

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA



Evidencia científica de terapia tópica con azoles en onicomicosis.

AUTOR: Del Valle Flores, Isabel

Nº expediente. 443

TUTOR. Juan José Ballesta Paya

Departamento y Área. Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica.
Área de Farmacología.

Curso académico 2015 - 2016

Convocatoria de Junio

Índice

Resumen.....	1
Abstract	1
Introducción	2
Objetivo.....	3
Material y métodos	3
Estrategia de búsqueda.....	3
Criterios de inclusión y exclusión	4
Evaluación de la calidad	5
Resultados	5
Resultados de la búsqueda	5
<i>Figura 1. Resultados admitidos y motivo de exclusión en base de datos PubMed “azole and onychomycosis”</i>	7
<i>Figura 2. Resultados admitidos y motivos de exclusión en base de datos PubMed “topical azole and onychomycosis”</i>	8
<i>Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos en la revisión bibliográfica.</i>	9
Fluconazol	10
Ketoconazol.....	10
<i>Tabla 2. Definición de las variables de curación según los distintos ensayos clínicos.</i>	11
Bifonazol.....	12
Luliconazol.....	13
Efinaconazol	14
<i>Figura 3. Duración del tratamiento y seguimiento en cada uno de los ensayos clínicos.</i> ...	15
<i>Tabla 3. Resultados de eficacia de las variables de los ensayos clínicos y sus efectos adversos.</i>	17
Discusión	19
Conclusión	21
Bibliografía	23

Resumen

El tratamiento tópico de la onicomicosis está limitado a los pacientes con una afectación inferior al 50% de la lámina ungueal y, además, la matriz no está afectada. Existen múltiples tratamientos tópicos para la onicomicosis. Sin embargo, el objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer la evidencia científica actual sobre los tratamientos tópicos con azoles. Entre los azoles analizados se encuentran: fluconazol, ketoconazol, bifonazol, luliconazol y efinaconazol. Para llevar a cabo esta revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Tripdatabase y Cochrane Library. Los resultados obtenidos fueron analizados en cuanto a su calidad, y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 19 publicaciones. Los resultados de los ensayos clínicos acerca del tratamiento con efinaconazol al 10% lo sitúan como una buena opción de tratamiento tópico de onicomicosis. El uso de este fármaco está aprobado actualmente en Canadá y Estados Unidos. Sin embargo, es necesario realizar nuevos ensayos clínicos que confirmen dicha eficacia, controlando además la adecuada calidad de los mismos.

Abstract

Topical treatment of onychomycosis is limited to patients with a lower 50% involvement of the nail plate and also the matrix is not affected. There are many topical treatments for onychomycosis. However, the aim of this review is to determine the current scientific evidence on topical treatments with azoles. Among the azole analyzed are: fluconazole, ketoconazole, bifonazole, luliconazol and efinaconazol. To carry out this review, a literature search in PubMed, Cochrane Library Tripdatabase and data was performed. The results were analyzed in terms of quality, and after applying the inclusion and exclusion criteria 19 publications were selected. The results of clinical trials on treatment with efinaconazol 10% place it as a good option for topical treatment of onychomycosis. The use of this drug is currently approved in Canada and the United States. However, we need to conduct new clinical trials to confirm that effectiveness also adequate quality control thereof.

Introducción

La onicomicosis es una infección micótica de la placa ungueal. Los dermatofitos causantes de la onicomicosis son *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*, los cuales suponen entre el 70-90% de los casos. Sin embargo, otros hongos como mohos no dermatofitos o levaduras pueden estar implicados en su desarrollo¹. La frecuencia es de 4 a 10 veces superior en las uñas de los pies, respecto a las uñas de las manos². La onicomicosis supone el 23% de las enfermedades diagnosticadas en el pie, y el 50% de todas las enfermedades diagnosticadas en el aparato ungueal^{1, 2}. El diagnóstico de esta patología se realiza fundamentalmente mediante toma de muestra para microscopía directa con hidróxido potásico y cultivo de la lámina ungueal afectada, además de una adecuada anamnesis y exploración. La prevalencia de esta patología en Europa se encuentra entre el 3-30% de la población^{1, 2}, mientras que la prevalencia a nivel mundial supone un 5% de la población³. Esta prevalencia puede alcanzar valores más altos en el caso de pacientes con diabetes mellitus o con infección por virus de la inmunodeficiencia adquirida⁴. La onicomicosis está relacionada con la edad, puesto que su prevalencia aumenta aproximadamente un 9% con cada año de vida, y alcanza su máximo en torno a los 60-68 años^{1, 2}.

El tratamiento es muy importante, puesto que sin tratamiento puede suponer un factor de riesgo para la afectación del resto de las uñas, así como una infección micótica de la piel¹. El tratamiento puede llevarse a cabo mediante monoterapia tópica, monoterapia oral o combinación de ambos. Además, existen algunos métodos coadyuvantes a los anteriores tratamientos entre los que destaca el desbridamiento químico o quirúrgico de la lámina ungueal. Este tratamiento coadyuvante tiene como finalidad mejorar la penetración del tratamiento tópico en la lámina y matriz ungueal⁵. El tratamiento oral o combinación de tratamiento oral y tópico, se utiliza en casos en los que la lámina ungueal presenta una afectación superior al 50% y además la matriz está afectada¹. Entre los tratamientos orales más utilizados destacan terbinafina, fluconazol e itraconazol, los cuales presentan altas tasas

de curación clínica, entre 40-80%. Sin embargo, estos fármacos no pueden utilizarse en muchos pacientes como ancianos, inmunocomprometidos o pacientes con onicomicosis recurrentes, ya que conlleva un mayor riesgo de hepatotoxicidad e interacciones medicamentosas⁵. La monoterapia tópica, está indicada en casos en los que la afectación de la lámina ungueal sea inferior al 50% y no exista afectación de la matriz¹. Entre las limitaciones del tratamiento de la onicomicosis se encuentran el lento crecimiento de la lámina ungueal, (aproximadamente 12 meses para un crecimiento nuevo completo), la baja adherencia al tratamiento por parte del paciente al tratarse de un tratamiento prolongado en el tiempo y la dificultad que presenta la sustancia activa para llegar al lugar concreto de la infección y el lecho de la uña².

Puesto que la mayor prevalencia de la onicomicosis se observa en edades avanzadas, en las que existe un mayor riesgo de daño hepático, así como mayor probabilidad de polimedicación y por tanto interacciones medicamentosas, este trabajo se centra en los tratamientos tópicos para la onicomicosis.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es conocer los distintos tratamientos tópicos del grupo de los azoles, conocer la evidencia científica de cada uno de ellos y sus limitaciones.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

Para la obtención de referencias bibliográficas se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, Tripdatabase y Cochrane Library. Los términos de búsqueda utilizados en PubMed fueron “azole AND onychomycosis”, obteniéndose 580 resultados. Posteriormente, para restringir la búsqueda a tratamientos tópicos, los términos de búsqueda fueron “topical azole AND onychomycosis” que aportó 163 resultados. Se aplicaron los filtros: ensayo clínico, ensayo clínico controlado, metanálisis, ensayo clínico aleatorizado y revisión

sistemática. No se aplicó ningún filtro en cuanto a la fecha de publicación, ni filtro de idioma. Se eliminaron todos aquellos resultados que se encontraban duplicados, así como aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Una vez realizadas estas búsquedas, se llevó a cabo una nueva búsqueda utilizando los siguientes términos: bifonazole, efinaconazole, ketoconazole, luliconazole, tavaborole y tioconazole, seguidos de “onychomycosis”. El objetivo de esta nueva búsqueda era abarcar un mayor número de resultados acerca de los azoles tópicos en onicomicosis. Puesto que la mayor parte de los resultados incluidos tras la búsqueda en PubMed trataban acerca de un fármaco conocido como Efinaconazol, la búsqueda en Tripdatabase se centró en este. Por tanto, el término de búsqueda fue “efinaconazole onychomycosis”. La búsqueda en Tripdatabase aportó 16 resultados. Por último, la búsqueda realizada en Cochrane Library con el término “onicomicosis”, sin restricciones, aportó 2 resultados. Para determinar si los resultados eran los más adecuados para cumplir el objetivo de esta revisión, se llevó a cabo una lectura de los resúmenes y si era necesario de los artículos.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los resultados que cumplían los siguientes criterios:

- Tratamiento tópico en onicomicosis, ya sea de tipo único o combinado con avulsión de la lámina ungueal.
- Ensayos clínicos realizados en humanos.
- Aquellos que obtuvieron una puntuación de 2-3 puntos en el análisis de calidad.

Se excluyeron los ensayos clínicos que presentaron:

- Calidad baja o dudosa (puntuación de 0-1).
- Resultados acerca de terapia oral y terapia combinada (oral y tópica).
- Estudios en los que se trataba únicamente onicomicosis en manos.

- Resultados que trataban acerca de la farmacoeconomía y farmacocinética del tratamiento.
- Resultados que trataban únicamente dermatomicosis.
- Ensayos clínicos que no habían sido realizados en humanos.
- Resultados a los que no se tenía acceso al texto completo ni al resumen.

Evaluación de la calidad

Para determinar la calidad de los ensayos clínicos obtenidos tras la búsqueda bibliográfica, se llevó a cabo un análisis de calidad. Se eligieron 3 criterios de calidad:

- Tamaño de la muestra igual o superior a 100 pacientes.
- Ensayo clínico controlado.
- Asignación aleatoria a los grupos de tratamiento.

Por cada uno de estos criterios se sumaba 1 punto, por lo que la puntuación máxima de 3 puntos lo catalogaba como un ensayo clínico de buena calidad. Además se tuvo en cuenta el enmascaramiento utilizado, otorgando mayor calidad a los ensayos clínicos con enmascaramiento por terceros. Gracias a la aplicación de este análisis de calidad, se descartaron 13 ensayos clínicos resultados de la búsqueda con los términos “azole AND onychomycosis” (10 de ellos con una calidad de 0 puntos). Se descartaron 7 ensayos clínicos resultados de la búsqueda con los términos “topical azole AND onychomycosis” (6 de ellos con una calidad de 0 puntos).

Resultados

Resultados de la búsqueda

La búsqueda en la base de datos PubMed realizada con los términos de búsqueda “azole AND onychomycosis”, y los filtros de tipo de artículo anteriormente mencionados, aportó 161 resultados. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y eliminar los resultados duplicados, finalmente fueron 13 los resultados incluidos. (Figura 1) Tras esta

búsqueda, se llevó a cabo una nueva búsqueda en PubMed con los términos “topical azole AND onychomycosis”. Activando los filtros en cuanto al tipo de artículos mencionados anteriormente, se obtuvieron 43 resultados. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, y eliminación de los resultados duplicados, fueron válidos 13 resultados, los cuales eran similares a los 13 resultados encontrados en la búsqueda anterior. (Figura 2) Además, gracias a las búsquedas realizadas con cada uno de los tratamientos, se añadieron 4 resultados que no se reflejaban en las búsquedas con “azole” y “topical azole”. De esta manera, la búsqueda con el término "ketoconazole" aportó 1 nuevo ensayo clínico y 2 revisiones. La búsqueda con el término "efinaconazole" aportó 1 nueva revisión. Por tanto, los resultados totales fueron 17 resultados. La búsqueda en la base de datos Tripdatabase aportó 16 resultados, de los cuales 2 fueron válidos para la realización de este trabajo tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. En cuanto a la base de datos Cochrane, los 2 resultados obtenidos habían sido encontrados con la búsqueda de PubMed, por lo que fueron eliminados por duplicidad.

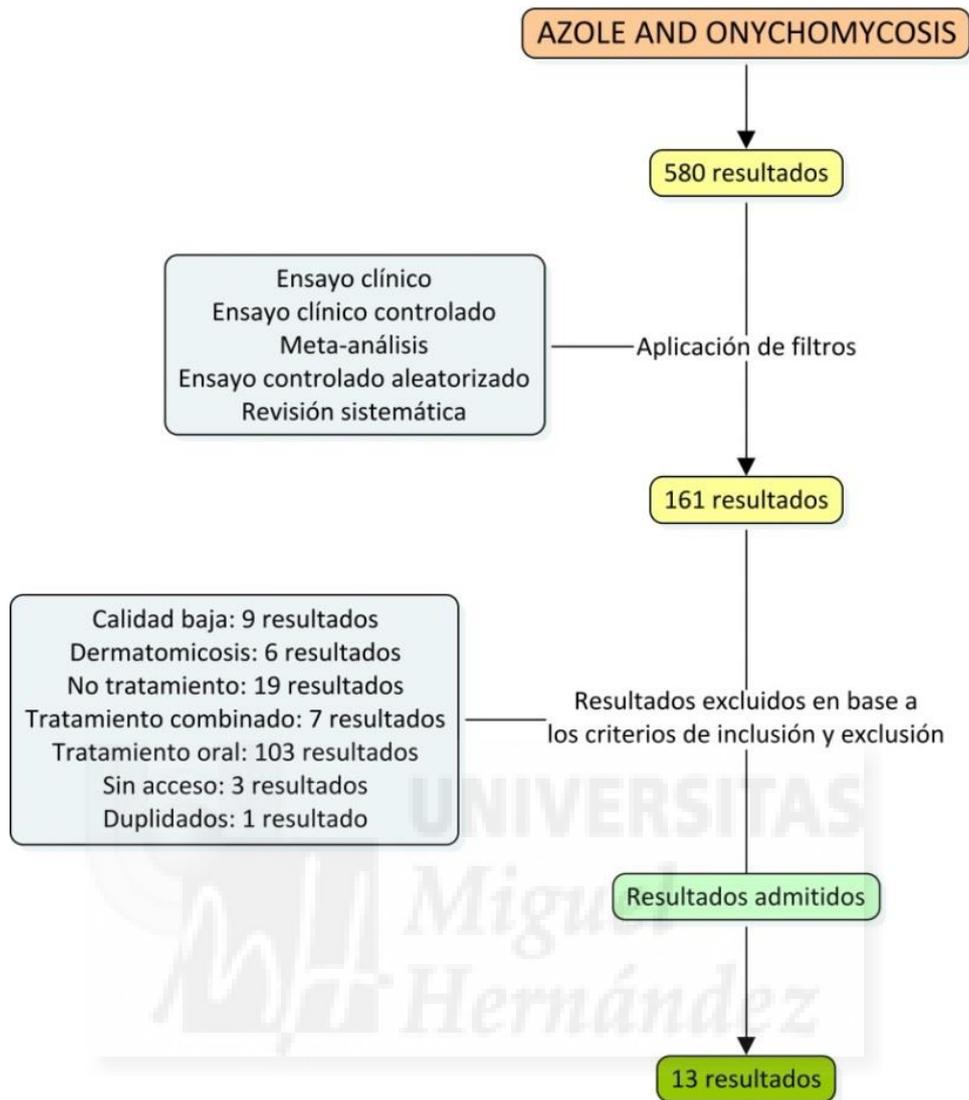


Figura 1. Resultados admitidos y motivo de exclusión en base de datos PubMed “azole and onychomycosis”

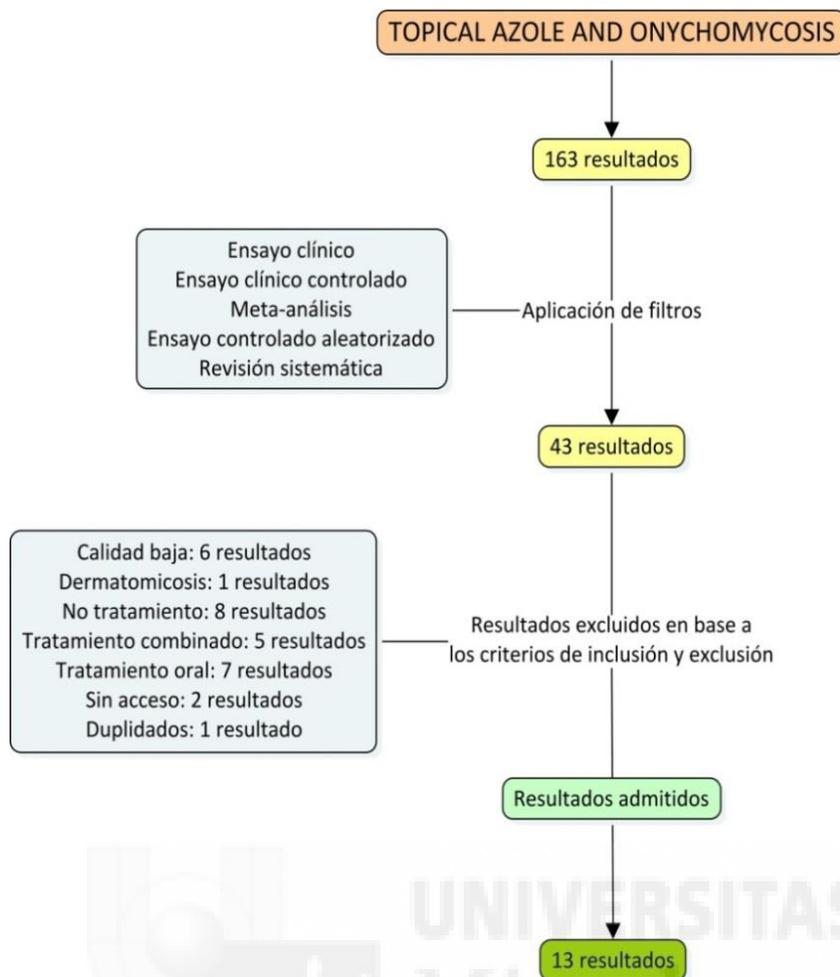


Figura 2. Resultados admitidos y motivos de exclusión en base de datos PubMed “topical azole and onychomycosis”

Los resultados finales de las búsquedas en todas las bases de datos, aportaron 10 ensayos clínicos, 8 revisiones acerca de los tratamientos tópicos con azoles y 1 guía de tratamiento de la onicomycosis. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 1 ensayo clínico con fluconazol⁶
- 2 ensayos clínicos con ketoconazol^{7, 8}
- 2 ensayos clínicos con bifonazol^{1, 2}
- 1 revisión acerca de luliconazol⁹
- 5 ensayos clínicos con efinaconazol^{10, 11, 12, 13, 14} y 2 revisiones acerca de efinaconazol^{15, 16}
- 1 guía acerca del tratamiento de la onicomycosis¹⁷
- 5 revisiones acerca de los distintos tratamientos para la onicomycosis^{3, 4, 5, 18, 19}

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos en la revisión bibliográfica.

Autor. Año	Calidad	Nº de pacientes	Onicomycosis	Intervención	Duración tratamiento
<i>Tietz. 2013</i> ¹	3	692	Leve-moderada	Bifonazol 1% crema 1 vez al día	3 meses
<i>Lahfa. 2013</i> ²	3	105	Superficial distal lateral	Urea 40% con oclusión 1 vez al día	3 meses
<i>Bassiri. 2012</i> ⁶	2	70	Superficial distal lateral y subungueal proximal	Fluconazol 1% laca de uñas + urea 40% 1 vez al día	6 meses
<i>Grover. 2007</i> ⁷	2	40	Superficial distal lateral, distrófica total y subungueal proximal	Ketoconazol 2% crema (con y sin oclusión) 2 veces al día	Hasta curación completa
<i>Menéndez. 2011</i> ⁸	3	400	-	Aceite de girasol ozonizado 2 veces al día	3 meses
<i>Tschen. 2013</i> ¹⁰	3	135	Superficial distal lateral leve o moderada	Efinaconazol 10% solución (con y sin oclusión), efinaconazol 5% solución 1 vez al día	9 meses
<i>Elewski. 2013</i> ¹¹	3	1655	Superficial distal lateral	Efinaconazol 10% solución 1 vez al día	9 meses
<i>Rich. 2015</i> ¹²	3	1655	Superficial distal lateral. Onicomycosis <1 año, 1-5 años y >5 años	Efinaconazol 10% solución 1 vez al día	9 meses
<i>Vlahovic. 2014</i> ¹³	3	112	-	Efinaconazol 10% solución 1 vez al día	11 meses
<i>Gupta. 2014</i> ¹⁴	3	1650	Leve-moderada	Efinaconazol 10% solución 1 vez al día	11 meses

Fluconazol

En la presente revisión, se ha añadido únicamente un artículo, en base a los criterios de inclusión y exclusión, que trate sobre fluconazol tópico. En este ensayo clínico de Bassiri y col.⁶ se compara la eficacia del tratamiento de fluconazol 1% en laca de uñas y urea 40% con el tratamiento único de fluconazol 1% en laca de uñas. Se trata de un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego que incluye 70 pacientes con presencia de onicomicosis. El tratamiento se aplica 1 vez al día durante 6 meses, seguido de un periodo de seguimiento de 6 meses. Para determinar los resultados del ensayo clínico se tuvo en cuenta tanto la curación clínica como la curación micológica. (Tabla 2) Los resultados muestran que la combinación de tratamiento de fluconazol 1% con urea 40% es más eficaz en el tratamiento de la onicomicosis que la utilización de fluconazol 1% únicamente (82,8% de eficacia frente a 62,8% de eficacia). Tras finalizar el tratamiento y los 6 meses de seguimiento, se observan diferencias significativamente estadísticas a favor del tratamiento combinado de fluconazol 1% con urea 40%. No se referencian efectos adversos importantes ni relacionados con el tratamiento con urea 40%. (Tabla 3)

Ketoconazol

Tras la búsqueda bibliográfica, se incluyeron 2 ensayos clínicos con ketoconazol. En estos dos ensayos clínicos participaron un total de 440 pacientes. En el estudio de Grover y col.⁷, en el que participaron 40 pacientes, se llevó a cabo una avulsión quirúrgica de la lámina ungueal, seguida de asignación aleatoria a 4 grupos de tratamiento: ketoconazol crema 2% con y sin oclusión, y oxiconazol crema 1% con y sin oclusión. Sin embargo, en el estudio de Menéndez y col.⁸, 400 pacientes se asignaron aleatoriamente a tratamiento con aceite de girasol ozonizado o ketoconazol crema 2%. En ambos estudios, la aplicación del tratamiento fue 2 veces al día. La duración de cada uno de los estudios presenta grandes diferencias, ya que en el estudio de Grover y col.⁷ el tratamiento se prolongó hasta la completa curación de

las uñas (12-15 meses), mientras que en el estudio de Menéndez y col.⁸ el tratamiento se aplicó durante 3 meses. (Figura 3)

Tabla 2. Definición de las variables de curación según los distintos ensayos clínicos.

Autor. Año	Curación micológica	Curación clínica	Curación completa
Tietz. 2013 ¹	Microscopía directa (KOH) y cultivo negativos	Ausencia de signos clínicos de nuevo desarrollo	Curación clínica y curación micológica
Lahfa. 2013 ²	Microscopía directa (KOH) y cultivo negativos	Ausencia de clínica residual de onicomicosis	Curación clínica y curación micológica
Bassiri. 2012 ⁶	-	-	-
Grover. 2007 ⁷	Microscopía directa (KOH) negativa. No requiere cultivo negativo	≥ 90% de recuperación de aspecto normal de la uña	Curación clínica y curación micológica
Menéndez. 2011 ⁸	<i>Cura:</i> recupera color normal, crecimiento y grosor, cultivo y microscopía directa (KOH) negativos	<i>Mejora:</i> recuperación parcial, disminución de los síntomas y examen micológico (cultivo y microscopía directa) positivos	<i>Igual:</i> sin cambios en la uña y examen micológico positivo. <i>Peor:</i> lesiones aumentan y examen micológico positivo
Tschen. 2013 ¹⁰	Microscopía directa (KOH) y cultivo negativos	<i>Eficacia clínica:</i> <20% de afectación de la uña	0% de la uña afectada y curación micológica
Elewski. 2013 ¹¹	Microscopía directa (KOH) y cultivo negativos	<i>Éxito de tratamiento:</i> <10% afectación de la uña	0% de la uña afectada y curación micológica
Rich. 2015 ¹²	Microscopía directa (KOH) y cultivo negativos	-	0% de la uña afectada y curación micológica
Vlahovic. 2014 ¹³	Microscopía directa (KOH) y cultivo negativos	-	0% de la uña afectada y curación micológica
Gupta. 2014 ¹⁴	-	-	-

Los resultados de ambos estudios demostraron que el tratamiento con ketoconazol presenta menores tasas de curación que el tratamiento con oxiconazol crema 1%⁷ y el tratamiento con aceite de girasol ozonizado⁸. Además, en el estudio de Grover y col.⁷ únicamente se observaron recidivas de la enfermedad tras 6 meses de la finalización del

tratamiento en el grupo ketoconazol sin oclusión. Un resultado destacable es que la oclusión mejora el resultado del tratamiento, ya que el 71% de los pacientes asignados a tratamiento con oclusión presentaron cura micológica frente al 38% de los pacientes asignados a tratamiento sin oclusión⁷. En ninguno de los 2 estudios, se hace referencia a los posibles efectos adversos derivados de la aplicación de los distintos tratamientos.

Bifonazol

Se han encontrado y añadido a la presente revisión dos ensayos clínicos relacionados con bifonazol^{1, 2}. Ambos estudios son controlados, aleatorizados y uno de ellos presenta enmascaramiento por terceros², mientras que otro ensayo presenta doble ciego¹. El número total de pacientes entre los 2 ensayos clínicos fue de 797 participantes. En uno de los ensayos se compara el tratamiento con urea 40% y bifonazol crema 1% frente a placebo, con una muestra de 692 pacientes¹. Mientras que en otro ensayo, con 105 participantes, se compara el tratamiento con urea 40% con oclusión frente a urea 40% y bifonazol crema 1% con oclusión, seguido en ambos casos de bifonazol crema 1%². En ambos ensayos, la aplicación del tratamiento es 1 vez al día. En cuanto al tiempo de tratamiento y seguimiento existen diferencias entre ambos estudios; en el ensayo de Tietz y col.¹ se lleva a cabo el tratamiento durante 2 meses y un seguimiento de 6 meses. Mientras que en el ensayo de Lahfa y col.² la duración del tratamiento es de 3 meses y seguimiento de 4 meses. (Figura 3) En ambos casos, las variables del ensayo clínico son la curación global o completa, curación micológica y curación clínica. (Tabla 2)

Los resultados de las variables del estudio en el ensayo de Tietz y col.¹ muestran una curación clínica similar en ambos grupos tanto al finalizar el tratamiento como al final del seguimiento. Las diferencias estadísticamente significativas se observan en cura micológica y cura global tanto al final del tratamiento como al finalizar el periodo de seguimiento, en ambos casos, las mayores tasas de curación se observan en el grupo bifonazol crema 1%.

En cuanto a los resultados del estudio de Lahfa y col.², se observa una mayor tasa de curación completa y curación clínica al finalizar el tratamiento en el grupo tratado con urea 40% con oclusión. En cuanto a la curación micológica es mayor en el tratamiento con urea 40% con oclusión y bifonazol 1%, sin embargo, no es significativamente estadístico.

Las reacciones adversas fueron similares entre ambos grupos en el ensayo clínico de Tietz y col.¹, presentándose en el grupo bifonazol: irritación de la piel, eritema e inflamación. Un paciente en el grupo bifonazol y 5 pacientes en el grupo placebo suspendieron el tratamiento debido a los efectos adversos¹. Sin embargo, en el ensayo clínico de Lahfa y col.² el número de pacientes con al menos un efecto adverso es casi dos veces superior en el grupo tratado con bifonazol 1% y urea 40%, que en el grupo tratado únicamente con urea 40%².

(Tabla 3)

Luliconazol

Tras la búsqueda, se han encontrado algunos estudios de fase I/IIa que muestran una buena tolerancia local en el tratamiento de onicomicosis con luliconazol. El uso de este fármaco para tratamiento de infecciones fúngicas de la piel se aprobó en Japón en 2005 y recientemente se aprobó su uso en Estados Unidos. Se ha encontrado una revisión acerca de luliconazol en el tratamiento de las infecciones micóticas de la piel y uñas. Puesto que se trata de un fármaco relativamente nuevo, la revisión hace referencia a estudios de fase I y II llevados a cabo en onicomicosis. Estos estudios tienen como objetivo valorar la seguridad y tolerancia de la solución de luliconazol 10% en el tratamiento de la onicomicosis subungueal distal moderada o severa. En este ensayo participaron 24 pacientes a los que se les administró una dosis dos veces superior (20 mg) a la dosis previamente analizada como necesaria. Posteriormente se analizaron los valores de concentración sistémica del fármaco, los cuales demostraron ser muy bajos y cuya concentración más alta se observó en el último día de tratamiento. Lo que demuestra una gran tolerancia local y ausencia de efectos secundarios sistémicos⁹.

Otro ensayo clínico que se está llevado a cabo actualmente con 334 pacientes, doble ciego, aleatorizado y controlado con vehículo, tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de dos posologías distintas de solución de luliconazol 10%, como tratamiento de onicomicosis subungueal distal en las uñas de los pies. Sin embargo, los resultados de la eficacia de este ensayo clínico no están disponibles actualmente, a pesar de que los resultados en cuanto a los efectos adversos indican que no hay efectos locales o sistémicos significativos⁹.

Efinaconazol

La utilización de efinaconazol está aprobada únicamente en Canadá y Estados Unidos. Se han encontrado 5 ensayos clínicos que estudian la eficacia y seguridad del tratamiento de la onicomicosis subungueal distal lateral con efinaconazol.

Para conocer la eficacia y seguridad de efinaconazol en el tratamiento de la onicomicosis subungueal distal lateral, se llevó a cabo un estudio de fase II, aleatorizado y doble ciego. En este estudio de Tschien y col.¹⁰ participaron 135 pacientes con diagnóstico de onicomicosis subungueal distal lateral leve-moderada. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento: efinaconazol 10% con oclusión, efinaconazol 10% sin oclusión, efinaconazol 5% sin oclusión o vehículo. En todos los casos el tratamiento se aplicó una vez al día durante 36 semanas, seguido de un periodo de seguimiento de 4 semanas. (Figura 3) La curación completa fue mayor en todos los grupos efinaconazol (16%-26%) respecto al grupo vehículo (9%). La curación micológica en el grupo efinaconazol, presenta valores similares entre las distintas concentraciones (83%-87%). Sin embargo, el tratamiento con efinaconazol 10% con y sin oclusión presenta mayor eficacia clínica y de tratamiento en comparación con el vehículo. (Tabla 3) Estos resultados motivaron la realización de un estudio de fase III.

Se han incluido 4 ensayos clínicos de fase III, cuyo objetivo es conocer la eficacia del tratamiento con efinaconazol^{11, 12, 13, 14}. Los participantes totales de estos 4 ensayos clínicos son

5222 pacientes. En todos estos ensayos clínicos se asignó al azar a los pacientes a dos grupos de tratamiento, en los que se compara el tratamiento con efinaconazol 10% frente a placebo, aplicados 1 vez al día. La duración del tratamiento fue de 9^{11, 12} a 11^{13, 14} meses, seguidos de un período de seguimiento de 1 mes en todos los ensayos clínicos. (Figura 3)

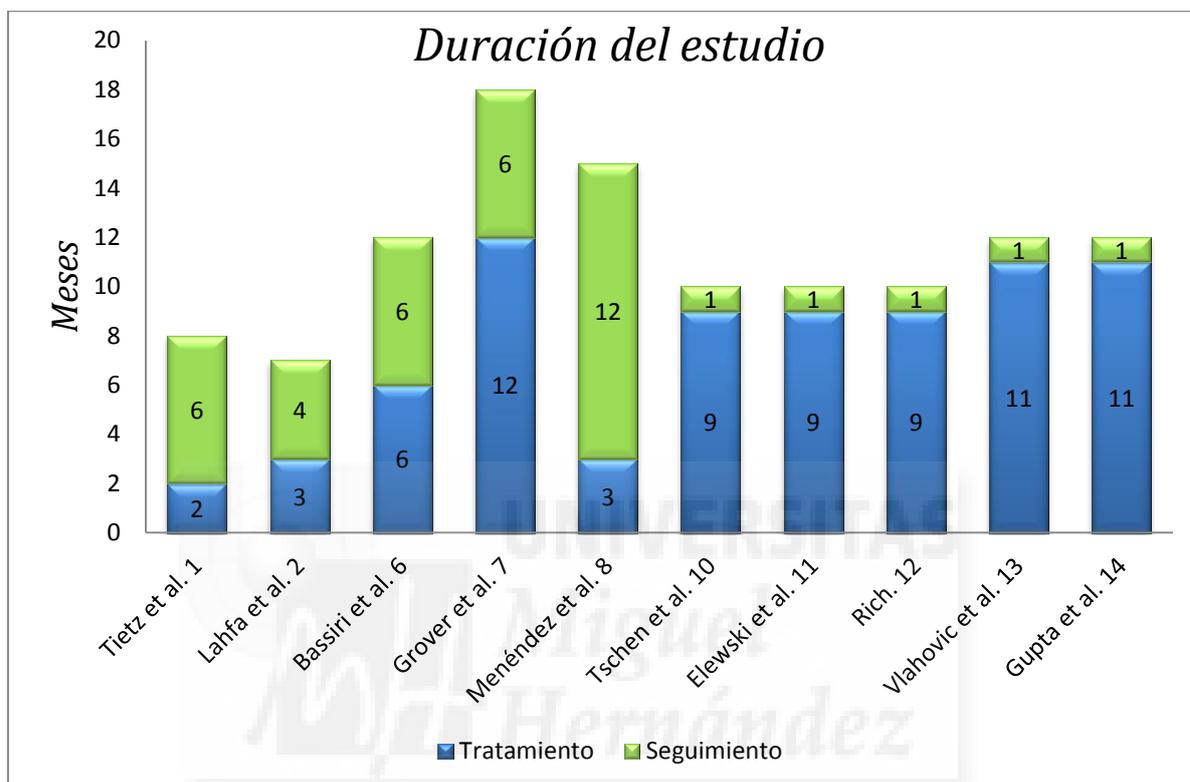


Figura 3. Duración del tratamiento y seguimiento en cada uno de los ensayos clínicos.

Los resultados de 2 ensayos clínicos con 1655 participantes cada uno, mostraron tasas significativamente estadísticas más altas a favor del tratamiento con efinaconazol 10% frente a placebo, tanto en la curación completa, curación micológica como éxito de tratamiento^{11, 14}. En cuanto a la evaluación del tratamiento con efinaconazol para la onicomicosis de corta evolución, los resultados de un ensayo clínico con 1655 participantes, mostraron que se trata de un tratamiento más eficaz que el placebo. Además, más del 40% de los pacientes con enfermedad de larga evolución presentaron curación con el tratamiento de efinaconazol 10%¹². Los resultados de un ensayo clínico con 112 pacientes diabéticos y no diabéticos, demostró una tasa de curación micológica significativamente mayor en el grupo efinaconazol

10% frente al grupo placebo, tanto en diabéticos como no diabéticos. Las tasas de curación completa y éxito de tratamiento también fueron superiores en el grupo efinaconazol 10% en ambos grupos de pacientes¹³. (Tabla 3) Los valores de cura micológica obtenidos con el tratamiento de efinaconazol 10% son comparables a los datos obtenidos con itraconazol oral. Además, presenta una tasa de curación completa de 2 a 3 veces superior al tratamiento con ciclopirox en laca de uñas^{15, 16}.



Tabla 3. Resultados de eficacia de las variables de los ensayos clínicos y sus efectos adversos.

Autor. Año	Intervención	Curación micológica	Curación clínica	Curación completa	Efectos adversos	Descripción efectos adversos
<i>Tietz. 2013</i> ¹	Urea 40%	64,5%	86,6%	54,8%	0,9%	Irritación de la piel, eritema e inflamación
	Placebo	49%	82,8%	42,2%	1,8%	Dermatitis, eritema, paroniquia, erupción exfoliativa, edema periférico y disestesia
<i>Lahfa. 2013</i> ²	Urea 40% oclusión	42,6%	40,4%	27,7%	7,5%	Irritación
	Urea 40% y bifonazol 1% oclusión	58,3%	29,2%	20,8%	13,5%	Eritema
<i>Bassiri. 2012</i> ⁶	Fluconazol 1% y urea 40%	82,8%	-	-	-	Enrojecimiento y sensación de hormigueo
	Fluconazol 1%	62,8%	-	-	-	Enrojecimiento y sensación de hormigueo
<i>Grover. 2007</i> ⁷	Ketoconazol 2%	43%	-	-	-	-
	Ketoconazol 2% oclusión	67%	-	-	-	-
	Oxiconazol 1%	33%	-	-	-	-
	Oxiconazol 1% oclusión	75%	-	-	-	-
<i>Menéndez. 2010</i> ⁸	Aceite de girasol ozonizado	Cura: 90,5%	Mejora: 9,5%	Igual: 0%	-	-
	Ketoconazol 2%	Cura: 13,5%	Mejora: 27,5%	Igual: 59%	-	-
<i>Tschen. 2013</i> ¹⁰	Efinaconazol 10% oclusión	83,2%	67%	22,2%	0%	-
	Efinaconazol 10%	87,2%	69%	25,6%	1,4%	Uña encarnada
	Efinaconazol 5%	86,2%	-	15,8%	4,2%	Ampolla, dermatitis de contacto y eritema
	Placebo	-	32%	9,1%	0%	-

Autor. Año	Intervención	Curación micológica	Curación clínica	Curación completa	Efectos adversos	Descripción efectos adversos
<i>Elewski. 2013</i> ¹¹	ESTUDIO 1					
	Efinaconazol 10%	55,2%	-	17,8%	66%	Dermatitis y vesículas
	Placebo	16,8%	-	3,3%	61%	Enrojecimiento, hinchazón, ardor, picor y vesículas
	ESTUDIO 2					
	Efinaconazol 10%	53,4%	-	15,2%	64,5%	Dermatitis y vesículas
	Placebo	16,9%	-	5,5%	58,5%	Enrojecimiento, hinchazón, ardor, picor y vesículas
<i>Rich. 2015</i> ¹²	Efinaconazol 10%	-	-	-	-	-
	Placebo	-	-	-	-	-
<i>Vlahovic. 2014</i> ¹³	DIABÉTICOS					
	Efinaconazol 10%	56,5%	-	13%	-	Reacciones locales y clínicas similares a placebo
	Placebo	-	-	3,7%	-	Reacciones locales
	NO DIABÉTICOS					
	Efinaconazol 10%	56,3%	-	18,8%	-	Reacciones locales y clínicas similares a placebo
	Placebo	-	-	4,7%	-	Reacciones locales
<i>Gupta. 2014</i> ¹⁴	Efinaconazol 10%	56,3%	-	18,5%	2%	Reacciones locales similares a placebo
	Placebo	16,6%	-	4,7%	-	-

Discusión

La onicomicosis es una patología muy frecuente, que llega a suponer la mitad de todas las enfermedades diagnosticadas en el aparato ungueal². El tratamiento oral presenta mayores tasas de éxito que el tratamiento tópico. Este último está limitado a utilizarse principalmente en onicomicosis distal lateral con afectación leve (<50% de lámina ungueal afectada y sin afectación de la matriz), onicomicosis superficial o cuando el tratamiento oral está contraindicado. Puesto que el tratamiento oral presenta interacciones con otros medicamentos y hepatotoxicidad, la terapia tópica se presenta como una buena alternativa¹⁷.

Entre los tratamientos tópicos más utilizados en la práctica clínica, dentro del grupo de los azoles, se encuentra el tioconazol 28%; sin embargo, en la presente revisión bibliográfica no se han encontrado resultados válidos acerca de este tratamiento. Por lo que podría decirse que su utilización en la práctica clínica está basada en la experiencia, en lugar de estar basada en la evidencia científica. Otro fármaco tópico utilizado habitualmente es ciclopirox 8%. Sin embargo, se han obtenido mejores resultados con el tratamiento con amorolfina 5%, ya que presenta menos tasas de fracaso de tratamiento comparado con placebo.¹⁸ A pesar de esto, existe poca evidencia acerca de los tratamientos tópicos en onicomicosis.¹⁹

La onicomicosis es una enfermedad de larga evolución, sobre todo en las uñas de los pies, las cuales pueden necesitar de hasta 12 meses para renovarse por completo. Esto hace que los tratamientos deban extenderse en el tiempo. Sin embargo, en 4 de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión bibliográfica^{1, 2, 6, 8}, se ha llevado a cabo un tratamiento de duración igual o inferior a 6 meses. Este hecho podría introducir un sesgo en cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos en dichos ensayos, puesto que la duración del tratamiento es demasiado corta como para poder determinar su eficacia. La duración del tratamiento de los distintos ensayos clínicos puede observarse en la *Figura 3*.

En lo que respecta a la calidad de los 10 ensayos clínicos seleccionados, todos ellos presentaban una puntuación de 3 puntos, excepto 2 ensayos clínicos^{6, 7}. Esta puntuación más baja se debe a que la muestra es inferior a 100 participantes. Este escaso número de muestra, podría influir en la escasa validez de los resultados obtenidos en estos ensayos. En el ensayo de Bassiri y col.⁶, además de existir una muestra de 40 pacientes, existe una tasa de abandono del 32,5% (13 pacientes). Por lo que los resultados obtenidos en este ensayo clínico con fluconazol 1% en laca de uñas presentan escasa validez y evidencia científica. Además, ninguno de los resultados obtenidos puede considerarse como significativamente estadístico a favor de ninguno de los tratamientos analizados.

Del total de los 10 ensayos clínicos analizados, los resultados de 6 de ellos^{1, 10, 11, 12, 13, 14} muestran la eficacia absoluta de los tratamientos analizados; es decir, comparan el tratamiento analizado frente a placebo. Si bien es cierto que 5 de estos ensayos controlados con placebo, corresponden al tratamiento con efinaconazol 10%^{10, 11, 12, 13, 14}, el cual se trata de un fármaco relativamente novedoso y que, por tanto, requiere ensayos clínicos de este tipo para realizar posteriormente ensayos clínicos controlados con el fármaco de referencia.

En cuanto a las variables primarias y secundarias de los estudios, se encuentran grandes diferencias entre los distintos ensayos clínicos a la hora de definir, principalmente, la curación clínica. Lo que dificulta la comparación entre los resultados de curación clínica entre todos los ensayos clínicos analizados. Incluso, en uno de los resultados encontrados, se define la cura micológica únicamente como una prueba de hidróxido de sodio con microscopía directa negativa, sin necesidad de que presente un cultivo negativo⁷. La definición de esta variable puede inducir sesgos en los resultados puesto que la curación micológica se basa en la microscopía directa y cultivo de la lámina ungueal negativo¹⁷. En la *Tabla 2* se muestran las distintas variables incluidas en los ensayos clínicos, así como la definición de cada una de ellas.

Los resultados más altos en cuanto a cura micológica se observan en los ensayos clínicos que utilizan como tratamiento efinaconazol 10%, que presentan un porcentaje de cura micológica entre 53,4% y 87%^{10, 11, 12, 13, 14}. Estos ensayos cuentan además con una amplia muestra de participantes, y un largo periodo de tratamiento de 11 meses. Sin embargo, todos ellos están comparados con placebo, por lo que sería necesario realizar nuevos ensayos clínicos comparando efinaconazol 10% con el fármaco tópico de referencia.

Puesto que la onicomicosis es una enfermedad de larga evolución, es necesaria una gran adherencia al tratamiento y cumplimiento terapéutico. Sin embargo, en los 10 ensayos clínicos analizados no se hace referencia a cómo se ha evaluado este cumplimiento terapéutico por parte del paciente en la aplicación domiciliaria del tratamiento. En caso de que la aplicación del fármaco no se llevara a cabo por parte del paciente, los resultados aparecerían alterados. Una forma de comprobar este cumplimiento terapéutico, sería pesando la crema o laca ungueal que se le administra al paciente al inicio del tratamiento y final del mismo. Para ello se debe calcular aproximadamente la cantidad de producto que se utiliza en cada una de las aplicaciones.

Entre las limitaciones que presentan la gran parte de estos ensayos clínicos se encuentran: muestra escasa, gran número de abandonos durante el tratamiento y escasa duración del tratamiento.

Conclusión

El tratamiento tópico de la onicomicosis se encuentra limitado principalmente a casos de onicomicosis superficial distal lateral, afectación de la lámina ungueal inferior al 50% y sin afectación de la matriz ungueal. Los resultados obtenidos tras el análisis de los distintos ensayos clínicos presentan múltiples limitaciones, principalmente debidas al tamaño de la muestra y la duración del tratamiento. Los resultados acerca del tratamiento con efinaconazol 10% lo sitúan como una buena opción de tratamiento tópico de onicomicosis. Estos ensayos

clínicos, presentan una muestra adecuada, y una duración del tratamiento superior a las del resto de los ensayos clínicos. Sin embargo, los resultados de eficacia que se obtienen se comparan con placebo, por lo que serían necesarios ensayos clínicos controlados con fármacos de referencia como amorolfina 5%. Tras la presente revisión bibliográfica, se puede decir que no existe suficiente evidencia científica acerca del tratamiento tópico de la onicomicosis con azoles. Por lo que sería necesario realizar nuevos ensayos clínicos de calidad, con una muestra suficiente de pacientes, una duración del tratamiento adecuada y comparar dichos tratamientos con los fármacos tópicos de referencia que se utilizan actualmente.



Bibliografía

1. Tietz HJ, Hay R, Querner S, Delcker A, Kurka P, Merk HF. Efficacy of 4 weeks topical bifonazole treatment for onychomycosis after nail ablation with 40% urea: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study. *Mycoses*. 2013 Jul;56(4):414-21.
2. Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Baran R, Ortonne JP, Richert B, Tosti A, et al. Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with onyster® (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study. *Dermatology*. 2013;226(1):5-12.
3. Sharma N, Sharma D. An upcoming drug for onychomycosis: Tavaborole. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015 Oct-Dic;6(4):236-9.
4. Cribier BJ, Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: a critical review. *Brit J Dermatol*. 2001 Sep;145(3):446-52.
5. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Dic;15(6):489-502.
6. Bassiri-Jahromi S, Ehsani AH, Mirshams-Shahshahani M, Jamshidi B. A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. *J Dermatol Treat*. 2012 Dic;23(6):453-6.
7. Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *Brit J Dermatol*. 2007 Ago;157(2):364-8.
8. Menéndez S, Falcón L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses*. 2011 Sep;54(5):272-7.

9. Khanna D, Bharti S. Luliconazole for the treatment of fungal infections: an evidence-based review. *Core Evid.* 2014 Sep 24;9:113-24.
10. Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R. Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol.* 2013 Feb;12(2):186-82.
11. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Abr;68(4):600-8.
12. Rich P. Efinaconazole topical solution, 10%: the benefits of treating onychomycosis early. *J Drugs Dermatol.* 2015 Jan;14(1):58-62.
13. Vlahovic TC, Joseph WS. Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes. *J Drugs Dermatol.* 2014 Oct;13(10):1186-90.
14. Gupta AK, Elewski BE, Sugarman JL, Ieda C, Kawabata H, Kang R, et al. The efficacy and safety of efinaconazole 10% solution for treatment of mild to moderate onychomycosis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jul;13(7):815-20.
15. Sugiura K, Sugimoto N, Hosaka S, Katafuchi-Nagashima M, Arakawa Y, Tatsumi Y, et al. The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jul;58(7):3837-42.
16. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Network meta-analysis of onychomycosis treatments. *Skin Appendage Disord.* 2015 Sep;1(2):74-81.
17. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Brit J Dermatol.* 2003 Mar;148(3):402-10.

18. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001434.
19. Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *BMJ.* 1999 Jul 10;319(7202):79-82.

