefisica.org/index.php/rcf/article/view/RCF\\_34-1\\_70](http://www.revistacubanadefisica.org/index.php/rcf/article/view/RCF_34-1_70)
27. Santo Bruno A. Oxygen-ozone and  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of peripheral neuropathies conflicting therapies or synergistic association. Ozone Therapy. 2018 [citado 10/10/2019]; 3: 7517. Disponible en: <https://www.pagepressjournals.org/index.php/ozone/article/view/7517>
28. Ozonoterapia. Tratamiento del dolor. Clínica del Dolor Pilar – Barcelona. 2013 [citado 05/10/2020]. Disponible en: <http://www.clinicadolorpilar.com/es/ozonoterapia-barcelona.php>

29. Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia 3 ed. Documento oficial de ISCO3. 2020. [citado 05/10/2020]. Disponible en: <https://abo3vet.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Declaracion-de-Madrid-2015-2.pdf>

30. Vigna I, Menéndez Cepero S. Aplicación de la ozonoterapia en diferentes enfermedades oftalmológicas: estudio de 59 casos. RECVET. 2007 [citado 10/10/2019]; 11(11). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/recvet/n111107/.html>

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Dra. Danay Duperet Carvajal: Aportó el tema principal, participó en el análisis formal, en la síntesis y revisión de los datos, así como en la supervisión del proceso investigativo. Realizó la redacción del manuscrito y la aprobación de los informes inicial y final de la investigación (40 % de participación).

Dr. C Juan Raúl Hernández Silva: Participó en la recopilación de la información sobre el tema, contribuyó en la redacción del informe final (15 % de participación).

Dr. C. Nilia Victoria Escobar Yéndez: Trabajó en el análisis formal de la investigación, y en la revisión final del artículo, organizó y revisó el manuscrito, así como aprobó el informe final (15 % de contribución).

Dra. Magdevis Ruiz Miranda: Organizó y acotó las referencias bibliográficas teniendo en cuenta las normas de Vancouver y aprobó el informe final (15 % de contribución).

Dra. Maité Pérez Pérez: Participó en el análisis formal y en la revisión crítica del manuscrito (15 de contribución %).

