

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



## **TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOGÍA**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA EFICACIA  
DEL EFINACONAZOL PARA LA ONICOMICOSIS  
EN HUMANOS E *IN VITRO*

**Curso académico 2017/2018**

IRIA MERA GARROTE

**Director(es): DRA. LUCÍA NÚÑEZ FERNÁNDEZ**

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

## Tabla de contenido

|   |    |
|---|----|
| 1.RESUMEN ESTRUCTURADO .....                      | 4  |
| 2.INTRODUCCIÓN .....                              | 9  |
| 3.FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO .....     | 13 |
| 4.METODOLOGÍA.....                                | 13 |
| 4.1Criterios de inclusión y exclusión .....       | 13 |
| 4.2 Estrategia de búsqueda.....                   | 14 |
| 4.2.1SCOPUS.....                                  | 14 |
| 4.2.2 PUDMED .....                                | 15 |
| 4.1.3 EMBASE .....                                | 15 |
| 5.RESULTADOS.....                                 | 16 |
| 5.1 ENSAYO EN HUMANOS E IN VITRO .....            | 16 |
| 5.2PENETRACIÓN DEL EFINACONAZOL EN HUMANOS .....  | 19 |
| 5.3 LA EFICACIA DEL EFINACONAZOL EN HUMANOS ..... | 20 |
| 5.4 ESTUDIOS POST HOC .....                       | 21 |
| 6. DISCUSIÓN .....                                | 24 |
| 7.CONCLUSIÓN .....                                | 28 |
| 8.ACRÓNIMOS .....                                 | 30 |
| 9.AGRADECIMIENTOS.....                            | 31 |
| 10.BIBLIOGRAFÍA .....                             | 31 |
| 11.ANEXOS.....                                    | 35 |

**Tutora de esta revisión bibliográfica:**

**Dra. Lucía Méndez Fernández**

**Dept. Ciencias de la Salud.**

**Facultad de Enfermería y Podología**

**BIBLIOGRAPHIC REVIEW OF EFFECTIVENESS OF EFINACONAZOLE FOR ONICOMYCOSIS IN HUMANS AND *IN VITRO*.**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DA EFICACIA DE EFINACONAZOLE PARA ONICOMICOSIS EN HUMANOS E *IN VITRO*.**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA EFICACIA DEL EFINACONAZOL PARA LA ONICOMICOSIS EN HUMANOS E *IN VITRO***

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

## **1. RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **INTRODUCCIÓN**

La onicomicosis es la enfermedad en la uña más común en adultos. La presencia de otras patologías concomitantes y la edad avanzada dificultan la prescripción del tratamiento oral. Existe una nueva generación de fármacos tópicos como el efinaconazol, que parecen ofrecer altas tasas de curación por su mayor potencia fungicida en presencia de queratina.

### **OBJETIVO**

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo dar a conocer la eficacia del efinaconazol para la onicomicosis y los resultados positivos hallados en diferentes grupos poblacionales como en pacientes con onicomicosis leve y moderada, en los diabéticos, y en mujeres.

### **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes revistas científicas basadas en la evidencia presentes en las bases de datos Pudmed, Scopus, Embase, y Web of Science, donde se hiciera referencia al fármaco efinaconazol desde el año 2013 hasta el 2018.

### **RESULTADOS**

Los resultados de los estudios consultados indican que el efinaconazol no reduce su acción fungicida en presencia de queratina y que accede al lugar de infección sin la necesidad de ser aplicado sobre la lámina. La eficacia clínica fue superior al placebo en todas las valoraciones.

### **CONCLUSIÓN**

Tras analizar toda la información hallada podemos afirmar que son necesarios más estudios científicos que respalden la eficacia del efinaconazol y la ventaja que existe en su administración frente a otros antifúngicos tópicos.

## **1. STRUCTURED SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

Onychomycosis is the most common nail disease in adults. Besides producing an aesthetic alteration, it can also generate pain, affecting the quality of life of the patient. Spontaneous resolution is rare and the average duration is 5 years.

The presence of other concomitant diseases and advanced age make it difficult to prescribe oral treatment. There is a new generation of topical drugs such as efinaconazole, which seem to offer high cure rates due to their greater fungicidal potency in the presence of keratin.

### **OBJECTIVE**

The objective of this bibliographical review is to inform about the efficacy of efinaconazole for onychomycosis and the positive results found in different population groups, such as in patients with mild and moderate onychomycosis, in diabetics, and in women.

### **METHODOLOGY**

A bibliographic search was conducted in different scientific journals based on the evidence present in the databases Pubmed, Scopus, Embase, and Web of Science, where reference was made to the drug efinaconazole from 2013 to 2018.

### **RESULTS**

The results of the consultant studies indicate that efinaconazole does not reduce its fungicidal action in the presence of keratin and that it reaches the site of infection without the need to be applied to the lamina. Clinical efficacy was superior to placebo in all evaluations.

### **CONCLUSION**

After analyzing all the information found, we can affirm that more scientific studies are needed to support the effectiveness of efinaconazole and the advantage that exists in its administration against other topical antifungals.

## 1. RESUMO ESTRUTURIZADO

### INTRODUCCIÓN

A onicomicose é a enfermidade da unlla máis común en adultos. Ademais de producir unha alteración estética, tamén pode xerar dor, afectando a calidade de vida do paciente. A resolución espontánea é rara ea duración media é de 5 anos.

A presenza doutras enfermidades concomitantes e de idade avanzada dificulta a prescripción dun tratamento oral. Existe unha nova xeración de fármacos tópicos como o efinaconazol, que parece ofrecer altas taxas de cura debido á súa maior potencia funxicida na presenza de queratina.

### OBXECTIVO

O obxectivo desta revisión bibliográfica é informar a eficacia do efinaconazol para a onicomicose e os resultados positivos atopados en diferentes grupos de poboación, como en pacientes con onicomicose leve e moderada, en diabéticos e en mulleres.

### METODOLOXÍA

Realizouse unha búsqueda en diferentes xornais científicos basadas na evidencia presentes nas bases de datos Pudmed, Scopus, Embase e Web of Science, onde se fixera referencia ao fármaco efinaconazole entre 2013 e 2018.

### RESULTADOS

Os resultados dos estudos consultados indican que o efinaconazol non reduce a súa acción funxicida na presenza de queratina e que chega ao lugar de infección sen necesidade de aplicar á lámina. A eficacia clínica foi superior ao placebo en todas as avaliacións.

### CONCLUSIÓN

Despois de analizar toda a información atopada, podemos afirmar que se necesitan máis estudos científicos que respalden a eficacia do efinaconazol e a vantaxe que existe na súa administración fronte a outros antifúnxicos tópicos.

## 2. INTRODUCCIÓN

La onicomicosis es una infección progresiva de la uña causada por hongos, que puede llevar a la destrucción del lecho ungueal, matriz y/o placa <sup>(1,2)</sup>. Esta patología afecta aproximadamente al 23% de la población adulta y, su prevalencia que es mayor en los hombres, ha aumentado en los últimos años <sup>(3,4)</sup>. La onicomicosis representa el 50% de todos los trastornos que afectan a la uña <sup>(5)</sup>. Un tercio de estos pacientes padece además *tinea pedis* (pie de atleta) y, en estos casos es importante tratar ambas patologías de forma simultánea para evitar la reinfección <sup>(5)</sup>. Es importante destacar que los autores Warren S. Joseph, Tracey C. Vlahovic, *et al* <sup>(5)</sup> afirman que las onicomicosis son las micosis superficiales más difíciles resolver. De hecho aun cuando se realiza un diagnóstico y un tratamiento correcto, uno de cada cinco pacientes no se cura y existe alta tendencia a las recidivas <sup>(5,6)</sup>.

La clasificación de la onicomicosis depende del agente patógeno, que pueden ser hongos dermatofitos, levaduras y hongos no dermatofitos. Los hongos dermatofitos son los responsables del 80-90% de las onicomicosis, y los más habituales son el *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) y el *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) <sup>(6)</sup>. Los siguientes microorganismos causantes de la patología en función de la frecuencia son las levaduras, ya que son los responsables entre un 5-17%, siendo la especie más común *Cándida albicans* (*C. albicans*) <sup>(1)</sup>. Los hongos no dermatofitos pueden estar asociados a dermatofitos o a levaduras, y producen el 1-10% de las onicopatías <sup>(1)</sup>. En función de la zona afectada la onicomicosis subungueal distal lateral (OSDL) es la variedad más común. La invasión comienza en el hiponiquio y en el borde lateral distal de la uña, extendiéndose paulatinamente hacia el proximal. En la clínica puede aparecer paquioniquia, leuconiquia, distrofia ungueal, despegamiento de la lámina y en ocasiones se extiende a otras uñas <sup>(1,3,4,6)</sup>. Según el grado de gravedad puede ser leve, menos del 25% de afectación ungueal; moderada, del 26 al 74% de afectación y grave, más del 75% de lesión <sup>(7)</sup>.

Con respecto a la afectación de las uñas de los pies y de las manos debemos de resaltar que son más frecuentes las onicomicosis en las uñas de los pies que en las de manos <sup>(1)</sup>.

Los principales factores de riesgo para que se produzca una onicomicosis son: a) los traumatismos, b) el envejecimiento, ya que afectan al 40-50% de los ancianos, Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.



c) enfermedades de la piel como psoriasis, d) algunos fármacos, e) enfermedades que afecten al sistema inmune como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), f) la diabetes, ya que aproximadamente el 50% de los diabéticos tienen anomalías en uñas, y el 57% son causa de onicomicosis, g) enfermedad vascular periférica, h) predisposición genética, y por último i) contagio <sup>(4, 5,7, 8)</sup>.

El diagnóstico de la onicomicosis es clínico, diferencial y micológico. Los signos clínicos más habituales son leuconiquia, engrosamiento de la lámina y onicolisis <sup>(6)</sup>. El diagnóstico diferencial se debe de realizar con patologías que presentan similares signos y síntomas como la psoriasis, liquen plano, infecciones bacterianas, dermatitis de contacto, onicodistrofia traumática, paroniquia congénita, tumores del lecho de la uña, onicolisis idiopática y síndrome de la uña amarilla <sup>(5,6)</sup>.

En el estudio micológico se puede diferenciar si se trata de un hongo dermatofito, no dermatofito o cándida, siendo el único método que identifica el agente causal específico. Este estudio consta de un examen directo y de la realización de cultivos. Ambos se realizan a partir de una toma de muestras de las uñas. El examen directo se hace agregando hidróxido de potasio (KOH) lo que permite aclarar la queratina para visualizar los elementos fúngicos. Desafortunadamente estas pruebas no son fiables al 100% y pueden presentar falsos negativos <sup>(5)</sup>.

En cuanto al tratamiento para la onicomicosis hay que resaltar que para administrar la terapia más adecuada para cada paciente, tendremos en cuenta su salud, el grado de lesión, tiempo de evolución, si existen comorbilidades, si hubo recidivas y la voluntad para seguir el tratamiento <sup>(6)</sup>. El tratamiento para la onicomicosis presenta un desafío terapéutico por su baja respuesta clínica, esto es debido al bajo cumplimiento de los pacientes a los largos tratamientos, a la baja capacidad fungicida del fármaco y a las dificultades para penetrar en la lámina ungueal <sup>(1)</sup>. La terapia oral, en general, tiene mejores resultados clínicos que la tópica pero no está indicada para todo tipo de pacientes, especialmente en ancianos y pacientes con comorbilidades ya que al penetrar en el aparato ungueal y en la lámina a través de la circulación sistémica podría producir interacciones con otros fármacos y efectos adversos. La terbinafina y el itraconazol son los fármacos orales de referencia <sup>(3, 5, 6)</sup>.

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

Si nos centramos en la terapia tópica, las guías recomiendan los antimicóticos tópicos en onicomicosis blanca superficial, en afectación inferior al 50% y en aquellos pacientes en los que está contraindicado el tratamiento oral. El mayor inconveniente de una terapia tópica es la necesidad de un tratamiento prolongado, generalmente entre 6 a 12 meses. También puede utilizarse de forma simultánea la terapia oral y tópica para evitar recidivas <sup>(5)</sup>.

Existen numerosos fármacos antifúngicos tópicos, los más utilizados en la Unión Europea (UE) son el ciclopirox, la amorolfina y el bifonazol con urea <sup>(8)</sup>. Estas lacas crean una película oclusiva mejorando la penetración del fármaco a través de la lámina, pero no resultan ser suficientemente eficaces, por su bajo potencial antifúngico y por su baja capacidad para acceder a la lámina, además de necesitar desbridamiento mecánico para reducir el espesor de la lámina y mejorar la penetración al lugar de infección <sup>(1,4,9)</sup>.

Para que un fármaco tópico sea efectivo debe presentar buena permeabilidad en las uñas, para ello debe tener gran actividad antifúngica, bajo peso molecular, y baja afinidad por la queratina. La unión a la queratina disminuye la concentración de fármaco libre que llega al lugar de infección. Al aplicar un fármaco con alta afinidad a la queratina, éste se mantiene en la superficie de la lámina y se reduce el acceso a las capas más profundas y al lecho ungueal <sup>(1, 3, 6,10)</sup>.

Existe una nueva generación de antifúngicos tópicos con gran capacidad antimicótica, diseñados para aumentar la penetración en la lámina al lugar de infección, así como la concentración, sin que se produzcan interacciones con otros fármacos <sup>(10)</sup>. Entre ellos destaca el efinaconazol que muestra una menor unión a la queratina que el ciclopirox <sup>(1,3)</sup>. El ciclopirox presenta una tasa de cura completa a las 48 semanas del 8% <sup>(11-12)</sup>.

La solución tópica de efinaconazol, 10%, también conocido como KP-103 es el primer agente antifúngico triazólico tópico específicamente diseñado para el tratamiento de la onicomicosis subungueal distal lateral leve o moderada <sup>(13)</sup>, y puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con terapias orales para prevenir las recidivas <sup>(4)</sup>. Fue aprobado por el *Health Canada* en el 2013 y por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU en 2014 <sup>(6)</sup> bajo el nombre comercial Jublia (Valeant Pharmaceuticals, Bridgewater). También fue aprobada en Japón en el año 2014. En la Unión Europea el

efinaconazol no está aprobado, sin embargo, la *European Medicines Agency* (EMA) afirma que se están realizando estudios clínicos; actualmente.

La fórmula molecular del efinaconazol es  $C_{18}H_{22}F_2N_4O$  y es un compuesto que presenta un peso molecular relativamente bajo que, junto con su baja afinidad a la queratina le beneficia para tener buena permeabilidad en las uñas <sup>(3,8,10)</sup>. La forma farmacéutica comercializada del efinaconazol contiene alcohol y ésteres lipofílicos como la ciclometicona que ayuda a crear una baja tensión superficial y potencia la difusión del fármaco lo que permite la penetración en la placa de la uña y en el espacio de aire entre la uña y tejidos adyacentes accediendo al lecho y propagándose por el lugar de infección <sup>(1,8,14)</sup>.

Las instrucciones de uso indican que debe de ser administrado con una brocha con la uña limpia y seca, sobre el hiponiquio, pliegues ungueales, en la zona subungueal distal y en la superficie de la uña, 1 vez al día durante 48 semanas <sup>(6)</sup>. Es importante destacar que a diferencia del ciclopirox, el efinaconazol no precisa desbridamiento mecánico semanal <sup>(5,14)</sup>.

## 2.1 Principales características farmacodinámicas del efinaconazol

El efinaconazol actúa inhibiendo la 14-alfa lanosterol desmetilasa, enzima involucrada en la biosíntesis de ergosterol. Por lo tanto, el mecanismo de acción afecta a la permeabilidad de la membrana y a la función del microorganismo, impidiendo el crecimiento e induciendo a la muerte celular <sup>(5,6,8)</sup>.

El efinaconazol presenta actividad fungicida y fungiestática. Ha mostrado una actividad *in vitro* contra *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* de 1 a 4 veces más potente que la amorolfina y la terbinafina, de 8 a 64 veces más potente que el ciclopirox y el itraconazol y contra *C. albicans* y mohos no dermatofitos mostró una eficacia superior a la amorolfina, terbinafina, ciclopirox e itraconazol <sup>(1,3,8,15,16)</sup>.

## 2.2 Principales características farmacocinéticas del efinaconazol

Aunque el efinaconazol 10% tiene una unión alta a las proteínas plasmáticas entre el 95,8% y el 96,5%, principalmente a la albúmina, glicoproteína ácida y gamma globulina, no tiene relevancia clínica por su baja de absorción sistémica <sup>(6,8)</sup>. La concentración

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

máxima media fue 0,67 ng/mL después de 28 días de aplicación. La vida media plasmática es de 29,9 h después de 10 días de administración <sup>(8)</sup>.

El efinaconazol se metaboliza a través de la oxidación y procesos reductivos que dan como resultado el metabolito H3. También puede sufrir glucuronidación. El efinaconazol no tiene interacciones significativas con las enzimas de la familia citocromo P450 (CYP450) en el hígado. Para su eliminación el metabolito H3, se excreta por la orina, heces y bilis <sup>(8)</sup>.

### **3. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO**

Cómo hemos visto existen diferentes tratamientos tópicos para el tratamiento de la onicomicosis. El ciclopirox presenta una tasa cura completa a las 48 semanas del 8% <sup>(11-12)</sup>. Actualmente están surgiendo nuevos fármacos diseñados para mejorar la problemática presentada por los actuales, incapaces de atravesar la capa de queratina ungueal para llegar al lugar de infección.

El efinaconazol es uno de estos nuevos fármacos, con alta capacidad fungicida en presencia de queratina. Para valorar su eficacia nos planteamos dos preguntas:

- ¿Cuál es la eficacia del efinaconazol *in vitro* contra *T. rubrum*?
- ¿Cuáles es la eficacia del efinaconazol en humanos para el tratamiento de la onicomicosis?

### **4. METODOLOGÍA**

El objetivo es analizar la información existente sobre la eficacia del efinaconazol en humanos e *in vitro*, para ello se realizó una búsqueda bibliográfica desde febrero de 2018 hasta el 1 de junio del 2018, consultando 4 de las principales bases de datos con información biomédica: Scopus, Pudmed, Embase y Web of Science.

#### **4.1 Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión establecidos para la elaboración del trabajo fueron los siguientes:

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

- a. Ensayos clínicos en humanos e *in vitro*.
- b. Artículos publicados entre el año 2013 y 2018.
- c. Idiomas: inglés y español.

**Mientras que los criterios de exclusión fueron:**

- a. Artículos de opinión, estudios de casos y tesis doctorales.
- b. Ensayos clínicos sobre animales y cadáveres.
- c. Ensayos clínicos sobre farmacocinética e interacciones con otros fármacos.
- d. Ensayos clínicos sobre reacciones adversas.
- e. Ensayos clínicos sobre si el efinaconazol altera el esmalte de las uñas.
- f. Ensayos clínicos sobre la relación coste-beneficio.
- g. Artículos no relacionados con la onicomicosis.
- h. Artículos con fecha anterior al 2013.
- i. Artículos escritos en un idioma diferente al inglés o al español.

## **4.2 Estrategia de búsqueda**

La búsqueda se llevó a cabo a través de términos amplios para no restringir los posibles resultados. Se introdujo el término booleano *AND* para ampliar el registro. El filtro utilizado en todas las bases de datos fue el año de publicación, desde el 2013.

A continuación se explicarán la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos utilizadas.

### **4.2.1 SCOPUS**

Scopus es una base de datos bibliográfica, portal *web* de Elsevier. Cuenta con alrededor de 15.600 revistas científicas relacionadas sobre la tecnología, ciencias, medicina, ciencias sociales, humanidades y artes.

La estrategia de búsqueda fue la siguiente: (efinaconazole). Con esta búsqueda se encontraron 171 documentos. Debido a la gran cantidad de artículos obtenidos, aplicamos

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

el filtro sobre el tipo de documento, seleccionando artículos, y nos encontramos con 95 artículos con este término. Se realiza una lectura inicial del título y resumen de los artículos y aplicamos los criterios de inclusión y exclusión. Nos quedamos con 1 ensayos sobre la eficacia del efinaconazol *in vitro* 2 estudios sobre la penetración del fármaco en el lugar de infección, 3 ensayos sobre la eficacia del efinaconazol al 5% y 10% en humanos, 6 ensayos clínicos *post hoc* en los que nos aportaban datos nuevos (Anexo 1).

#### 4.2.2 PUDMED

Pudmed es el sistema de acceso libre a la base de datos MEDLINE. Fue creada por la NLM (*Nacional Library of Medicine*) del Departamento de Salud y Servicios Humanos. Contiene información desde 1966 y tiene revistas de investigación biomédica de más de 70 países.

Realizamos la siguiente estrategia de búsqueda:

```
((("tinea unguium"[Title/Abstract] OR ("onychomycosis"[MeSH Terms] OR "onychomycosis"[All Fields] OR ("nail"[All Fields] AND "fungus"[All Fields]) OR "nail fungus"[All Fields])) OR "onychomycosis"[Title/Abstract]) OR "Onychomycosis"[Mesh]) AND (efinaconazole[Title/Abstract] OR "efinaconazole"[Supplementary Concept])) AND ((("ciclopirox"[Supplementary Concept] OR "amorolfine"[Supplementary Concept]) OR "terbinafine"[Supplementary Concept]) OR (ciclopirox[Title/Abstract] OR amorolfine[Title/Abstract] OR terbinafine[Title/Abstract] OR itraconazole[Title/Abstract])) AND ("2013/03/15"[PDat] : "2018/03/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
```

Se encontraron 28 artículos y tras eliminar las revisiones y los artículos repetidos, en esta base de datos no seleccionó ningún artículo

#### 4.1.3 EMBASE

Embase es una base de datos biomédica, vigente desde 1947. Los artículos están indexados usando el tesoro de ciencias biológicas de Elsevier. Contiene registros de más de 8.500 revistas de 75 países del mundo, relacionados con la biomedicina y con una especial cobertura en el ámbito farmacológico.

Utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: (efinaconazole AND ciclopirox AND amorolfine and terbinafine) encontramos 33 artículos. Tras el cribado de los artículos que

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

no respondían a nuestra pregunta objeto de estudio, y aquellos repetidos en otras bases de datos, no hemos incluido ningún artículo de esta base de datos.

#### **4.1.4 WEB OF SCIENCE**

Web of Science es una base de datos suministrada por Thomson Reuters y a la que se accede en España mediante una licencia gestionada por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). Tiene artículos desde el año 1900. Contiene casi 10.000 revistas relacionadas con las ciencias, tecnología, ciencias sociales humanidades y artes.

En la estrategia de búsqueda aplicada: (efinaconazole AND permeability AND penetration), se encontraron 9 artículos. Tras eliminar las revisiones y los artículos repetidos nos hemos quedado con 0 artículos de esta base de datos.

Por lo tanto, al realizar la búsqueda bibliográfica y aplicar los filtros indicados anteriormente, específicos para cada base de datos, obtuvimos un total de 165 referencias bibliográficas. Realizamos una lectura de títulos y resúmenes y desechamos aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión, artículos repetidos y los que no guardasen relación con la pregunta de estudio. En este trabajo se incluyeron los 12 artículos que extrajimos de scopus. La media del factor de impacto de los 12 artículos seleccionados es de 0,865 utilizando como fuente el *Journal citation report* del año 2017.

## RESULTADOS

En este apartado se resumen los artículos encontrados, realizando una síntesis de las conclusiones presentadas en los estudios que estaban relacionados por el objetivo del estudio.

### 5.1 ENSAYO EN HUMANOS E *IN VITRO*

En este apartado incluimos 1 ensayo en humanos e *in vitro*.

Sakamoto M, *et al* 2014 <sup>(26)</sup>. Es un estudio en fase III, multicéntrico y abierto en el que participan 41 pacientes entre 33 y 79 años, publicado en la revista *Journal of Drugs in Dermatology* y realizado en Japón. En él, se incluyeron pacientes con onicomicosis en diferentes zonas de la lámina, con grados de afección leve, moderada, severa, y pacientes con uñas no infectadas.

En el ensayo se recogen muestras de la lámina del hallux y del segundo dedo en dos momentos distintos para realizar dos pruebas con diferentes objetivos. El 97,5% de los pacientes finalizaron el tratamiento con efinaconazol al 5% ó 10%.

- a. El objeto de análisis de la primera muestra fue valorar la concentración del efinaconazol tras realizar el tratamiento. La metodología del análisis fue la siguiente:

Se valoró el efinaconazol en la uña tras su aplicación durante 28 días a una concentración del 5% (17 pacientes) ó 10% (23 pacientes). Los pacientes se debían de aplicar dos gotas del fármaco cada noche, una sobre la uña del dedo gordo y otra gota sobre la uña del segundo dedo, dejando actuar la fórmula durante 10 minutos antes de poder lavarse. Tras finalizar el periodo de aplicación de 28 días, se recogieron las muestras de la lámina de 1 mm, se lavaron, se disolvieron en hidróxido de sodio (NaOH), se desproteinizaron con metanol y se centrifugaron para su análisis. Las valoraciones se efectuaron en la semana 2, 4 y 6, es decir, la última muestra se realizó 2 semanas después de finalizar el tratamiento en la lámina del hallux. En la uña del 2º dedo las valoraciones se realizarán en la semana 4.



- Los resultados de la primera muestra son los siguientes:

Tras la aplicación de la fórmula al 5% en el aparato ungueal del hallux se alcanzó una concentración de  $3,9 \pm 2,4$  mg/g,  $5,6 \pm 3,2$  mg/g;  $3,0 \pm 2,6$  mg/g en las semanas 2, 4 y 6, respectivamente.

En la concentración al 10% en el aparato ungueal del hallux se observó una concentración de  $5,9 \pm 5,1$  mg/g;  $6,0 \pm 3,9$  mg/g;  $3,1 \pm 3,2$  mg/g en las semanas 2, 4 y 6, respectivamente.

Si comparamos las concentraciones en la primera y segunda uña con efinaconazol al 5% en la semana 4 de la aplicación del fármaco, son similares. Con efinaconazol al 5% la concentración es de  $5,6 \pm 3,2$  mg/g en la uña del hallux y de  $5,6 \pm 3,0$  mg/g en la segunda uña. Con efinaconazol al 10% fueron de  $6,0 \pm 3,9$  mg/g en la uña del hallux y de  $7,2 \pm 4$  mg/g en la segunda uña.

- B. En la segunda muestra se valoró la eliminación de los hongos, y la metodología de la segunda muestra es la siguiente:

Se recogió una muestra de la uña de todos los pacientes anteriores antes de aplicarles ningún tratamiento. El objetivo fue comparar la eficacia del efinaconazol al 5%, con efinaconazol al 10%, con placebo y con un grupo control al que no se le aplicó ningún tratamiento.

Se recogieron muestras de la uña de 3 mm. Se dejaron incubar durante 14 días junto al hongo dermatofito *T. rubrum* ( $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias) para permitir la infección de la uña. Posteriormente se les aplicó una sola vez *in vitro* efinaconazol al 5 y 10% en el dorso de la uña y se realizó la estimación sobre la eficacia.

- Los resultados de la segunda muestra son los siguientes:

El punto de valoración fue la erradicación completa de los hongos en las uñas que se definió como el valor Medida Geométrica (GM) Luminiscencia (LU), que mide el trifosfato de adenosina (ATP) fúngico siendo igual o inferior al valor máximo hallado en los controles de uñas no infectadas (217,5 LU). Los datos obtenidos se observan en la Anexo 2. La erradicación micológica alcanzó el 42,9% después de una sola aplicación.

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

Los resultados del estudio mostraron que el efinaconazol al 5% y 10% alcanzó concentraciones del fármaco en la lámina mucho más altas que la concentración mínima inhibitoria (CMI). Contra *T. rubrum* y *T. mentagropyhytes* la CMI del 90% de las cepas:0,008-0,015 µg/mL y contra *C. albicans* la CMI del 50% de las cepas:0,004µg/mL<sup>(1,3,8)</sup>. La CMI del efinaconazol es 4 veces más baja que la amorolfina y la terbinafina y de 8 a 64 veces inferior que al ciclopirox y al itraconazol. <sup>(1)</sup>. Estas cantidades se mantienen días después de finalizar el tratamiento. No hubo diferencias en la penetración del efinaconazol entre los pacientes que padecían onicomicosis y los que no, ni entre las uñas de mayor y menor grosor esto sugiere que la presencia de la patología no inhibe la eficacia del fármaco.

El ensayo *in vitro* evidencia que el efinaconazol 10% reduce la viabilidad fúngica en presencia de queratina más que el efinaconazol al 5%, el placebo y el grupo control, probablemente esto se deba a su rápida penetración y a su potente eficacia. Se necesitan más estudios *in vitro* que valoren si la tasa de cura micológica aumentaría, incrementando el tiempo de la terapia.

## 5.2 PENETRACIÓN DEL EFINACONAZOL EN HUMANOS

En este apartado se recogen dos estudios realizados por Gupta AK, *et al* 2015 <sup>(20)</sup> y Elewski BE, *et al* 2014 <sup>(17)</sup>. Ambos estudios fueron realizados en un único centro, ambos en los EEUU. Entre los dos estudios participaron 34 pacientes, 19 mujeres y 15 hombres de 48,5 años de media y con onicomicosis de moderada a severa. Uno de los estudios fue publicado por la revista *Journal of Drugs in Dermatology*, y el otro por la *Journal of the American of Dermatology*. Ambos valoraron hasta donde consigue penetrar el efinaconazol tras ser aplicado en zonas diferentes del aparato ungueal.

Para hacer la valoración en ambos estudios aplican efinaconazol inactivo en solución con fluoresceína saturada al 0,6%, para visualizar mejor el lugar al que consigue profundizar.

### 1. Metodología del estudio de Gupta AK, *et al* 2015 <sup>(20)</sup>:

En el primer artículo se incluyen: 23 pacientes 12 mujeres y 11 hombres con los que forman dos grupos y les aplican esta solución en diferentes localizaciones. Al primer grupo se administra en el hiponiquio, y al segundo grupo en el hiponiquio y en la superficie dorsal del uña. Tras aplicar la solución retiraron el exceso de líquido con Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

algodón y alcohol. A los 20-30 minutos repitieron el proceso de aplicación y de la retirada del exceso. Posteriormente recortan 2 mm de lámina. A los 20-30 minutos de la primera aplicación se sacaron fotografías bajo la luz natural y bajo la luz ultravioleta. Para las mediciones se usó una regla y calibrador digital.

- Los resultados de este estudio nos indican la distancia hasta donde se consigue llegar a visualizar el fármaco. Se han analizado los siguientes parámetros:

Espacio medio entre la uña y el lecho: 2,67 mm (grupo 1) vs 2,44 mm (grupo 2)

Distancia entre el hiponiquio y el distal de la uña afectado: 8,09 mm (grupo 1) vs 8,67 mm (grupo 2).

Grosor de la uña: 2,31 mm (grupo 1), vs 2,01 mm (grupo 2).

Distancia desde el hiponiquio hasta el distal de la uña: 1,91 mm (grupo 1), vs 1,25 mm (grupo 2). Estos datos pueden observarse en el Anexo 3.

2. La metodología del ensayo de Elewski BE, *et al* 2014<sup>(19)</sup> es la siguiente:

En este estudio participaron 11 pacientes, 7 mujeres y 4 hombres. En éste caso la solución se administró en la zona subungueal de la uña y se retiró el exceso de líquido de la piel adyacente y de la lámina con un algodón y alcohol. A los 20-30 minutos se realizaron fotos bajo la luz natural y ultravioleta y a los 40-45 minutos se repitió el proceso de aplicación y eliminación del exceso de líquido. Posteriormente se recortó la uña.

- Los resultados de este estudio son los siguientes:

Utilizando la luz natural y la luz ultravioleta se observó la propagación del fármaco bajo la piel circundante y en las esquinas de la lámina. Al recortar la uña se observó gran concentración del fármaco en el lecho ungueal.

- En ambos estudios se observó que el fármaco alcanzó el lecho ungueal y el lugar de infección, independientemente del lugar de aplicación.

### **5.3 LA EFICACIA DEL EFINACONAZOL EN HUMANOS**

En este apartado se recogen 3 estudios, Elewski BE *et al*, 2013<sup>(18)</sup>; Tschén EH, *et al* 2013<sup>(27)</sup>; Pollak RA, *et al* 2017<sup>(23)</sup>.

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

Los dos primeros son estudios multicéntricos, aleatorios, controlados por placebo y realizados en humanos. El tercero también es aleatorio, controlado por placebo y realizado en humanos pero se lleva a cabo en un único centro. Estos estudios fueron realizados en el 2007- 2009, en EE.UU.; Japón y Canadá <sup>(18)</sup>; en el 2009-2011, en México <sup>(27)</sup> y en el 2015-2017 en los EE.UU. <sup>(23)</sup>, respectivamente. En el estudio de Tschen EH <sup>(27)</sup> se valora la eficacia del efinaconazol al 5 y 10% en humanos y en los de Elewski BE y en el de Pollak RA <sup>(18,23)</sup> únicamente efinaconazol al 10%.

Se presentaron entre los 3 estudios un total 1.813 pacientes con onicomicosis leve, moderada y severa. A 1.301 se le aplica efinaconazol al 10%, a 36 efinaconazol al 10% con cura semioclusiva, a 38 de ellos efinaconazol al 5% y placebo a 438 de los participantes. Completaron cada estudio el 86,7%, 85,5% y 95,7% de los pacientes, respectivamente.

En el primer estudio de Elewski BE *et al*, 2013 <sup>(18)</sup>, participan 1.655 pacientes, se aplicó efinaconazol 1 vez al día durante 48 semanas. A las 4 semanas de finalizar el tratamiento se realizaron diferentes valoraciones que se recogen en el Anexo 4.

En el segundo estudio de Tschen EH, *et al* 2013 <sup>(27)</sup>, participan 135 pacientes, a los que se les aplicó el fármaco una vez al día durante 36 semanas. Al finalizar el tratamiento en la semana 36 se realizaron diferentes valoraciones que se recogen en la Anexo 5.

En el tercer estudio de Pollak RA, *et al* 2017 <sup>(23)</sup>, participaron 23 pacientes, a los que les administraron el tratamiento durante 48 semanas. En la semana 72 se realizaron diferentes valoraciones que se recogen en el Anexo 6.

Los resultados clínicos del efinaconazol fueron superiores al placebo en todas las valoraciones. Aplicando efinaconazol al 10%, la cura micológica superó el 50% en todos los estudios <sup>(18,23,27)</sup>, destacando los resultados de los estudios llevados a cabo por Pollak RA y Tschen EH <sup>(23,27)</sup> que consiguieron el 87,2% en la semana 36 y el 91,3% en la semana 48, respectivamente. El éxito de tratamiento en el estudio de Elewski BE <sup>(17)</sup> definido como menos del 10% de afectación ungueal lo alcanzó el 35,7% de los pacientes comparado con el placebo que fue del 11,7% (Anexo 7-Anexo 8).

## 5.4 ESTUDIOS POST HOC

Se revisaron 6 artículos post hoc, de los autores Rodriguez D.A et al (25), Rich P (24), Gupta A.K et al (19), Vlahovic TC et al (28), Gupta A.K (21), Markinson B et al (22). En su mayoría fueron realizados por el mismo equipo de investigación que efectuaron los ensayos iniciales. En estos estudios post hoc se analizaron resultados a mayores, de variables no contempladas en el estudio inicial y se formularon hipótesis que argumentaron la necesidad de realizar nuevos estudios sobre la eficacia del efinaconazol.

A continuación se resumieron los resultados de los estudios post hoc seleccionados:

1. Rodriguez DA. 2015 <sup>(25)</sup>. En el estudio *post hoc* basado en el ensayo de Pollak RA *et al* <sup>(23)</sup> valoraron la diferencia de la eficacia del efinaconazol entre la onicomycosis leve y moderada. En la semana 52 la cura micológica en pacientes con onicomycosis leve fue del 58,2% y del 55,6% en onicomycosis moderada, comparada con el placebo que fue de 25% y 14,1% respectivamente. La cura completa fue del 25,8% en afección leve y del 15,9% en onicomycosis moderada, comparada con el placebo que fue del 11,3% y 2,7% respectivamente. El éxito del tratamiento fue definido como la afección de la lámina ungueal del 10% o menos, este porcentaje lo consiguieron en la semana 52, el 65,7% de los pacientes con onicomycosis leve, y el 40,7% con moderada, comparado con el 37,8% y 12,1% respectivamente, al que se les aplicó placebo. Existen pocas diferencias entre la tasas de cura entre la onicomycosis leve y moderada. Cabe destacar que la cura fue más lenta en pacientes con patología más grave, debido al mayor grosor de la lámina y a una mayor lentitud de crecimiento de la lámina.
2. Rich P. 2015 <sup>(24)</sup>. En este estudio *post hoc* basado en el ensayo de Elewski BE *et al* <sup>(18)</sup> nos presentó la eficacia del efinaconazol en onicomycosis de corta, media y larga evolución. Como se muestra en la Anexo 9, la cura micológica es del 66% en pacientes con onicomycosis de 1 año de evolución y del 53,8% en pacientes con más de 5 años de evolución. Los autores afirman que aplicar un tratamiento precoz puede prevenir la evolución de la enfermedad y puede ser más fácil la curación de la patología (Anexo 9).

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomycosis en humanos e *in vitro*.

3. Gupta AK, 2014 <sup>(19)</sup>. En un análisis a *posteriori* del ensayo de Elewski BE <sup>(18)</sup>. Compararon las tasas de curación entre los siguientes pacientes:
  - a. Los pacientes que tenían una uña afectada con onicomicosis y los pacientes que tenían dos uñas afectadas.
  - b. Los pacientes con onicomicosis leve y moderada
  - c. Las tasas de cura entre pacientes hombres y mujeres.
  - d. Pacientes mayores y los menores de 40 años.

Los resultados de las anteriores valoraciones son:

- a. Los autores indicaron que la tasa de curación completa, de los pacientes con una sola uña afectada y los que tenían 2 uñas afectadas fue similar, con un 18,6% y un 16,5%, respectivamente.
  - b. La curación completa fue mayor en pacientes con onicomicosis leve con un 24,2% en comparación a moderada con un 14,5%, teniendo la mayoría de los participantes onicomicosis moderada.
  - c. La cura completa en las mujeres fue del 27,1% vs 15,8%, hombres.
  - d. El estudio indica que las tasas de curación completa eran mayores entre los menores de 40 años, los pacientes con onicomicosis leve, las mujeres y los que sólo tenían una uña afectada.
4. Vlahovic TC, 2014 <sup>(28)</sup>. En este estudio *post hoc* analizaron el efinaconazol en pacientes con diabetes. Se incluyeron a 112 pacientes con onicomicosis leve y moderada, del ensayo de Elewski BE *et al* <sup>(18)</sup>. En éste examen *post hoc* valoraron que no existían diferencias significativas en cuanto a la eficacia del efinaconazol entre los no diabéticos y los diabéticos, hallando un 47,7% y un 40,8% respectivamente de éxito del tratamiento. La cura micológica fue de 56,5% para los no diabéticos y en los diabéticos fue del 56,3%. En un estudio realizado a con pacientes diabéticos se les aplicó ciclopirox 8% y a las 48 semanas la cura micológica fue del 54,3% en pacientes con onicomicosis concomitante con diabetes.

5. Gupta AK, 2016 <sup>(21)</sup>. En este estudio *post hoc* basado en el estudio inicial de Elewski BE *et al* <sup>(18)</sup>, se comparó la eficacia del efinaconazol entre diferentes grupos poblacionales: por sexo, hombres y mujeres; diferentes grados de gravedad, leve, moderada y severa, y pacientes con una única uña afectada o con más de una uña afectada. El resultados más relevante es la diferencia entre la eficacia del efinaconazol entre hombres y mujeres. La cura completa fue significativamente más alta en mujeres 27,1% P=0,001 versus hombres. Las tasas de cura completa fue superior en pacientes con onicomicosis leve 25,8% P=0,001 versus moderada. Fueron superiores las tasas de cura completa fue superior en pacientes con una única uña afectada 28,3%, que los que tenían más de una uña afectada P=0,243.
6. Markinson B, 2015 <sup>(22)</sup>. En este análisis *post hoc* basado en el estudio de Elewski BE *et al* <sup>(19)</sup>, se valoró la eficacia del efinaconazol al 10% en onicomicosis concomitante con tiña pedís. De 1.655 pacientes con onicomicosis el 21,3% tenía tiña pedís, y de estos al 61,1% se le aplicó tratamiento para la tiña pedís además del efinaconazole al 10%. Al 38,9% no se le aplicó tratamiento para la tiña. Casi el 60% de los pacientes alcanzaron el éxito del tratamiento al aplicar tratamiento para la tiña. Las siguientes valoraciones se recogen en el Anexo 10.

La eficacia fue superior con el efinaconazol que con el placebo, independiente a la existencia o no de tiña. Los pacientes con tiña concomitante presentaron casi el doble de curación completa al aplicarles tratamiento para la tiña.

En resumen el efinaconazol presenta una tasa de cura micológica en la semana 52 del 55,2% al 53,4%, su acción no se ve reducida por la presencia de queratina y consigue llegar al lugar de infección lugar de infección.

## 6. DISCUSIÓN

Los fármacos antifúngicos tópicos representan un desafío terapéutico por la baja eficacia que presentan los antimicóticos tópicos utilizados en la actualidad. Se están comercializando una nueva generación de antifúngicos que presentan mejores resultados, entre ellos el efinaconazol. Por ello, en este trabajo de final de grado, se revisó la literatura existente sobre el efinaconazol y se resumieron los principales resultados en conjunto de todos los artículos.

Tras la aplicación de efinaconazol al 5% y 10% sobre la lámina, la concentración del fármaco supera la concentración mínima inhibitoria (CMI) contra hongos patógenos dermatofitos, no dermatofitos y levaduras, como se muestra en el estudio *in vitro* de Sakamoto M, *et al* 2014<sup>(26)</sup>. La CMI del efinaconazol contra hongos dermatofitos es de  $<0,002-0,5 \mu\text{g/mL}$ , para los no dermatofitos la CMI es de  $0,0078-2,0 \mu\text{g/mL}$ , y las levaduras su CMI es de  $\leq 0,0020-0,13 \mu\text{g/mL}$ . La concentración que alcanza el efinaconazol en la semana 4 de aplicación es de  $6,0\pm 3,9 \text{ mg/g}$ . La CMI del ciclopirox es de  $0,98-3,9 \mu\text{g/mL}$  y la de la amorolfina es de  $0,13-6,4 \mu\text{g/mL}$ .

A las 4 semanas de aplicación del tratamiento con ciclopirox y amorolfina, la concentración de los fármacos es de  $1,85\pm 0,31 \mu\text{g/mL}$  y  $0,13\pm 0,03 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente<sup>(26)</sup>. Este estudio indica que el efinaconazol no reduce su acción fungicida en presencia de queratina, posiblemente por su potente eficacia y por su rápida penetración.

Sobre el lugar de administración del efinaconazol se ha visto que alcanza el lecho y la zona de infección aunque no se administre en el dorso de la uña, a través de su aplicación sobre el hiponiquio, canales ungueales y zona subungueal de la lámina gracias a su baja tensión superficial. Así lo sugieren los estudios de Gupta AK, *et al* 2015<sup>(20)</sup> y Elewski BE, *et al* 2014<sup>(17)</sup>. El efinaconazol mostró baja afinidad por la queratina de la uña con valores del  $14,3\pm 0,4\%$ , siendo superior las de ciclopirox y amorolfina  $0,7\pm 0,0\%$  y  $1,9\pm 0,2\%$ , respectivamente<sup>(1)</sup>. En estos estudios, donde se valoró la afinidad por la queratina, se aplicó efinaconazol inactivo y habría que valorar si el fármaco activo daría los mismos resultados. Este hallazgo, sobre la falta de necesidad de aplicación del fármaco sobre la lámina ungueal sería de interés para personas que utilizan esmalte de uñas por estética y para ocultar la onicomycosis, ya que su uso no condicionaría la eficacia. Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomycosis en humanos e *in vitro*.



del fármaco, ni el fármaco alteraría las características del barniz <sup>(7)</sup>. Para obtener nuevos resultados, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio NCT03110029, cuya fecha de inicio fue septiembre del 2015 y la fecha estimada de finalización es julio del 2018, en los EEUU y patrocinado por la Universidad de Alabama, en el que se valorara la eficacia del efinaconazol al 10% en uñas onicomycóticas en las que se ha aplicado barniz de uñas. Se trata de un ensayo clínico intervencional, abierto, con grupos paralelos. En este estudio en proceso participan 19 pacientes mujeres entre 19 y 70 años, a un grupo se le aplica barniz de uñas y efinaconazol al 10% y a otro grupo sólo efinaconazol al 10%. Las valoraciones se analizaron en la semana 12 y 52 y se determinará si la integridad del esmalte se ve condicionada por la aplicación del efinaconazol. Mientras que no se realicen más estudios, el efinaconazol deberá de aplicarse de forma protocolarizada sobre hiponiquio, canales ungueales, zona subungueal distal y sobre el dorso de la lámina.

En el análisis clínico con pacientes, el efinaconazol presenta mayor potencial fungicida y mayor capacidad de penetración en todas las valoraciones realizadas con respecto al placebo, sin la necesidad del desbridamiento de la uña. Estos hallazgos fueron presentados en los estudios de Elewski BE <sup>(18)</sup>, *et al* 2013; Tschien EH, *et al* 2013 <sup>(27)</sup>; Pollak RA, *et al* 2017 <sup>(23)</sup>. Los mismos autores especulan que las tasas de curación completa pueden subestimar el valor clínico del efinaconazol ya que las uñas tardan 78 semanas en crecer completamente y las valoraciones fueron realizadas en la semana 52 <sup>(25,22)</sup>.

Este fármaco tiene gran potencia fungicida, una baja afinidad a la queratina de la uña que le permite mayor permeabilidad en la placa. También muestra una liberación del fármaco más rápida y una baja tensión superficial que le posibilita una mayor penetración en la placa, en el espacio de aire entre la uña y tejidos adyacentes, accediendo al lecho y facilitando así, la propagación por el lugar de infección <sup>(20)</sup>. Diferentes autores señalan que tras realizar una revisión comparativa con otros fármacos tópicos antimicóticos, el efinaconazol mostró mejores resultados en la cura micológica y cura completa de la lámina que el ciclopirox y la amorolfina tópica. Las tasas de cura completa y cura micológica con efinaconazol durante 48 semanas fueron comparables a las tasas que presentó el itraconazol oral a las 12 semanas de tratamiento. El efinaconazol presenta una tasa de cura completa del 16,5% frente al ciclopirox que es del 8% <sup>(15,16)</sup>. (Anexo 11)

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomycosis en humanos e *in vitro*.

Por otra parte los resultados de los análisis *post hoc* hay que analizarlos con prudencia, puesto que los estudios no fueron diseñados para estudiar la variables que estos contemplan, por lo que en ocasiones faltan datos. Estos estudios sugieren la necesidad de realizar más estudios que contemplen variables no analizadas en los iniciales.

Estos estudios *post hoc* establecen una comparación entre nuevos conceptos analizados. Uno de ellos investigó la cura en onicomicosis leve, moderada y severa. La uña onicomicótica se presenta más gruesa por lo que el fármaco penetra peor y, su crecimiento es más lento, por lo que la uña tarda más tiempo en presentarse completamente sana. Sin embargo, en el estudio *post hoc* de Rodriguez DA *et al* 2015<sup>25)</sup> basado en el estudio de Pollak RA *et al*<sup>(23)</sup> no hallaban diferencias tan significativas en cuanto a la eficacia del fármaco y la gravedad de la afección. Los resultados sugieren que con un tratamiento más prolongado, próximo a las 72 semanas que tarda en crecer una uña, aumentaría también, el porcentaje de curación en onicomicosis leve, moderada y severa.

Es importante estudiar el efecto del efinaconazol en presencia de otras enfermedades concomitantes. En esta revisión hemos encontrado datos de interés sobre los pacientes con onicomicosis concomitante con:

- Se analiza la cura de la onicomicosis con efinaconazol en pacientes con diabetes: en el estudio *post hoc* de Vlahovic TC, *et al* 2014<sup>(28)</sup> basado en el ensayo de Elewski BE, *et al* 2013<sup>(18)</sup> en el que se analizan a pacientes con diabetes, la cura micológica y el éxito del tratamiento resultó significativamente mayor en pacientes tratados con efinaconazol que en los tratados con placebo, independientemente de si padecían o no diabetes. Los autores declaran que puede ser una buena alternativa a los tratamientos actuales para estos pacientes.

Debemos de tener en cuenta que los pacientes diabéticos tienen mayor resistencia a los antifúngicos debido a la hiperglucemia y a la dificultad por mantener higiene en la piel. En un estudio llevado a cabo durante 48 semanas con ciclopirox se presentaron unas tasas de curación del 56,3% en pacientes diabéticos<sup>(30)</sup>. En la actualidad se lleva a cabo un estudio el NCT 03168841 de eficacia del efinaconazol en pacientes con diabetes. Ha comenzado en junio del 2017 y terminará aproximadamente en noviembre del 2018. Es un ensayo clínico intervencional no

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

comparativo en fase III patrocinado por *Wester University* y por *Health Sciences* y realizado en EEUU. En él participan 48 pacientes con 18 años o más, con onicomicosis con el 20% o más de afectación de la uña. En este estudio, tratan de comparar los resultados clínicos conseguidos con el efinaconazol al 10% en pacientes con onicomicosis concomitante con diabetes. Se hará una valoración a la semana 50 en relación a la cura completa (0% de compromiso clínico y cura micológica), cura micológica (examen negativo del cultivo de hongos y de KOH) y cura clínica (0% de afectación clínica).

- Cura de la onicomicosis en pacientes con *tinea pedis*: en pacientes con *tinea pedis* concomitante con onicomicosis el estudio *post hoc* de Markinson B, *et al* 2015 <sup>(22)</sup> basado en el estudio de Elewski BE, *et al* 2013 <sup>(18)</sup> muestran mayores tasas de curación micológica cuando se les aplica de forma simultánea tratamiento para la tiña. En este estudio faltan datos para corroborar las tasas de cumplimiento de los pacientes a los tratamientos, tampoco existen datos sobre la evolución de la tiña y se desconoce porque pacientes con tiña, no fueron tratados. Se necesitan más estudios que valoren la eficacia de la aplicación de la terapia combinada.

En la comparación de la eficacia del efinaconazol entre hombres y mujeres, el efinaconazol muestra mejores resultados clínicos en mujeres pero la causa es aún desconocida. El estudio *post hoc* de Gupta AK, 2014 *et al* <sup>(19)</sup> basado en el estudio inicial de Elewski BE, *et al* 2013 <sup>(18)</sup> determinó mayores tasas de curación completa en las mujeres siendo del 27,1% vs 15,8%, hombres. Este estudio sugiere que la causa puede ser ajena al fármaco y puede estar más relacionada con una mayor adherencia de las mujeres a los tratamientos en general, la búsqueda de un tratamiento precoz, mayor cuidado de los pies o menor grosor de la lámina. También puede guardar relación con el uso de calzado oclusivo en los hombres, mayor frecuencia de lesiones y factores hormonales. Los autores indican la necesidad de realizar más estudios <sup>(7)</sup>.

Por lo tanto el efinaconazol es un fármaco eficaz para la cura de la onicomicosis, muestra mejores resultados que otros tratamientos y mayores ventajas en los requisitos de aplicación. Sin embargo, es necesario que se realicen más estudios clínicos comparativos con otros fármacos de referencia para poder evaluar la posible ventaja frente a estos y debería considerarse su comercialización en España.

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

## 7. CONCLUSIÓN

Tras la realización de este trabajo de fin de grado las conclusiones son:

1. El efinaconazol supera la CMI contra hongos patógenos dermatofitos, no dermatofitos y levaduras. La concentración de efinaconazol tras la aplicación del tratamiento es superior a la que alcanza el ciclopirox y la amorolfina. Estudios muestran que tras su aplicación, alcanza el lecho y el lugar de infección aunque no se aplique sobre la lámina ungueal, solamente administrándolo sobre el hiponiquio, la zona subungueal de la lámina y sobre los canales ungueales.
2. Los estudios clínicos consultados muestran que el efinaconazol es efectivo para la onicomycosis y presenta una eficacia superior a otros antifúngicos tópicos como el ciclopirox, la amorolfina y el itraconazol oral.
3. Los estudios *post hoc* no mostraron tasas muy diferentes de curación con efinaconazol en onicomycosis leve que moderada en todas las valoraciones. Se necesitarían realizar estudios más prolongados, próximos a las 72 semanas, para que la uña crezca completamente. Además la aplicación de un tratamiento precoz podría ser beneficioso para evitar la evolución de la enfermedad.
4. Las mujeres tienen mayores tasas de curación completa. Las causas de esta diferencia pueden ser ajenas al fármaco pudiendo estar relacionadas con el mayor cuidado de las mujeres de los pies, la búsqueda de tratamiento precoz.
5. No existen diferencias entre las tasas de curación con efinaconazol entre los pacientes que presentaban diabetes y los que no. Los autores afirman que el efinaconazol podría ser un tratamiento útil para las onicomycosis en pacientes diabéticos.
6. El efinaconazol presentó mejores resultados en pacientes con onicomycosis concomitante con *tiña pedís*, cuando además de efinaconazol, se administró un fármaco específico para la tiña.

## 8. ACRÓNIMOS

ATP: trifosfato de adenosine

CMI: concentración mínima inhibición

CYP450: citocromo P450

FECYT: Fundación española para la ciencia y la tecnología

GM: medida geométrica

JAAD: *Journal of the American Academic Dermatology*

JAPM: *Journal of the American Podiatric Medical*

JCAD: *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*

JDD: *Journal of drugs in dermatology*

LU: luminiscencia

NLM: *Nacional library of medicine*

OSDL: onicomicosis subungueal distal lateral

UE: Unión Europea

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

## 9. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que participaron en este trabajo.

A mi tutora del proyecto Lucía Núñez Fernández por su dedicación y su refuerzo siempre positivo.

A Begoña Arias por su cariño y porque sin ella no hubiese comenzado esta aventura.

A mi familia por su apoyo y por creer en mí. A Geluca, mi abuela.

A Paco por su amistad y ser un guía.

A Loly y a Richard por ser siempre luz.

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

A Víctor por hacerlo todo más fácil y bonito.

Y a todas las personas que me he encontrado en estos años que de forma directa o indirecta me han ayudado.

## 10.BIBLIOGRAFÍA

1. Richard A. Pollak, William J. Jo Siu, Yoshiyuki Tatsumi, Radhakrishnan Pillai. Efinaconazole topical solution, 10%: factors contributing to onychomycosis success. *J. Fungi* 2015;1:107-114.
2. Scher PK, Coppa LM. Advances in the diagnosis and treatment of onychomycosis. *Hosp. Med* 1998;34:11-20.
3. Kubota-Ishida N, Takei-Masuda N, Kaneda K, Nagira Y, Chikada T, Nomoto M, *et al.* In vitro human onychopharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of me1111, a new topical agent for onychomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(1):1-9.
4. Rosen T, Fallon Friedlander S, Kircik L, Zirwas MJ, Stein Gold L, Bhatia N, *et al.* Onychomycosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *Journal of Drugs in Dermatology* 2015;14(3):223-228.
5. Joseph WS, Vlahovic TC, Pillai R, Olin JT. Efinaconazole 10% solution in the treatment of onychomycosis of the toenails. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014;104(5):479-485.
6. Zane LT, Chanda S, Coronado D, Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: New treatment strategies to improve safety. *Dermatology Online Journal* 2016;22(3)1-12.
7. Del JQ. Onychomycosis of toenails and post-hoc analyses with efinaconazole 10% solution once-daily treatment: Impact of disease severity and other concomitant associated factors on selection of therapy and therapeutic outcomes. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2016;9(2):42-47.

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

8. Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole (Jublia) for the treatment of onychomycosis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2014;12(7):743-752.
9. Rosen T. Concepts in onychomycosis treatment and recurrence prevention: An update. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35:S59.
10. Kircik LH. Enhancing transungual delivery and spreading of efinaconazole under the nail plate through a unique formulation approach. *Journal of Drugs in Dermatology* 2014;13(12):1457-1461.
11. Elewski Boni, Pariser David, Rich Phoebe, Scher Richard. Current and emerging options in the treatment of onychomycosis. *Frontline medical Communications* 2013;32:9-12.
12. Rosen T. Tinea and onychomycosis. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35:113S.
13. Del Rosso JQ. Onychomycosis of toenails and post-hoc analyses with efinaconazole 10% solution once-daily treatment. Impact of disease severity and other concomitant associated factors on selection of therapy and therapeutic outcomes. *J.Clin.Aesthet.Dermatol* 2016;9(2):42-47.
14. Pollak RA. Efinaconazole topical solution, 10%: The development of a new topical treatment for toenail onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014;104(6):568-573.
15. Young M. Onychomycosis: Burden of illness and successful treatment with a new topical antifungal. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* 2014;6(5):239-243.
16. Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole: a new topical treatment for onychomycosis. *Skin Therapy Lett* 2014;19(1):1-4.
17. Elewski BE, Pollak RA, Pillai R, Olin JT. Access of efinaconazole topical solution, 10%, to the infection site by spreading through the subungual space. *Journal of Drugs in Dermatology* 2014;13(11):1394-1398.
18. 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;68(4):600-608
19. 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. *Journal of Drugs in Dermatology* 2014;13(7):815-820.
  20. Gupta AK, Pillai R. The presence of an air gap between the nail plate and nail bed in onychomycosis patients: Treatment implications for topical therapy. *Journal of Drugs in Dermatology* 2015;14(8):859-863.
  21. Gupta AK, Korotzer A. Topical treatment of onychomycosis and clinically meaningful outcomes. *Journal of Drugs in Dermatology* 2016;15(10):1260-1266.
  22. Markinson B, Caldwell B. Efinaconazole topical solution, 10%: Efficacy in patients with onychomycosis and coexisting tinea pedis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2015;105(5):407-411.
  23. Pollak RA, Ilie C. Long-term follow-up of onychomycosis patients treated with efinaconazole. *Journal of Drugs in Dermatology* 2017;16(12):1269-1273.
  24. Rich P. Efinaconazole topical Solution, 10%: The benefits of treating onychomycosis early. *Journal of Drugs in Dermatology* 2015;14(1):58-62.
  25. Rodriguez DA. Efinaconazole topical solution, 10%, for the treatment of mild and moderate toenail onychomycosis. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2015;8(6):24-29.
  26. Sakamoto M, Sugimoto N, Kawabata H, Yamakawa E, Kodaera N, Pillai R, *et al.* Transungual delivery of efinaconazole: Its deposition in the nail of onychomycosis patients and *in vitro* fungicidal activity in human nails. *Journal of Drugs in Dermatology* 2014;13(11):1388-1392.
  27. Eduardo H, Tschen MD, Alicia D. Bucko DO, Norihide Oizumi MS, Hideki Kawabata MS, *et al.* Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *Journal of drugs in dermatology* 2103;2(12):186-192.



28. Vlahovic TC, Joseph WS. Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes. *Journal of drugs in dermatology: JDD* 2014;13(10):1186-1190.
29. Rosen T, Gold LFS. Antifungal drugs for onychomycosis: Efficacy, safety, and mechanisms of action. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35:S55.
30. Brenner MA, Harkless LB, Mendicina RV, Page JC. Ciclopirox 8% nail lacquer topical solution for the treatment of onychomycosis in patients with diabetes: a multicenter, open-label study. *Journal of the American Podiatric Medical* 2007;3(97):195-202.

## 11. ANEXOS

| ANEXO 1. FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS. |   |      |   |                   |
|---|---|------|---|-------------------|
| Autor                                       | Título  | Año  | Revista   | Factor de impacto |
| Elewski BE, <i>et al</i>                    | Access of efinaconazole topical solution, 10%, to the infection site by spreading through the subungual space.  | 2014 | Journal of Drugs in Dermatology                       | 0,718             |
| Elewski BE, <i>et al</i>                    | Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies                         | 2013 | Journal of the American Academy Dermatology           | 2,577             |
| Gupta AK, <i>et al.</i>                     | The efficacy and safety of efinaconazole 10% solution for treatment of mild to moderate onychomycosis: A pooled analysis of two phase 3 randomized trials | 2014 | Journal of Drugs in Dermatology                       | 0,718             |
| Gupta AK, <i>et al</i>                      | The presence of an air gap between the nail plate and nail bed in onychomycosis patients: Treatment implications for topical therapy                      | 2015 | Journal of Drugs in Dermatology                       | 0,718             |
| Gupta AK, <i>et al</i>                      | Topical treatment of onychomycosis and clinically meaningful outcomes   | 2016 | Journal of Drugs in Dermatology                       | 0,718             |
| Markinson B, <i>et al</i>                   | Efinaconazole topical solution, 10%: Efficacy in patients with onychomycosis and coexisting tinea pedis   | 2015 | Journal of the American Podiatric Medical Association | 0,423             |

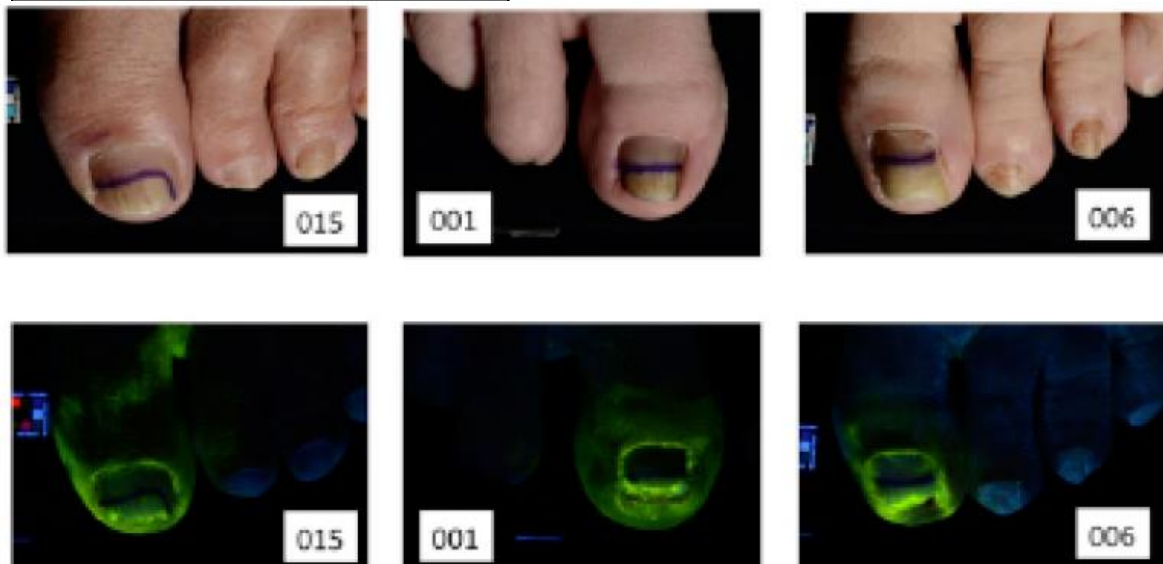
Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomiosis en humanos e *in vitro*.

| ANEXO 1. FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS. |   |      |   |                   |
|---|---|------|---|-------------------|
| Autor                                       | Título  | Año  | Revista                                       | Factor de impacto |
| Pollak RA, <i>et al</i>                     | Long-term follow-up of onychomycosis patients treated with efinaconazole  | 2017 | Journal of Drugs in Dermatology               | 0,718             |
| Rich P                                      | Efinaconazole topical Solution, 10%: The benefits of treating onychomycosis early   | 2015 | Journal of Drugs in Dermatology               | 0,718             |
| Rodriguez DA, <i>et al</i>                  | Efinaconazole topical solution, 10%, for the treatment of mild and moderate toenail onychomycosis   | 2015 | Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology | 0,918             |
| Sakamoto M, <i>et al</i>                    | Transungual delivery of efinaconazole: Its deposition in the nail of onychomycosis patients and in vitro fungicidal activity in human nails | 2014 | Journal of Drugs in Dermatology               | 0,718             |
| Tschen EH, <i>et al</i>                     | Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: A phase 2, multicenter, randomized, double-blind study                    | 2013 | Journal of Drugs in Dermatology               | 0,718             |
| Vlahovic TC, <i>et al</i>                   | Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes   | 2014 | Journal of drugs in dermatology               | 0,718             |

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomiosis en humanos e *in vitro*.

| Anexo 2. EFICACIA <i>IN VITRO</i> |                 |                  |               |                               |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|---------------|-------------------------------|
| RESULTADOS                        | EFINACONAZOL 5% | EFINACONAZOL 10% | PLACEBO       | GRUPO CONTROL SIN TRATAMIENTO |
| REDUCCIÓN CARGA HONGOS            | 179,80 GM LU    | 65,98 GM LU      | 1812,40 GM LU | 4265,29 GM LU                 |
| CURACIÓN MICOLÓGICA               | 33,3 %          | 42,9%            | 0%            | 0%                            |

### Anexo 3. Penetración del efinaconazol

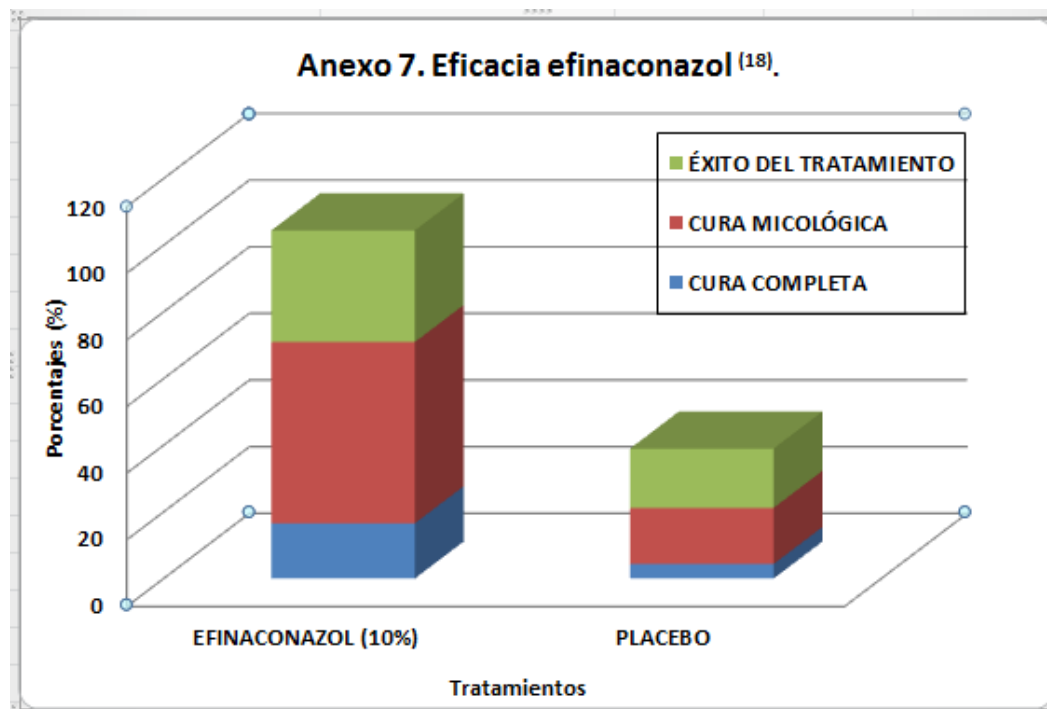


| Anexo 4. Valoración en la semana 52 |   |
|-------------------------------------|---|
| Valoraciones                        | Definición  |
| Punto Primario en la semana 52      |   |
| Cura Completa                       | 0% de implicación clínica de la uña y cura micológica             |
| Puntos Secundarios semana 52        |   |
| Cura micológica                     | exámenes negativos de hidróxido de potasio y el cultivo de hongos |
| Cura completa o casi completa       | cura micológica y el 5% de afectación ungueal.                    |
| Éxito del tratamiento               | 10% o menos de afectación de la uña                               |
| Crecimiento de la uña no afectada   |   |

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

| Anexo 5. Valoración en la semana 36 |   |
|-------------------------------------|---|
| Valoraciones                        | Definición  |
| Punto Primario en la semana 36      |   |
| Cura Completa                       | 0% de implicación clínica de la uña y cura micológica             |
| Puntos Secundarios semana 36        |   |
| Cura micológica                     | exámenes negativos de hidróxido de potasio y el cultivo de hongos |
| Eficacia del tratamiento            | menos del 20% de afectación ungueal                               |
| Efectividad del tratamiento         | cura micológica y el 0% o 3mm de crecimiento de uña no afectada   |

| Anexo 6. Valoración en la semana 72 |   |
|-------------------------------------|---|
| Valoraciones                        | Definición  |
| Punto Primario en la semana 72      |   |
| Cura Completa                       | 0% de implicación clínica de la uña y cura micológica             |
| Puntos Secundarios semana 72        |   |
| Cura micológica                     | exámenes negativos de hidróxido de potasio y el cultivo de hongos |
| Éxito del tratamiento               | 50% de mejoría de la afectación de la uña                         |



Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

| Anexo 8. EFICACIA DEL EFINACONAZOL |  |         |                  |         |  |              |                 |         |                         |                     |
|------------------------------------|--|---------|------------------|---------|--|--------------|-----------------|---------|-------------------------|---------------------|
| RESULTADOS                         | ESTUDIO 1: NCT 01008033 – NCT 01007708 |         |                  |         | ESTUDIO 2 : NCT 00777868               |              |                 |         | ESTUDIO 3               |                     |
|                                    | ESTUDIO A                              |         | ESTUDIO B        |         | EFINACONAZOL 10%                       |              | EFINACONAZOL 5% | PLACEBO | EFINACONAZOL 10%        |                     |
|                                    | EFINACONAZOL 10%                       | PLACEBO | EFINACONAZOL 10% | PLACEBO | SEMIOCLUSIÓN                           | SIN OCLUSIÓN |                 |         |                         |                     |
| FASE                               | 3                                      |         |                  |         | 2                                      |              |                 |         | 4                       |                     |
| Nº PACIENTES                       | 656                                    | 214     | 583              | 202     | 36                                     | 39           | 38              | 22      | 23                      |                     |
| EDAD                               | 18-70 años                             |         |                  |         | 18-65 años                             |              |                 |         | 18-80 años              |                     |
| GRADO                              | Leve o moderado (20-50% afectación)    |         |                  |         | Leve o moderado (20-50% afectación)    |              |                 |         | Moderada-grave (40-75%) |                     |
| APLICACIÓN                         | 1 día/ 48 semanas. Sin desbridamiento. |         |                  |         | 1 día/ 36 semanas. Sin desbridamiento. |              |                 |         | 1 día/ 48 semanas.      |                     |
| VALORACIÓN                         | Semana 52                              |         |                  |         | Semana 40                              |              |                 |         | Semana 48               | Semana 72           |
| CURA COMPLETA                      | 17,8%                                  | 3,3%    | 15,2%            | 5,5%    | 22,2%                                  | 25,6%        | 15,8%           | 9,1%    | -                       | 8,69%               |
| CURA MICOLÓGICA                    | 55,2%                                  | 16,8%   | 53,4%            | 16,9%   | 83,3%                                  | 87,2%        | 6,8%            | -       | 91,3%                   | 54,5%               |
| CURA COMPLETA O CASI COMPLETA      | 26,4%                                  | 7%      | 23,4%            | 7,5%    | -                                      | -            | -               | -       | -                       | -                   |
| ÉXITO DEL TRATAMIENTO              | 35,7%                                  | 11,7%   | 31%              | 11,9%   | -                                      | -            | -               | -       | 39,1%                   | 56,5%               |
|                                    |  |         |                  |         |  |              |                 |         |                         | ❖ Mejora de más 50% |
| CRECIMIENTO UÑA NO AFECTADA        | 5 mm                                   | 1,6 mm  | 3,8 mm           | 0,9 mm  | 4,7mm                                  |              | 3,8mm           | 1,8mm   |                         |                     |

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.

| Anexo 9. EFICACIA DEL EFINACONAZOL EN RELACION A LA DURACION DE LA AFECTACION |              |         |              |         |               |         |
|---|--------------|---------|--------------|---------|---------------|---------|
| SEMANA 52   | 1 AÑO        |         | 1 A 5 AÑOS   |         | MAS DE 5 AÑOS |         |
|   | efinaconazol | placebo | efinaconazol | placebo | efinaconazol  | placebo |
| CURA COMPLETA   | 42,6%        | 16,7%   | 17,1%        | 4,4%    | 16,2%         | 2,5%    |
| CURA MICOLÓGICA   | 66%          | 27,8%   | 59%          | 14,7%   | 53,8%         | 14,45   |
| CURA COMPLETA O CASI COMPLETA   | 48,9%        | 22,2%   | 28,2%        | 7,4%    | 24,4%         | 5%      |
| EXITO DEL TRATAMIENTO   | 66%          | 26,3%   | 48,8%        | 16,8%   | 42%           | 15,5%   |

| Anexo 10. EFICACIA DEL EFINACONAZOL AL 10% EN ONICOMICOSIS CONCOMITANTE CON TINA PEDIS. |                    |         |                                     |         |                                |         |                      |         |
|---|--------------------|---------|-------------------------------------|---------|--------------------------------|---------|----------------------|---------|
| SEMANA 52   | ONICOMICOSIS +TINA |         |                                     |         |                                |         | ONICOMICOSIS SINTINA |         |
|   |                    |         | EFINACONAZOL 10% + TRATAMIENTO TINA |         | EFINACONAZOL 10% SIN TINO TINA |         | EFINACONAZOL         | PLACEBO |
|   | EFINACONAZOL       | PLACEBO | EFINACONAZOL                        | PLACEBO | EFINACONAZOL                   | PLACEBO |                      |         |
| CURA COMPLETA   | 24%                | 5,7%    | 29,4%                               | 7,8%    | 16,1%                          | 0%      | 16,9%                | 4,3%    |
| CURA MICOLÓGICA   | 51,7%              | 22,7%   | 56,2%                               | 26,6%   | 45,2%                          | 12,5%   | 57,6%                | 14,5%   |
| CURA COMPLETA O CASI COMPLETA   | -                  |         | 37,5%                               | 14,1%   | 23,7%                          | 0%      |                      |         |
| EXITO DEL TRATAMIENTO   | -                  |         | 58,8%                               | 26,6%   | 43,6%                          | 4,2%    | 45,7%                | 17,4%   |

| Anexo 11. Comparación del efinaconazol con otros antifúngicos |                          |                       |               |                 |
|---|--------------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
| Fármacos  | Duración del tratamiento | Momento de valoración | cura completa | cura micológica |
| EFINACONAZOL 10% <sup>(5,14,15,16)</sup>                      | 48 semanas               | 52 semanas            | 16,5%         | 54,3%           |
| CICLOPIROX 8% <sup>(5,14,15,16)</sup>                         | 48 semanas               | 60 semanas            | 8%            | 33%             |
| ITRACONAZOL oral <sup>(5,14,15,16)</sup>                      | 12 semanas               | 12 semanas            | 14%           | 54%             |
| TERBINAFINA oral <sup>(5,14,15,16)</sup>                      | 12 semanas               | 48 semanas            | 38%           | 70%             |

Revisión bibliográfica de la eficacia del efinaconazol para onicomicosis en humanos e *in vitro*.