



EDITORIAL
NAVEGANTE



FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS: TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO

Roberto Michael Orihuela Echavigurin



Roberto Michael Orihuela Echavigurin

Correo: rorihuela@lansier.com

Perfil: Químico Farmacéutico, Maestro en Tecnología Farmacéutica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-0419>

Afiliación: Laboratorios Lansier SAC.

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS: TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO

Roberto Michael Orihuela Echavigurin



EDITORIAL
NAVEGANTE

Todas nuestras publicaciones son sometidas a revisión doble-ciego de pares externos (*Peer Review Double Blinded*).

Esta publicación cuenta con licencia Creative Commons Reconocimiento - NoComercial - SinObraDerivada 3.0 Unported License.



ISBN: 978-628-7736-31-3

© Roberto Michael Orihuela Echavigurin

2024

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14429507>

©Editorial Navegante

www.editorialnavegante.com

Queda prohibida la reproducción bajo cualquier modalidad de toda o una parte de esta obra sin autorización expresa del titular de los derechos.

Diseño de carátula y composición: Editorial Navegante

Edición electrónica: Editorial Navegante

Editado en Colombia/ *Published in Colombia*

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS: TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO

Roberto Michael Orihuela Echavigurin



EDITORIAL
NAVEGANTE

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS	10
INTRODUCCIÓN	11

CAPÍTULO I

FORMULACIÓN MAGISTRAL OFTÁLMICA	13
1.1. Formulación de ungüentos oftálmicos	13
1.2. Necesidad de formulación de medicamentos	17
1.3. Consideraciones claves en el desarrollo de la formulación oftálmica.....	20
1.4. Retos en la formulación magistral oftálmica.....	25

CAPÍTULO II

TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO	28
2.1. Fármacos, antisépticos y preservativos antimicóticos.....	28
2.2. Tioconazol.....	33

2.3. Queratitis infecciosa	37
2.4. Queratitis Fúngica o Micótica	42

CAPÍTULO III

FORMULACIÓN DE TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	47
---	----

3.1. Introducción	47
3.2. Aspectos metodológicos	49
3.3. Hallazgos	58
3.3.1. Desarrollo del ungüento oftálmico.....	58
3.3.2. Validación del método analítico	60
3.3.3. Estudios de estabilidad acelerada	60
3.3.4. Actividad fúngica	61
3.3.5. Irritabilidad ocular	65
3.3.6. Eficacia in vitro	65
3.3.7. Eficacia in vivo	67
3.4. Discusión de resultados	74
3.5. Conclusiones	78

CAPÍTULO IV

REFLEXIONES FINALES	80
---------------------------	----

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
----------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	
<i>Excipientes comunes en ungüentos oftálmicos y sus funciones.....</i>	<i>15</i>
Tabla 2	
<i>Consideraciones clave en el desarrollo de formulaciones oftálmicas.....</i>	<i>23</i>
Tabla 3	
<i>Formulaciones Convencionales y Avanzadas de Principios Activos</i>	
<i>Antimicrobianos.....</i>	<i>32</i>
Tabla 4	
<i>Características físico-químicas de las nanocápsulas poliméricas</i>	<i>35</i>
Tabla 5	
<i>Estabilidad de las nanocápsulas poliméricas de tioconazol</i>	
<i>(TIO-NCE) a temperatura ambiente.....</i>	<i>35</i>
Tabla 6	
<i>Etiología de las úlceras corneales.....</i>	<i>40</i>
Tabla 7	
<i>Resolución del tratamiento quirúrgico en queratitis</i>	
<i>infecciosa avanzada</i>	<i>40</i>
Tabla 8	
<i>Factores de riesgo para queratitis micótica</i>	<i>45</i>
Tabla 9	
<i>Características clínicas distintivas de queratitis infecciosa</i>	
<i>por diferentes agentes etiológicos</i>	<i>45</i>

Tabla 10	
<i>Distribución de la muestra en subgrupos</i>	<i>50</i>
Tabla 11	
<i>Definición operacional de las variables.....</i>	<i>55</i>
Tabla 12	
<i>Impacto de los componentes de la formulación</i>	<i>57</i>
Tabla 13	
<i>Resultados de las pruebas de calidad de las formulaciones de tioconazol ungüento oftálmicoón</i>	<i>59</i>
Tabla 14	
<i>Estudio de estabilidad acelerada de tioconazol.....</i>	<i>62</i>
Tabla 15	
<i>Medidas de halos (mm) en diferentes concentraciones de tioconazol ungüento oftálmico.....</i>	<i>64</i>
Tabla 16	
<i>Resultados de la prueba HET-CAM.....</i>	<i>66</i>
Tabla 17	
<i>Datos obtenidos de los ensayos de permeabilidad en las celdas de Franz</i>	<i>66</i>
Tabla 18	
<i>Opacidad corneal.....</i>	<i>68</i>
Tabla 19	
<i>Nivel de hipopión</i>	<i>68</i>
Tabla 20	
<i>Área de lesión o infiltración ocular y el tratamiento con tioconazol.....</i>	<i>69</i>
Tabla 21	
<i>Porcentaje de reducción de la lesión.....</i>	<i>69</i>
Tabla 22	
<i>Histología de ojos.....</i>	<i>70</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1

*Cromatograma del estándar de tioconazol.....*60

Figura 2

*Cromatograma de la muestra de tioconazol.....*61

Figura 3

*Halos producidos por la inhibición del tioconazol.....*64

Figura 4

Aplicación de tioconazol ungüento oftálmico en las celdas de Franz 65

Figura 5

*Permeabilidad de tioconazol en córnea.....*67

INTRODUCCIÓN

La preparación de medicamentos, en particular la formulación magistral, desempeña un papel crucial en el ámbito de la atención farmacéutica, permitiendo a los profesionales de la salud adaptar los tratamientos a las necesidades individuales de los pacientes (Herreros, 2003). Esta práctica, que implica la elaboración de medicamentos a partir de materias primas, ofrece soluciones personalizadas para pacientes con alergias, requerimientos de dosis específicas o patologías para las cuales no existen medicamentos comerciales disponibles. La formulación magistral oftálmica, en particular, requiere un estricto control de calidad y la adhesión a rigurosos protocolos de fabricación para asegurar la esterilidad, la estabilidad y la eficacia de los productos. El ojo, debido a su delicada estructura y sensibilidad, exige formulaciones que sean no solo efectivas, sino también seguras y bien toleradas. La formulación magistral oftálmica permite abordar las necesidades específicas de los pacientes con enfermedades oculares, ofreciendo alternativas personalizadas cuando los tratamientos convencionales no son adecuados.

Este libro presenta una revisión exhaustiva de la formulación de tioconazol ungüento oftálmico y su potencial para el tratamiento de la queratitis fúngica. El libro está organizado en cuatro capítulos.

- **El capítulo I.** Aborda la formulación magistral oftálmica, describiendo los componentes, los métodos de preparación y los controles de calidad necesarios para asegurar la esterilidad y eficacia de las formulaciones.

- **El capítulo II.** Profundiza en el tioconazol, incluyendo sus propiedades fisicoquímicas, su mecanismo de acción, su espectro de actividad, su farmacocinética, sus usos clínicos, sus efectos adversos y sus posibles interacciones.
- **El capítulo III.** Describe un estudio preclínico realizado para evaluar la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico en el tratamiento de la queratitis fúngica en conejos.
- **El capítulo IV.** Finalmente, presenta las reflexiones finales y las recomendaciones para futuras investigaciones.

El objetivo de este libro es proporcionar una guía completa para la formulación magistral de tioconazol ungüento oftálmico a diferentes concentraciones, así como revisar la evidencia científica sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de la queratitis fúngica. Se espera que este libro sea un recurso valioso para farmacéuticos, oftalmólogos y otros profesionales de la salud interesados en la formulación magistral y el tratamiento de la queratitis fúngica. La queratitis fúngica es una infección ocular grave que puede causar ceguera, y la investigación de nuevas terapias, como el tioconazol ungüento oftálmico, es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes.

La formulación de medicamentos oftálmicos presenta desafíos únicos debido a la sensibilidad del ojo y la necesidad de asegurar la esterilidad y la biodisponibilidad ocular. El tioconazol, un antifúngico de amplio espectro, se presenta como una alternativa prometedora para el tratamiento de la queratitis fúngica. Este libro proporciona una guía completa sobre la formulación magistral de tioconazol ungüento oftálmico y su eficacia preclínica. La información presentada en este libro será de interés para farmacéuticos, oftalmólogos y otros profesionales de la salud involucrados en el cuidado de pacientes con queratitis fúngica.

CAPÍTULO I

FORMULACIÓN MAGISTRAL OFTÁLMICA

1.1. Formulación de ungüentos oftálmicos

La formulación de ungüentos oftálmicos es un proceso meticuloso que demanda una cuidadosa selección de componentes y un estricto control de calidad para garantizar la seguridad y eficacia del producto final. El objetivo principal de esta sección es detallar los aspectos técnicos de la formulación de ungüentos oftálmicos, centrándose en el “cómo” de la preparación. (Recuero, 2024). Este enfoque permitirá comprender los fundamentos de la formulación magistral oftálmica, estableciendo las bases para el desarrollo de formulaciones más específicas, como la del tioconazol, que se abordará en capítulos posteriores.

La selección de la base del ungüento es un paso fundamental, ya que esta influye directamente en la liberación del fármaco, la viscosidad, la estabilidad del producto y la biodisponibilidad del principio activo. La base debe ser compatible con los tejidos oculares, no irritante y permitir la correcta dispersión del fármaco. (Recuero, 2024). Las bases más comunes en la for-

mulación de ungüentos oftálmicos son la vaselina, la lanolina y la parafina líquida. (Recuero, 2024).

- La **vaselina**, un hidrocarburo semisólido derivado del petróleo, presenta ventajas significativas en la formulación oftálmica: bajo costo, punto de fusión cercano a la temperatura corporal, inercia química que minimiza las interacciones con el principio activo, y buena compatibilidad con la superficie ocular, reduciendo el riesgo de irritación. (Orihuela, 2024).
- La **lanolina**, una sustancia cerosa obtenida de la lana de oveja, posee excelentes propiedades emolientes que contribuyen a la hidratación de la superficie ocular y una adecuada capacidad de absorción de agua, lo que puede ser beneficioso para la disolución de ciertos fármacos.
- La **parafina líquida**, también conocida como aceite mineral, se utiliza principalmente para ajustar la viscosidad de la base, mejorando la extensibilidad del ungüento y facilitando su aplicación.

La correcta proporción de estos componentes en la base es esencial para lograr la consistencia y las propiedades reológicas óptimas para su aplicación oftálmica. Un ungüento demasiado fluido puede drenar rápidamente del ojo, reduciendo el tiempo de contacto del fármaco con la córnea, mientras que un ungüento demasiado viscoso puede dificultar su aplicación y causar molestias al paciente.

Además de la base, los ungüentos oftálmicos pueden contener agentes espesantes que modifican la viscosidad y la textura del producto. Estos agentes contribuyen a mejorar la permanencia del fármaco en la superficie ocular, reduciendo la frecuencia de aplicación y optimizando la biodisponibilidad. (Benítez, 2019). Polímeros como la carboximetilcelulosa sódica, la hidroxipropilmetilcelulosa y el Carbopol son ejemplos de agentes espesantes utilizados en formulaciones oftálmicas. Estos polímeros, al hidratarse, forman geles que aumentan la viscosidad del ungüento. La concentración del agente espesante debe ser cuidadosamente seleccionada

para lograr el equilibrio entre una viscosidad adecuada para la aplicación y la comodidad del paciente. Una viscosidad excesiva puede dificultar la dispersión del fármaco en la superficie ocular, mientras que una viscosidad insuficiente puede resultar en una rápida eliminación del ungüento del saco conjuntival.

Los antioxidantes juegan un papel crucial en la formulación de ungüentos oftálmicos, protegiendo los componentes sensibles a la degradación oxidativa, como algunos fármacos, vitaminas o lípidos. (Benítez, 2019). La oxidación puede afectar la eficacia y la seguridad del producto, generando subproductos de degradación que pueden ser irritantes o tóxicos para los tejidos oculares. El metabisulfito de sodio y el butilhidroxitolueno (BHT) son antioxidantes comúnmente utilizados en formulaciones oftálmicas. La selección del antioxidante y su concentración dependen de la susceptibilidad a la oxidación de los componentes de la fórmula y de las condiciones de almacenamiento del producto. Es importante realizar estudios de estabilidad para determinar la eficacia del antioxidante y asegurar la vida útil del producto.

Tabla 1

Excipientes comunes en ungüentos oftálmicos y sus funciones

Tipo de Excipiente	Función	Ejemplos
Base	Dar consistencia y liberación controlada del fármaco	Vaselina, lanolina, parafina líquida
Agentes Espesantes	Modificar la viscosidad, mejorar la permanencia ocular	Carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, Carbopol
Antioxidantes	Proteger de la oxidación, mantener la estabilidad	Metabisulfito de sodio, BHT, ácido ascórbico, tocoferol
Conservantes	Prevenir el crecimiento microbiano	Cloruro de benzalconio, timerosal, clorhexidina, parabenos

La Tabla 1 resume los tipos de excipientes comunes en ungüentos oftálmicos, su función principal en la formulación y ejemplos específicos de cada tipo. Esta información es fundamental para comprender la composición de un ungüento oftálmico y la función de cada uno de sus componentes.

La inclusión de conservantes en la formulación de ungüentos oftálmicos multidosis es esencial para prevenir la contaminación microbiana durante su uso. (Recuero, 2024). Sin la presencia de conservantes, los microorganismos podrían proliferar en el ungüento, poniendo en riesgo la salud ocular del paciente. El cloruro de benzalconio, el timerosal, la clorhexidina y los parabenos son ejemplos de conservantes utilizados en formulaciones oftálmicas.

Sin embargo, la selección del conservante adecuado debe considerar no solo su eficacia antimicrobiana, sino también su potencial para causar irritación o reacciones de hipersensibilidad. El cloruro de benzalconio, por ejemplo, es un conservante eficaz contra una amplia gama de microorganismos, pero puede causar toxicidad en la superficie ocular, especialmente con el uso prolongado o en pacientes con ojo seco. Por lo tanto, es fundamental evaluar cuidadosamente el perfil de seguridad de cada conservante y seleccionar aquel que ofrezca el mejor balance entre eficacia y tolerancia.

La preparación de ungüentos oftálmicos implica diferentes métodos, dependiendo de las características de los componentes. La fusión es un método común para preparar ungüentos con bases que se funden a temperaturas moderadas. Este método implica calentar los componentes por separado hasta su fusión, mezclarlos y luego enfriar la mezcla hasta que solidifique.

La mezcla mecánica se utiliza para incorporar polvos u otros sólidos en la base del ungüento. Este método implica mezclar los componentes en un mortero o en un mezclador mecánico hasta obtener una dispersión homogénea. El emulsionamiento se utiliza para preparar ungüentos que

contienen una fase acuosa y una fase oleosa. Este método implica la formación de una emulsión estable mediante el uso de agentes emulsionantes.

Por otro lado, la esterilidad es un requisito fundamental en la formulación de ungüentos oftálmicos, ya que la contaminación microbiana puede causar infecciones oculares graves (Benítez, 2019). La esterilización por filtración es un método común para esterilizar soluciones o suspensiones que se utilizan en la preparación de ungüentos. Este método implica pasar la solución a través de un filtro con un tamaño de poro lo suficientemente pequeño como para retener los microorganismos. La esterilización en autoclave es otro método utilizado para esterilizar materiales y equipos que se utilizan en la formulación de ungüentos. Este método implica someter los materiales a altas temperaturas y presión en un autoclave para eliminar todos los microorganismos.

Así pues, el control de calidad es esencial para asegurar que el ungüento oftálmico cumpla con las especificaciones requeridas. La viscosidad es un parámetro importante que influye en la aplicación y la permanencia del ungüento en la superficie ocular (Benítez, 2019). El pH del ungüento debe ser compatible con el fluido lagrimal para evitar irritación. La esterilidad se controla mediante pruebas microbiológicas para asegurar la ausencia de contaminación.

1.2. Necesidad de formulación de medicamentos

La formulación magistral de medicamentos, especialmente en el campo de la oftalmología, se presenta como una herramienta fundamental para abordar las necesidades terapéuticas no satisfechas por la industria farmacéutica. (Fernández et al., 2016). Anclada en la tradición y el conocimiento farmacéutico, permite la elaboración de medicamentos personalizados, adaptados a las particularidades de cada paciente y a las exigencias específicas de cada situación clínica. (Abarca et al., 2021).

Su valor reside en la capacidad de ofrecer soluciones a medida cuando las presentaciones comerciales no son adecuadas, ya sea por la falta de alternativas disponibles, la necesidad de ajustar la dosis, la presencia de alergias a excipientes, la conveniencia de combinar fármacos en una única formulación o la necesidad de un tratamiento a corto plazo. En el contexto de la oftalmología, esta práctica cobra aún mayor relevancia debido a la sensibilidad del ojo, que requiere formulaciones precisas, estériles y bien toleradas.

La formulación magistral, por lo tanto, no solo complementa, sino que en muchos casos se convierte en un recurso imprescindible para garantizar una atención oftalmológica integral y de calidad. Además, la formulación magistral contribuye a la optimización de la terapia farmacológica, permitiendo ajustar el tratamiento a la evolución de la enfermedad y a la respuesta individual del paciente.

La ausencia de alternativas comerciales para ciertas patologías oculares es una de las principales razones que justifican la formulación magistral. (Briz et al., 2018). En oftalmología, como en otras áreas de la medicina, existen enfermedades con baja prevalencia o para las cuales el desarrollo de un medicamento comercial no es viable desde el punto de vista económico para la industria farmacéutica. En estas situaciones, la formulación magistral permite a los profesionales sanitarios ofrecer a sus pacientes el tratamiento que necesitan, aun cuando no exista una opción comercial disponible.

La queratitis fúngica, por ejemplo, una infección ocular grave con potencial para causar ceguera, a menudo requiere de una formulación magistral específica, adaptada a la gravedad de la infección y a las características del paciente. (Orihuela, 2024). La flexibilidad que ofrece la formulación magistral es crucial para abordar la diversidad de presentaciones clínicas y la necesidad de individualizar el tratamiento. Además, la formulación magistral permite la utilización de principios activos que, aunque eficaces, no se encuentran disponibles en presentaciones comerciales para uso oftálmico.

La necesidad de dosis específicas no contempladas en las presentaciones comerciales es otra razón de peso para recurrir a la formulación magistral. (Fernández et al., 2016). La industria farmacéutica tiende a estandarizar las dosis de los medicamentos, pero la respuesta a un fármaco puede variar significativamente entre individuos, y en algunos casos, la dosis estándar puede ser insuficiente o excesiva.

En oftalmología pediátrica, por ejemplo, la dosis de muchos medicamentos debe ajustarse al peso o la edad del niño. (Abarca et al., 2021). La formulación magistral permite preparar medicamentos con la concentración exacta que requiere cada paciente, optimizando la eficacia y la seguridad del tratamiento. En el caso de fármacos con un estrecho margen terapéutico, la precisión en la dosis es aún más importante, ya que pequeñas variaciones pueden tener un impacto significativo en la respuesta terapéutica o en el perfil de seguridad.

La presencia de alergias a excipientes comerciales es un factor determinante para optar por la formulación magistral. (Fernández et al., 2016). Los medicamentos oftálmicos comerciales contienen una variedad de excipientes con diferentes funciones: conservantes, estabilizantes, viscosizantes, etc. Algunos de estos excipientes, como el cloruro de benzalconio, un conservante ampliamente utilizado, pueden causar reacciones de hipersensibilidad en ciertos pacientes. (Castro & González, 2020).

Estas reacciones pueden manifestarse como irritación, enrojecimiento, picor o incluso inflamación, y pueden comprometer la continuidad del tratamiento. La formulación magistral ofrece la posibilidad de preparar medicamentos oftálmicos sin los excipientes sospechosos de causar alergia, permitiendo a los pacientes recibir el tratamiento que necesitan sin poner en riesgo su salud ocular. Esta capacidad de personalizar la formulación es especialmente valiosa en pacientes con historial de alergias a medicamentos o con sensibilidad en los ojos.

La posibilidad de combinar fármacos en una misma formulación es otra ventaja de la formulación magistral. (Abarca et al., 2021). En algunos casos, los pacientes requieren el uso simultáneo de dos o más medicamentos oftálmicos. La formulación magistral permite combinar estos fármacos en una sola preparación, simplificando la administración y mejorando la adherencia al tratamiento. Esto es especialmente útil en pacientes que tienen dificultad para administrarse varios colirios diferentes, como personas mayores o pacientes con discapacidad visual. Además, la formulación magistral permite ajustar las concentraciones de los fármacos combinados para optimizar la eficacia y minimizar las interacciones.

La formulación magistral también es adecuada para tratamientos de corta duración. (Fernández et al., 2016). En algunas situaciones, los pacientes requieren un tratamiento oftálmico por un periodo limitado de tiempo. La formulación magistral permite preparar pequeñas cantidades del medicamento, evitando el desperdicio y reduciendo el costo del tratamiento. Esto es especialmente relevante en el caso de medicamentos costosos o que se degradan rápidamente.

1.3. Consideraciones claves en el desarrollo de la formulación oftálmica

El desarrollo de una formulación oftálmica eficaz y segura requiere una profunda comprensión de los factores fisicoquímicos que influyen en la interacción del medicamento con los tejidos oculares. (Abarca et al., 2021). Estos factores, que abarcan la isotonicidad, el pH, la viscosidad y la estabilidad fisicoquímica, son determinantes para garantizar la tolerancia, la eficacia y la seguridad del producto. Un análisis exhaustivo de estos parámetros, así como de su interrelación, es crucial para el diseño de formulaciones oftálmicas que cumplan con los rigurosos estándares de calidad exigidos en el ámbito farmacéutico.

Además, una evaluación precisa de estos factores durante las etapas de desarrollo permite anticipar y prevenir posibles problemas de compati-

bilidad entre los componentes de la formulación, o identificar factores que puedan comprometer la estabilidad del producto. De esta manera, se optimiza el proceso de formulación, se minimizan los riesgos de efectos adversos y se garantiza la calidad, eficacia y seguridad del medicamento. La investigación rigurosa y la aplicación de métodos analíticos precisos son, por lo tanto, pilares fundamentales para asegurar que las formulaciones oftálmicas sean aptas para su uso clínico y brinden los beneficios terapéuticos esperados sin comprometer la salud del paciente. (Fernández et al., 2016).

La isotonicidad, un concepto clave en la formulación oftálmica, describe la comparación entre la concentración de solutos en una solución y la concentración de solutos en el fluido lagrimal. El fluido lagrimal humano, en condiciones normales, presenta una osmolaridad similar a la de una solución de cloruro de sodio al 0.9 %. (Briz et al., 2018).

Una formulación oftálmica isotónica minimiza el riesgo de irritación y malestar ocular tras su aplicación, ya que no altera el equilibrio osmótico de las células de la superficie ocular. Una solución hipotónica, con una menor concentración de solutos que el fluido lagrimal, puede provocar la entrada de agua en las células de la superficie ocular, causando su hinchazón. Por el contrario, una solución hipertónica, con una mayor concentración de solutos, puede provocar la salida de agua de las células, causando su deshidratación. Tanto la hinchazón como la deshidratación celular pueden desencadenar una serie de efectos adversos, que incluyen irritación, malestar, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y visión borrosa.

En casos extremos, la alteración del equilibrio osmótico puede incluso dañar las células de la superficie ocular, comprometiendo la integridad del tejido. Por lo tanto, es crucial ajustar la tonicidad de las formulaciones oftálmicas para asegurar su compatibilidad con el fluido lagrimal y minimizar el potencial de reacciones adversas. El ajuste de la tonicidad se puede lograr añadiendo cloruro de sodio u otros agentes isotonizantes a

la formulación. La cantidad de agente isotonzante necesaria se determina mediante cálculos precisos, considerando la osmolaridad de los demás componentes de la fórmula.

El pH, otro parámetro esencial en la formulación oftálmica, indica la concentración de iones hidrógeno en una solución. Un pH adecuado es fundamental para mantener la homeostasis de la superficie ocular y asegurar la tolerancia de la formulación. (Briz et al., 2018). El pH ideal para una formulación oftálmica es de 7.4, que coincide con el pH fisiológico del fluido lagrimal. No obstante, se acepta un rango de tolerancia de 6.5 a 8.0. (Briz et al., 2018). Mantener el pH dentro de este rango es crucial para evitar la irritación y el daño celular. Un pH fuera de este rango puede desestabilizar la película lagrimal, comprometiendo su función protectora y aumentando la susceptibilidad de la superficie ocular a infecciones o irritaciones.

Además, el pH puede influir significativamente en la solubilidad y la estabilidad del fármaco incorporado en la formulación oftálmica. Un pH inadecuado puede provocar la precipitación del fármaco, reduciendo su biodisponibilidad, o puede acelerar su degradación química, disminuyendo su eficacia terapéutica. Asimismo, el pH puede afectar la actividad del fármaco, ya que algunos principios activos presentan una mayor actividad a un pH específico.

En la formulación magistral, el pH de la preparación se ajusta utilizando sistemas tampón, como el tampón fosfato, que permiten mantener un pH estable dentro del rango de tolerancia. La selección del sistema tampón y su concentración se basan en las características del fármaco y en las condiciones de almacenamiento del producto.

La Tabla 2, resume las consideraciones clave en el desarrollo de formulaciones oftálmicas y sus correspondientes implicaciones; y facilita la visualización de la importancia de cada factor y su impacto en la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, permitiendo una mejor comprensión de los conceptos discutidos en esta sección.

Tabla 2*Consideraciones clave en el desarrollo de formulaciones oftálmicas*

Consideración	Implicaciones
Esterilidad	Esencial para prevenir infecciones oculares. Se logra mediante técnicas de filtración, esterilización en autoclave, radiación gamma u otros métodos validados. Su control es riguroso y se realiza mediante pruebas microbiológicas para garantizar la ausencia de contaminación microbiana.
pH	Debe ser compatible con el fluido lagrimal (pH 7.4, rango 6.5-8.0) para evitar la irritación y mantener la homeostasis de la superficie ocular. Influye en la solubilidad, estabilidad y actividad del fármaco. Se ajusta mediante el uso de sistemas tampón, como el tampón fosfato, citrato o acetato.
Tonicidad	Debe ser isotónica con el fluido lagrimal (~0.9% NaCl) para minimizar la irritación, evitar el daño celular y asegurar la eficacia. Se ajusta mediante la adición de cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa u otros agentes isotonizantes. El cálculo preciso de la concentración de estos agentes es fundamental.
Viscosidad	Influye en el tiempo de contacto corneal, la biodisponibilidad del fármaco y la frecuencia de administración. Se modifica mediante la adición de agentes viscosizantes, como polímeros (hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ácido hialurónico) o ceras. La selección del agente viscosizante y su concentración dependen de las características del fármaco y del tipo de formulación.
Estabilidad	Esencial para asegurar la eficacia y seguridad del medicamento a lo largo del tiempo y bajo diferentes condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz). Se evalúa mediante estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, que permiten determinar la vida útil del producto y las condiciones óptimas de almacenamiento. La estabilidad fisicoquímica abarca la evaluación de parámetros como la aparición de precipitados, cambios de color, variaciones de pH y la degradación del principio activo.

La viscosidad, una propiedad física fundamental en la formulación oftálmica, describe la resistencia de un fluido a deformarse o fluir. (Benítez, 2019). En el contexto de los ungüentos oftálmicos, la viscosidad es un factor determinante para el tiempo de contacto del fármaco con la córnea. Un ungüento con mayor viscosidad tiende a permanecer más tiempo en la superficie ocular, lo que prolonga la exposición del tejido al fármaco y puede mejorar su biodisponibilidad.

Esto es particularmente beneficioso para fármacos con baja biodisponibilidad o para tratamientos que requieren una exposición prolongada al principio activo. Sin embargo, es esencial encontrar un equilibrio adecuado, ya que una viscosidad excesiva puede dificultar la aplicación del ungüento, causar molestias al paciente e interferir con la distribución homogénea del fármaco en la superficie ocular. Por otro lado, una viscosidad demasiado baja puede resultar en una eliminación rápida del ungüento del saco conjuntival, disminuyendo su eficacia.

La viscosidad de una formulación oftálmica se puede modificar mediante la adición de agentes viscosizantes, como polímeros (hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ácido hialurónico), ceras o alcoholes grasos. La selección del agente viscosizante y su concentración dependen de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, del tipo de formulación y de la respuesta deseada.

La estabilidad fisicoquímica, un aspecto crucial para garantizar la eficacia y la seguridad de la formulación oftálmica, se refiere a la capacidad del medicamento de mantener sus propiedades fisicoquímicas y su actividad terapéutica durante un periodo de tiempo determinado y bajo condiciones específicas de almacenamiento. (Fernández et al., 2016). La degradación química o física del fármaco, ya sea por hidrólisis, oxidación, fotólisis o interacción con otros componentes de la formulación o con el material del envase, puede tener consecuencias negativas.

Por un lado, la degradación puede reducir la concentración del principio activo, disminuyendo la eficacia del medicamento. Por otro lado, puede generar productos de degradación que sean tóxicos o irritantes para los tejidos oculares, comprometiendo la seguridad del paciente. Los estudios de estabilidad, realizados bajo condiciones aceleradas (mayor temperatura y humedad) y a largo plazo (tiempo real), son fundamentales para evaluar la estabilidad fisicoquímica de una formulación oftálmica y determinar su vida útil.

Estos estudios permiten identificar los factores que pueden afectar la estabilidad del producto, como la temperatura, la humedad, la luz, el pH, el material de envase y la presencia de oxígeno, y establecer las condiciones óptimas de almacenamiento para garantizar la calidad y la seguridad del medicamento durante todo su periodo de validez. La estabilidad fisicoquímica abarca un conjunto de parámetros, incluyendo la aparición de precipitados, cambios de color, variaciones de pH, la degradación del principio activo y la formación de impurezas. La evaluación de estos parámetros es esencial para asegurar que el medicamento mantenga su calidad y su eficacia durante el tiempo que se administra a los pacientes.

1.4. Retos en la formulación magistral oftálmica

La formulación magistral oftálmica, aunque ofrece la ventaja de personalizar los tratamientos para pacientes con necesidades específicas, se enfrenta a una serie de retos que complican su desarrollo e implementación en la práctica clínica. (Fernández et al., 2016). Estos desafíos, que abarcan desde la dificultad para obtener materias primas de grado oftálmico hasta la necesidad de cumplir con rigurosas regulaciones, exigen un enfoque riguroso, una planificación meticulosa y una constante búsqueda de soluciones innovadoras. Superar estos obstáculos es esencial para garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de las formulaciones magistrales oftálmicas, y para aprovechar al máximo su potencial para mejorar la salud ocular de los pacientes.

Además, es crucial fomentar la investigación y la colaboración entre los diferentes actores involucrados en la formulación magistral oftálmica — farmacéuticos, oftalmólogos, investigadores y autoridades regulatorias— para identificar, analizar y abordar estos retos de manera eficaz, promoviendo el avance de este campo y garantizando el acceso a tratamientos seguros y efectivos. (Abarca et al., 2021). La complejidad de la formulación oftálmica y las exigencias específicas de esta vía de administración hacen que la superación de estos retos sea aún más relevante para asegurar la calidad y la seguridad de los medicamentos preparados.

Uno de los principales retos en la formulación magistral oftálmica es la dificultad para obtener materias primas que cumplan con los estrictos requisitos de calidad exigidos para su uso en el ojo. (Fernández et al., 2016). A diferencia de la industria farmacéutica, que opera a gran escala y tiene acceso a proveedores especializados que ofrecen materias primas de grado oftálmico con garantías de pureza, esterilidad y uniformidad, las farmacias que realizan formulación magistral a menudo se encuentran con una disponibilidad limitada de materias primas de la calidad requerida.

Esta limitación no solo afecta la calidad y la seguridad de las formulaciones, aumentando el riesgo de reacciones adversas, sino que también puede incrementar los costos de producción, dificultando el acceso a tratamientos para los pacientes. La falta de estandarización en las materias primas disponibles en el mercado puede afectar la reproducibilidad de las formulaciones, haciendo que sea difícil obtener un producto con las mismas características fisicoquímicas y la misma actividad terapéutica en diferentes preparaciones.

Para abordar este reto, es crucial que las farmacias que realizan formulación magistral oftálmica establezcan alianzas estratégicas con proveedores confiables que garanticen la calidad y la trazabilidad de las materias primas. Además, es fundamental que exploren alternativas como la compra conjunta con otras farmacias, la importación de materias primas de grado

oftálmico de otros países o la colaboración con la industria farmacéutica para obtener acceso a materias primas de alta calidad.

La contaminación, un riesgo siempre presente en cualquier proceso de fabricación, es un reto particularmente crítico en la formulación magistral oftálmica. (Benítez, 2019). La contaminación microbiana, ya sea por bacterias, hongos u otros microorganismos, es especialmente preocupante, ya que puede causar infecciones oculares graves que comprometan la visión del paciente. La presencia de partículas o de sustancias extrañas en la formulación también puede ser perjudicial, causando irritación, inflamación o daño en los tejidos oculares.

Las fuentes de contaminación en la formulación magistral oftálmica son múltiples y pueden incluir las materias primas, el material de envase, el equipo de fabricación, el ambiente de trabajo y el propio personal. Para minimizar el riesgo de contaminación, es fundamental implementar un sistema de control de calidad riguroso en todas las etapas del proceso de formulación. Este sistema debe incluir la selección rigurosa de materias primas, la esterilización de todos los materiales y equipos que entran en contacto con la formulación, el trabajo en ambientes controlados con filtración de aire (salas blancas), el uso de técnicas asépticas durante la preparación y el envasado del medicamento, y la formación del personal en buenas prácticas de fabricación. Además, es esencial realizar controles microbiológicos y de partículas en el producto terminado para verificar su esterilidad y su aptitud para su uso oftálmico.

CAPÍTULO II

TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO

2.1. Fármacos, antisépticos y preservativos antimicóticos

Los antisépticos y desinfectantes son sustancias químicas utilizadas para controlar el crecimiento microbiano. Mientras que los desinfectantes se aplican a superficies inanimadas, los antisépticos se utilizan en tejidos vivos (Monreal et al., 2024). Ambos comparten el objetivo de eliminar o inhibir la proliferación de microorganismos, pero difieren en su concentración y toxicidad. Los antisépticos deben ser lo suficientemente potentes para ser efectivos, pero también seguros para su aplicación en tejidos vivos. El uso de antisépticos en el ámbito clínico es crucial para la prevención y control de infecciones, especialmente en procedimientos invasivos y el cuidado de heridas (Calle & González, 2021). Es fundamental seleccionar el antiséptico adecuado según las características de la infección y del paciente.

Las formulaciones antisépticas convencionales, aunque ampliamente utilizadas, presentan limitaciones, como la formación de biopelículas por mi-

croorganismos resistentes y la necesidad de un efecto más prolongado. La formación de biopelículas, comunidades de microorganismos adheridas a una superficie, dificulta la penetración del antiséptico y reduce su eficacia. Además, la corta duración del efecto antiséptico de algunas formulaciones requiere aplicaciones frecuentes, lo que puede afectar la adherencia al tratamiento.

Estos desafíos han impulsado la investigación de nuevas formulaciones que buscan superar estas limitaciones. Lazo y Ferrada (1986, citados en Silva & Cuervo, 2018) proporcionan una lista de fármacos antisépticos y preservativos antimicóticos utilizados en la práctica clínica, incluyendo información sobre sus usos principales. Aunque esta información puede ser un punto de partida útil, es importante tener en cuenta la antigüedad del artículo y priorizar la información de fuentes más recientes.

Las nuevas estrategias de formulación incluyen el uso de nanotecnología, sistemas de liberación controlada y la combinación de diferentes agentes antimicrobianos (Calle & González, 2021). Las nanopartículas, por ejemplo, pueden mejorar la penetración del antiséptico en las biopelículas y prolongar su efecto. Los sistemas de liberación controlada permiten una administración más eficiente del fármaco, reduciendo la frecuencia de aplicación y mejorando la adherencia al tratamiento. La combinación de diferentes agentes antimicrobianos puede potenciar la actividad y ampliar el espectro de acción del antiséptico. En el contexto oftálmico, la formulación de antisépticos presenta desafíos adicionales debido a la sensibilidad del ojo. Es crucial que los antisépticos oftálmicos sean efectivos contra los patógenos oculares, pero también seguros para los tejidos oculares.

Los antimicóticos son sustancias farmacológicas que combaten las infecciones fúngicas. Se clasifican en diferentes grupos según su mecanismo de acción, como los azoles, polienos y otros. Los azoles, como el tioconazol, inhiben la síntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana celular de los hongos. Los polienos, como la anfotericina B y la natamicina, se unen al ergosterol, alterando la permeabilidad de la membrana y

provocando la muerte celular. Otros antimicóticos actúan mediante diferentes mecanismos, como la inhibición de la síntesis de ADN o ARN fúngico. La elección del antimicótico adecuado depende del tipo de hongo causante de la infección, la localización de la infección y las características del paciente.

La queratitis fúngica es una infección ocular grave que puede causar pérdida de visión si no se trata adecuadamente (Buitrago et al., 2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019). El tratamiento de la queratitis fúngica suele incluir la administración tópica de antifúngicos, como la natamicina, en combinación con otros tratamientos, como la limpieza y desbridamiento corneal (Ortega, 2016). En casos graves, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico, como la queratoplastia. La investigación de nuevas opciones terapéuticas, como el tioconazol ungüento oftálmico, es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes con queratitis fúngica. La formulación de un ungüento oftálmico debe considerar la sensibilidad del ojo y asegurar que el fármaco alcance la concentración terapéutica en el tejido ocular sin causar irritación o daño.

Los conservantes son sustancias químicas que se añaden a las formulaciones oftálmicas para prevenir el crecimiento microbiano y prolongar su vida útil (Calle & González, 2021). El timerosal es un conservante que contiene mercurio y ha sido ampliamente utilizado en formulaciones oftálmicas, aunque su uso se ha reducido debido a la preocupación por la toxicidad del mercurio.

Otros conservantes comunes incluyen el cloruro de benzalconio, un compuesto de amonio cuaternario, y los parabenos, un grupo de ésteres. La elección del conservante adecuado debe considerar su eficacia antimicrobiana, su compatibilidad con los demás componentes de la formulación y su seguridad para el ojo. La investigación de nuevos conservantes que sean efectivos y seguros es un área de interés en la formulación de medicamentos oftálmicos.

La resistencia a los antimicóticos es un problema creciente en el tratamiento de infecciones fúngicas (Calle & González, 2021). El uso indiscriminado de antifúngicos puede seleccionar cepas resistentes, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones. La investigación de nuevos antimicóticos con diferentes mecanismos de acción es crucial para combatir la resistencia. Las estrategias de formulación, como el uso de nanopartículas o sistemas de liberación controlada, también pueden contribuir a mejorar la eficacia de los antimicóticos y reducir la aparición de resistencia.

En el contexto oftálmico, la formulación de antimicóticos debe considerar las características fisiológicas del ojo, como la barrera hemato-ocular, que limita el paso de fármacos al ojo. Las formulaciones oftálmicas deben ser estériles y tener un pH y una osmolaridad compatibles con los tejidos oculares. La investigación de nuevas formulaciones oftálmicas, como las nanopartículas de tioconazol (Wolf, 2020), busca superar las limitaciones de las formulaciones convencionales y mejorar la eficacia del tratamiento de la queratitis fúngica.

La búsqueda de nuevas formulaciones de antimicóticos oftálmicos es esencial para mejorar el tratamiento de infecciones como la queratitis fúngica (Calle & González, 2021). La innovación en formulaciones antimicrobianas implica no solo el desarrollo de nuevos fármacos, sino también la optimización de las formulaciones existentes para mejorar su eficacia, seguridad y adherencia al tratamiento. El tioconazol, un antifúngico imidazólico con amplio espectro de acción, presenta una alternativa prometedora para el tratamiento de la queratitis fúngica, especialmente en formulación de ungüento oftálmico.

El desarrollo de nanopartículas poliméricas de tioconazol, como las estudiadas por Wolf (2020), representa una estrategia innovadora para mejorar la biodisponibilidad y reducir la irritación ocular asociada al fármaco. La encapsulación del tioconazol en nanopartículas poliméricas puede mejorar su penetración en la córnea y reducir su toxicidad para los tejidos oculares. Los resultados de los estudios de Wolf (2020) mostraron que

las nanopartículas de tioconazol presentaron buena actividad antifúngica, baja citotoxicidad y un perfil de liberación controlado, lo que sugiere su potencial como una nueva opción terapéutica para la queratitis fúngica.

Tabla 3

Formulaciones Convencionales y Avanzadas de Principios Activos Antimicrobianos

Principio Activo	Formulación	
	Convencional	Avanzada
Clorhexidina	Soluciones	Sistemas formadores de película, Nanopartículas de sílice mesoporosa, Micelas poliméricas, Sistemas autoemulsionables
Óxido de Zinc (ZnO)	Polvos, Pomadas, Lociones, Pastas, Aerosol tópico	Nanopartículas de óxido de zinc
Plata	Sulfadiazina argéntica, Nitrato de plata, Cremas, Soluciones, Barras cutáneas, Colirios	Nanopartículas de plata
Aceites esenciales (árbol del té, cinamaldehído, timol)	Cremas, Geles, Jabones, Pomadas, Ungüentos, Bálsamos	Poliuretanos con cinamaldehído, Hidrogeles con nanoemulsiones/nanopartículas, Emulgeles con nanoemulsiones
Povidona yodada	Jabones, desinfectantes de manos, Soluciones, Hidrogeles, Ungüentos	Nanocápsulas
Triclosán	Parches adhesivos bucales, Jabones, Champús	Nanopartículas

2.2. Tioconazol

Los antisépticos y desinfectantes son sustancias químicas utilizadas para controlar el crecimiento microbiano. En este contexto, el tioconazol, un antifúngico imidazólico de amplio espectro, se destaca por su eficacia contra una variedad de hongos dermatofitos, levaduras y otros microorganismos. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la síntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana celular fúngica. Esta inhibición compromete la integridad de la membrana, afectando la permeabilidad y las funciones celulares esenciales, lo que finalmente conduce a la muerte del hongo.

Asimismo, su estructura química, que incluye un núcleo imidazólico y sustituyentes específicos, es clave para su actividad antifúngica. Aunque el tioconazol se ha utilizado principalmente en el tratamiento de infecciones tópicas, su potencial para tratar infecciones oculares, como la queratitis fúngica, ha fomentado investigaciones en formulaciones oftálmicas. En este sentido, Buitrago et al. (2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019) mencionan el tioconazol como una opción terapéutica relevante en la queratitis micótica.

A partir de estas investigaciones, es importante considerar las propiedades fisicoquímicas del tioconazol, como su solubilidad y estabilidad, ya que son determinantes para su formulación y eficacia. Este compuesto presenta una baja solubilidad en agua, lo cual complica su administración en forma de solución oftálmica. Para abordar esta limitación, Wolf (2020) exploró la encapsulación de tioconazol en nanopartículas poliméricas, un enfoque innovador que mejora su solubilidad y biodisponibilidad ocular. Además, esta estrategia permite una liberación controlada del fármaco, reduciendo la frecuencia de administración y minimizando los efectos secundarios. La estabilidad del tioconazol también es fundamental en la formulación de un ungüento oftálmico, como lo demostraron los estudios de Wolf (2020), que evidenciaron una estabilidad prolongada en nanopartículas, resaltando su viabilidad para uso oftálmico.

En cuanto al espectro de actividad, el tioconazol abarca una amplia gama de hongos, incluyendo especies como *Candida* y *Aspergillus*, los cuales son los principales responsables de la queratitis fúngica. La eficacia del tioconazol frente a estos patógenos ha sido comprobada tanto *in vitro* como *in vivo*. Por ejemplo, estudios realizados por Wolf (2020) demostraron resultados prometedores al evaluar la actividad antifúngica de nanopartículas de tioconazol contra *Candida albicans*. Además, la capacidad del tioconazol para atravesar la córnea es esencial para su éxito en el tratamiento de esta patología. En experimentos *ex vivo* con córneas de cerdo, Wolf (2020) demostró que el fármaco puede penetrar la córnea y alcanzar el humor acuoso, donde ejerce su acción antifúngica de manera efectiva.

Este comportamiento se vincula estrechamente con la farmacocinética oftálmica del tioconazol, la cual incluye su capacidad de penetración corneal y el tiempo de residencia en el ojo. Si bien su baja solubilidad en agua limita la absorción sistémica tras la administración oftálmica, esto también minimiza el riesgo de efectos secundarios sistémicos. Por otro lado, la formulación en nanopartículas no solo mejora la penetración corneal, sino que también prolonga el tiempo de residencia del fármaco en el ojo, incrementando así su eficacia terapéutica.

En relación con sus aplicaciones clínicas, los usos principales del tioconazol se centran en infecciones fúngicas tópicas. En el ámbito oftálmico, investigaciones como las de Buitrago et al. (2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019) destacan su potencial para tratar la queratitis fúngica. En esta línea, los estudios preclínicos de Wolf (2020) sugieren que el ungüento oftálmico de tioconazol podría ser una opción terapéutica eficaz y segura, aunque la validación en ensayos clínicos resulta imprescindible.

Desde una perspectiva de seguridad, los efectos adversos del tioconazol tras su administración oftálmica suelen ser leves y transitorios, como irritación y ardor ocular. Sin embargo, la incorporación del fármaco en nanopartículas poliméricas podría reducir significativamente estos efectos, mejorando la tolerabilidad del tratamiento. Ensayos *in vitro* realizados

por Wolf (2020), utilizando el método HET-CAM, respaldaron esta afirmación, demostrando que las nanopartículas son menos irritantes que la solución libre del fármaco.

Por último, las interacciones del tioconazol con otros medicamentos oftálmicos parecen limitadas, dada su baja absorción sistémica. Sin embargo, es fundamental tener en cuenta posibles interacciones con otros antifúngicos o compuestos que puedan influir en la permeabilidad corneal.

Tabla 4
Características físico-químicas de las nanocápsulas poliméricas

Formulación	Teor de tioconazol (mg/mL)	Eficiencia de encapsulación (%)	pH
Con tioconazol (TIO-NCE)	2,81 ± 0,02	98,17	5,47 ± 0,01
Sin fármaco (B-NCE)	–	–	4,68 ± 0,01

Nota: Adaptado de Wolf (2020).

Tabla 5
Estabilidad de las nanocápsulas poliméricas de tioconazol (TIO-NCE) a temperatura ambiente

Tiempo (días)	Teor de tioconazol (mg/mL)	pH
0	2,81 ± 0,02	5,47 ± 0,01
7	2,74 ± 0,01	5,35 ± 0,01
15	2,75 ± 0,01	5,40 ± 0,01
30	2,79 ± 0,04	5,22 ± 0,01
60	2,70 ± 0,05	5,17 ± 0,02

Nota: Adaptado de Wolf (2020).

El desarrollo de nanopartículas poliméricas de tioconazol para el tratamiento de la queratitis fúngica representa un avance significativo en la formulación de medicamentos oftálmicos. Las nanopartículas ofrecen ventajas como una mejor solubilidad, una liberación controlada del fármaco, una mayor penetración corneal y una menor irritación ocular. Estos avances pueden conducir a tratamientos más eficaces y seguros para la queratitis fúngica, mejorando la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la investigación continua en esta área se centra en la optimización de las formulaciones de nanopartículas, la evaluación de su eficacia clínica en humanos y la exploración de nuevas aplicaciones del tioconazol en el tratamiento de otras infecciones oculares.

En línea con esta perspectiva, la encapsulación del tioconazol en nanopartículas poliméricas, como se describe en la disertación de Wolf (2020), aborda las limitaciones de la administración tópica convencional del fármaco. La baja solubilidad en agua del tioconazol dificulta su formulación en soluciones oftálmicas, y su aplicación tópica puede causar irritación ocular. Las nanopartículas ofrecen una solución a estos problemas, mejorando la solubilidad, la penetración corneal y la tolerabilidad del tioconazol.

Además, los estudios realizados por Wolf (2020) han demostrado la eficacia de las nanopartículas de tioconazol en el tratamiento de la queratitis fúngica. Los ensayos *in vitro* evidenciaron una alta actividad antifúngica contra *Candida albicans*, mientras que los estudios de permeación *ex vivo* confirmaron la capacidad del tioconazol para atravesar la córnea y alcanzar el humor acuoso.

Considerando estos hallazgos, la investigación de nuevas formulaciones oftálmicas, como las nanopartículas de tioconazol, es crucial para el desarrollo de tratamientos más eficaces y seguros para las infecciones oculares fúngicas. La queratitis fúngica, siendo una enfermedad grave, requiere opciones terapéuticas que superen las limitaciones de los tratamientos actuales.

Así, la innovación en formulación farmacéutica, como la encapsulación de tioconazol en nanopartículas poliméricas, permite superar barreras técnicas y potenciar la eficacia del tratamiento. De manera similar, los resultados prometedores de los estudios preclínicos de Wolf (2020) refuerzan la necesidad de realizar ensayos clínicos para validar estas terapias.

En particular, el tioconazol, por su amplio espectro de acción contra hongos como *Candida* y *Aspergillus*, ha demostrado ser una alternativa prometedora. Su encapsulación en nanopartículas mejora significativamente su biodisponibilidad ocular y tolerabilidad.

Por otro lado, la formulación de nuevas opciones terapéuticas basadas en nanotecnología representa un área de creciente interés. Las nanopartículas de tioconazol, investigadas por Wolf (2020), constituyen un ejemplo claro de cómo la tecnología puede transformar la administración de fármacos oftálmicos.

En suma, el avance en la formulación de medicamentos oftálmicos mediante tecnologías innovadoras como la nanotecnología destaca como un camino esencial hacia el desarrollo de tratamientos más eficaces. El tratamiento actual de la queratitis fúngica aún enfrenta desafíos, pero el enfoque en nanopartículas de tioconazol abre nuevas posibilidades clínicas.

Finalmente, el tioconazol ungüento oftálmico, respaldado por los estudios de Wolf (2020), emerge como una opción prometedora. Aunque los resultados preclínicos son alentadores, se necesitan ensayos clínicos para consolidar su rol en el tratamiento de esta patología

2.3. Queratitis infecciosa

La queratitis infecciosa, una inflamación de la córnea causada por una infección, es una preocupación significativa en oftalmología debido a su potencial para causar discapacidad visual e incluso ceguera (Buitrago et al., 2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019). La córnea, la estructura

transparente en la parte frontal del ojo, es esencial para una visión clara. Cuando se infecta, puede volverse opaca o desarrollar úlceras, lo que afecta la capacidad del ojo para enfocar la luz. La queratitis infecciosa puede ser causada por una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos y parásitos.

Cada tipo de microorganismo puede causar un patrón característico de inflamación y daño corneal. La identificación precisa del agente causal es crucial para guiar el tratamiento y prevenir complicaciones graves. El diagnóstico se basa en el examen clínico del ojo, que puede incluir el uso de una lámpara de hendidura y tinción con fluoresceína, así como cultivos microbiológicos para identificar el patógeno específico. (Pérez et al., 2016). La prevalencia de la queratitis infecciosa varía según la región geográfica, las condiciones socioeconómicas y los factores de riesgo individuales, como el uso de lentes de contacto o un sistema inmunitario debilitado.

Los síntomas de la queratitis infecciosa pueden variar de leves a severos. Los síntomas comunes incluyen dolor ocular, enrojecimiento, lagrimeo excesivo, sensibilidad a la luz (fotofobia) y visión borrosa (Ortega, 2016). En casos más graves, puede haber secreción purulenta, opacidad corneal y la formación de una úlcera. Si la infección no se trata adecuadamente, puede extenderse a otras partes del ojo, como el iris y el cuerpo ciliar, causando uveítis.

En casos extremos, la infección puede incluso causar endoftalmitis, una inflamación grave de los tejidos internos del ojo que puede conducir a la pérdida de visión. Un diagnóstico temprano y preciso, seguido de un tratamiento adecuado, son fundamentales para prevenir estas complicaciones y preservar la visión. La queratitis infecciosa no tratada o tratada inadecuadamente puede resultar en cicatrices corneales permanentes, que pueden afectar significativamente la agudeza visual.

La queratitis infecciosa avanzada, como la describen Ontivero et al. (2023), es una forma grave de la enfermedad que no responde al tratamiento médico inicial y a menudo requiere intervención quirúrgica. Esta condición se caracteriza por una inflamación corneal severa y persistente, que puede ser causada por una variedad de factores, incluyendo infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos, infecciones fúngicas invasivas o un sistema inmunitario comprometido. El diagnóstico de queratitis infecciosa avanzada puede ser un desafío, ya que los síntomas pueden ser similares a los de otras afecciones oculares. Se requieren pruebas diagnósticas adicionales, como cultivos corneales y análisis de laboratorio, para identificar el agente causal y guiar el tratamiento.

El tratamiento de la queratitis infecciosa avanzada a menudo implica la administración de antibióticos tópicos o sistémicos, así como la realización de procedimientos quirúrgicos para eliminar el tejido corneal infectado o reparar el daño corneal (Ontivero et al., 2023). La elección del tratamiento depende de la gravedad de la infección, el agente causal y la salud general del paciente. En algunos casos, puede ser necesaria la queratoplastia, un procedimiento quirúrgico en el que se reemplaza la córnea dañada por una córnea donante sana. El pronóstico de la queratitis infecciosa avanzada varía según la causa y la gravedad de la infección, así como la respuesta del paciente al tratamiento. En algunos casos, la enfermedad puede causar una pérdida significativa de la visión o incluso ceguera. Es esencial un seguimiento regular con un oftalmólogo para controlar la progresión de la enfermedad y ajustar el tratamiento según sea necesario.

El impacto de la queratitis infecciosa en la visión y la calidad de vida de los pacientes puede ser devastador (Buitrago et al., 2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019). La pérdida de visión puede afectar la capacidad del individuo para realizar actividades cotidianas, como leer, conducir o trabajar, lo que puede tener consecuencias económicas y sociales significativas. Además del impacto funcional, la queratitis infecciosa puede causar dolor ocular intenso, fotofobia y lagrimeo, lo que afecta la comodidad y el bienestar del paciente. Es fundamental un tratamiento oportuno y eficaz para

minimizar el daño corneal, preservar la visión y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El desarrollo de nuevas terapias y estrategias de prevención es esencial para abordar este importante problema de salud ocular.

Tabla 6

Etiología de las úlceras corneales

Etiología	N°	%
Infecciosa	72	44.45 %
No infecciosa	90	55.55 %
TOTAL	162	100 %

Nota: Adaptado de Ortega (2016).

La Tabla 6 adaptada del estudio de Ortega (2016), muestra la prevalencia de las úlceras corneales de origen infeccioso en comparación con las de origen no infeccioso. Este dato es relevante para comprender la magnitud del problema de la queratitis infecciosa y la necesidad de tratamientos efectivos.

Tabla 7

Resolución del tratamiento quirúrgico en queratitis infecciosa avanzada

Resolución	N° de Ojos	%
Primaria (1 cirugía)	21	53.8 %
Secundaria (2 cirugías)	18	46.15 %
Terciaria (3 cirugías)	4	10.25 %
TOTAL	39	100 %

Nota: Adaptado de Ontivero et al. (2023).

La Tabla 7 muestra la frecuencia con la que se requieren múltiples intervenciones quirúrgicas para resolver la queratitis infecciosa avanzada. Este dato resalta la complejidad y la gravedad de esta condición, y enfatiza la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas para evitar o minimizar la necesidad de cirugía.

La queratitis infecciosa es una importante causa de morbilidad ocular, y su impacto en la salud pública es significativo debido a la alta prevalencia de infecciones oculares en todo el mundo. La queratitis puede ser causada por una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos y parásitos, y su presentación clínica puede variar desde una leve irritación hasta una úlcera corneal grave.

Suele ser más común en países en desarrollo, donde el acceso a la atención médica y a las condiciones sanitarias adecuadas puede ser limitado. Factores de riesgo como el uso de lentes de contacto, traumatismos oculares y un sistema inmunitario debilitado aumentan la probabilidad de desarrollar queratitis infecciosa. El diagnóstico y tratamiento oportunos son cruciales para prevenir complicaciones graves y preservar la visión. El manejo clínico de la queratitis infecciosa a menudo implica la administración de antibióticos tópicos o sistémicos, y en casos graves, puede ser necesaria la cirugía. La investigación en curso se centra en el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento para la queratitis infecciosa, incluyendo nuevas formulaciones de antimicrobianos y terapias dirigidas.

La córnea, la estructura transparente en la parte frontal del ojo, es esencial para una visión clara. La queratitis, una inflamación de la córnea, puede afectar significativamente la visión y causar dolor e incomodidad. La queratitis infecciosa puede ser particularmente grave y requiere atención médica oportuna. Los síntomas pueden incluir dolor ocular, enrojecimiento, lagrimeo, fotofobia y visión borrosa. Un diagnóstico y tratamiento rápidos son cruciales para prevenir complicaciones y preservar la visión.

Las opciones de tratamiento pueden incluir antibióticos, antifúngicos o antivirales, dependiendo del agente causal. En casos graves, puede ser necesaria la cirugía. Es esencial la prevención mediante una higiene adecuada de las lentes de contacto y la atención inmediata a cualquier lesión ocular. La investigación continua en nuevas terapias y estrategias de prevención es fundamental para abordar este importante problema de salud ocular.

La queratitis infecciosa es una condición ocular grave que requiere atención médica inmediata. La córnea, la ventana transparente del ojo, es esencial para la visión. Cuando se inflama debido a una infección, la visión se ve comprometida y puede haber dolor e incomodidad significativos. Un diagnóstico preciso y un tratamiento oportuno son fundamentales para prevenir complicaciones graves y la pérdida de visión. Las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos pueden causar queratitis infecciosa. El tratamiento depende del agente causal y puede incluir antibióticos, antifúngicos o antivirales.

2.4. Queratitis Fúngica o Micótica

La queratitis fúngica, también conocida como queratomycosis, es una infección de la córnea causada por hongos (Buitrago et al., 2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019). A diferencia de las queratitis bacterianas, que suelen tener un inicio agudo, la queratitis fúngica a menudo se presenta de forma subaguda, con síntomas que se desarrollan gradualmente durante días o semanas (Ortega, 2016). Esta lenta progresión, junto con su mayor incidencia en regiones tropicales y subtropicales, la convierte en una seria amenaza para la visión. El diagnóstico temprano y preciso es fundamental para iniciar un tratamiento adecuado y minimizar el riesgo de complicaciones, como la cicatrización corneal o la perforación, que pueden conducir a la pérdida de la visión.

Profundizando en las causas, los hongos causantes de queratitis fúngica incluyen una variedad de especies, siendo *Fusarium*, *Aspergillus* y *Candida* los más comunes (Ortega, 2016).

- *Fusarium*. Un hongo filamentoso que se encuentra comúnmente en el suelo y la materia vegetal, es particularmente virulento y puede causar infecciones corneales graves y de rápida progresión.
- *Aspergillus*. Otro hongo filamentoso presente en el ambiente, también puede causar queratitis, aunque sus infecciones suelen ser menos agresivas que las causadas por *Fusarium*.
- *Candida*. Una levadura que forma parte de la flora normal de la piel y las mucosas, puede causar queratitis en personas con un sistema inmunitario debilitado o en aquellas que usan lentes de contacto.

En todos estos casos, la identificación del hongo específico causante de la infección es esencial para guiar la terapia antifúngica.

Considerando las vías de infección, los factores de riesgo para el desarrollo de queratitis fúngica incluyen el uso de lentes de contacto, traumatismos corneales, especialmente aquellos que involucran materia vegetal, y la inmunosupresión (Pérez et al., 2016). El uso de lentes de contacto, especialmente si no se siguen las prácticas adecuadas de higiene, crea un ambiente propicio para el crecimiento de hongos en la superficie ocular.

De igual manera, los traumatismos corneales, como las abrasiones o las laceraciones, pueden proporcionar una vía de entrada para los hongos en la córnea. Además, las personas con un sistema inmunitario debilitado, como aquellas con VIH/SIDA o que reciben quimioterapia, tienen un mayor riesgo de desarrollar queratitis fúngica. Esta vulnerabilidad se corrobora con Ontivero et al. (2023), quienes destacan la queratitis fúngica como una forma de queratitis infecciosa avanzada, que a menudo requiere múltiples intervenciones quirúrgicas y se asocia con un alto riesgo de complicaciones.

En cuanto a la presentación clínica, las manifestaciones de la queratitis fúngica incluyen dolor ocular, enrojecimiento, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa (Buitrago et al., 2013, citados en Jaimes & Buitrago, 2019). A

diferencia de las queratitis bacterianas, que suelen presentar una secreción purulenta, la secreción en la queratitis fúngica puede ser escasa o ausente. Durante el examen con lámpara de hendidura, la córnea puede mostrar una úlcera con bordes irregulares, un infiltrado blanquecino o grisáceo y, en algunos casos, la presencia de hifas fúngicas. Asimismo, el hipopión, una acumulación de células inflamatorias en la cámara anterior del ojo, puede estar presente en casos graves.

Por lo tanto, el diagnóstico diferencial de la queratitis fúngica incluye otras formas de queratitis, como las bacterianas, virales y amebianas, haciendo esencial un examen oftalmológico completo y la realización de pruebas de laboratorio, como cultivos corneales y microscopía confocal, para diferenciar entre las diferentes etiologías y guiar el tratamiento.

Respecto al tratamiento, este generalmente implica la administración tópica de antifúngicos, como la natamicina o la anfotericina B (Ortega, 2016). En casos más graves, o en aquellos que no responden al tratamiento tópico, se pueden utilizar antifúngicos sistémicos, como el voriconazol o el itraconazol. La duración del tratamiento varía según la gravedad de la infección y la respuesta del paciente, pero puede ser de varias semanas o incluso meses.

En la búsqueda de nuevas alternativas, Wolf (2020) investigó la formulación de tioconazol en nanopartículas para el tratamiento de la queratitis fúngica, obteniendo resultados prometedores en estudios preclínicos. El tioconazol, un antifúngico imidazólico, se ha utilizado principalmente en el tratamiento de infecciones fúngicas tópicas, y su encapsulación en nanopartículas podría mejorar su biodisponibilidad ocular y reducir la irritación.

Con base en lo anterior, el pronóstico de la queratitis fúngica depende de la gravedad de la infección, la respuesta al tratamiento y la presencia de complicaciones. Un diagnóstico y tratamiento oportunos son cruciales para minimizar el daño corneal y preservar la visión. Además, la resisten-

cia a los antifúngicos es un problema creciente en el tratamiento de la queratitis fúngica, y la investigación de nuevos antifúngicos y estrategias de tratamiento, como las mencionadas nanopartículas, es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Siguiendo con esta línea, la Tabla 8 muestra la distribución de los factores de riesgo para queratitis micótica.

Tabla 8

Factores de riesgo para queratitis micótica

Factor de Riesgo	N°	%
Traumatismo Vegetal	7	39 %
Sin antecedente de trauma	7	39 %
Trauma con cuerpo extraño	2	11 %
Trauma contuso	2	11 %
TOTAL	18	100 %

Tabla 9

Características clínicas distintivas de queratitis infecciosa por diferentes agentes etiológicos

Característica	Bacteriana	Viral	Fúngica
Inicio	Agudo	Subagudo	Subagudo
Secreción	Purulenta	Acuosa	Escasa o ausente
Bordes de la úlcera	Regulares	Dendríticos	Irregulares
Infiltrado	Grisáceo o amarillento	Blanquecino	Blanquecino o grisáceo
Hipopión	Frecuente	Raro	Variable

Complementando la información, la Tabla 9 resume las características clínicas distintivas de las queratitis bacterianas, virales y fúngicas.

En resumen, la queratitis fúngica es una infección ocular grave que requiere un manejo oportuno y efectivo para minimizar el riesgo de pérdida de visión. La identificación de los factores de riesgo, el diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado son cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes. Asimismo, la investigación en curso, como la enfocada en las nanopartículas de tioconazol, se centra en el desarrollo de nuevas terapias para abordar la resistencia a los antifúngicos y mejorar la eficacia del tratamiento. Finalmente, la queratitis fúngica es una preocupación de salud pública, especialmente en regiones tropicales y subtropicales, donde la educación sobre la prevención y el reconocimiento temprano de los síntomas son esenciales para un manejo efectivo de esta condición.

Para simplificar aún más, la queratitis fúngica es una infección ocular que puede tener consecuencias graves para la visión. Los hongos, como *Fusarium*, *Aspergillus* y *Candida*, pueden invadir la córnea, causando inflamación, dolor y visión borrosa. El uso de lentes de contacto, traumatismos oculares y un sistema inmunitario debilitado son factores de riesgo. El diagnóstico y tratamiento oportunos son esenciales para prevenir complicaciones y preservar la visión. Se pueden utilizar antifúngicos tópicos o sistémicos, y en casos graves, la cirugía puede ser necesaria. La investigación de nuevas terapias, como las nanopartículas de tioconazol, es prometedora para el futuro del tratamiento de la queratitis fúngica.

CAPÍTULO III

FORMULACIÓN DE TIOCONAZOL UNGÜENTO OFTÁLMICO A DIFERENTES CONCENTRACIONES

3.1. Introducción

El tioconazol actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol en la membrana celular de los hongos, lo que compromete su integridad y función. Esta inhibición selectiva del ergosterol, un componente esencial de la membrana celular fúngica, no afecta las células humanas, lo que contribuye a su perfil de seguridad. La formulación de tioconazol en un ungüento oftálmico ofrece la ventaja de una liberación controlada del fármaco en la superficie ocular, lo que permite alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio de la infección y minimizar la exposición sistémica (Bao & Burgess, 2018). La tesis de Orihuela (2024) se centró en la formulación de un ungüento oftálmico de tioconazol a diferentes concentraciones (1 %, 3 % y 6,5 %), buscando determinar la concentración óptima para el tratamiento de la queratitis fúngica.

La investigación realizada en la tesis de Orihuela (2024) tuvo como objetivo principal formular tioconazol ungüento oftálmico a diferentes

concentraciones (1 %, 3 % y 6,5 %) y evaluar su eficacia preclínica en el tratamiento de la queratitis fúngica inducida por *Candida albicans* en un modelo animal. Este objetivo se alinea con la creciente necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas para la queratitis fúngica, una infección ocular que puede tener consecuencias devastadoras para la visión. La tesis se enfocó en la formulación de un ungüento oftálmico, una forma farmacéutica que ofrece ventajas para la administración ocular de fármacos, como una mayor permanencia en la superficie del ojo y una liberación controlada del principio activo (Bao & Burgess, 2018). El uso de diferentes concentraciones de tioconazol permitió evaluar la dosis óptima para el tratamiento de la queratitis fúngica, buscando maximizar la eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios. La elección de *Candida albicans* como agente causal se basó en su prevalencia como uno de los principales patógenos responsables de la queratitis fúngica (Thomas & Kaliamurthy, 2013).

El estudio de Orihuela (2024) incluyó una serie de ensayos para evaluar la calidad, estabilidad, actividad antifúngica, irritabilidad ocular, permeabilidad y eficacia *in vivo* del ungüento oftálmico de tioconazol formulado. Las pruebas de calidad aseguraron que el ungüento cumpliera con las especificaciones requeridas para una formulación oftálmica, como la esterilidad y el pH adecuado (United States Pharmacopeia, 2018). Los estudios de estabilidad, realizados en condiciones aceleradas, evaluaron la estabilidad del tioconazol en la formulación a lo largo del tiempo. Los ensayos *in vitro* de actividad antifúngica confirmaron la capacidad del tioconazol para inhibir el crecimiento de *Candida albicans*, el patógeno seleccionado para el estudio. La evaluación de la irritabilidad ocular en conejos, siguiendo las directrices de la OECD (2018), permitió determinar la seguridad de la formulación para su aplicación en el ojo. La permeabilidad del tioconazol en la córnea se evaluó *in vitro* utilizando celdas de Franz (Palma, 2015). Finalmente, la eficacia del ungüento se evaluó *in vivo* en un modelo de queratitis fúngica en conejos, inducida mediante la inoculación de *Candida albicans* en la córnea.

La tesis de Orihuela (2024) representa un paso importante en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para la queratitis fúngica, un problema de salud ocular que afecta a millones de personas en todo el mundo. El desarrollo de una formulación de tioconazol ungüento oftálmico, evaluada en modelos preclínicos, ofrece una nueva esperanza para el tratamiento de esta infección, particularmente en contextos donde el acceso a la natamicina, el tratamiento actual, es limitado. La investigación futura debería centrarse en la realización de ensayos clínicos en humanos para confirmar la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico y establecer su lugar en el arsenal terapéutico para la queratitis fúngica. La investigación en nanotecnología y otras estrategias de formulación, como las exploradas por Wolf (2020), también podría contribuir a mejorar la biodisponibilidad ocular y la eficacia del tioconazol y otros antifúngicos. Este capítulo se centrará en describir la tesis mencionada como una propuesta de formulación, y sus resultados sirven como base para la investigación clínica futura del tioconazol ungüento oftálmico. Esta introducción se conecta con la información sobre formulación magistral, tioconazol y queratitis fúngica, que fueron abordados en los capítulos 1 y 2.

3.2. Aspectos metodológicos

El diseño del estudio de Orihuela (2024) se caracterizó por ser experimental, manipulando la variable independiente, que fue la concentración de tioconazol (1 %, 3 % y 6,5 %), para evaluar su efecto sobre la variable dependiente, la eficacia preclínica del ungüento oftálmico en el tratamiento de la queratitis fúngica. Se empleó un grupo control con placebo para descartar la influencia de los excipientes o del sistema inmunológico de los conejos en los resultados. Se seleccionaron conejos albinos de Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*) como modelo animal para la evaluación *in vivo* debido a su similitud fisiológica con los humanos en la respuesta a la inflamación ocular y a la administración oftálmica de fármacos (Fuentes et al., 2010, citados en Ahimara, 2016).

La queratitis fúngica se indujo en los conejos mediante la inoculación de *Candida albicans* en la córnea, y la eficacia del tioconazol se evaluó mediante la medición del área de la lesión corneal, la opacidad corneal y el nivel de hipopión a lo largo del tratamiento. La elección de un modelo animal adecuado es crucial para la extrapolación de los resultados preclínicos a la práctica clínica. Estudios previos han demostrado la susceptibilidad de los conejos a la queratitis fúngica y la utilidad de este modelo para la evaluación de nuevos tratamientos oftálmicos (Oliveira et al., 2008, citados en Montgomery & Fuller, 2020).

El tamaño de la muestra se determinó mediante un cálculo de potencia estadística, considerando la diferencia esperada entre los grupos de tratamiento y el placebo, así como la variabilidad de las mediciones. El cálculo se realizó utilizando un software estadístico en línea (“Select Statistical Services,” citado en Orihuela, 2024), que recomendó un tamaño de muestra de 6 conejos por grupo. Sin embargo, para aumentar la robustez del estudio y asegurar la representatividad de los resultados, se decidió utilizar 7 conejos por grupo.

Se emplearon un total de 28 conejos, distribuidos en cuatro grupos: tres grupos de tratamiento (1%, 3% y 6.5% de tioconazol) y un grupo control con placebo. Esta distribución permitió una comparación directa entre las diferentes concentraciones de tioconazol y el placebo, así como una evaluación de la eficacia del tratamiento en función de la concentración. La tesis no especificó si los conejos fueron asignados aleatoriamente a los diferentes grupos, un aspecto importante para minimizar el sesgo de selección y asegurar la validez interna del estudio.

Tabla 10
Distribución de la muestra en subgrupos

Concentración	Tioconazol			Placebo
	1 %	3 %	6.5 %	
N° de Conejos	7	7	7	7

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Los criterios de selección de los conejos para el estudio fueron rigurosos para asegurar la homogeneidad de la muestra y la validez de los resultados. Se seleccionaron conejos albinos de Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*), machos, de 4 a 6 meses de edad y con un peso corporal entre 2000 y 3000 gramos.

La elección de conejos albinos minimiza la variabilidad genética y la pigmentación del iris, lo que facilita la evaluación de los signos clínicos de queratitis. La selección de machos evita la influencia de las hormonas femeninas en la respuesta a la inflamación. El rango de edad y peso asegura que los conejos se encuentren en una etapa de desarrollo similar y minimiza la variabilidad en el tamaño y la estructura del ojo. Se excluyeron los conejos que presentaban cualquier signo de infección ocular o sistémica, lesiones corneales preexistentes u otros problemas de salud. Esta rigurosa selección de la muestra minimizó la influencia de variables extrañas en los resultados y permitió una evaluación más precisa de la eficacia del tioconazol ungüento oftálmico.

Se definieron diversas variables para evaluar la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico en el tratamiento de la queratitis fúngica inducida por *Candida albicans* en conejos. La irritabilidad ocular se evaluó mediante la observación de signos como daños, lesiones, síntomas y reacciones en la córnea, conjuntiva e iris durante el período de observación (hasta 21 días).

La opacidad corneal, un indicador de la gravedad de la queratitis, se midió mediante una escala de 0 a 4, donde 0 representa una córnea clara y 4 una opacidad total. El nivel de hipopión, una acumulación de pus en la cámara anterior del ojo, se evaluó mediante una escala de 0 a 3+, donde 0 indica ausencia de hipopión y 3+ un hipopión severo. El área de infiltración ocular, otro indicador de la extensión de la infección, se midió en milímetros utilizando un software de análisis de imágenes. La permeabilidad ocular del tioconazol se determinó *in vitro* utilizando celdas de Franz y córneas de cerdo.

Finalmente, la evaluación histológica de las córneas se realizó mediante tinción con hematoxilina y eosina para evaluar el daño tisular y la presencia de células inflamatorias. La Tabla 12 proporciona una descripción detallada de estas variables, incluyendo su definición operacional, los indicadores utilizados, los criterios de medición y las escalas de medición.

El desarrollo del ungüento oftálmico de tioconazol se realizó siguiendo los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para asegurar la calidad, la esterilidad y la estabilidad del producto. La formulación del ungüento se basó en una fórmula estándar para ungüentos oftálmicos, utilizando petrolato blanco y aceite mineral como excipientes y metilparabeno y propilparabeno como conservantes.

Se realizaron pruebas de pre-formulación para determinar la proporción óptima de los excipientes para lograr la viscosidad deseada ($20000 \text{ cps} \pm 2000$). La preparación del ungüento se llevó a cabo en un tanque piloto de 3 litros con sistema de agitación y esterilización. Las formulaciones se prepararon a tres concentraciones diferentes de tioconazol (1 %, 3 % y 6.5 %) además de un placebo.

El envasado se realizó en tubos trilaminados estériles utilizando una máquina envasadora automática. Se realizaron pruebas de calidad para verificar la identidad, la pureza, el pH, la esterilidad y la concentración del tioconazol en el ungüento. Los estudios de estabilidad acelerada se realizaron a $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa durante 6 meses, evaluando los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del ungüento a intervalos regulares. La tesis incluye tablas que detallan la formulación de cada concentración de tioconazol ungüento oftálmico, así como los resultados de las pruebas de calidad y los estudios de estabilidad.

La actividad antifúngica del tioconazol ungüento oftálmico se evaluó *in vitro* utilizando el método de difusión en disco de papel. Se prepararon placas de agar con *Candida albicans*, el hongo causante de la queratitis fúngica en el modelo animal. Se aplicaron discos impregnados con las diferentes

concentraciones de tioconazol ungüento oftálmico (1 %, 3 % y 6.5 %) sobre la superficie del agar.

Tras un período de incubación, se midió el diámetro de los halos de inhibición del crecimiento fúngico alrededor de cada disco. Estos halos de inhibición son indicativos de la actividad antifúngica del tioconazol, y su tamaño se relaciona con la concentración del fármaco. Los resultados del ensayo de actividad antifúngica se presentan en la Tabla 14 de la tesis. Este método es ampliamente utilizado para la evaluación de la actividad antimicrobiana de fármacos y permite una comparación cuantitativa entre las diferentes concentraciones de tioconazol.

La irritabilidad ocular del tioconazol ungüento oftálmico se evaluó in vivo en conejos utilizando la prueba HET-CAM (*Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane*). Este ensayo *in vitro* utiliza la membrana corioalantoidea del huevo de gallina como modelo para evaluar el potencial irritante de sustancias que se aplican tópicamente en el ojo. Se aplicaron las diferentes concentraciones de tioconazol ungüento oftálmico sobre la membrana, y se observaron los signos de irritación, como la hemorragia, la coagulación y la vasoconstricción, durante un período de 5 minutos.

Los resultados se expresaron mediante un índice de irritación, que se calcula a partir de la duración de cada signo observado. Los resultados del ensayo HET-CAM se presentan en la Tabla 15 de la tesis. Este método es un modelo ampliamente utilizado para la evaluación preclínica de la irritación ocular y permite una evaluación cuantitativa del potencial irritante del tioconazol ungüento oftálmico. Se utilizaron tres conejos para la prueba de irritación ocular, y se les aplicó una única dosis del ungüento en el saco conjuntival de un ojo, mientras que el otro ojo se dejó sin tratar como control. Se realizaron observaciones a la 1, 24, 48 y 72 horas, así como a los 7, 14 y 21 días para evaluar la reversibilidad de los efectos.

La permeabilidad ocular del tioconazol se evaluó *in vitro* utilizando celdas de Franz y córneas de cerdo. Las córneas de cerdo se consideran un buen modelo para la córnea humana debido a sus similitudes en grosor, estructura y permeabilidad. En el experimento, se colocó una cantidad conocida de ungüento en la cámara donadora de la celda de Franz, que estaba separada de la cámara receptora por la córnea de cerdo. Se midió la cantidad de tioconazol que permeaba a través de la córnea hacia la cámara receptora a diferentes intervalos de tiempo.

Los resultados de este ensayo se utilizaron para calcular el porcentaje de permeación, el flujo en estado estacionario y el coeficiente de permeación del tioconazol. Este ensayo *in vitro* proporciona información valiosa sobre la capacidad del tioconazol para penetrar la córnea y alcanzar los tejidos oculares.

El plan de análisis estadístico empleado en la tesis de Orihuela (2024) incluyó el análisis de varianza (ANOVA) de un factor para comparar las medias de las diferentes concentraciones de tioconazol y el placebo. La prueba de Tukey se utilizó para realizar comparaciones múltiples entre los grupos de tratamiento. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$. Este plan de análisis permitió determinar si existían diferencias significativas entre las diferentes concentraciones de tioconazol en cuanto a su eficacia preclínica en el tratamiento de la queratitis fúngica. La elección de ANOVA y la prueba de Tukey es apropiada para el diseño experimental del estudio, que incluyó la comparación de múltiples grupos.

El estudio de Orihuela (2024) se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de bioética para el uso de animales de experimentación. El protocolo experimental fue aprobado por el comité de ética para animales de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), asegurando el cumplimiento de las normas éticas para el cuidado y uso de animales en investigación.

Tabla 11
Definición operacional de las variables

Variables	Definición operacional	Indicador	Criterios de medición	Escala de medición	Instrumento
Irritabilidad ocular	Reacción o evento adverso ocurrido en el animal después del inicio de la terapia	Daños, lesiones, síntomas, reacciones sobre la córnea, conjuntiva e iris durante el período de observación.	0. Irritación	Nominal	Reporte de Ensayo
			1. No irritación		
Opacidad corneal	Nivel de lesión corneal generada por el ensayo.	Parámetro registrado en los reportes del ensayo	0: Córnea clara	Nominal	Reporte de Ensayo
			1: Edema menor		
			2: Edema corneal en 2 cuadrantes de la córnea		
			3: Edema corneal en más de 3 cuadrantes de la córnea		
			4: Opacidad total de la córnea		

Variables	Definición operacional	Indicador	Criterios de medición	Escala de medición	Instrumento
Nivel de hipopión	Característica del hipopión generado por la lesión corneal.		0. Ninguno	Nominal	
			1. Leve +		
			2. Moderado ++		
			3. Severo +++ (con escala en cruces: de 0 a 3+)		
Área de infiltración ocular	Área de lesión corneal generada según el método del ensayo.	Parámetro registrado en los formatos del ensayo	Milímetros	Razón	Reporte de Ensayo
Permeabilidad ocular	Porcentaje de fármaco permeado en cornea animal		Porcentaje de Permeado (%P)		
Evaluación histológica	Característica de los epitelios corneales posterior al tratamiento.			0. Epitelio corneal sin alteraciones.	
		1. Zonas con edema, incremento de capilares sanguíneos y células inflamatorias.			

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

El número de animales utilizados se minimizó al número necesario para obtener resultados estadísticamente significativos, y se tomaron medidas para minimizar el dolor y el estrés de los animales durante el experimento. La aprobación del comité de ética es un requisito esencial para asegurar que la investigación se realiza de manera ética y responsable.

La Tabla 11 detalla la definición operacional de cada variable, lo que permite una comprensión clara de cómo se midió cada variable y los criterios utilizados para su evaluación. Esto facilita la interpretación de los resultados y la replicación del estudio.

Tabla 12
Impacto de los componentes de la formulación

Atributo Crítico de Calidad	1 (Homogeneidad)	2 (Viscosidad)	3 (Eficiencia)	4 (Seguridad)	Criticidad de Impacto
Aceite mineral	9	9	3	3	729
Metilparabeno	1	1	3	3	9
Propilparabeno	1	1	3	3	9
Petrolato blanco	9	9	3	3	729
Tioconazol	1	1	9	3	27

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

La Tabla 12 presenta la evaluación de los atributos críticos de calidad y su impacto en la formulación del ungüento oftálmico de tioconazol. Se observa que la homogeneidad, la viscosidad y la seguridad son los atributos más críticos, lo que destaca la importancia de controlar estos parámetros durante el proceso de fabricación.

La metodología empleada en la tesis de Orihuela (2024) para la formulación y evaluación preclínica del tioconazol ungüento oftálmico fue rigurosa y completa. El diseño experimental, el tamaño de la muestra, los

criterios de selección de los animales, la definición de las variables y los procedimientos utilizados para la elaboración del ungüento y la evaluación de su eficacia y seguridad fueron cuidadosamente planificados y ejecutados. La validación del método analítico, los estudios de estabilidad acelerada y las pruebas de actividad antifúngica e irritabilidad ocular proporcionaron datos robustos para respaldar las conclusiones del estudio. El cumplimiento de las normas éticas para el uso de animales en investigación asegura la validez y la ética del estudio.

El enfoque metodológico de la tesis de Orihuela (2024) proporciona una base sólida para el desarrollo de futuras investigaciones sobre el tioconazol ungüento oftálmico. El diseño experimental, la selección de la muestra y las técnicas de análisis empleadas permitieron obtener resultados confiables y reproducibles. La evaluación de la actividad antifúngica, la irritabilidad ocular y la permeabilidad corneal del tioconazol ungüento oftálmico proporciona información crucial para el desarrollo clínico de esta nueva terapia oftálmica. La metodología empleada en el estudio preclínico del tioconazol ungüento oftálmico fue rigurosa y completa, incluyendo la validación del método analítico, los estudios de estabilidad y las pruebas de actividad antifúngica e irritabilidad ocular.

3.3. Hallazgos

3.3.1. Desarrollo del ungüento oftálmico

Los resultados de las pruebas de calidad, presentados en la Tabla 13, indican que las tres formulaciones de tioconazol ungüento oftálmico (1%, 3% y 6.5%) cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas para un ungüento oftálmico, en términos de aspecto, identidad, potencia del principio activo, concentración de conservantes y esterilidad. Este cumplimiento de las especificaciones es esencial para asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Tabla 13
Resultados de las pruebas de calidad de las formulaciones de tioconazol ungüento oftálmico

Pruebas efectuadas	Especificaciones	Tioconazol Ungüento Oftálmico		
		1 % Lote: 10719	3 % Lote: 10729	6,5 % Lote: 10739
Aspecto	Preparación De Consistencia Blanda, Blanquecina, Homogénea.	Conforme		
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponde con el pico principal en el cromatograma de la preparación estándar según se obtiene en la cuantificación			
Cuantificación de Tioconazol	2,70 – 3,30 %	1,02 %	2,93 %	6,91 %
	90,0 – 110,0 %	102,0 %	97,6 %	106,3 %
Cuantificación de Metilparabeno	0,040 – 0,060 %	0,043 g/100g	0,045 g/100g	0,040 g/100g
	80,0 – 120,0 %	86,0 %	90,0 %	80,0 %
Cuantificación de Propilparabeno	0,008 – 0,012 %	0,008 g/100g	0,009 g/100g	0,008 g/100g
	80,0 – 120,0 %	80,0 %	90,0 %	80,0 %
Esterilidad	Estéril			

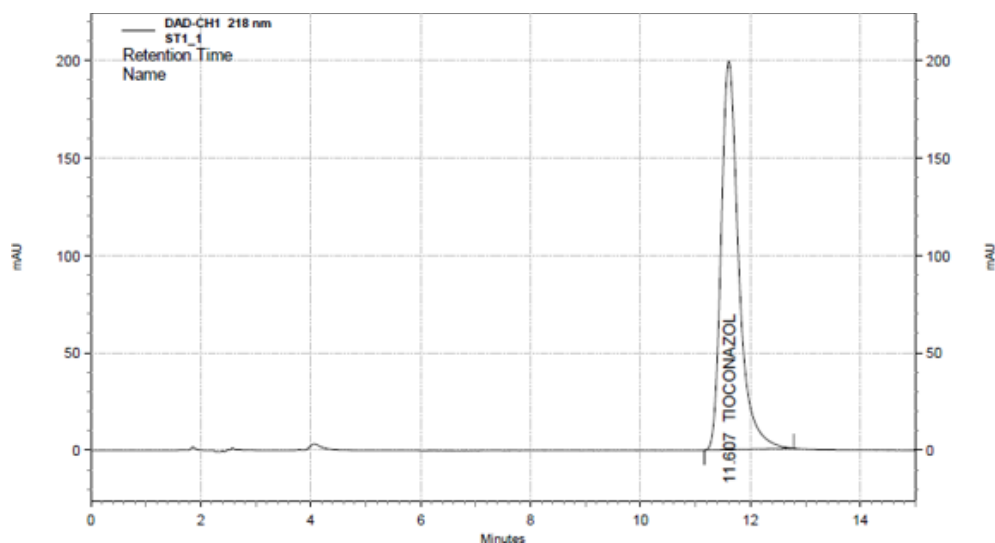
Nota: Tomado de Orihuela (2024).

3.3.2. Validación del método analítico

Los resultados de la validación del método analítico demostraron que el método es selectivo, lineal, preciso, exacto, robusto y con un rango adecuado para la cuantificación de tioconazol en el ungüento oftálmico. Esto implica que el método es confiable y adecuado para determinar la concentración del fármaco en las muestras analizadas. Los cromatogramas presentados en las Figuras 1 y 2 muestran la separación del tioconazol de otros componentes de la formulación.

Figura 1

Cromatograma del estándar de tioconazol

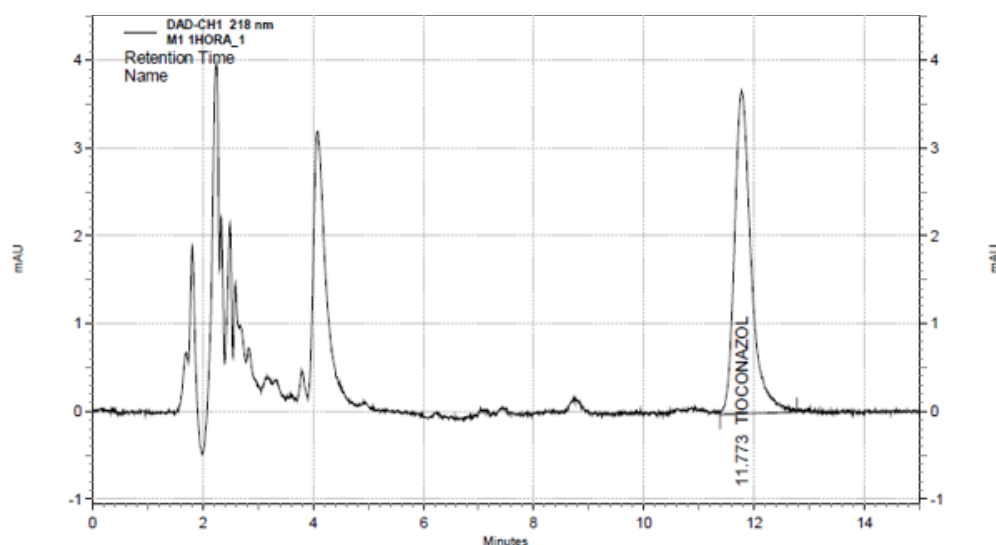


3.3.3. Estudios de estabilidad acelerada

Los resultados de los estudios de estabilidad acelerada, presentados en las Tablas 14, 15 y 16, indican que las tres formulaciones de tioconazol ungüento oftálmico (1%, 3% y 6.5%) se mantuvieron estables durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento aceleradas. Esto implica que el ungüento mantiene sus características fisicoquímicas y microbiológicas durante un período prolongado, lo que es esencial para su uso clínico.

Figura 2

Cromatograma de la muestra de tioconazol



3.3.4. Actividad fúngica

Los resultados del ensayo de actividad antifúngica, mostrados en la Tabla 15 y la Figura 3, indican que las tres formulaciones de tioconazol ungüento oftálmico presentaron actividad inhibitoria *in vitro* contra *Candida albicans*. El tamaño de los halos de inhibición observados sugiere una relación dosis-respuesta, con halos mayores para las concentraciones más altas de tioconazol.

Tabla 14
Estudio de estabilidad acelerada de tioconazol

Tiempo	Descripción Aspecto*	Identificación de tioconazol**	Cuantificación de Tioconazol		Agente antimicrobiano	
			(0,9-1,1%)	Esterilidad	Metilparabeno (0,040-0,060%)	Propilparabeno (0,008-0,012%)
Tioconazol 1 % ungüento oftálmico						
Inicio: 2019-07-26			Duración: 06 meses		Fin: 2020-01-26	
Inicio			1,02 %		Humedad relativa: 75 ± 5 %	
3 meses	Conforme*	Positivo	1,03%	Estéril	0,043 %	0,008 %
6 meses			0,94 %			
Tioconazol 3 % ungüento oftálmico						
Inicio: 2019-07-31			Duración: 06 meses		Fin: 2020-01-31	
Temperatura: 40° ± 2°C					Humedad relativa: 75 ± 5 %	
Inicio			2,93 %			
3 meses	Conforme*	Positivo	13,00 %	Estéril	0,045 %	0,009 %
6 meses			2,75 %			

Tiempo	Descripción Aspecto*	Identificación de tioconazol**	Cuantificación de Tioconazol (0,9-1,1%)	Esterilidad	Agente antimicrobiano	
					Metilparabeno (0,040-0,060%)	Propilparabeno (0,008-0,012%)
Tioconazol 6,5 % ungüento oftálmico						
Duración: 06 meses						
Inicio: 2019-07-31						
Fin: 2020-01-31						
Temperatura: 40° ± 2°C						
Humedad relativa: 75 ± 5 %						
Inicio			6,10 %		0,0089%	
3 meses	Conforme*	Positivo	6,04 %	Estéril	0,040 %	
6 meses			6,10 %		0,008%	

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

*Preparación de consistencia blanda, blanquecina, homogénea

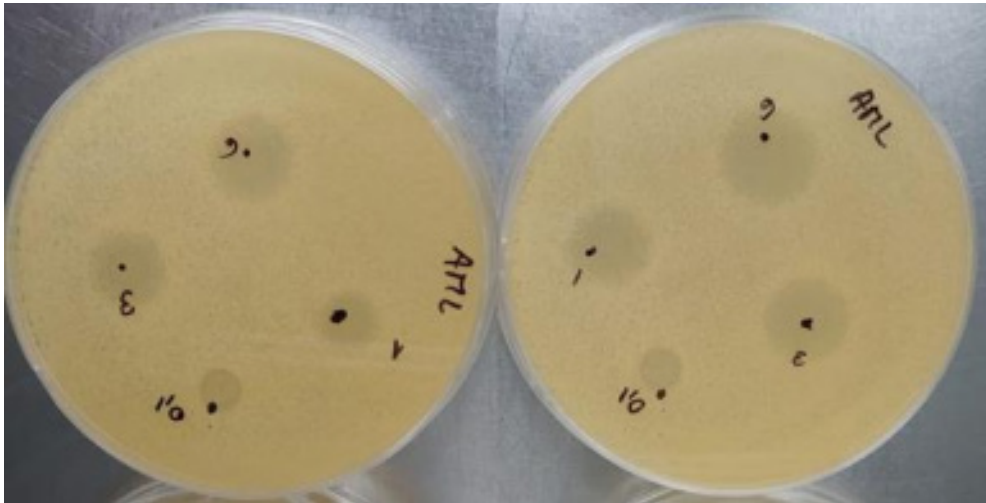
** El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponde con el pico principal en el cromatograma de la preparación estándar según se obtiene en la cuantificación, Técnica propia

Tabla 15
Medidas de halos (mm) en diferentes concentraciones de tioconazol ungüento oftálmico

Concentración	1 %	3 %	6.5 %
	12.23	14.49	16.89
	12.43	13.76	15.56
	12.03	13.83	15.3
	12.07	13.71	15.89
	12.19	13.95	15.91
Promedio	12.19	13.95	15.91
Desviación Estándar	0.1575	0.3161	0.6032

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Figura 3
Halos producidos por la inhibición del tioconazol



Nota: Tomado de Orihuela (2024).

3.3.5. Irritabilidad ocular

Los resultados de la prueba HET-CAM, presentados en la Tabla 16, indican que ninguna de las formulaciones de tioconazol ungüento oftálmico causó irritación ocular en los conejos. Esto implica que el ungüento es bien tolerado y seguro para su aplicación oftálmica.

3.3.6. Eficacia *in vitro*

Los resultados de los ensayos de permeabilidad, mostrados en la Figura 4, la Figura 5 y la Tabla 17, indican que el tioconazol ungüento oftálmico es capaz de permear la córnea de cerdo. El porcentaje de permeación, el flujo en estado estacionario y el coeficiente de permeación proporcionan información cuantitativa sobre la capacidad del tioconazol para atravesar la córnea y alcanzar los tejidos oculares.

Figura 4

Aplicación de tioconazol ungüento oftálmico en las celdas de Franz



Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Tabla 16

Resultados de la prueba HET-CAM

N° de animal	Córnea						Conjuntiva						Iris					
	1	24	48	72	7	14	21	1	24	48	72	7	14	21	1	24	48	72
	h*	h*	h*	h*	d	d	d	h*	h*	h*	h*	d	d	d	h*	h*	h*	h*
Conejo 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conejo 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conejo 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

* Lectura a la 1 h, 24 h, 48 h, 72 h después de aplicar la muestra.

Tabla 17

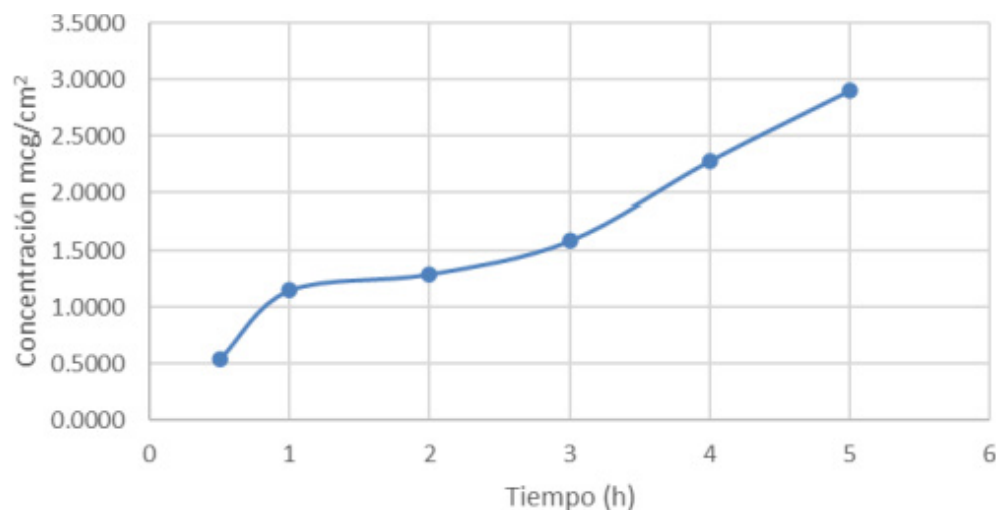
Datos obtenidos de los ensayos de permeabilidad en las celdas de Franz

Tiempo (h)	Ensayo			Promedio	Max	Min	DS
	1	2	3				
0.5	0,0088	0,5262	1,0736	0,5362	1,0736	0,0088	0,5325
1	0,7555	0,8969	1,7945	1,1490	1,7945	0,7555	0,5635
2	1,1668	0,9012	1,8096	1,2925	1,8096	0,9012	0,4671
3	1,5766	1,0466	2,1375	1,5869	2,1375	1,0466	0,5455
4	2,4182	1,4309	2,9857	2,2783	2,9857	1,4309	0,7868
5	3,0187	1,8249	3,8596	2,9011	3,8596	1,8249	1,0224

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Figura 5

Permeabilidad de tioconazol en córnea



Nota: Tomado de Orihuela (2024). Curva de permeabilidad tioconazol en cornea de cerdo utilizando las celdas de Franz, concentraciones VS tiempo

3.3.7. Eficacia in vivo

Los resultados de la evaluación *in vivo* en el modelo de queratitis fúngica en conejos, presentados en las Tablas 18 a la 22 y las Figuras 6 y 7, muestran que el tioconazol ungüento oftálmico fue eficaz en la reducción de la opacidad corneal, el nivel de hipopión y el área de la lesión corneal. Los resultados histológicos mostraron una disminución de la inflamación y el daño tisular en las córneas tratadas con tioconazol.

Tabla 18

Opacidad corneal

Muestra	Días de aplicación / Grado de calificación (± DS)		
	0: Cornea clara		
	1: Edema menor		
	2: Edema corneal en 2 cuadrantes de la córnea		
	3: Edema corneal en más de 3 cuadrantes de la córnea		
	4: Opacidad total de la córnea		
	Dia 0	Dia 3	Dia 7
1 %	2,57 ± 0,79	2,14 ± 0,90	1,43 ± 0,79
3 %	2,71 ± 0,76	2,00 ± 0,82	1,29 ± 0,76
6,5 %	2,57 ± 0,53	1,71 ± 0,49	0,57 ± 0,53
Placebo	2,43 ± 0,53	2,86 ± 0,69	3,14 ± 0,69

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Tabla 19

Nivel de hipopión

Muestra	Días de aplicación		
	Puntuación en cruces:		
	0: Ninguno		
	+ : Leve		
	++ : Moderado		
	+++ : Severo		
	Dia 0	Dia 3	Dia 7
1 %	+++	+++	++
3 %	+++	+++	++
6,5 %	+++	++	+
Placebo	+++	++++	++++

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Tabla 20

Área de lesión o infiltración ocular y el tratamiento con tioconazol

Muestra tioconazol	Día de aplicación / Área (mm) (± DS)		
	Día 0	Día 3	Día 7
1 %	64,32 ± 6,03	29,86 ± 11.76	24,77 ± 10,02
3 %	66,04 ± 7,09	9,87 ± 4.09	6,24 ± 2,56
6,5 %	66,16 ± 5,97	8,28 ± 0.46	1,11 ± 0,36
Placebo	70,31 ± 5,80	81,22 ± 5.24	89,49 ± 4,70

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Tabla 21

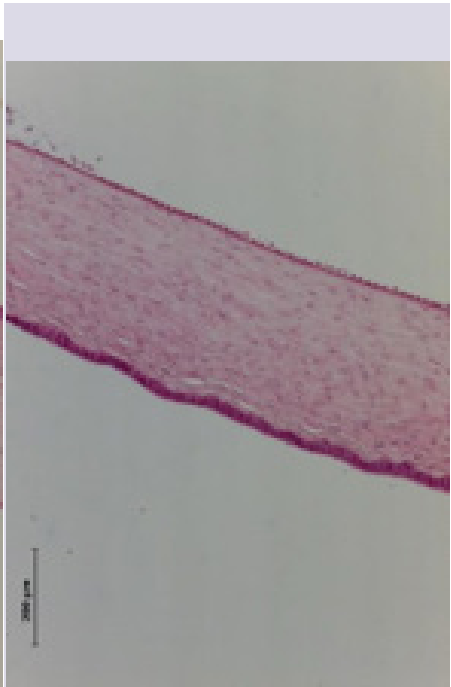
Porcentaje de reducción de la lesión

	Día 0	Día 3	Día 7	Diferencia en (mm) entre día 0 y 7	% Reducción de la Lesión
Tioconazol 1 %	64,32	29,86	24,77	39,55	61 %
Tioconazol 3 %	66,04	9,87	6,24	59,8	91 %
Tioconazol 6,5 %	66,16	8,28	1,11	65,05	98 %
Placebo	70,31	81,22	89,49	19,18	27 %

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

Tabla 22
Histología de ojos

Tratamiento	
Con tioconazol 1 %	
Ojo izquierdo	
Epitelio corneal	Moderada disminución de capa escamosa
Estroma	Leves zonas de edema
Capilares sanguíneos	Leve aumento
Células inflamatorias	Leve incremento
Ojo derecho (Control)	
Epitelio corneal	Sin alteraciones
Estroma	Aspecto normal
Capilares sanguíneos	Aspecto normal
Células inflamatorias	No se observan

Tratamiento		Con tioconazol 3 %	
Ojo izquierdo			
Epitelio corneal	Leve disminución de capa escamosa		
Estroma	Leves zonas de edema		
Capilares sanguíneos	Aspecto normal		
Células inflamatorias	No se observan		
Ojo derecho (Control)			
Epitelio corneal	Sin alteraciones		
Estroma	Aspecto normal		
Capilares sanguíneos	Aspecto normal		
Células inflamatorias	No se observan		

Tratamiento

Con tioconazol 6.5 %

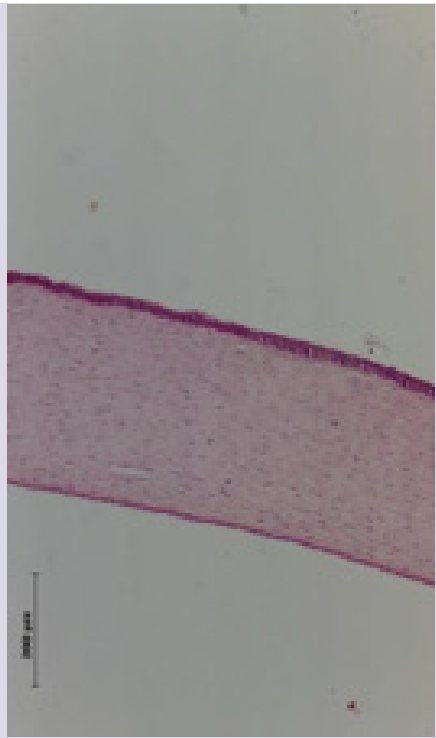
Ojo izquierdo

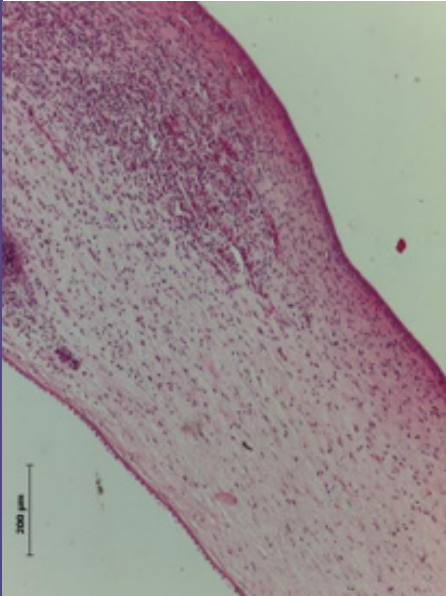
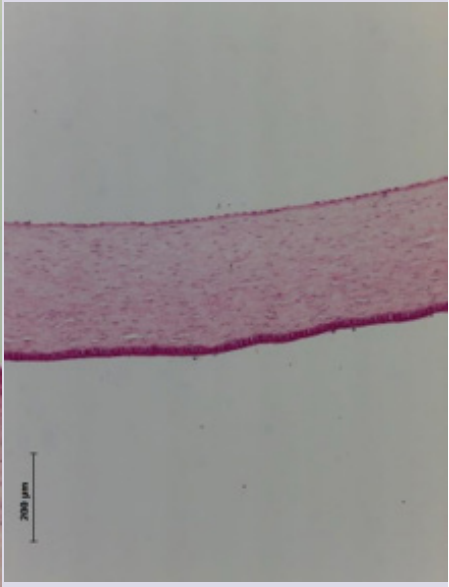
Epitelio corneal	Leve disminución de capa escamosa
Estroma	Aspecto normal
Capilares sanguíneos	Aspecto normal
Células inflamatorias	No se observan



Ojo derecho (Control)

Epitelio corneal	Sin alteraciones
Estroma	Aspecto normal
Capilares sanguíneos	Aspecto normal
Células inflamatorias	No se observan



Tratamiento		Placebo	
Ojo izquierdo			
Epitelio corneal	Severa disminución de capa escamosa	Ojo derecho (Control)	
Estroma	Zonas con edema	Epitelio corneal	Sin alteraciones
Capilares sanguíneos	Incremento moderado	Estroma	Aspecto normal
Células inflamatorias	Abundantes en estroma	Capilares sanguíneos	Aspecto normal
		Células inflamatorias	No se observan

Nota: Tomado de Orihuela (2024).

3.4. Discusión de resultados

La formulación de tioconazol en ungüento oftálmico, como la desarrollada por Orihuela (2024), representa una estrategia prometedora para el tratamiento de la queratitis fúngica. Los resultados de las pruebas de calidad confirmaron que los ungüentos elaborados cumplían con las especificaciones farmacopeicas para un producto oftálmico estéril, incluyendo aspecto, identidad, potencia, concentración de conservantes y ausencia de contaminantes microbianos. La validación del método analítico demostró su idoneidad para la cuantificación precisa del tioconazol en el ungüento. Los estudios de estabilidad acelerada confirmaron la estabilidad de las formulaciones durante 6 meses, lo que es fundamental para asegurar su eficacia y seguridad a largo plazo. Estos hallazgos se alinean con las buenas prácticas de manufactura para productos oftálmicos estériles, que exigen un estricto control de calidad en todas las etapas del proceso, desde la selección de las materias primas hasta el envasado final. La estabilidad del tioconazol en la formulación de ungüento es crucial para asegurar que el fármaco mantenga su actividad antifúngica durante el almacenamiento y uso.

La evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica demostró la capacidad del tioconazol ungüento oftálmico para inhibir el crecimiento de *Candida albicans*, el hongo causante de la queratitis fúngica en el modelo animal utilizado en este estudio. Los halos de inhibición observados en las placas de agar mostraron una relación dosis-respuesta, lo que indica una mayor actividad antifúngica a concentraciones más altas de tioconazol. Estudios previos han demostrado la eficacia del tioconazol contra una amplia gama de hongos, incluyendo *Candida*, *Aspergillus* y *Fusarium* (Wolf, 2020), lo que respalda su potencial como un agente antifúngico de amplio espectro. La ausencia de irritación ocular en los conejos tratados con tioconazol ungüento oftálmico en la prueba HET-CAM confirma la seguridad de la formulación para su aplicación oftálmica. Este resultado es crucial para el desarrollo de un producto oftálmico, ya que la irritación ocular puede afectar la adherencia al tratamiento y comprometer la eficacia del mismo.

La buena tolerabilidad del tioconazol ungüento oftálmico se alinea con los hallazgos de otros estudios que han evaluado la seguridad ocular de formulaciones tópicas de tioconazol (Flores et al., 2017).

Los resultados de los ensayos de permeabilidad en córneas de cerdo *ex vivo* demostraron que el tioconazol ungüento oftálmico puede penetrar la córnea y alcanzar el humor acuoso, lo que es fundamental para su eficacia en el tratamiento de la queratitis fúngica. La permeabilidad corneal del tioconazol es un factor crítico para su biodisponibilidad ocular y su capacidad para alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio de la infección. La investigación previa de Wolf (2020) sobre la encapsulación de tioconazol en nanopartículas poliméricas también demostró la capacidad del fármaco para penetrar la córnea, lo que respalda los hallazgos de Orihuela (2024) y refuerza el potencial del tioconazol para la administración oftálmica.

La eficacia *in vivo* del tioconazol ungüento oftálmico en el modelo de queratitis fúngica en conejos fue evidente en la reducción de la opacidad corneal, el nivel de hipopión y el área de la lesión corneal en los ojos tratados. La disminución de la opacidad corneal indica una mejora en la transparencia de la córnea, lo que es esencial para una visión clara. La reducción del hipopión sugiere una disminución de la inflamación en la cámara anterior del ojo. La disminución del área de la lesión corneal indica una resolución de la infección fúngica. Estos resultados se alinean con estudios previos que han demostrado la eficacia del tioconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas (Jervons et al., 1979, citados en Gaba & Mohan, 2016). Los resultados histológicos también confirmaron la eficacia del tratamiento, mostrando una disminución de la inflamación y el daño tisular en las córneas tratadas con tioconazol en comparación con el grupo placebo.

La comparación de los resultados obtenidos con las tres concentraciones de tioconazol ungüento oftálmico (1 %, 3 % y 6.5 %) mostró que la concentración de 3 % fue la más eficaz en el tratamiento de la queratitis fúngica experimental, logrando una reducción significativa del área de la lesión corneal y un porcentaje de curación comparable a las concentraciones más

altas. La concentración del 6.5 % si bien no mostro diferencias significativas con la del 3 % en la reducción del área de la lesión corneal, la opacidad y el hipopión, si presentó una mayor actividad antifúngica *in vitro*, lo que sugiere que podría ser más eficaz en infecciones fúngicas más severas o resistentes a los antifúngicos.

La investigación de Orihuela (2024) se suma a la creciente evidencia que respalda el potencial del tioconazol como una alternativa terapéutica para la queratitis fúngica. Los resultados de este estudio preclínico demuestran la eficacia, seguridad y biodisponibilidad ocular del tioconazol ungüento oftálmico. La formulación en ungüento ofrece ventajas en términos de liberación controlada del fármaco, mayor tiempo de residencia en el ojo y menor irritación en comparación con las soluciones oftálmicas. La concentración de 3 % demostró ser la más eficaz en el modelo de queratitis fúngica en conejos, aunque la concentración de 6.5 % podría ser más adecuada en casos de infecciones más severas. Estos hallazgos respaldan la realización de ensayos clínicos en humanos para confirmar la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico en el tratamiento de la queratitis fúngica.

La búsqueda de nuevas terapias para la queratitis fúngica es crucial debido a la gravedad de la enfermedad y las limitaciones de los tratamientos actuales. El estudio de Orihuela (2024) proporciona evidencia prometedora sobre la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico, lo que justifica la realización de ensayos clínicos en humanos. El desarrollo de formulaciones oftálmicas innovadoras, como las nanopartículas de tioconazol investigadas por Wolf (2020), ofrece un futuro prometedor para el tratamiento de la queratitis fúngica y otras infecciones oculares. El trabajo de Orihuela (2024) se suma a la creciente literatura científica que respalda el potencial del tioconazol como una nueva opción terapéutica para la queratitis fúngica. Sus hallazgos sobre la eficacia y la seguridad de la formulación en ungüento oftálmico, así como la demostración de su permeabilidad corneal y su actividad antifúngica *in vitro*, proporcionan una base sólida para el desarrollo clínico de este fármaco. Se requieren ensayos

clínicos en humanos para confirmar estos resultados prometedores y establecer el lugar del tioconazol en el arsenal terapéutico para la queratitis fúngica.

El tioconazol ungüento oftálmico, formulado a una concentración del 3 %, surge como una potencial alternativa terapéutica para la queratitis fúngica. Los estudios preclínicos realizados en la tesis demostraron la eficacia del ungüento en la reducción de la lesión corneal, la opacidad y el hipopión en conejos con queratitis fúngica inducida por *Candida albicans*. La ausencia de irritación ocular observada en los ensayos *in vivo* y la demostración de la permeabilidad corneal *in vitro* respaldan la seguridad y la biodisponibilidad ocular de la formulación. Estos hallazgos, junto con la estabilidad demostrada en los estudios de estabilidad acelerada, sugieren que el tioconazol ungüento oftálmico tiene el potencial de mejorar las opciones terapéuticas disponibles para la queratitis fúngica, especialmente en entornos con recursos limitados donde el acceso a tratamientos costosos como la natamicina 5% puede ser un desafío. Futuros ensayos clínicos en humanos son necesarios para confirmar estos resultados preclínicos y establecer la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico en pacientes con queratitis fúngica.

La tesis de Orihuela (2024) ofrece una contribución significativa al campo de la oftalmología al investigar la formulación y eficacia preclínica del tioconazol ungüento oftálmico en el tratamiento de la queratitis fúngica. La investigación de nuevas terapias para esta grave infección ocular es crucial, dada la limitada disponibilidad y el alto costo de las opciones actuales. Los resultados de este estudio preclínico respaldan el potencial del tioconazol ungüento oftálmico como una alternativa terapéutica, y se requieren ensayos clínicos en humanos para confirmar estos hallazgos y establecer su lugar en el arsenal terapéutico para la queratitis fúngica. Los resultados de la tesis de Orihuela (2024) son prometedores y justifican el desarrollo clínico del tioconazol ungüento oftálmico para el tratamiento de la queratitis fúngica en humanos. Los estudios preclínicos realizados

respaldan el potencial del tioconazol ungüento oftálmico como una nueva alternativa terapéutica para la queratitis fúngica.

3.5. Conclusiones

La tesis de Orihuela (2024) demostró que la formulación de tioconazol ungüento oftálmico al 1 %, 3 % y 6.5 % es factible y cumple con los estándares de calidad requeridos para un producto oftálmico. Los ungüentos desarrollados presentaron características fisicoquímicas y microbiológicas adecuadas, incluyendo esterilidad, homogeneidad y un pH compatible con la fisiología ocular. Además, los estudios de estabilidad acelerada confirmaron que las formulaciones se mantienen estables durante al menos seis meses, lo que asegura su viabilidad para el almacenamiento y uso clínico. Estos resultados respaldan la calidad y seguridad de la formulación de tioconazol ungüento oftálmico, un aspecto fundamental para su potencial aplicación en el tratamiento de la queratitis fúngica.

Los ensayos *in vitro* demostraron la actividad antifúngica del tioconazol ungüento oftálmico contra *Candida albicans*, el principal agente causal de la queratitis fúngica en el modelo experimental. La formación de halos de inhibición alrededor de los discos impregnados con el ungüento confirmó su capacidad para inhibir el crecimiento fúngico. Además, la prueba de irritación ocular HET-CAM realizada *in vivo* en conejos demostró la ausencia de efectos adversos oculares, lo que respalda la seguridad de la formulación para su aplicación tópica en el ojo. Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que el tioconazol ungüento oftálmico es una alternativa prometedora para el tratamiento de la queratitis fúngica. Los ensayos de permeabilidad *in vitro* utilizando córneas de cerdo demostraron que el tioconazol ungüento oftálmico puede penetrar la córnea y alcanzar el humor acuoso. Este hallazgo es crucial, ya que la capacidad del fármaco para penetrar la córnea es esencial para su eficacia en el tratamiento de la queratitis fúngica. La permeabilidad del tioconazol a través de la córnea sugiere que puede alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio de la

infección, lo que respalda su potencial como tratamiento tópico para la queratitis fúngica.

La evaluación *in vivo* de la eficacia del tioconazol ungüento oftálmico en conejos con queratitis fúngica inducida por *Candida albicans* mostró resultados prometedores. Se observó una reducción significativa del área de la lesión corneal, la opacidad corneal y el nivel de hipopión en los ojos tratados con tioconazol en comparación con el grupo control que recibió placebo. Estos hallazgos sugieren que el tioconazol ungüento oftálmico es eficaz en el tratamiento de la queratitis fúngica experimental. La concentración del 3 % se identificó como la más eficaz en la reducción de la lesión corneal, presentando una recuperación estadísticamente significativa y una reducción porcentual de la lesión del 91 % en promedio, superando ampliamente la reducción observada en el grupo control (un aumento de la lesión del 27 %).

CAPÍTULO IV

REFLEXIONES FINALES

A lo largo de este libro, se ha explorado la formulación magistral del tioconazol como ungüento oftálmico y su potencial aplicación en el tratamiento de la queratitis fúngica. La formulación magistral, como se ha discutido en el capítulo I, permite a los profesionales de la salud adaptar los tratamientos a las necesidades individuales de los pacientes, ofreciendo alternativas personalizadas cuando las opciones comerciales no son adecuadas o accesibles. En el caso de la queratitis fúngica, una grave infección ocular que puede causar ceguera, la disponibilidad de tratamientos efectivos es a menudo limitada por el alto costo y la escasa disponibilidad de algunos antifúngicos, como la natamicina 5 % en suspensión oftálmica. Esta situación subraya la necesidad de nuevas opciones terapéuticas, y el tioconazol ungüento oftálmico se presenta como una alternativa prometedora.

El capítulo II profundizó en las propiedades del tioconazol, un antifúngico imidazólico de amplio espectro, incluyendo su mecanismo de acción, su espectro de actividad y sus propiedades farmacocinéticas. Se destacó

su eficacia contra *Candida*, *Aspergillus* y *Fusarium*, los principales hongos causantes de queratitis fúngica, así como su capacidad para penetrar la córnea y alcanzar concentraciones terapéuticas en el humor acuoso. La formulación de tioconazol en ungüento oftálmico ofrece ventajas como una mayor biodisponibilidad ocular y un menor riesgo de irritación en comparación con las soluciones oftálmicas.

El capítulo III describió en detalle el estudio preclínico realizado por Orihuela (2024) para evaluar la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico en un modelo de queratitis fúngica en conejos. Los resultados de las pruebas de calidad, los estudios de estabilidad y los ensayos de actividad antifúngica e irritabilidad ocular respaldan la calidad, seguridad y estabilidad de las formulaciones. La demostración de la permeabilidad corneal del tioconazol y su eficacia en la reducción de la lesión corneal, la opacidad y el hipopión en el modelo animal, como se detalla en la tesis, son hallazgos prometedores que justifican la realización de ensayos clínicos en humanos.

La formulación magistral de tioconazol ungüento oftálmico tiene el potencial de mejorar la accesibilidad al tratamiento de la queratitis fúngica, especialmente en entornos con recursos limitados. Su eficacia preclínica demostrada en el modelo animal, combinada con su amplio espectro de actividad antifúngica, su capacidad para penetrar la córnea y su baja irritabilidad ocular, lo convierten en una alternativa terapéutica prometedora. La investigación futura debe centrarse en la realización de ensayos clínicos en humanos para confirmar estos hallazgos preclínicos y establecer la eficacia y seguridad del tioconazol ungüento oftálmico en pacientes con queratitis fúngica.

Se recomienda investigar la eficacia del tioconazol contra otras cepas de hongos responsables de queratitis fúngica, así como explorar diferentes concentraciones y formulaciones del ungüento oftálmico para optimizar su eficacia y tolerabilidad. La realización de estudios de bioequivalencia con la natamicina 5 % en suspensión oftálmica permitiría una compara-

ción directa entre ambos tratamientos y ayudaría a establecer el lugar del tioconazol en el arsenal terapéutico para la queratitis fúngica. También se recomienda la realización de estudios de farmacocinética y farmacodinamia para comprender mejor el comportamiento del tioconazol en el ojo y optimizar la dosificación del ungüento oftálmico. La investigación futura también debería abordar la estabilidad a largo plazo de la formulación y la posibilidad de incorporar otros agentes antimicrobianos o antiinflamatorios para potenciar su eficacia.

La formulación magistral de medicamentos oftálmicos desempeña un papel fundamental en la atención personalizada de pacientes con enfermedades oculares. El desarrollo de nuevas formulaciones, como el tioconazol ungüento oftálmico, es crucial para abordar las necesidades terapéuticas no cubiertas y mejorar el acceso a tratamientos efectivos. La colaboración entre investigadores, farmacéuticos y oftalmólogos es esencial para impulsar la innovación en este campo y mejorar la salud visual de los pacientes. El tioconazol ungüento oftálmico ofrece una nueva esperanza para el tratamiento de la queratitis fúngica, una infección ocular grave que puede tener consecuencias devastadoras para la visión. La investigación continua en esta área es esencial para confirmar la eficacia y seguridad de esta prometedora terapia y para optimizar su formulación y administración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarca, E., Hernando, P., & Gilaberte, Y. (2021). The most useful pharmaceutical formulations (individualized medications) in pediatric dermatology: A review. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 112(4), 302–313. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219021000639>
- Ahimara, Z. (2016). Consideraciones sobre el uso de animales en la sección métodos de las publicaciones científicas. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 20(4), 349-350. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552016000400002&script=sci_arttext
- Benítez, A. (2019). *Desarrollo tecnológico del Moxifloxacino solución oftálmica al 0,5 % de producción nacional* [Tesis de maestría, Universidad de La Habana]. [https://accesoabierto.uh.cu/files/original/2130845/Adelaida_Benitez_Aguilar_\[2019\].pdf](https://accesoabierto.uh.cu/files/original/2130845/Adelaida_Benitez_Aguilar_[2019].pdf)
- Briz, M., Zarzuelo, Á., & Sánchez, A. (2018). Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01 %. *FarmaJournal*, 3(1), 133–142. <https://revistas.usal.es/index.php/2445-1355/article/view/17463>

- Buitrago, M., Vives, J., Fernández, A., Manrique, F., & Carrillo, D. (2013). Generalidades de Queratitis Micótica. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 45(3), 55–69. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-08072013000300006&script=sci_arttext
- Calle, A., & González, M. (2021). Avances en las formulaciones de los antisépticos. *Ars Pharmaceutica*, 62(4), 451–470. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2340-98942021000400451&script=sci_arttext
- Castro, A., & González, M. (2020). Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica. *Farmacia Hospitalaria* 44(4), 123–124. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000400001&script=sci_arttext&lng=en
- Fernández, A., González, M., Oter, F., Blanco, J., & Lamas, M. (2016). Retos en la formulación magistral oftálmica. *Farmacia Hospitalaria*, 40(1), 1–2. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432016000100001&script=sci_arttext
- Flores, F., de Lima, J., Da Silva, C., Benvegnu, D., Ferreira, J., Burger, M. (2017). Hydrogels containing nanocapsules and nanoemulsions of tea tree oil provide antiedematogenic effect and improved skin wound healing. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(1), 800–809. <https://www.ingenta-connect.com/contentone/asp/jnn/2015/00000015/00000001/art00145>
- Fuentes, F., Mendoza, R., Rivera, R., & Vara, M. (2010). *Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: conejo*. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. https://bvs.ins.gob.pe/insprint/CINDOC/pub_ins/2012/8202.pdf

- Gaba, M., & Mohan, C. (2016). Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Medicinal Chemistry Research*, 25,173-210. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00044-015-1495-5>
- Jaimes, Y., & Buitrago, M. (2019). Endoftalmitis infecciosa postraumática: reporte de caso. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 17(1), 8-8. <https://saludvisual.lasalle.edu.co/article/view/1462>
- Jervons, S., Moens, M., Dom, J., Scheijgrond, H., Dony, J., Schuermans, V., Finestine, N. (1979). Antifungal activity of tioconazole (uk-20,349), a new imidazole derivative. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 15(4), 597–602. <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/aac.15.4.597>
- Lazo, W., & Ferrada, L. (1986). Fármacos, antisépticos y preservativos antimicóticos. *Boletín Micológico*, 2(4), 183–204. <https://revistas.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/view/1490/0>
- Monreal, C., Acín, A., Lorite, C., Herrera, M., Morollón, C., & Sánchez, C. (2024). Definición de antiséptico y desinfectante. Importancia del uso de estos fármacos en la práctica clínica: Mecanismos de acción. Fármacos desinfectantes (fenoles y aldehídos). *Revista Sanitaria de Investigación*, 5(6), 342. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9697605>
- Montgomery, M., & Fuller, K. (2020). Experimental models for fungal keratitis: an overview of principles and protocols. *Cells*, 9(7), 1713. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1713>
- Oliveira, L., Takata, T., Shiguematsu, A., Melo, L., Gompertz, O., Sousa, L. (2008). Effect of topical 0.5% povidone-iodine compared to 5% natamycin in fungal keratitis caused by *Fusarium solani* in a rabbit model: a pilot

- study. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71(6), 860–864. <https://www.scielo.br/j/abo/a/r498KmpmRYYv4TPdkrfFC9k/?lang=en>
- Ontivero, M., Vitelli, C., & Fernández, N. (2023). Manejo quirúrgico de la queratitis infecciosa avanzada. *Archivos Argentinos de Oftalmología*, 22, 5-15. <https://www.archivosoftalmologia.com.ar/index.php/revista/article/download/208/241>
- Orihuela, R. (2024). *Formulación de tioconazol ungüento oftálmico y su eficacia pre-clínica para el tratamiento de la queratitis fúngica* [Tesis de maestría, Universidad Peruana Cayetano Heredia]. https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/15978/Formulacion_OrihuelaEchavigurin_Roberto.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Ortega, C. (2016). *Características clínicas, factores de riesgo, agente antimicótico y evolución clínica al tratamiento antimicótico en pacientes con queratitis micótica, Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2012-2015* [Tesis de pregrado, Universidad Católica de Santa María]. Repositorio de Tesis UCSM. <https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/20.500.12920/5133/1/70.2108.M.pdf>
- Pérez, Z., Castillo, A., Moreno, M., Hernández, Y., & Casas, X. (2016). Caracterización clinicoepidemiológica y microbiológica en úlceras corneales bacterianas y micóticas. *Revista Cubana de Oftalmología*, 29(3), 465–473. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762016000300008&script=sci_arttext&tlng=en
- Recuero, Á. (2024). *Fórmulas magistrales a lo largo de la historia: Novedades en el campo de la formulación magistral* [Trabajo de fin de grado, Universidad Europea]. <http://titula.universidadeuropea.com/handle/20.500.12880/9865>

- Silva, R., & Cuervo, C. (2018). Farmacología básica aplicada a la clínica. *Enfermedades infecciosas en ginecología y obstetricia*, 31. https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=Zd_0DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA31&dq=related:Xn37Zl25hrUJ:scholar.google.com/&ots=iWzSP-kVd4&sig=xddd-go6UN1uHXMES9SO_xWWO-FM
- Wolf, J. (2020). *Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas de Eudragit® RL 100 contendo tioconazol para tratamento de doença fúngica ocular* [Disertación de maestría, Universidade Federal de Santa Maria]. <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/22189>



EDITORIAL
NAVEGANTE