

MONOGRAFÍA DE PRODUCTO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
ONICOMICOSIS	3
Etiología	3
Formas clínicas	4
Diagnóstico diferencial	6
Pronóstico	8
Parámetros de evolución (curación micológica, clínica y completa)	8
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS	8
Fármacos orales (sistémicos)	9
Fármacos tópicos	9
EFITUM® (EFINACONAZOL)	10
Indicación	10
Mecanismo de acción	11
Farmacocinética	12
Ventajas	12
Seguridad	14
Eventos adversos	15
Uso en poblaciones específicas	15
Contraindicaciones	16
Dosis y administración	16
Aspectos regulatorios	16
ENSAYOS CLÍNICOS DE EFICACIA	17
Estudios en fase I	17
Estudios en fase II	18
Estudios en fase III	18
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

INTRODUCCIÓN

La onicomicosis (OM) es una infección fúngica del lecho, la matriz o la placa ungueal y representa aproximadamente el 50% de todos los trastornos de las uñas. La OM se manifiesta en el 10% de la población general, su frecuencia aumenta con la edad y se estima que alrededor del 20% de los pacientes de más de 60 años y el 50% por encima de los 70 años, la presenta. El 90% de las infecciones es atribuible a dermatofitos (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*); el 8% obedece a otros hongos llamados hongos miceliares no dermatofitos (HMND), como por ejemplo *Aspergillus* y *Fusarium*, y en un 2% estaría ocasionado por *Candida*. La OM de las uñas del pie es la más frecuente y casi siempre es ocasionada por dermatofitos, mientras que la OM de las uñas de los dedos de las manos es causada, en su mayoría, por levaduras. La OM puede producir deformidad y destrucción de la uña.^{1,2}

Entre los factores de riesgo asociados para presentar OM se encuentran la edad avanzada, la tiña *pedis*, la psoriasis, la diabetes (riesgo de OM 1.9 a 2.8 mayor que en la población general), las inmunodeficiencias (por ej., virus de la inmunodeficiencia humana) y la predisposición genética.²

En los últimos años se ha incrementado la enfermedad en los niños, al parecer de manera secundaria al aumento de obesidad y de diabetes infantil. Aunque la prevalencia no es alta (0% a 2.6%), la OM es el trastorno más frecuente de las uñas en la población pediátrica, en la que *T. rubrum* es el patógeno más usual.³

2

La OM se debe tratar como una enfermedad infecciosa y no como un problema estético, ya que si no recibe tratamiento puede complicarse con celulitis, infección bacteriana secundaria, dolor, dificultad para la marcha, etc., en especial en pacientes con comorbilidades. El tratamiento de esta enfermedad se convierte en un reto ya que la hiperqueratosis secundaria puede limitar la penetración del medicamento al área infectada. Asimismo, los tratamientos prolongados disminuyen la adhesión del paciente y las recurrencias son frecuentes porque pueden permanecer hifas o esporas residuales.^{3,4}

Entre las opciones farmacéuticas se encuentran los fármacos orales sistémicos (terbinafina, itraconazol y fluconazol), cuya desventaja son los efectos adversos asociados y las interacciones medicamentosas, que son más frecuentes en los pacientes ancianos, en quienes la OM tiene una mayor prevalencia; además, en este grupo poblacional la polimedicación es frecuente. Por su parte, la terapia con láser tiene eficacia limitada. Los fármacos tópicos, como el ciclopirox, la amorolfina y el más reciente, efinaconazol, se caracterizan por su poca absorción sistémica, por lo que la presencia de efectos adversos es mínima; además, el efinaconazol tiene una mayor penetración a la placa ungueal que el resto de los antimicóticos de uso tópico.²

ONICOMICOSIS

La OM produce decoloración de la uña, engrosamiento, hiperqueratosis y onicolisis. La desfiguración de la placa ungueal compromete la calidad de vida de los pacientes, que se sienten avergonzados con sus uñas.³

La evaluación del paciente que presenta distrofia ungueal debe completarse con una historia clínica detallada en la que se haga énfasis en los antecedentes, la toma de medicamentos actuales y la historia familiar, para poder determinar el plan de tratamiento y el fármaco más adecuado.³

Luego de establecer el tipo clínico de la OM se debe determinar el número de uñas afectadas, el porcentaje de compromiso de la uña, los factores biomecánicos que contribuyen a la distrofia ungueal y si hay compromiso de otras regiones como plantas, zona interdigital, ingule, etcétera.^{3,4}

Etiología

Los dermatofitos son responsables de más del 90% de las micosis ungueales que afectan los pies, y la especie de mayor prevalencia es *Trichophyton rubrum*, seguida por *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y *T. schoenleinii*.^{5,6}

En un estudio de OM llevado a cabo por Negroni y col. en 2006, la especie *T. rubrum* se identificó en el 19.9% de las muestras examinadas, seguida por *T. mentagrophytes* con 2.4% y *T. tonsurans* con 0.63%. Todas estas especies son antropófilas y el factor genético es de gran importancia en la evolución de la onixis.⁴

Los hongos levaduriformes, y en especial los del género *Candida*, presentan una mayor prevalencia en las uñas de las manos, donde superan a los dermatofitos. Entre las especies más frecuentes encontramos a *Candida parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. famata*.^{4,7} Estas levaduras son aisladas a partir de muestras de piel sana y su papel en la generación de una afección ungueal no está esclarecido. Las especies de *Candida* se encuentran en uñas con onicolisis o paroniquias, pero en más del 40% de los casos estas lesiones se producen sin la presencia del hongo; por tal motivo, se piensa que estas levaduras suelen ser colonizadores secundarios de lesiones de uñas producidas previamente: como traumatismos, eccemas o destrucción de las cutículas.^{1,4}

En la infección por levaduras de las uñas o en la colonización secundaria, el origen de los microorganismos son el intestino, la boca y la vagina, lo que explicaría su mayor frecuencia en las uñas de las manos.⁴

En 2006, Negroni y col.,⁴ hallaron *Candida* spp en el 6.6% de las muestras de uñas examinadas. En 24 pacientes con paroniquia de uñas de la mano, *Candida* spp se aisló sólo en el 4.5% de los casos.

Los HMND son un grupo muy heterogéneo de hongos y pertenecen a diferentes géneros y especies de microorganismos ambientales, y son responsables del 2% al 20% de los aislamientos de muestras clínicas de las uñas. Algunos de ellos son encontrados como patógenos



primarios de las uñas, como por ejemplo *Neoscytalidium dimidiatum*, pero una gran variedad de otros HMND, como *Fusarium* spp, *Acremonium* spp, *Aspergillus* spp, *Scedosporium* spp, *Curvularia* spp, etc., pueden causar OM o ser aislados de muestras clínicas a partir de distrofias ungueales.^{8,9}

La interpretación de un cultivo positivo para HMND de una muestra clínica de la uña es difícil. La aparición de estos hongos no es concluyente como agente etiológico de la lesión, ya que puede tratarse de un contaminante ambiental de la superficie de la uña, de un colonizante de distrofias ungueales ocasionadas por otras causas, o ser un invasor de la lámina ungueal que produce micosis en una uña sana o previamente enferma. Estas OM se encuentran en adultos de ambos sexos, con mayor prevalencia en ancianos con problemas ortopédicos y alteraciones vasculares periféricas.^{10,11}

Formas clínicas

La OM puede ser clasificada como leve ($\leq 25\%$ del compromiso ungueal), moderada (26% a 50% del compromiso ungueal) o grave ($\geq 50\%$ del compromiso ungueal).⁵

El aspecto clínico de las OM depende de la puerta de entrada, del agente infectante y del hospedero.

Roberts y col.¹¹ describen las siguientes formas clínicas para los dermatofitos y los HMND:

Onicodistrofia subungueal distal y lateral (OSDL). Es la forma clínica más común. La invasión fúngica se inicia en el hiponiquio y en el borde distal y lateral de la lámina ungueal y se extiende en forma progresiva hacia el sector proximal de la uña. La invasión fúngica del lecho ungueal es el estímulo para la producción de queratina y ocasiona hiperqueratosis subungueal y engrosamiento de la lámina, desencadenando distrofia total de ésta.

Clínicamente se traduce en paquioniquia, leuconiquia, distrofia ungueal y onicosis. Esta forma clínica es causada habitualmente por *T. rubrum*.

Onicomiosis blanca superficial (OBS). Esta forma clínica representa del 2% al 10% de las OM. Se la ha denominado también leuconiquia tricofítica (Jessner, 1922), leuconiquia micótica (Rost, 1926) y OBS (Zaias, 1972). Es más frecuente en uñas de pies y, sobre todo, las del hallux.

El agente etiológico suele ser *T. mentagrophytes* y, en menor proporción, especies de *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium*. De manera excepcional, las especies de *Candida* pueden originar esta forma clínica en los niños.

Se produce la invasión del estrato superficial de la lámina ungueal en cualquier sector –lateral, proximal, distal o central–, con manchas blancas opacas en un área bien delimitada. En un inicio estas lesiones pueden ser punteadas, de bordes irregulares, únicas o múltiples que se van extendiendo y reuniendo a medida que la invasión progresa. Luego, la infección puede extenderse a través de la lámina ungueal e infectar el estrato córneo del lecho ungueal y el hiponiquio.

Una forma similar a la OBS es la OM negra superficial (ONS), que se observa raramente y puede ser producida por algunas cepas de *T. rubrum* y *Neoscytalidium dimidiatum*.

Onicomycosis subungueal proximal (OSP). Llamada también OSB proximal. Se trata de una forma rara y puede ser ocasionada por especies de *Candida* y por dermatofitos como *T. rubrum*. En esta forma clínica se produce una invasión de la lúnula, que produce manchas blancas y destrucción de la placa ungueal en dicha porción. Actualmente se la considera un signo de inmunodeficiencia que afecta a las uñas de pies y manos. Clínicamente se manifiesta por hiperqueratosis subungueal, onicomadesis, leuconiquia y destrucción de la lámina ungueal en el sector proximal.

Esta forma clínica se considera un marcador temprano de una probable infección por VIH. En un estudio realizado por Dompmartin y col. en 62 pacientes con VIH/sida con OM, 54 presentaron OSP (88.7%) y *T. rubrum* se halló en más de la mitad de estos individuos.

Onicomycosis distrófica total (ODT). También llamada onicodistrofia total (OT). Es el estado final al que pueden llegar las tres formas precedentes, en especial la OSDL. Hay afectación de la matriz ungueal y la totalidad de la uña se presenta destruida, con masas queratínicas friables. Si bien esta forma clínica puede ser ocasionada por cualquiera de los microorganismos que producen OM, la ODT es característica en las lesiones ungueales que acompañan a la candidiasis mucocutánea crónica.

Onicomycosis endonix (OE). Es producida por la penetración distal de las hifas a la lámina ungueal, sin invadir el lecho subungueal. Las uñas se presentan blancas y opacas, el compromiso abarca todo el espesor de la uña y al pasar un bisturí se comprueba que todo el espesor de la lámina está afectado. Esa forma de OM es originada por dermatofitos como *T. rubrum*, *T. violaceum* y *T. soudanensis*.

Las OM causadas por especies de *Candida* pueden presentar otros patrones clínicos. Según Roberts y col., se pueden considerar los siguientes:

Onicomycosis asociada con paroniquia crónica. La continua maceración de las manos en agua es el factor predisponente de la paroniquia crónica. La cutícula se ablanda y se despegas y el lecho ungueal se inflama, con lo que puede ser invadido por las levaduras. En el pliegue subungueal aparece un exudado blanco amarillento que contiene bacterias y levaduras. Esta presentación clínica suele surgir más frecuentemente en uñas de manos.

Una característica importante para destacar es que la onixis candidiásica es dolorosa y se asocia, en general, con perionixis.

Onicomycosis distal secundaria a candidiasis mucocutánea crónica. Representa el 1% de las OM. El microorganismo invade directamente la lámina ungueal y suele comprometer todo el espesor de la uña, engrosando la lámina; se puede acompañar de onicogriosis.

Onicolisis candidiásica. La lámina de la uña está separada del lecho ungueal y es más común en uñas de las manos. La hiperqueratosis distal subungueal se visualiza como una masa amarilla grisácea despegada de la lámina ungueal.¹⁰



Tabla 1. Clasificación de la onicomicosis.

Onicomicosis	Uñas afectadas	Características clínicas	Etiología	Observaciones
OSDL	Se infectan con mayor frecuencia las uñas de los pies (primero y quinto dedos) que las de las manos. Limitada a un lado o a todo el lecho ungueal.	Se afectan primero los márgenes lateral y distal. Las uñas se vuelven gruesas y descoloridas. Separación de la placa ungueal del lecho.	<i>T. rubrum</i>	Presentación clínica similar en la infección de dermatofitos y de no dermatofitos. En general la <i>tinea unguium</i> se asocia con la <i>tinea pedis</i> . La infección de las uñas de las manos es secundaria a infección de la cabeza, los pies o el cuerpo.
OBS	Causa caída de uñas, especialmente en los pies.	Inicia de manera superficial en la placa ungueal y luego se profundiza.	<i>T. mentagrophytes</i>	No responde bien al tratamiento tópico.
OSP	Muchos casos comprometen las uñas de los pies.	Inicia en el pliegue ungueal proximal y luego penetra hasta la placa ungueal. La porción distal se afecta de manera tardía.	<i>T. rubrum</i>	Es la menos común de las infecciones ungueales por dermatofitos en las personas sanas. Es un signo común en pacientes VIH+, en quienes causa decoloración blanca de la uña.
Onicomicosis endonix	No tiene preferencia.	Penetración directa y aguda a través de la capa de queratina en vez del margen de la placa ungueal.	<i>T. soudanense</i> , <i>T. violaceum</i>	Presencia de decoloración blanca. No hay separación de la uña del hiponiquio o engrosamiento del estrato córneo.
OTD	Progresión grave de los tipos de OM ya descritos.	Completa destrucción de la placa ungueal.	<i>Candida</i>	Rara. Afecta a pacientes inmunocomprometidos.

OSDL, onicomicosis subungueal distal y lateral; OBS, onicomicosis blanca superficial; OSP, onicomicosis subungueal proximal; OTD, onicomicosis total distrófica; OM, onicomicosis. **Fuente:** Adaptado de Saunders J, Maki K, Koski R, Nybo SE. Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole: Three New Antimycotic Agents for the Treatment of Dermatophytic Fungi. *J Pharm Pract.* Aug 3, 2016.

6

Diagnóstico diferencial

Hay varias afecciones a tener en cuenta que pueden mimetizarse con la OM, por tal motivo, se debe hacer un diagnóstico diferencial con: psoriasis, liquen, infecciones bacterianas, dermatitis de contacto, onicodistrofia traumática, paquioniquia congénita, quistes mucoides y tumores del lecho de la uña.^{11,12}

Métodos diagnósticos

Aproximadamente el 50% de las distrofias ungueales están producidas por hongos; el tratamiento de las OM no debe ser instaurado solo en función de los datos clínicos. El costo del diagnóstico micológico siempre es inferior al de realizar un tratamiento innecesario.

En relación con los datos epidemiológicos, la procedencia del paciente puede orientar en la valoración de cultivos en especies poco frecuentes. Interesan los antecedentes de otras infecciones relacionadas, como *tinea pedis*; el contacto con posibles focos infectantes (personas o animales), la ocupación, el antecedente de traumatismo ungueal, etcétera.¹³

Estudio micológico. Es indispensable para confirmar el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Consta del examen directo y el cultivo de la muestra obtenida.

Obtención de la muestra. La fase preanalítica es un paso crucial para establecer un diagnóstico correcto; la muestra obtenida deberá ser adecuada en calidad y en cantidad. El paciente debe tener una preparación previa a la toma de muestra.

Es de destacar que el examen micológico directo confirma la etiología micótica de la onixis, lo que permite iniciar el tratamiento antifúngico en forma inmediata y la identificación final del hongo causal solo se puede realizar mediante el cultivo.

Examen directo. Este es el estudio de primera línea en el diagnóstico de OM. Se realiza una preparación de las escamas obtenidas a partir de la muestra clínica con hidróxido de potasio (KOH) al 20% o al 40% p/v y se visualiza al microscopio óptico o con contraste de fase. Puede utilizarse también blanco de calcoflúor, pero requiere de un microscopio de fluorescencia.

La microscopía puede orientar sobre la etiología del agente fúngico, permitiendo el diagnóstico de dermatofitos, levaduras u hongos miceliares no dermatofitos.

Cultivo. Se efectúa en medio de agar miel de Sabouraud, con antibióticos como el cloranfenicol y la cicloheximida, pero es conveniente también el uso de medios sin cicloheximida para poder aislar HMND o levaduras. En general es difícil obtener el agente causal y en el 30% al 75% de las muestras el cultivo es negativo por el escaso número y la baja viabilidad del agente etiológico. Este porcentaje de resultados negativos aumenta después de un tratamiento, por lo que el examen microscópico directo es más importante que el cultivo.

Los cultivos se incuban a una temperatura de 28°C y se evalúan periódicamente hasta los 21 días.

Existe un medio selectivo para dermatofitos denominado *dermatophyte test medium* (DTM), formado por una base de dextrosa, fitona y antibióticos (cicloheximida, gentamicina y cloranfenicol), más un indicador de rojo fenol. El crecimiento de los dermatofitos hace virar el indicador de amarillo al rojo, con una especificidad del 90% al 95%; sin embargo, las características macroscópicas y microscópicas de las colonias no se observan bien.

Es necesario realizar una adecuada interpretación de los hongos aislados en las muestras micológicas. No todas las levaduras ni todos los HMND son patógenos. Por tal motivo, ante el aislamiento de hongos que forman parte de la biota ambiental, se debe repetir el cultivo y obtener una muestra positiva con el mismo agente en más de dos ocasiones. La identificación en género y especie de dermatofitos y otros HMND se realiza en función de las características macromorfológicas y micromorfológicas de las colonias y, en ciertas especies, es necesario utilizar claves de identificación morfológica y pruebas bioquímicas adicionales.

La identificación de las levaduras se efectúa también con el estudio macromorfológico y micromorfológico de las colonias, y para establecer el diagnóstico de especie se requieren otras pruebas adicionales, como presencia de tubos germinativos, clamidoconidios y ascosporas, pruebas bioquímicas de asimilación de carbohidratos y el uso de medios cromogénicos, entre otros, para la identificación preliminar de algunas especies de *Candida* y la detección de infecciones mixtas por levaduras.

En resumen, el diagnóstico micológico adquiere valor en el reconocimiento de la OM y la identificación de los aislamientos fúngicos debe realizarse a nivel de especie, ya que esta información es importante en los estudios epidemiológicos, la prevención y, en ciertas especies, para la orientación del tratamiento antifúngico.

El estudio histopatológico puede ser un instrumento importante en el diagnóstico al detectar el hongo mediante tinciones de hematoxilina y eosina, Gomori-Grocott o ácido periódico de Schiff (PAS), pero este procedimiento diagnóstico se utiliza luego de varios estudios micológicos negativos y con alta sospecha clínica de OM y para realizar diagnóstico diferencial con otras afecciones ungueales.¹³⁻¹⁶

Pronóstico

Es importante detectar de antemano la presencia de factores asociados con el fracaso terapéutico o con recidiva; asimismo, las características del enfermo y de la infección deben ser tenidas en cuenta al momento de elegir la terapia sistémica o tópica. La OSDL, el engrosamiento de la uña y la distrofia total son algunos de los factores que predicen escasa respuesta al tratamiento en sujetos de todas las edades. En pacientes de edad avanzada, la enfermedad vascular periférica, la diabetes, la inmunosupresión o el traumatismo también son factores que complican el éxito terapéutico.¹

Parámetros de evolución (curación micológica, clínica y total)

La curación micológica es la negativización del examen microscópico y del cultivo, a pesar de que las uñas persistan con alteraciones morfológicas. Los estudios incluyeron distintos parámetros para evaluar la mejoría, de manera tal que es muy difícil comparar un trabajo con otro y determinar la eficacia de los agentes disponibles. La curación clínica es la desaparición de las lesiones, mientras que la curación completa se define en presencia de una "uña libre de enfermedad", es decir, compromiso del 0% de la uña objetivo, y exámenes de KOH y cultivo negativo.¹⁷

8

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La OM es una afección que no se resuelve en forma espontánea y el tratamiento es dificultoso y prolongado. En algunos casos, al no obtener resultados en forma inmediata, el paciente se desalienta. El tratamiento puede realizarse en forma tópica, sistémica o con la combinación de ambas.^{18,19}

Dentro de la terapia tópica se puede mencionar el uso de antifúngicos sobre la lámina ungueal, la extirpación quirúrgica, el desgaste mecánico y la ablación química de la uña.

La extirpación no es recomendable por ser una maniobra cruenta. El desgaste mecánico realizado por un podólogo y la ablación química con urea al 40%, asociado con un tratamiento sistémico, puede ser muy eficaz.

La *tinea unguium* es una afección difícil de tratar, y parte de esta dificultad se debe a la existencia de acúmulos hiperqueratósicos presentes en la uña con gran cantidad de filamentos. Roberts y Evans le dieron el nombre de dermatofitoma subungueal. Estas estructuras dificultan la penetración de los distintos antifúngicos.

El tratamiento de las OM presenta tasas de fracaso terapéutico de alrededor del 25%, y esto se debe a la farmacocinética de las drogas, los antecedentes del paciente en relación con otras enfermedades concomitantes, el incumplimiento del tratamiento, o todas estas causas.²⁰

En función de la clínica se puede optar por un tratamiento tópico, sistémico o combinado, mientras que, en función del agente etiológico, se seleccionara el fármaco a usar.

La valoración de la efectividad del tratamiento se realiza de acuerdo con los criterios de curación clínica (mejoría o desaparición de las lesiones) y micológica (negativización de los exámenes directos y los cultivos).

Fármacos orales (sistémicos)

En general, los fármacos sistémicos se asocian con índices de curación micológica superiores al 50%; además, algunos tienen la ventaja de que se pueden utilizar en pulsos, por ejemplo, durante una semana, varios meses seguidos; sin embargo, los efectos adversos y las interacciones medicamentosas los hacen inadecuados para varios tipos de pacientes.^{1,21}

Un metanálisis de 36 estudios clínicos controlados reveló índices de curación micológica del 76% en pacientes que recibieron terbinafina, del 63% en los tratados con pulsos de itraconazol, del 59% en los que recibieron itraconazol continuo y del 48% en los tratados con fluconazol. Todos estos fármacos son costosos, de manera tal que la relación entre costo y eficacia es muy importante a la hora de seleccionar una droga determinada.

La frecuencia de efectos adversos graves con la terbinafina es muy baja; se han referido casos de alteraciones gastrointestinales, erupciones urticarianas, elevación asintomática y transitoria de las enzimas hepáticas y, en muy bajos porcentajes, pueden encontrarse agusia y agranulocitosis. De igual manera, los antimicóticos del grupo azol, especialmente el fluconazol y el itraconazol, se asocian con efectos adversos entre el 3% y el 8% de los casos aproximadamente (los más importantes son los exantemas y la elevación transitoria y asintomática de las transaminasas). Además, estas drogas aumentan el riesgo de interacciones medicamentosas con fármacos que comparten el metabolismo por enzimas del sistema citocromo P450 y puede causar acumulación sistémica de fármacos que sean metabolizados por el citocromo CYP2D6, incluidos antiarrítmicos, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, opioides, entre otros.^{17,22,23}

No se recomienda la administración de terbinafina o azoles en pacientes con enfermedad hepática crónica o activa. Tampoco en aquellos que tengan dificultades para monitorizar su función hepática.

Fármacos tópicos

Las guías de práctica clínica recomiendan utilizar el tratamiento tópico en:²⁴

- Onicomiosis blanca superficial.
- Pacientes que tiene una afectación de la lámina ungueal menor del 50%.
- Pacientes en quienes los antimicóticos sistémicos están contraindicados.



El inconveniente de los tratamientos tópicos radica en la baja penetración de algunos productos, que depende de sus propiedades fisicoquímicas, incluidas la lipofilia y la unión a la queratina. Por ejemplo, la laca de ciclopirox al 8% que se indica en la OM por dermatofitos y que se asocia con un índice de curación completa del 5.5% al 8.5% y de curación micológica de alrededor del 34%, debe aplicarse diariamente durante 48 semanas y la uña debe ser desbriada mensualmente para aumentar su penetración. En estudios aleatorizados a doble ciego y controlados, este medicamento ha mostrado una eficacia baja a moderada.^{1,17,21}

La amorolfina al 5%, por su parte, es una laca indicada en la OM causada por dermatofitos, levaduras y hongos miceliares no dermatofitos, aprobada en Europa pero no en EE.UU. Se asocia con un índice de curación micológica del 30%. Este fármaco debe aplicarse una o dos veces por semana durante 6 meses en la OM de las manos, y durante un año en la OM de las uñas de los pies, después de eliminar la mayor parte de las áreas afectadas de la uña.^{1,8}

EFITUM® (efinaconazol 10%), considerado una solución y no una laca, no requiere de desbriamiento para lograr la penetración ungueal.

En un estudio realizado por Sugiura y col. se verificó que EFITUM® (efinaconazol 10%) tiene la capacidad de penetrar en mayor medida el lecho ungueal (14.3% para efinaconazol contra 0.7% y 1.9% para ciclopirox y amorolfina, respectivamente) y producir mayor inhibición en el crecimiento de *T. rubrum* que ciclopirox y amorolfina.²⁵

Tabla 2. Cuadro comparativo de terapias sistémicas y tópicas según estudios en fase III.

	Dosis	Formulación	Duración del tratamiento	Tiempo de evaluación	Tasa de cura micológica (%)	Tasa de cura completa (%)
Efinaconazol	Solución tópica	10% día	48 semanas	52 semanas	54	17
Itraconazol	Oral	200 mg/día	12 semanas	---	54	14
Terbinafina	Oral	250 mg/día	12 semanas	48 semanas	70	38
Ciclopirox	Laca tópica	8% día	48 semanas	60 semanas	33	7

Fuente: Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole (JUBLIA) for the treatment of onychomycosis. Expert Rev Anti Infect Ther 12(7):743-752, Jul 2014.

EFITUM® (EFINACONAZOL)

El efinaconazol pertenece al grupo de los triazoles; en la Guía Canadiense para el tratamiento de la OM de 2015 está indicado para el tratamiento de la OM leve a moderada, y representa una terapia eficaz, con una tasa de curación completa del 17% y de curación micológica del 54%. Al contrario de otros medicamentos tópicos, este compuesto ha sido diseñado como una solución de uñas o liposomas para aumentar la permeabilidad de la placa ungueal y mantener la absorción.^{2,21}

Indicación

EFITUM® (efinaconazol 10%) está indicado para el tratamiento tópico de la OM leve a moderada (*tinea unguium*) de las uñas de los pies, sin compromiso de la lúnula, asociada con *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, en adultos inmunocompetentes.²⁶

Mecanismos de acción

EFITUM® (efinaconazol 10%) es un triazol tópico antifúngico que inhibe la 14-alfa lanosterol desmetilasa, implicada en la vía de biosíntesis del ergosterol. La acumulación de 14-alfa-metil-esteroles y la consiguiente pérdida de ergosterol en la pared celular de los hongos puede ser la responsable de la actividad antifúngica del efinaconazol.^{21,26}

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de EFITUM® (efinaconazol 10%) es más baja que la de terbinafina, ciclopirox, itraconazol y amorolfina para *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *Candida albicans*. El efinaconazol es 4.9 veces más activo que el itraconazol en inhibir la síntesis de ergosterol en *T. rubrum* y 7.3 veces más activo que el clotrimazol para *C. albicans*²¹ (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de CMI obtenidos por dilución en caldo.

Especies	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Candida albicans</i> (24 h)	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>F. oxysporum</i>
Efinaconazol	0.003	0.005	0.0029	≤ 0.005	0.18	1
Terbinafina	0.009	0.01	1.409	0.039	0.13	2.5
Ciclopirox	0.101	0.094	0.151	0.31	0.25	1
Itraconazol	0.037	0.063	0.014	0.08	0.35	> 4
Amorolfina	0.008	0.009	0.0079	0.16	> 4	> 4

Fuente: Adaptado de Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole (JUBLIA) for the treatment of onychomycosis. Expert Rev Anti Infect Ther 12(7):743-752, Jul 2014.

Además, EFITUM® (efinaconazol 10%) es un antifúngico de amplio espectro, con rangos de CIM ≤ 0.002 a 0.5 µg/ml para dermatofitos, ≤ 0.002 a 0.13 µg/ml para levaduras y 0.0078 a 2 µg/ml para mohos no dermatofitos. Debido a que las infecciones por no dermatofitos y las infecciones mixtas son cada vez más comunes, la elección de un antifúngico de amplio espectro debe ser considerada al momento de tratar la OM.²⁷⁻²⁹

Al contrario de otros antifúngicos cuya actividad se inhibe por la unión a queratina, el efinaconazol tiene menor desactivación contra *T. mentagrophytes* en presencia de queratina, lo que se atribuye a su grupo 4-metilenpiperidino. Además, la fórmula única basada en solución y no en laca facilita una baja tensión de superficie, lo que aumenta la dispersión y la penetración del medicamento. EFITUM® (efinaconazol 10%) tiene una potente actividad contra *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* y *T. mentagrophytes*, debido a su alta penetración a la placa ungueal. Al comparar efinaconazol con ciclopirox *in vitro*, el primer fármaco mostró una penetración en las uñas significativamente mayor en los días 7 y 14 de aplicación.

La aplicación transungueal y la concentración del fármaco no se ven afectadas por el grosor de la uña y es similar en los pacientes con OM que en los sujetos sanos.^{29,21}

La fórmula también tiene alcohol, ciclometiconas y ésteres; estos últimos mantienen la solubilidad del medicamento cuando los otros componentes se han evaporado.²¹



Farmacocinética

Absorción

El efinaconazol es un antifúngico tópico, por lo que tiene muy poca acumulación a nivel sistémico. La concentración máxima media fue de 0.67 ng/ml después de 28 días de administración. La vida media plasmática después de 10 días de administración fue de 29.9 horas.²¹

Distribución

Aunque la unión a proteínas es alta (95.8% a 96.5%), principalmente a albúmina, alfa-1-glicoproteína ácida y gammaglobulina, no tiene relevancia clínica por la baja absorción sistémica de EFITUM® (efinaconazol 10%).²¹

Metabolismo

EFITUM® (efinaconazol 10%) se metaboliza a través de procesos de óxido-reducción, lo que resulta en la producción del metabolito H3. También puede estar presente el proceso de glucuronidación.²¹

EFITUM® (efinaconazol 10%) se considera un no inhibidor y no inductor de la familia de la enzima CYP450. En los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, el efinaconazol inhibió las actividades de las enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en concentraciones superiores a los niveles de exposición clínica sistémica. Además, los estudios *in vitro* en hepatocitos primarios humanos mostraron que el efinaconazol no indujo las actividades de CYP1A2 o CYP3A4. Por lo tanto, es poco probable que EFITUM® (efinaconazol 10%) afecte la farmacocinética de sustratos de las principales isoenzimas del CYP450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.²⁶

Eliminación

El radio $C_{m\acute{a}x}/k_1$ es de 0.007 para EFITUM® (efinaconazol 10%) y de 0.0005 para el metabolito H3.²¹

El metabolito H3 se excreta por orina, heces y bilis.²¹

Ventajas

- EFITUM® (efinaconazol 10%) combina una alta tasa de absorción con una fórmula de solución novedosa que permite una aplicación eficaz, sin producir irritación cutánea importante, como se observó en todos los estudios clínicos.²
- Mientras que las terapias tópicas basadas en lacas se deben aplicar sobre la placa ungueal para que, por penetración, puedan llegar al sitio de infección, EFITUM® (efinaconazol 10%) puede aplicarse sobre la placa ungueal, los pliegues ungueales lateral y proximal y el hiponiquio (espacio subungueal), lo que podría ser importante en los pacientes que desean continuar utilizando esmalte de uñas.³

Otro de los medicamentos tópicos que se presenta en solución es el tavaborol; sin embargo, dos estudios con criterios de inclusión similares demostraron tasas completas de curación para el tavaborol del 6.5% y el 9.1%, mientras que para el efinaconazol fueron del 15.2% y el 17.8%. La curación micológica fue del 53.4% y del 55.2% para efinaconazol y del 31.1% y el 35.9% para el tavaborol³ (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de eficacia de estudios recientes de efinaconazol y tavaborol para el tratamiento de la onicomicosis leve a moderada.

Cura	Estudios clínicos de efinaconazol				Estudios clínicos de tavaborol			
	Efinaconazol (n = 656)	Vehículo (n = 214)	Efinaconazol (n = 580)	Vehículo (n = 201)	Tavaborol (n = 399)	Vehículo (n = 194)	Tavaborol (n = 396)	Vehículo (n = 205)
Completa (%)	17.8	3.3	15.2	5.5	6.5	0.5	9.1	1.5
Micológica (%)	55.2	16.8	53.4	16.9	31.1	7.2	35.9	12.2

Tasas de cura completa y micológica luego de 48 semanas de tratamiento tópico diario y seguimiento a las 4 semanas ($p < 0.001$ para toda la información de los tratamientos contra la información de los vehículos respectivos).

Fuente: Adaptado de Vlahovic TC. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. Clin Podiatr Med Surg 33(3):305-318, Jul 2016.

- La eficacia de EFITUM® (efinaconazol 10%) se demostró en tres estudios aleatorizados y controlados en los que se comparó con el vehículo. En dos de los trabajos, el efinaconazol mostró una diferencia significativa ($p < 0.001$) frente al vehículo al lograr la curación completa (0% de compromiso clínico de la uña del dedo del pie, además de la curación micológica que incluyó KOH y cultivos negativos).²
- Los estudios demuestran curas completas y micológicas mayores con EFITUM® (efinaconazol 10%) que con otros medicamentos tópicos utilizados, como el ciclopirox y la amorolfina.²¹
- La calidad de vida (frecuencia de síntomas, incomodidad de los síntomas y problemas con la actividad física medidos mediante el cuestionario OnyCOE-t) de los pacientes que recibieron EFITUM® (efinaconazol 10%) fue significativamente superior a la del grupo vehículo ($p = 0.002$ a < 0.001).²
- La actividad antifúngica de EFITUM® (efinaconazol 10%) contra los dermatofitos es comparable a la de la terbinafina y la amorolfina; tiene una mayor actividad contra *Candida* que el itraconazol y es comparable a la terbinafina y más eficaz que la amorolfina, el ciclopirox y el itraconazol contra los mohos no dermatofitos.
- Un estudio reciente demostró que el uso de esmalte de uñas no reduce la penetración de la solución de efinaconazol 10%, lo cual es muy importante para las mujeres que no quieren mostrar sus uñas afectadas al utilizar sandalias.⁴



Seguridad

Al evaluar la seguridad y tolerancia de EFITUM® (efinaconazol 10%) en modelos con animales, no se observaron cambios sistémicos ni evidencia de carcinogenicidad ni genotoxicidad a dos años. Los hallazgos indican que la exposición dermatológica a efinaconazol es bien tolerada y similar a la toxicidad de otros antifúngicos azoles tópicos, por lo que es un fármaco seguro para el tratamiento de la OM. Además, al contrario de otros azoles, el efinaconazol no es teratogénico en los estudios efectuados en animales.^{29,15}

La seguridad del efinaconazol fue analizada en estudios aleatorizados y controlados en fase III. Entre los hallazgos, el efinaconazol generó eventos adversos similares al vehículo (66% y 63% de los grupos que recibieron efinaconazol, en comparación con 61% y 58% de los grupos vehículo, en ambos estudios en fase III) y la tasa de interrupción del tratamiento fue baja.^{2,21}

El estudio de Jarrat y col., en el que se analizó la seguridad del fármaco aplicado una vez al día por 28 días en 19 pacientes con OM grave, no verificó eventos adversos serios asociados con el efinaconazol; asimismo, el potencial para interacciones medicamentosas fue bajo. La $C_{m\acute{a}x}$ del efinaconazol y de su metabolito H3 al día 28 fue muy baja (0.67 y 2.36 ng/ml, respectivamente).^{2,29}

La mayoría de efectos adversos registrados en los estudios no se relacionaron directamente con EFITUM® (efinaconazol 10%). Los más frecuentes fueron dermatitis en el sitio de aplicación y formación de vesículas.²¹

Se llevaron a cabo dos estudios que evaluaron la sensibilización de contacto para asegurar que la formulación de EFITUM® (efinaconazol 10%) no produjera dermatitis alérgica de contacto. El primero de los ensayos evaluó, en 239 participantes, la reacción alérgica al efinaconazol 10% y al vehículo. Se aplicaron parches oclusivos del producto, tres veces a la semana por tres semanas. El protocolo incluía las 3 semanas de inducción, 17 a 24 días sin el producto y 48 horas de una nueva aplicación de éste y el vehículo. El 67.8% y 91.6% de los individuos que recibieron efinaconazol y el 71% y 95% de los sujetos incluidos en el grupo vehículo presentaron un puntaje de 0 (sin reacción) y de 0.5 (apenas perceptible), respectivamente. No hubo datos de sensibilización por contacto en el 99.5% de los pacientes con efinaconazol y en el 99.0% de los que recibieron vehículo.²¹

El segundo estudio aleatorizado, de un solo centro, comparó efinaconazol 1%, 5% y 10% frente a un vehículo, con un control positivo (lauril sulfato de sodio al 2%) y con un control negativo (agua desmineralizada). Se aplicaron oclusiones todos los días de la semana en sitios aleatorizados, durante 3 semanas. Si el participante presentaba un puntaje en el índice de irritación ≥ 3 (eritema con edema o sin éste, petequias o pápulas) por dos días consecutivos, se interrumpía la aplicación del fármaco. Los criterios principales de valoración fueron: el índice total de irritación acumulada (sumatoria de puntajes diarios) y el promedio del índice de irritación acumulada (suma de los puntajes de los participantes dividido por el número total de visitas). Para el primer criterio, el resultado fue de 1.12, 1.26 y 1.18 para efinaconazol 1%, 5% y 10%, respectivamente, resultados significativamente menores que los del control positivo (2.77). La principal respuesta al medicamento fue la ausencia de reacción o el eritema leve en el 70.5% de los participantes.²¹

Eventos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes en el tratamiento con EFITUM[®] (efinaconazol 10%) son dermatitis y vesículas en el sitio de aplicación.

Las reacciones adversas menos comunes (> 0.1% a < 1%) son:²⁶

- Trastornos cardíacos: extrasístole ventricular (0.1%).
- Trastornos oculares: blefaritis (0.1%), prurito ocular (0.1%) y visión borrosa (0.1%).
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: reacciones en el sitio de aplicación: decoloración (0.3%), eccema (0.2%), eritema (0.8%), exfoliación (0.6%), irritación (0.3%), dolor (0.4%), parestesia (0.3%), prurito (0.4%) e inflamación (0.5%).
- Infecciones e infestaciones: nasofaringitis (0.2%).
- Trastornos del sistema nervioso: cefaleas (0.2%).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: onicomadesis (0.3%).

La mayoría de los eventos adversos que se presentaron en los estudios de EFITUM[®] (efinaconazol 10%) fueron leves o moderados, según la evaluación del investigador, y las tasas de interrupción del estudio secundarias a eventos adversos fueron bajas.²⁶

Se solicita remitirse al prospecto de EFITUM[®] para información detallada acerca del producto.

15

Uso en poblaciones específicas

Diabetes

Hasta un tercio de los pacientes con diabetes tienen OM secundaria a valores de glucemia alterados, isquemia, neuropatía e inmunosupresión local. La OM es un predictor de la aparición de úlceras del pie en estos sujetos. EFITUM[®] (efinaconazol 10%) se indica para la OM leve a moderada y en pacientes con riesgo alto de interacciones farmacológicas.²⁴

Se realizó un análisis *post hoc* de los estudios en fase III en 112 pacientes con diabetes de entre 29 y 70 años de edad, quienes fueron aleatorizados a la aplicación diaria de efinaconazol 10% o vehículo. La curación completa se logró a las 52 semanas en el 13% de los pacientes tratados con efinaconazol, en comparación con el 3.7% de los que recibieron vehículo ($p < 0.001$). La curación micológica se obtuvo en el 56.5% de los pacientes con diabetes del grupo efinaconazol, frente al 14.8% del grupo vehículo ($p = 0.016$). El 40.8% de los pacientes tratados con efinaconazol tuvieron éxito en el tratamiento a la semana 52, en comparación con el 18.5% de los que recibieron vehículo. Los eventos adversos fueron similares entre ambos grupos (64.2% contra 66.7%, para efinaconazol y vehículo, respectivamente).³¹

Embarazo y lactancia

Dado que no ha habido estudios de efinaconazol en embarazadas, se considera un fármaco con categoría de riesgo C en el embarazo. Debe tenerse precaución al prescribirlo durante la lactancia ya que se detectó en la leche de ratas lactantes con la administración subcutánea repetida. Sin embargo, no se sabe si el efinaconazol se excreta en la leche humana, por lo tanto, solo se debe administrar si el riesgo para el lactante es menor que el beneficio.³⁰

Población geriátrica (≥ 65 años)

Del total de sujetos incluidos en los estudios clínicos de EFITUM® (efinaconazol 10%), el 8.3% era mayor de 65 años de edad, mientras que ninguno superaba los 75 años. No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad y efectividad entre estos sujetos y los participantes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas mayores.²⁶

Población pediátrica (< 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de EFITUM® (efinaconazol 10%) en pacientes de menos de 18 años.²⁶

Contraindicaciones

La administración de EFITUM® (efinaconazol 10%) está contraindicada en los casos de hipersensibilidad a efinaconazol o a cualquiera de sus excipientes o componentes del envase.²⁶

Dosis y administración

El régimen recomendado de EFITUM® (efinaconazol 10%) para la OM de las uñas de los pies es la aplicación una vez al día (de preferencia en las noches) de dos gotas para las uñas del grueso artejo y una gota para el resto de las uñas, por 48 semanas. La solución de efinaconazol 10% debe aplicarse sobre la uña afectada, el lecho ungueal, los pliegues ungueales, la superficie inferior de la placa ungueal y el hiponiquio.³⁰

No hay necesidad de desbridamiento, ni se requiere la remoción de EFITUM® (efinaconazol 10%) previamente aplicado ya que no hay acumulación de la solución.²⁶

Los pacientes deben cortar las uñas de los pies cada cuatro semanas y los recortes deben ser desechados. Las uñas de los pies no afectadas deben ser recortadas antes que las afectadas.²⁶

EFITUM® (efinaconazol 10%) debe aplicarse sobre las uñas limpias y secas. Una vez aplicado se debe dejar secar completamente antes de que las áreas tratadas entren en contacto con sábanas, calcetines u otro tipo de ropa.²⁶

Aspectos regulatorios

La solución de efinaconazol 10% fue aprobada por la *Health Canada* en octubre de 2013 y la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. en junio de 2014, para el tratamiento de la

DLSO leve a moderada de las uñas del pie debida a *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. También fue aprobada en Japón en junio de 2014.

El efinaconazol es el primer azol que ha sido aprobado por *Health Canada* y la FDA como tratamiento tópico de la OM.²⁹

ENSAYOS CLÍNICOS DE EFICACIA

Estudios en fase I

En los dos estudios en fase I abiertos y de un solo centro en personas sanas o en pacientes con OM grave se evaluó la exposición sistémica y la farmacocinética del efinaconazol 10%, así como las posibles interacciones medicamentosas. En el primer ensayo se analizaron pacientes sanos de entre 18 y 45 años de edad, después de la aplicación única (día 1) o por 7 días (días 4 a 10, no se aplicó los días 2 y 3) del fármaco en todos los dedos de los pies. La dosis total fue de 0.42 ml/paciente (90 µl para el grueso artejo y 30 µl para el resto de los dedos). Por su parte, en el segundo estudio los sujetos evaluados tenían entre 18 y 70 años y presentaban OSDL (compromiso ≥ 80% de ambas uñas de los gruesos artejos, con al menos 4 uñas infectadas) confirmada por KOH+ de al menos una uña de uno de los pies. El fármaco se aplicó diariamente por 28 días. Como se observa en la Tabla 5, en ambos grupos de estudio el efinaconazol y su metabolito H3 tuvieron una acumulación mínima en plasma y muy baja exposición sistémica ($C_{máx}$ de efinaconazol y de H3: 0.54 ng/ml y 1.63 ng/ml, respectivamente, en los voluntarios sanos, y de 0.67 ng/ml y 2.36 ng/ml en los pacientes). El medicamento fue bien tolerado en ambos estudios y no se presentaron eventos adversos.^{21,30}

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas del efinaconazol y su metabolito H3.

Población	Fármaco	Parámetro	$C_{máx}$ (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	$t_{máx}^†$ (h)	ABC 24 h (ng.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Sujetos sanos	Efinaconazol	Día 1	0.38 ± 0.39 (0.12-1.11)	0.05 (0-0.14)	24 (6-28)	2.64 ± 2.85 (0.47-7.31)	NC
		Día 10	0.54 ± 0.22 (0.25-0.85)	0.47 ± 0.18 (0.25-0.85)	10 (0-24)	9.48 ± 3.86 (4.89-15.78)	29.9 (29.9)‡
	Metabolito H3	Día 1	0.44 ± 0.36 (0.15-1.31)	0.17 ± 0.23 (0-0.55)	48 (2-72)	5.65 ± 5.30 (0.41-12.4)	NC
		Día 10	1.63 ± 0.80 (0.46-2.62)	1.54 ± 0.77 (0.39-2.62)	1 (0-28)	32.5 ± 14.7 (10-50)	82.42 ± 31.5 (46-134.9)
Onicomycosis grave	Efinaconazol	Día 1	0.23 ± 0.18 (0.0-0.67)	NC	23.92 (6.03-24.00)	1.79 ± 2.04 (0.30-7.05)	§
		Día 14	0.62 ± 0.23 (0.14-0.99)	0.33 ± 0.17 (0.110-0.63)	4.55 (0.0-24.00)	10.29 ± 5.90 (0.39-19.54)	§
		Día 28	0.67 ± 0.37 (0.18-1.47)	0.36 ± 0.20 (0.11-0.72)	16 (0.0-24.00)	12.15 ± 6.91 (1.46-25.25)	§
		Día 1	0.09 ± 0.14 (0.0-0.44)	NC	23.92 (23.92-24.00)	1.50 ± 1.13 (0.06-0.361)	§
		Día 14	2.20 ± 1.72 (0.58-7.45)	1.47 ± 1.27 (0.20-5.07)	1.00 (0.0-16.00)	40.03 ± 34.02 (7.42-141.49)	§
		Día 28	2.36 ± 1.64 (0.53-5.55)	1.67 ± 1.17 (0.29-4.07)	0.00 (0.00-24.00)	45.8 ± 31.85 (8.53-113.40)	§

Todos los valores están presentados como + DE

† Mediana

‡ Evaluado en un único paciente

§ No se calculó por las curvas planas de concentración-tiempo en el período evaluado.

Fuente: Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole (JUBLIA) for the treatment of onychomycosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 12(7):743-752, Jul 2014.

Estudios en fase II

La fase II de un estudio de eficonazol multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con un vehículo, evaluó a 135 pacientes de entre 18 y 65 años de edad, con OM moderada (20% al 50% de compromiso de la placa ungueal) de al menos un grueso artejo. Los participantes debían tener diagnóstico confirmado por medio de KOH y cultivo, no presentar dermatofitoma o compromiso de la lúnula, crecimiento claro de la uña ≥ 3 mm desde el pliegue proximal y crecimiento y grosor ungueal ≤ 3 mm.^{21,32}

Se administró solución de efinaconazol 10% (con oclusión o sin ésta), efinaconazol al 5% o vehículo, una vez al día por 36 semanas, seguidas por un seguimiento de 4 semanas. Los criterios de valoración fueron la curación completa, la eficacia clínica, la curación micológica, la efectividad del tratamiento y los efectos adversos. El grupo que recibió efinaconazol 10% presentó la mayor eficacia clínica ($p = 0.0088$ y $p = 0.0064$; $p = 0.0056$ y $p = 0.0085$, para los grupos con semioclusión o sin ésta, en comparación con el vehículo, respectivamente) y todos los grupos terapéuticos fueron superiores al vehículo (16% a 26% contra 9%, respectivamente). Los efectos adversos fueron leves y se resolvieron al finalizar el tratamiento. En conclusión, este estudio demostró que la solución de efinaconazol 10% (con semioclusión o sin ésta), aplicada una vez al día durante 36 semanas, es más eficaz que el vehículo en el tratamiento de la OM; asimismo, fue bien tolerada. Basándose en estos resultados, la solución de efinaconazol 10% se eligió para el programa de desarrollo de la fase III^{21,31,32} (Tabla 6).

18

Tabla 6. Resultados de los 4 grupos de tratamiento en el estudio en fase II de efinaconazol.

	Efinaconazol solución 10% con semioclusión	Eficonazol solución 10%	Eficonazol solución 5%	Vehículo
Cura completa (semana 36)	22.2%	25.6%	15.8%	9.1%
Cura micológica (semana 36)	83.3%	87.2%	86.8%	N/A
Cura micológica (semana 36) y un área afectada de la uña del pie de 0% o crecimiento proximal en la uña del pie no afectada > 3 mm desde el inicio del tratamiento (semana 36)	61%	64%	55%	23%
< 20% de compromiso de la uña del pie afectada (semana 36)	67%	69%	N/A	32%

Fuente: Lipner SR, Scher RK. Efinaconazole in the treatment of onychomycosis. *Infect Drug Resist* 8:163-172, Jun 2015.

Estudios en fase III

Se llevaron a cabo dos estudios idénticos en fase III, aleatorizados, a doble ciego, multicéntricos y controlados con vehículo, en los que participaron 1655 pacientes de entre 18 y 70 años de edad, la mayoría hombres y caucásicos –aunque un número importante de asiáticos participaron en el estudio 1–, con OSDL leve a moderada (definida como compromiso del 20% al 50% de la uña del pie, sin dermatofitomas o alteración de la matriz), designados para recibir diariamente efinaconazol 10% o vehículo por 48 semanas, con un seguimiento postratamiento de 4 semanas. Entre los criterios de inclusión se encontraban: OM de al menos un grueso artejo con OSDL, zona ungueal no infectada de al menos 3 mm, grosor menor de 3 mm y evidencia de crecimiento ungueal. La OM causada por dermatofitos o *Candida* fue confirmada mediante KOH y cultivo.^{17,21}

El criterio principal de valoración fue la curación completa a la semana 52, mientras que los criterios secundarios fueron la curación micológica, el éxito del tratamiento, la curación completa o casi completa, el crecimiento normal de la uña del pie y los eventos adversos.

A la semana 52, los resultados de los grupos de tratamiento fueron superiores a los de los grupos vehículo. La curación completa se logró en el 17.8% y el 15.2% de los individuos, frente al 3.3% y 5.5% de los que recibieron vehículo, para los estudios 1 y 2, respectivamente. La curación micológica fue del 55.2% y 53.4% en los grupos efinaconazol, en comparación con el 16.8% y 16.9% en los grupos vehículo ($p < 0.001$). El éxito del tratamiento (porcentaje de uña del pie afectada [0% a < 10%]) con efinaconazol estuvo en el rango del 21.3% al 44.8% en el estudio 1, y del 17.9% al 40.2% en el estudio 2, en comparación con el 5.6% al 16.8% y el 7.0% al 15.4%, respectivamente, con el vehículo (Tabla 7; Figuras 1 a 3).

Tabla 7. Eficacia de efinaconazol.

Resultado	Intervención	Porcentaje de pacientes con el resultado		
		Elewski y col.		Tschen y col.
		Estudio 1 (n = 656 para E, n = 214 para V)	Estudio 2 (n = 583 para E, n = 202 para V)	(n = 39 para E, n = 22 para V)
Cura completa	Efinaconazol 10%	17.8	15.2	25.6
	Vehículo	3.3	5.5	9.1
Cura micológica	Efinaconazol 10%	55.2	53.4	87.2
	Vehículo	16.8	16.9	NR

n, número total de pacientes tratados en el grupo efinaconazol (E) o en el grupo vehículo (V).

Fuente: Adaptado de Elewski BE, Rich P, Pollak R, Parisier DM, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 68(4):600-608, Abr 2013.

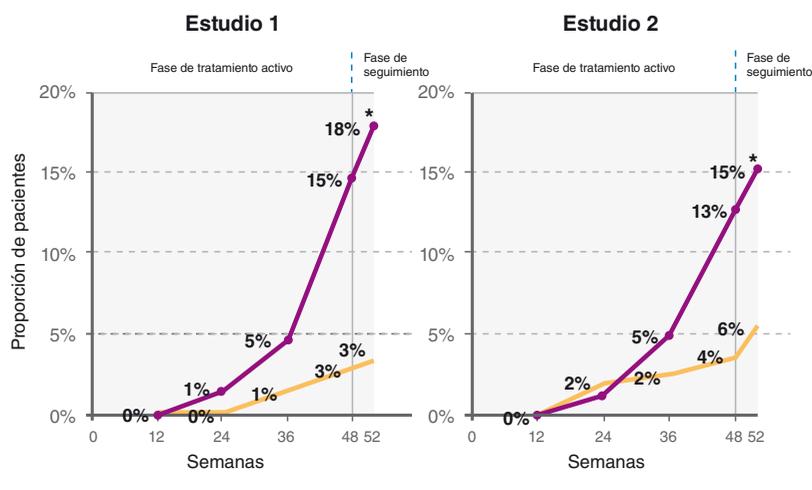


Figura 1. Criterio principal de valoración (cura completa) a la semana 52 en el grupo efinaconazol (estudio 1: n = 656, estudio 2: n = 580) comparado con el grupo vehículo (estudio 1: n = 214, estudio 2: n = 201) (población por intención de tratar, última observación llevada adelante).



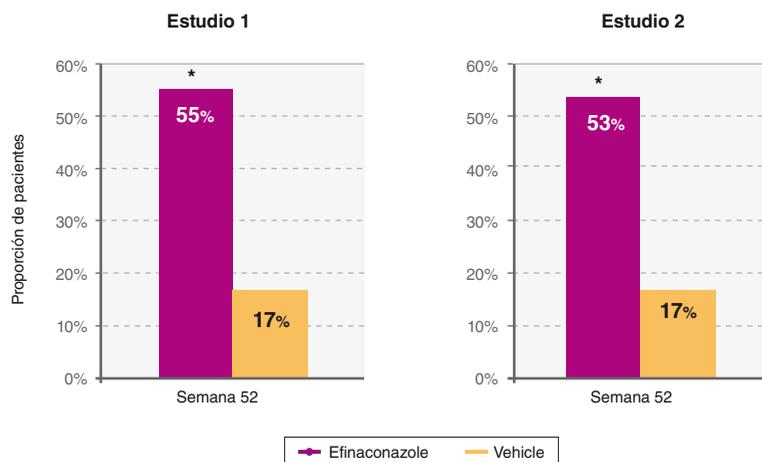


Figura 2. Criterio secundario de valoración (cura micológica) a la semana 52 en el grupo efinaconazol (estudio 1: n = 656, estudio 2: n = 580) comparado con el grupo vehículo (estudio 1: n = 214, estudio 2: n = 201) (población por intención de tratar, última observación llevada adelante).

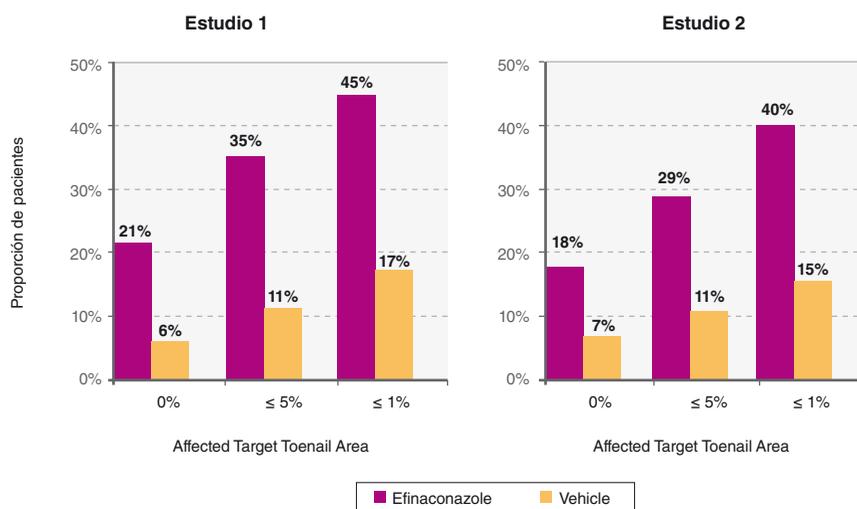
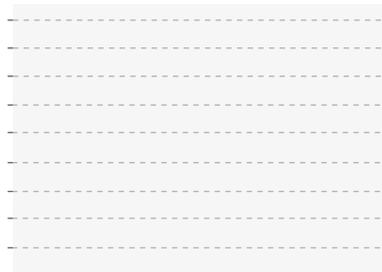


Figura 3. Éxito del tratamiento (porcentaje del área de la uña del pie afectada) a la semana 52 en el grupo efinaconazol, en comparación con el grupo vehículo (población por intención de tratar).

Fuente: Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 68(4):600-608, Abr 2013.

La mayoría de los eventos adversos con la aplicación del efinaconazol fueron leves y comparables clínicamente a los del vehículo^{17,21}

Un análisis *post hoc* de los estudios en fase III evaluó la eficacia de la solución tópica de efinaconazol 10% en 1655 pacientes con OM temprana y de larga duración. A la semana 52, el 42.6% de los pacientes con una duración de la OM de menos de 1 año al inicio del estudio, presentó curación completa con efinaconazol, en comparación con el 16.7% del grupo con vehículo. El 17.1% de los pacientes con OM de 1 a 5 años tuvo curación completa con efinaconazol, en comparación con el 4.4% del grupo con vehículo ($p < 0.001$); el 16.2% de los pacientes con OM > 5 años tuvo curación completa, con respecto al 2.5% del grupo con vehículo ($p < 0.001$). Además, el 28.3% de los pacientes sin otras uñas afectadas al inicio del estudio tuvieron curación completa con efinaconazol, en comparación con el 23.7% de los del grupo con vehículo ($p < 0.001$). Estos resultados mostraron que el efinaconazol es más eficaz que el vehículo, independientemente de la duración de la OM o el número de uñas afectadas. Asimismo, el tratamiento con efinaconazol puede detener la propagación de la infección a otras uñas^{31,33} (Figura 4).



* $p < 0.001$ efinaconazol contra vehículo

Figura 4. Comparación del criterio principal de valoración de eficacia: duración de la enfermedad (tasas de cura completa a la semana 52 en la población con intención por tratar).

Por su parte, los pacientes de los estudios en fase III fueron encuestados –mediante el cuestionario OnyCOE-t– sobre los cambios en la calidad de vida a las semanas 24 y 52 de la aplicación de efinaconazol 10%.



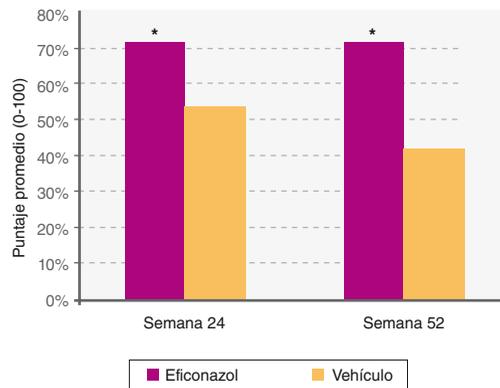


Figura 5. Satisfacción con el tratamiento: comparación entre los pacientes tratados con efinaconazol y vehículo (semanas 24 y 52).

Fuente: Tosti A, Elewski BE. Treatment of onychomycosis with efinaconazole 10% topical solution and quality of life. J Clin Aesthet Dermatol 7[11]:25-30, Nov 2014.

Los autores encontraron que el efinaconazol 10%, una vez al día, es significativamente más eficaz que el vehículo en mejorar la calidad de vida. Además, hubo una diferencia significativa en los puntajes de satisfacción con el tratamiento entre los sujetos que mostraron mejoría clínica y los que no mejoraron^{31,34} (Figura 5).

CONCLUSIONES

La OM es una infección fúngica de las uñas de difícil tratamiento y que, en general, requiere fármacos antifúngicos de manera prolongada. El tratamiento sistémico oral ha demostrado altas tasas de eficacia, presumiblemente por una mayor penetración en la matriz ungueal y por permanecer hasta 6 meses o más después del tratamiento. Sin embargo, las terapias sistémicas producen efectos secundarios indeseables, como hepatotoxicidad, y tienen variadas interacciones medicamentosas, especialmente en pacientes de edad avanzada, diabéticos e inmunocomprometidos, y en sujetos polimedicados.²⁹

A pesar de las numerosas opciones terapéuticas, el tratamiento de la OM representa un desafío y actualmente se buscan nuevos fármacos con mayor seguridad y eficacia. Los agentes tópicos rara vez alcanzan concentraciones significativas en el organismo y, por lo tanto, tienen un perfil de efectos secundarios más favorable y un riesgo menor o inexistente de interacciones. El principal reto en la implementación de terapias tópicas eficaces se deriva de la localización subungueal del hongo y la capacidad del fármaco para penetrar la uña mientras mantiene concentraciones suficientes para erradicar el hongo. EFITUM® (efinaconazol 10%), por su baja tensión superficial, baja unión a queratina y liberación rápida de la queratina, tiene buena penetración y distribución en el sitio de infección de las uñas. Además, tiene actividad antifúngica de amplio espectro contra dermatofitos, mohos no dermatofitos y levaduras.

Por último, EFITUM® (efinaconazol 10%) puede penetrar el lecho ungueal, a través de la vía subungueal o transungueal, lo que explica su alta eficacia.

Tabla 8. Cuadro de comparación de los estudios en fase II y III.

	Fase II				Fase III, estudio 1		Fase III, estudio 2	
	Efinaconazol 10% con semioclusión (n = 36)	Efinaconazol 10% (n = 39)	Efinaconazol 5% (n = 38)	Vehículo (n = 22)	Efinaconazol 10% (n = 656)	Vehículo (n = 214)	Efinaconazol 10% (n = 583)	Vehículo (n = 202)
Cura completa	22.2%	25.6%	15.8%	9.1%	17.8%	3.3%	15.2%	5.5%
Cura micológica	83.3%	87.2%	86.8%		55.2%	16.8%	53.4%	16.9%
Cura completa o casi completa					26.4%	7.00%	23.4%	7.5%
Eficacia clínica					67%	69%		32%
Eficacia del tratamiento					61%	64%	55%	23%
Éxito del tratamiento: % compromiso de la placa ungueal								
≤ 10%					45%	17%	40%	15%
< 10%					35.7%	11.7%	31.00%	11.9%
≤ 5%					35%	11%	29%	11%
0%					21%	6%	18%	7%
Crecimiento ungueal no afectado	4.7 mm	4.7 mm	3.8 mm	1.8 mm	5.0 mm	1.6 mm	3.8 mm	0.9 mm

Fuente: Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole (JUBLIA) for the treatment of onychomycosis. Expert Rev Anti Infect Ther 12(7):743-752, Jul 2014.

En general, EFITUM® (efinaconazol 10%) es un fármaco eficaz para el tratamiento de la OM y se utiliza en una amplia gama de pacientes debido a su fácil aplicación, tasas de curación completa similares a las de los antifúngicos sistémicos, amplia actividad antimicótica, baja tasa de eventos adversos y riesgo insignificante de interacciones medicamentosas²⁹ (Tabla 8).



BIBLIOGRAFÍA

1. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging* 24(4):293-302, 2007.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Rapid Response Reports. Efinaconazole for Fungal Nail Infections: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa [ON]: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Enero 2016.
3. Vlahovic TC. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clin Podiatr Med Surg* 33(3):305-318, Jul 2016.
4. La Senna CE, Tosti A. Patient considerations in the management of toe onychomycosis - role of efinaconazole. *Patient Prefer Adherence* 30(9):887-891, Jun 2015.
5. Negroni R. Tratamiento de las onicomicosis. *Rev de Patología Tropical* 37(2):89-109, 2008.
6. Midgley Moore MK. Onychomycosis. *Rev Iberoam Micol* 15:113-117, 1998.
7. Arrese JE, Valverde JC, Pierad JE. Un Nuevo enfoque sobre la epidemiología de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 22:163-166, 2005.
8. Bonifaz A, Cruz Aguilar P, Ponce RM. Onychomycosis by moulds. Reported of 78 cases. *Eur J Dermatol* 17:70-72, 2007.
9. Elewski B. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Rev Clin Microbiol* 11:415-429, 1998.
10. López Jodra O, Torres Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 16(supl1):511-515, 1999.
11. Virendra N, Seghal MD, Sanjeev Jain MD. Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol* 39:241-249, 2000.
12. Delgado F. Enfermedades de las uñas. Ira ed. Barcelona (España): Elsevier; 2010. Pp. 21.
13. Garmendia Larruskain J, Viedma Idígoras P, Mendiola Alza J. Onicomicosis diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter del Sistema Nacional de Salud* 32:83-92, 2008.
14. Escobar ML, Carmona Fonseca E. Examen directo y cultivo en onicomicosis. *Piel* 16:63-68, 2001.
15. Negroni R, Guelfand L. Manual de procedimientos para laboratorios de micología médica. *Acta Bioquím Clín Latinoam (supl. 1)*:5-55, 1999.
16. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. Cuarta edición. México DF: McGraw Hill; 2011. Pp. 77-82.
17. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 68(4):600-608, 2013.
18. Zaias N, Glik B, Rebell. Diagnosing and treating onychomycosis. *J Farm Prac* 42:513-518, 1996.
19. Roberts DT, Evans EG. Subungueal dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 138:189-190, 1998.
20. Hay JR. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 145(60):3-8, 2001.
21. Gupta AK, Simpson FC. Efinaconazole (JUBLIA) for the treatment of onychomycosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 12(7):743-752, 2014.
22. Zane LT, Chanda S, Coronado D, Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: new treatment strategies to improve safety. *Dermatol Online J* 22(3), Mar 2016.
23. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* 70(16):2133-2152, 2010.
24. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 171(5):937-958, 2014.
25. Saunders J, Maki K, Koski R, Nybo SE. Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole: Three New Antimycotic Agents for the Treatment of Dermatophytic Fungi. *J Pharm Pract Aug* 2016.
26. Monografía JUBLIA®, prospecto.
27. Jo Siu WJ1, Tatsumi Y, Senda H, et al. Comparison of in vitro antifungal activities of efinaconazole and currently available antifungal agents against a variety of pathogenic fungi associated with onychomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 57(4):1610-1616, 2013.
28. Gupta AK, Cernea M. How effective is efinaconazole in the management of onychomycosis? *Expert Opin Pharmacother* 17(4):611-618, 2016.
29. Lipner SR, Scher RK. Efinaconazole in the treatment of onychomycosis. *Infect Drug Resist* 8:163-172, 2015.
30. Jo W, Glynn M, Nejishima H, et al. Nonclinical safety assessment of Efinaconazole Solution (10%) for onychomycosis treatment. *Regul Toxicol Pharmacol* 70(1):242-253, 2014.
31. Jarratt M, Siu WJ, Yamakawa E, et al. Safety and pharmacokinetics of efinaconazole 10% solution in healthy volunteers and patients with severe onychomycosis. *J Drugs Dermatol* 12(9):1010-1016, 2013.
32. Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, et al. Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol* 12(2):186-192, 2013.
33. Rich P. Efinaconazole topical solution, 10%: the benefits of treating onychomycosis early. *J Drugs Dermatol* 14(1):58-62, 2015.
34. Tosti A, Elewski BE. Treatment of onychomycosis with efinaconazole 10% topical solution and quality of life. *J Clin Aesthet Dermatol* 7(11):25-30, 2014.



Los textos de este fascículo han sido seleccionados por Laboratorios Raffo.

Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan, expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Raffo de toda responsabilidad al respecto.

Monografía de producto EFITUM® es una publicación de la editorial Investigación + Documentación S.A. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.