

## Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomiosis

### *Clinical effectiveness of topical antifungal treatment in onychomycosis.*

Luisa Fernanda Ríos-Barco,<sup>1</sup> Luz Marina Gómez-Vargas,<sup>1</sup> Juan Guillermo Barrientos-Gómez,<sup>2</sup> Laura Becerra-Ruiz,<sup>3</sup> Yerlin Andrés Colina-Vargas<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La onicomiosis es la infección de las uñas por hongos dermatofitos, levaduras o mohos no dermatofitos. Se asocia con alta tasa de fracaso terapéutico (20-50%) debido a la resistencia a los diferentes agentes terapéuticos.

**OBJETIVO:** Realizar una revisión sistemática de la bibliografía para establecer la efectividad clínica de los antifúngicos tópicos para tratar la onicomiosis.

**MÉTODO:** Revisión sistemática de la bibliografía; se incluyeron artículos originales en inglés, español y portugués, entre 1999 y 2016 de cinco bases de datos indexadas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron ocho estudios calificados con riesgo bajo e indeterminado de sesgos y se realizó un resumen cuantitativo de los resultados: la efectividad clínica fue mayor en el grupo ciclopiroxolamina laca hidrosoluble a 8% vs el grupo de amorolfina laca a 5% con duración de tratamiento entre 9 y 12 meses, al igual que en el grupo efinaconazol solución tópica a 10% vs placebo cuyo tiempo de tratamiento fue de 12 meses y en el grupo tavaborole solución tópica a 5% vs placebo por 12 meses.

**CONCLUSIONES:** Ante la afectación de la lámina menor a 60%, en pacientes sin inmunosupresión, la ciclopiroxolamina laca hidrosoluble a 8% es superior a la amorolfina laca a 5% y efinaconazol solución a 10% y tavaborole solución a 5% son superiores al placebo; sin embargo, las tasas de curación completa encontradas no fueron mayores de 40% en ningún estudio durante un tiempo de tratamiento máximo de 12 meses.

**PALABRAS CLAVE:** Onicomiosis; antifúngicos; antiinfecciosos locales.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Onychomycosis is the infection of the nails by fungi, dermatophytes, yeasts or non-dermatophyte molds. It is associated with a high rate of therapeutic failure (20-50%) due to resistance to different therapeutic agents.

**OBJECTIVE:** To perform a systematic review of the literature to establish the clinical effectiveness of topical antifungals to treat onychomycosis.

**METHOD:** A systematic review of the literature was carried out; original articles were included in English, Spanish and Portuguese, between 1999 and 2016, in five indexed databases.

**RESULTS:** Eight studies were included, classified with a low and indeterminate risk of biases, and a quantitative summary of the results was made: the clinical effectiveness was higher in the 8% water soluble cyclopiroxolamin group vs the 5% amorolfine group with a duration of treatment between 9 and 12 months), as well as in the group of 10% topical efinaconazole solution vs placebo whose treatment time was 12 months and in the group of tavaborole topical solution at 5% vs placebo for 12 months.

**CONCLUSIONS:** When the lamina is less than 60% compromised, in patients without immunosuppression, 8% water soluble cyclopiroxolamin lacquer is superior to 5% amorolfine lacquer, and efinaconazole solution at 10% and tavaborole topical solution at 5% are superior to placebo; however, the complete cure rates found were not greater than 40% in any study, during a maximum treatment time of 12 months.

**KEYWORDS:** Onychomycosis; Antifungal agents; Local anti-infective agents.

<sup>1</sup> Dermatóloga.

<sup>2</sup> Médico. Magíster en Investigación Sociosanitaria. Clínica Universitaria Bolivariana.

<sup>3</sup> Médico.

Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** noviembre 2019

**Aceptado:** enero 2020

#### Correspondencia

Yerlin Andrés Colina Vargas  
colinavargas1910@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ríos-Barco LF, Gómez-Vargas LM, Barrientos-Gómez JG, Becerra-Ruiz L, Colina-Vargas YA. Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomiosis. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):270-286.

## ANTECEDENTES

El término onicomicosis hace referencia a la infección de las uñas por hongos dermatofitos, levaduras o mohos no dermatofitos. Es la enfermedad más común de la unidad ungular (corresponde a más de 50% de las lesiones en uñas), afecta a 5-20% de la población mundial y representa la principal causa de onicodistrofia.<sup>1,2</sup> Se ha observado mayor prevalencia en los hombres y en cuanto al germen implicado se han reportado con más frecuencia las infecciones por levaduras en las mujeres.<sup>3</sup> Su incidencia aumenta con la edad, 30% de la población implicada es mayor de 60 años; sin embargo, aunque es raro, puede ocurrir en la infancia.<sup>4</sup> Sus manifestaciones clínicas no son homogéneas; un mismo agente fúngico puede ocasionar más de un tipo de alteración ungular según la forma en que invade la lámina.<sup>5</sup> En estadios avanzados las onicomicosis pueden causar dolor, limitaciones físicas y un efecto negativo en la salud mental y calidad de vida de las personas que la sufren.<sup>6</sup> Tiene alta tasa de fracaso terapéutico (20-50%) debido a que hay resistencia a los diferentes agentes terapéuticos, no se usan los métodos diagnósticos de forma adecuada, se requieren largos periodos de tratamiento para obtener una respuesta y hay falta de seguimiento a los pacientes.<sup>7</sup> En cuanto a los microorganismos implicados, se ha descrito en la bibliografía global que *Trichophyton rubrum* está implicado en 60% de los casos de las onicomicosis, seguido de *Trichophyton mentagrophytes* en 20% y de *Epidermophyton floccosum* en 10%. *Candida albicans* es la levadura más comúnmente hallada, corresponde a 5.6% de los casos. Los mohos no dermatofitos son menos frecuentes, corresponden a 2.3-11% de los casos. A pesar de estos resultados, en un estudio de epidemiología local se encontró marcada disminución de *T. rubrum* durante todo el periodo de estudio asociado con aumento de *Candida parapsilosis* y especies de *Fusarium*.<sup>8,9</sup> En el tratamiento de las onicomicosis se incluyen agentes tópicos, sistémicos y

la avulsión mecánica-química. Varios estudios demuestran que las mayores tasas de respuesta se alcanzan con la combinación de terapias que incluya medicamentos tópicos y sistémicos. La elección depende del patrón clínico, el germen implicado y la gravedad.

El papel de la monoterapia con antifúngicos tópicos se ha descrito en el contexto de onicomicosis superficial, onicomicosis subungular distal que afecte menos de 80% de la lámina (excepto en los casos de afectación de la matriz, de la lúnula o en casos de dermatofitomas o estrías amarillas en los márgenes laterales) o en los casos en que el tratamiento sistémico esté contraindicado.<sup>10</sup> La queratina dura y compacta en la lámina actúa como barrera para la difusión de los medicamentos tópicos, por ende, la concentración del medicamento puede caer 1000 veces desde la superficie exterior hasta el interior de ésta. Asimismo, la naturaleza hidrófila de la lámina impide la absorción de la mayor parte de las moléculas lipofílicas con pesos moleculares altos; por ello, aunque el tratamiento tópico es preferido la mayor parte de las veces por el médico y por el paciente, para el tratamiento óptimo son necesarios vehículos que sean capaces de traspasar la lámina ungular.<sup>10,11</sup> El agente tópico en solución más antiguo estudiado en el tratamiento de la onicomicosis es el tioconazol solución a 28%, éste mostró tasa de curación de 22% en un estudio publicado en la bibliografía en 1985 que incluyó 27 pacientes.<sup>10,12</sup> Los antifúngicos tópicos en laca con los que contamos en nuestra ciudad (Medellín) para el tratamiento de la onicomicosis son la amorolfina a 5% y la ciclopiroxolamina a 8%. Las tasas de curación clínica (definida como la ausencia o persistencia de cambios en menos de 10% de la lámina luego del tratamiento) descritas por Baran en una revisión publicada en 2005 fueron de 31.3% con amorolfina y de 35.8% con ciclopiroxolamina; sin embargo, el autor detalla que cuando se evalúa la curación clínica y micológica las tasas de efectividad bajan a menos

de 10%. Los dos antifúngicos tópicos para el tratamiento de la onicomicosis de aparición más reciente son el efinaconazol solución a 10% y el tavaborole solución a 5%.<sup>10-12</sup> Aunque se han descrito múltiples antimicóticos tópicos en diferentes vehículos para el tratamiento de la onicomicosis (cremas, geles, aceites, soluciones y lacas); los antimicóticos en laca y solución son el medio óptimo porque a medida que el vehículo se evapora, el principio activo se va adhiriendo mejor a la lámina y así aumenta su concentración.<sup>13,14</sup>

Debido a que se requiere evidencia con mayor peso científico que evalúe e integre de forma objetiva la evidencia encontrada en la bibliografía sobre la efectividad clínica de estos medicamentos en el tratamiento de la onicomicosis, y con el fin de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica, se realiza esta revisión sistemática de la bibliografía, cuyo objetivo inicial fue incluir ensayos clínicos controlados y otros estudios comparativos. En los últimos años han aparecido nuevos antifúngicos tópicos para el tratamiento de la onicomicosis que serán incluidos y evaluados en este estudio. Es importante conocer la posibilidad de curación que se le puede ofrecer a cada paciente, sobre todo si hay de por medio alguna contraindicación para la administración del tratamiento sistémico.

## MÉTODO

### Criterios de inclusión de estudios

Tipos de estudios: se incluyeron estudios comparativos, en inglés, español o portugués; publicados entre 1999 y 2016.

Tipos de participantes: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y micológico de onicomicosis.

Tipos de intervenciones: tratamiento con antifúngicos tópicos contra la onicomicosis (ciclopiroxolamina, amorolfina, efinaconazol, tavaborole).

Tipos de desenlaces: efectividad clínica definida por examen fúngico negativo (KOH y cultivo negativo), aunque clínicamente persistiera una alteración ungueal menor de 10% o examen fúngico negativo sin alteración clínica residual.

### Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los estudios que incluyeran pacientes embarazadas, pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad hepática.

### Estrategia de búsqueda

Se buscó en las bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, LILACS y COCHRANE LIBRARY hasta agosto de 2016. Se limitó la búsqueda a estudios publicados en inglés, español y portugués. Se construyó una estrategia de búsqueda usando los términos Mesh [Onychomycosis], [Therapeutics], [Administration, Topical], [amorolfine], [efinaconazole], [tavaborole], [Treatment Outcome], [Clinical Trial], [Comparative Study], [Controlled Clinical Trial]. La estrategia de búsqueda detallada está disponible en el **Cuadro 1**. En la búsqueda no se incluyeron estudios sin publicar ni se contactó a algún laboratorio.

### Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de los estudios la realizó un autor. En el proceso de la evaluación inicial de los artículos se usó el resumen y el título. Posteriormente los artículos seleccionados fueron evaluados por el mismo autor en texto completo. Dos autores se encargaron de la extracción de los datos de los artículos elegidos.

**Cuadro 1.** Búsqueda electrónica realizada en PubMed**Términos utilizados en la búsqueda**

1. Onychomycosis[Mesh]
2. Therapeutics[Mesh]
3. Administration, Topical[Mesh]
4. amorolfine[Supplementary Concept]
5. amorolfine[All Fields]
6. efinaconazole[Supplementary Concept]
7. efinaconazole[All Fields]
8. tavaborole[Supplementary Concept]
9. tavaborole[All Fields]
10. Treatment Outcome[Mesh]
11. Clinical Trial[ptyp]
12. Clinical Trial, Phase I[ptyp]
13. Clinical Trial, Phase II[ptyp]
14. Clinical Trial, Phase III[ptyp]
15. Clinical Trial, Phase IV[ptyp]
16. Comparative Study[ptyp]
17. Controlled Clinical Trial[ptyp]
18. 1999/01/01"[PDAT] : 2015/12/31[PDAT])
19. humans [MeSH Terms]
20. 1 AND 2 AND 3 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19  
 ("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Administration, Topical"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
21. 1 AND 2 AND 4 OR 5 AND 6 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19  
 ("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND ("amorolfine"[Supplementary Concept] OR "amorolfine"[All Fields]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
22. 1 AND 2 AND 6 OR 7 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19  
 ("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND ("efinaconazole"[Supplementary Concept] OR "efinaconazole"[All Fields]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
23. 1 AND 2 AND 8 OR 9 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19  
 ("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND ("tavaborole"[Supplementary Concept] OR "tavaborole"[All Fields]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

**Evaluación del riesgo de sesgos en los estudios incluidos**

Dos autores, uno de ellos independiente a la investigación, evaluaron la calidad metodológica de los estudios primarios seleccionados. Para la evaluación del riesgo de sesgos asociado con los estudios se usó la herramienta de evaluación de

riesgo de sesgos por la colaboración Cochrane para los estudios experimentales.

**Análisis estadístico**

El riesgo relativo (RR) se usó como medida de asociación con intervalo de confianza de 95% (IC95%) y p menor de 0.01 considerada estadís-

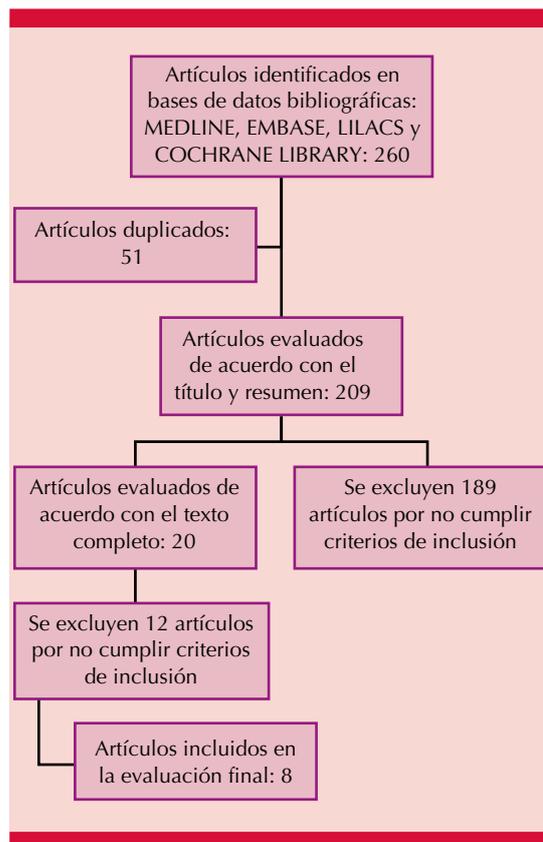
ticamente significativa. Se realizó metanálisis en un subgrupo de estudios. La existencia de heterogeneidad entre los estudios se evaluó por medio del estadístico I<sup>2</sup>, considerando heterogeneidad significativa con I<sup>2</sup> mayor de 50%. Se realizó un diagrama de bosque para evaluar visualmente el RR y el IC de 95% entre los estudios. Se quiso evaluar de forma gráfica la existencia de sesgo de publicación por medio de un gráfico de embudo (*funnel plot*); sin embargo, éste no se anexa por la baja cantidad de estudios primarios incluidos en la revisión sistemática (menos de 20), lo que hace que su sensibilidad sea baja y su interpretación no sea adecuada.

## RESULTADOS

### Características de los estudios incluidos

Se incluyeron en la revisión sistemática ocho estudios.<sup>11,15-21</sup> La evaluación realizada en las bases de datos bibliográficas dio un total de 260 estudios. Luego de evaluar las referencias repetidas se excluyeron 51 artículos. Al evaluar el título y el resumen, de los 209 artículos restantes se excluyeron 189 por no cumplir con los criterios de inclusión; la mayor parte de los estudios excluidos evaluaban el tratamiento con antifúngicos tópicos y sistémicos. Quedaron 20 referencias en las que se evaluó el texto completo, de éstas se excluyeron 12; el principal motivo para excluirlas fue que evaluaban desenlaces diferentes a los nuestros y que se trataban de estudios no comparativos (**Figura 1**).

Los ocho artículos elegidos en la revisión incluyeron ensayos clínicos controlados que usaron como grupo de comparación un placebo, un antifúngico tópico diferente o el mismo antifúngico, pero en otro esquema de tratamiento.<sup>11,15-21</sup> Solo en el estudio de Paul y colaboradores realizaron una intervención adicional al antimicótico tópico que consistía en desbridamiento químico con urea a 40% tres semanas previas



**Figura 1.** Diagrama de flujo selección de los estudios.

a la aplicación del antimicótico.<sup>18</sup> El hallux fue la uña blanco para la aplicación de la intervención en todos los estudios y todos los pacientes tenían afectación de la lámina entre 20 y 60%. La mayor parte de los estudios incluyeron solo pacientes con onicomiosis distal, excepto los de Rich y Vlahovic, en los que no se especificó el subtipo clínico de onicomiosis.<sup>11,15-21</sup> Los esquemas de tratamiento variaron en cada estudio dependiendo del antifúngico tópico prescrito (ciclopiroxolamina a 8%, efinaconazol a 5 o 10%, o tavaborole a 5%).<sup>11,15-21</sup> El vehículo usado fue laca o solución. Solo en el estudio de Paul y colaboradores incluyeron adicionalmente la aplicación de ciclopiroxolamina en crema.<sup>18</sup> En dos estudios (de Iorizzo y Paul) usaron una

formulación específica de ciclopiroxolamina hidrosoluble que contenía hidroxipropil quitosan.<sup>17,18</sup> El estudio de Tschén y colaboradores evaluó la respuesta al tratamiento usando o no semioclusión posterior a la aplicación del antimicótico tópico.<sup>11</sup> El tiempo de tratamiento promedio fue de 12 meses con un mínimo tiempo encontrado de 6 meses (**Cuadro 2**).<sup>11,15-21</sup> La efectividad clínica del tratamiento se definió en los estudios como curación completa si había ausencia total de signos clínicos más KOH y cultivo negativo; excepto en el estudio de Paul en el que la alteración ungueal menor de 10% asociada con un estudio micológico negativo también se consideró curación completa.<sup>18</sup> La curación casi completa se definió en la mayor parte de los estudios como un estudio micológico negativo más la persistencia de una alteración ungueal menor de 10%; en el estudio de Iorizzo y el de Schalka esto se consideró tratamiento exitoso (**Cuadro 3**).<sup>17,20</sup>

### Riesgo de sesgos en los estudios incluidos

Mediante la escala de riesgo de sesgos se evaluaron siete dominios: generación y ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria, cegamiento de la intervención y de los desenlaces, reporte de datos incompletos, reporte sesgado de datos y otros sesgos que se consideren importantes en cada estudio. Dos autores calificaron los estudios en riesgo de sesgos alto, bajo o no claro de acuerdo con los dominios descritos previamente. Sobre los ítems evaluados en los que hubo una calificación diferente entre ambos autores, se hizo una discusión conjunta para llegar a un acuerdo. La evaluación de la calidad metodológica dio como resultado un riesgo bajo y un riesgo indeterminado de sesgos en la mayor parte de los estudios. Los estudios mejor calificados fueron los de Elewski (2013) y Tschén;<sup>11,16</sup> el estudio peor calificado fue el de Iorizzo, en éste no fue clara la forma en que se generó y ocultó la secuencia de asignación

aleatoria; además, no hubo un cegamiento adecuado respecto a la intervención.<sup>17</sup> En los estudios de Rich y Vlahovic no se encontró que estuviera claramente plasmada la forma como se desarrolló ninguno de los siete dominios evaluados, por lo que se calificó como un riesgo indeterminado de sesgos en todos los ítems.<sup>19,21</sup> Se resalta que en ninguno de los ocho estudios evaluados hubo claridad respecto a la forma en que se realizó el ocultamiento de la secuencia de la asignación aleatoria (**Figura 2 y Cuadro 4**).

### Efectos de la intervención

#### *Ciclopiroxolamina laca a 8% vs amorolfina laca a 5%*

Dos estudios (Iorizzo y Paul) incluyeron pacientes con onicomicosis subungueal distal-lateral causada por dermatofitos, levaduras o mohos.<sup>17,18</sup> En el estudio de Iorizzo y su grupo el tratamiento fue aplicado en el grupo ciclopiroxolamina a 8% diariamente y en el grupo de amorolfina a 5% dos veces a la semana; con duración del tratamiento de 48 semanas (12 meses). A la semana 48 hubo curación completa en 35% (21/60) de los pacientes del grupo ciclopiroxolamina vs 11.7% (7/60) de pacientes en el grupo de amorolfina (RR 3.00 [1.38, 6.52]  $p < 0.001$ ). El tratamiento fue exitoso en 58.3% (35/60) de los pacientes en el grupo ciclopiroxolamina vs 26.7% (16/60) de los pacientes en el grupo amorolfina (RR 2.19 [1.37, 3.50]  $p < 0.001$ ).<sup>17</sup> En el estudio de Paul y colaboradores al grupo ciclopiroxolamina laca se le adicionaron otras intervenciones que consistían en la realización de avulsión química de la lámina con urea a 40% más oclusión con plástico por tres semanas, a la tercera semana se aplicaba ciclopiroxolamina crema a 1% en el lecho una vez al día durante ocho semanas, para luego terminar la intervención aplicando ciclopiroxolamina laca a 8% dos veces a la semana durante 25 semanas, con un total de 36 semanas (9 meses) de tratamiento. En el grupo de amorolfina ésta era aplicada dos

**Cuadro 2.** Características de los estudios incluidos (continúa en la siguiente página)

Fuente	Número de pacientes	Edad	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparación	Seguimiento
J Am Acad Dermatol 2015 Elewski y col.	Estudio 1: 594 Estudio 2: 604	Mayores de 18 años	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onicomicosis subungular distal con afectación de 20-60% de al menos un hallux más un KOH y cultivo positivos para dermatofitos.</li> <li>2. Que la parte de la lámina no afectada sea mayor de 3 mm y que la parte afectada en la región distal tenga un engrosamiento menor de 3 mm.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onicomicosis proximal, lateral, blanca superficial, espículas blancas marrones por no dermatofitos.</li> <li>2. Anormalidades anatómicas, tiña pedis activa, otras enfermedades de las uñas.</li> <li>3. Inmunosupresión.</li> <li>4. Antifúngicos sistémicos las 24 semanas previas o tratamiento tópico las últimas semanas.</li> <li>5. Administración reciente de tópicos en pies, esteroides sistémicos o inmunomoduladores.</li> </ol>	Tavaborole solución tópica a 5%. Una vez al día por 48 semanas	Placebo (vehículo). Una vez al día por 48 semanas.	Semana 52
J Am Acad Dermatol 2013 Elewski y col.	Estudio 1 870 Estudio 2 785	18-70 años	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onicomicosis distal y lateral que afecten al menos un hallux con afectación entre 20 y 50% de la lámina más un KOH - cultivo positivos para dermatofitos o <i>Candida</i>.</li> <li>2. Que la parte de la lámina no afectada sea mayor de 3 mm y que la lámina afectada en la parte distal tenga un engrosamiento menor de 3 mm.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inmunosupresión (incluyendo diabetes mellitus no controlada).</li> <li>2. Tiña pedis en mocasín.</li> <li>3. Otras alteraciones y cirugías previas en la uña blanco.</li> </ol>	Efinaconazol solución tópica a 10%. Una vez al día por 48 semanas.	Placebo (vehículo). Una vez al día por 48 semanas.	Semana 52
Skin Appen- dage Disord 2015 Iorizzo y col.	120	18-75 años	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onicomicosis subungular distal-lateral causada por dermatofitos, levaduras y mohos, con al menos un hallux afectado y con afectación de 25-75% de la lámina.</li> <li>2. Que la lámina afectada no tenga espículas amarillas, dermatofitomas o la lúnula afectada.</li> <li>3. KOH y cultivo para hongos positivos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiña pedis severa plantar.</li> <li>2. Otras enfermedades como psoriasis, liquen plano.</li> <li>3. Tratamiento sistémico o tópico.</li> </ol>	Ciclopiroxolamina laca a 8% hidrosoluble. Hydroxy-propyl chitosan (HPCH). Aplicación diaria por 48 semanas.	Amorolfina laca a 5% (Loceryl). Dos veces a la semana por 48 semanas.	Semana 48

**Cuadro 2.** Características de los estudios incluidos (continúa en la siguiente página)

Fuente	Número de pacientes	Edad	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparación	Seguimiento
Dermatology 2013 Paul y col.	142	18-70 años	1. Onicomicosis que afecte al menos un hallux, sin afectación de la matriz, con afectación entre 25 y 60% de la lámina y con al menos 2 mm no afectados en la zona proximal. 2. Cultivo positivo. 3. Terapia sistémica o tópica suspendida tres meses previos a la distribución al azar.	1. Más de tres uñas afectadas. 2. Psoriasis, liquen plano u otras anomalías en las uñas. 3. Tiña pedis en mocasín. 4. Pacientes con hipersensibilidad conocida a los tratamientos en estudio.	Urea a 40% por 3 semanas, a la semana 3 ciclopiroxolamina crema a 1% aplicada en el lecho cada día por 8 semanas para finalizar con ciclopiroxolamina laca al 8%-hidrosoluble dos veces a la semana por 25 semanas.	Amorolfina laca a 5%. 2 veces a la semana por 36 semanas.	Semana 48
Journal of Drugs in Dermatology 2015 Rich	1655	18-70 años	Onicomicosis leve a moderada de los pies (afectación entre 20 y 50% de la lámina) confirmado con KOH y cultivo.		Efinaconazol solución tópica al 10%. Una vez al día por 48 semanas	Placebo (vehículo). Aplicado una vez al día por 48 semanas.	Semana 52
An Bras Der- matol 2012 Schalka y col.	41	18-65 años	1. Onicomicosis distal o lateral del hallux que afectara entre 10 y 50% de la lámina sin afectación de la matriz. 2. KOH y cultivo positivos.		Ciclopiroxolamina laca a 8%. Una vez a la semana por 6 meses.	Ciclopiroxolamina laca a 8% 3 veces a la semana el primer mes, 2 veces a la semana el segundo mes, y luego una vez a la semana hasta completar 6 meses.	180 días
Journal of Drugs in Dermatology 2014 Vlahovic y col.	1655	18-70 años	1. Onicomicosis con afectación entre 20 y 50% de la lámina que tuvieran diabetes mellitus 2 controlada con dieta o medicación. 2. KOH y cultivo positivos.		Efinaconazol solución tópica al 10%. Una vez al día por 48 semanas.	Placebo (vehículo). Una vez al día por 48 semanas.	Semana 52

Cuadro 2. Características de los estudios incluidos (continuación)

Fuente	Número de pacientes	Edad	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparación	Seguimiento
Journal of Drugs in Dermatology 2013 Tschen y col.	135	18-65 años	1. Onicomiosis distal y lateral que afecte al menos un hallux con afectación entre 20 y 50% de la lámina más KOH y cultivo positivos para dermatofitos o <i>Candida</i> . 2. Que la parte de la lámina no afectada sea mayor de 3 mm y que la parte afectada tenga un engrosamiento menor de 3 mm en la parte distal.	1. Inmunosupresión (incluyendo diabetes mellitus 2 no controlada), tinea pedis en mocasín. 2. Otras alteraciones en las uñas. 3. Cirugías previas en la uña blanco.	Efinaconazol solución tópica a 10%. Una vez al día con o sin semioclusión (la oclusión puesta 10 minutos luego de la aplicación del efinaconazol) por 36 semanas	Efinaconazol solución tópica a 5%. Placebo (vehículo). Una vez al día por 36 semanas.	Semana 40

veces a la semana sin intervenciones adicionales por 36 semanas (9 meses). Hubo un periodo de seguimiento de 12 semanas (semana 36-48) y a la semana 48 al evaluar la curación completa (equivalente al tratamiento exitoso en el estudio de lorizzo), en el grupo de ciclopiroxolamina fue de 36.6% (26/71) vs 12.7% (9/71) en el grupo de amorolfina (RR 2.89 [1.46, 5.72] p = 0.001).<sup>18</sup> Para el desenlace tratamiento exitoso (estudio de lorizzo) y curación completa (estudio de Paul) se encontró un I2 menor de 50% (bajo índice de heterogeneidad estadística) que permitió la agrupación de los resultados en un único estimado global. La probabilidad de tratamiento exitoso en los pacientes con ciclopiroxolamina comparado con la amorolfina fue de 2.4, con intervalo de confianza que fue estrecho y estadísticamente significativo. Estos resultados fueron similares a los estudios primarios (Figura 3).

*Ciclopiroxolamina laca a 8% una vez a la semana vs aplicación secuencial*

En un ensayo clínico (Schalka) que incluía pacientes con onicomiosis distal o lateral se evaluó si había alguna diferencia respecto a dos esquemas de aplicación; en un grupo aplicaban ciclopiroxolamina laca a 8% una vez a la semana durante 6 meses y en el otro grupo ésta era aplicada tres veces a la semana el primer mes, dos veces a la semana el segundo mes y luego una vez a la semana hasta completar 6 meses. En el primer grupo el éxito terapéutico se alcanzó en 45% (8/20) de los pacientes vs 42.86% (9/21) en el segundo grupo (ciclopiroxolamina secuencial) (RR de 0.93 [IC 95% 0.45 ,1.94] p > 0.05).<sup>20</sup>

*Efinaconazol laca a 10% vs placebo*

El estudio publicado por Elewski y su grupo en 2013 incluyó dos ensayos clínicos en pacientes con onicomiosis distal y lateral causada por dermatofitos, *Candida* o ambos donde se comparó la aplicación de efinaconazol solu-

**Cuadro 3.** Resultados de estudios primarios que evalúan efectividad del antifúngico tópico

Estudio	Resultados
J Am Acad Dermatol 2015 Elewski y col.	Curación completa, afectación de la lámina de 0% y curación micológica a la semana 52. Estudio 1: Semana 52 tavaborole 26/399 (6.5%) - vehículo 1/194 (0.5%) Estudio 2: Semana 52 tavaborole 36/396 (9.1%) - vehículo 3/205 (1.5%) Curación casi completa más micológico negativo: menos del 10 % de alteración unguar más micológico negativo a la semana 52 Estudio 1: Semana 52 tavaborole 61/399 (15.3%) - vehículo 3/194 (1.5%) Estudio 2: Semana 52 tavaborole 71/396 (17.9%) - vehículo 8/205 (3.9%)
J Am Acad Dermatol 2013 Elewski y col.	Curación completa: afectación de la lámina de 0% y curación micológica a la semana 52 Estudio 1: Semana 52 efinaconazol 116/656 (17.8%) - vehículo 7/214 (3.3%) Estudio 2: Semana 52 efinaconazol 88/580 (15.2%) - vehículo 11/201 (5.5%) Curación casi completa: menos del 5% del compromiso clínico de la uña target y curación micológica a la semana 52 Estudio 1: Semana 52 efinaconazol 173/656 (26.4%) - vehículo 15/214 (7%) Estudio 2: Semana 52 efinaconazol 135/580 (23.4%) - vehículo 15/201 (7.5%)
Skin Appendage Disord 2015 Iorizzo y col.	Curación completa: curación micológica sin cambios clínicos residuales en la uña blanco a la semana 48 Semana 48. Ciclopiroxolamina 21/60 (35.0%) - Amorolfina 7/60 (11.7%) Tratamiento exitoso: afectación residual de la uña menor de 10% con micológico negativo a la semana 48 Semana 48. Ciclopiroxolamina 35/60 (58.3%) - Amorolfina 16/60 (26.7%)
Dermatology 2013 Paul y col.	Curación completa: a la semana 48 afectación residual unguar no mayor a 10% más micológico negativo Semana 48. Terapia secuencial ciclopiroxolamina 26/71 (36.6%) - amorolfina 9/71 (12.7%)
Journal of Drugs in Dermatology 2015 Rich	Curación completa: afectación de la lámina del 0% y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Enfermedad menor de un año: Efinaconazol 22.5/53 (42.6%) – vehículo 3.5/21 (16.7%) 1-5 años: efinaconazol 87/512 (17%) - vehículo 7.4/170 (4.4%) Más de 5 años: efinaconazol 93/576 (16.2%) - vehículo 5/194 (2.5%) Curación casi completa: menos de 5% de afectación clínica de la uña blanco y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Enfermedad menor de un año: Efinaconazol 23/47 (48.9%) - vehículo 4/18 (22.2%) 1-5 años: efinaconazol 120/425 (28.2%) - vehículo 10/135 (7.4%) Más de 5 años: efinaconazol 122/500 (24.4%) - vehículo 8/160 (5%)
An Bras Dermatol 2012 Schalka y col.	Éxito terapéutico: cultivo negativo y mejoría clínica mayor de 90% a los 180 días 180 días. Ciclopiroxolamina tratamiento no secuencial 8/20 (45%) - ciclopiroxolamina secuencial 9/21 (42.8%)
Journal of Drugs in Dermatology 2014 Vlahovic y col.	Curación completa: afectación de la lámina del 0% y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Efinaconazol 9/69 (13%) - vehículo 1/27 (3.7%) Curación casi completa: menos de 5% de afectación clínica de la uña blanco y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Efinaconazol 17/ 69 (24.6%) - vehículo 2/27 (7.4%)
Journal of Drugs in Dermatology 2013 Tschen y col.	Curación completa: afectación de la lámina de 0% y curación micológica posterior al tratamiento (semana 40). Sem 40. Efinaconazol a 10% con oclusión 8/36 (22.2%) - Efinaconazol a 10% sin oclusión 10/39 (25.6%) - Efinaconazol a 5% 6/38 (15.8%) - vehículo 2/22 (9.1%)

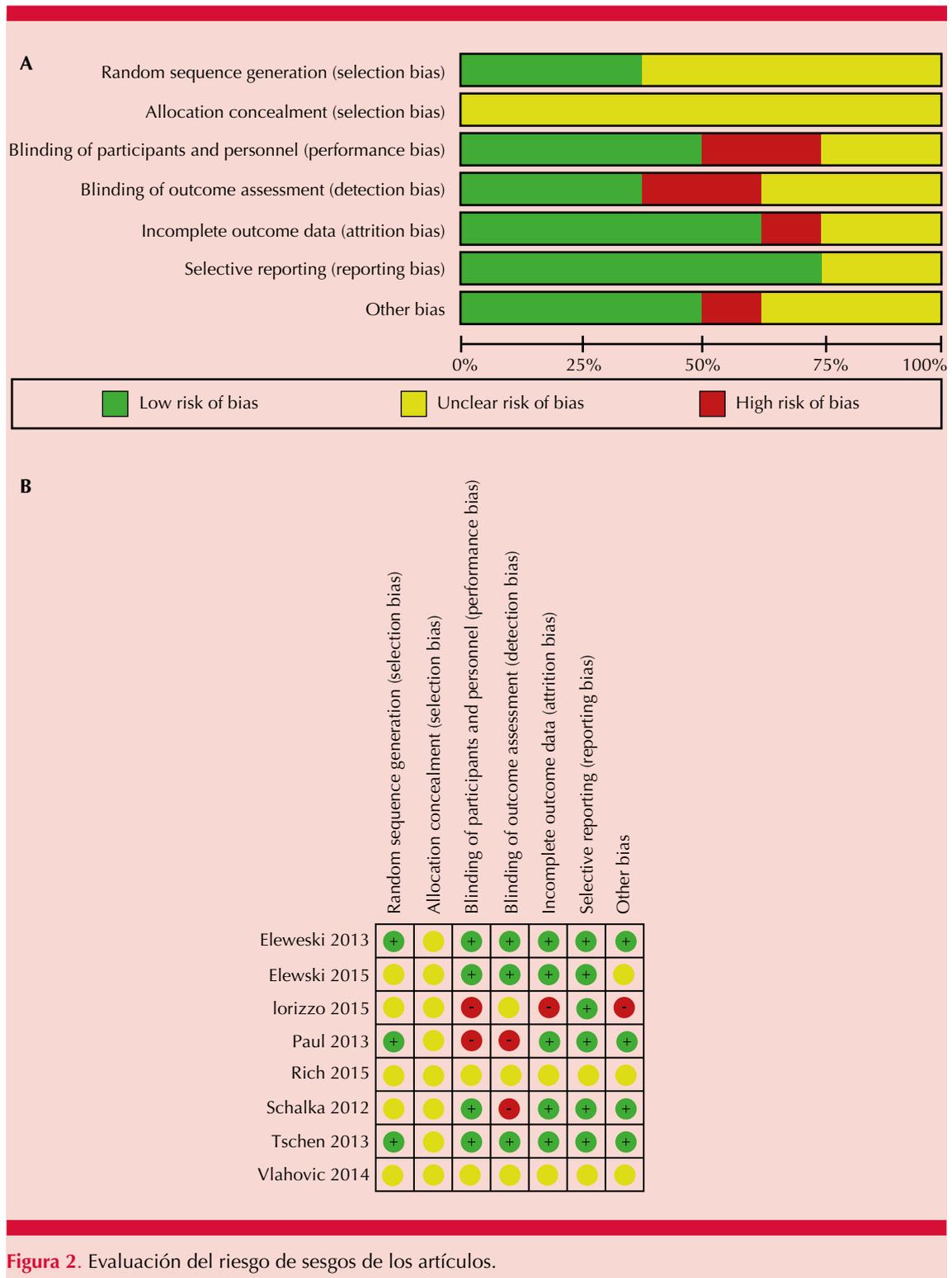
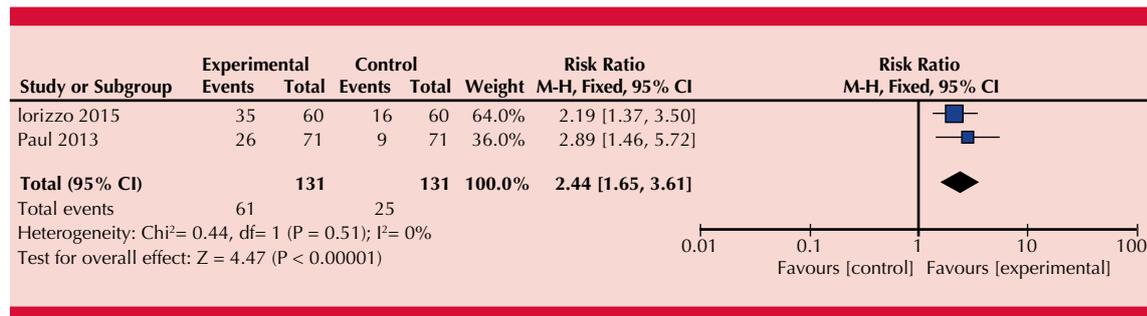


Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgos de los artículos.

**Cuadro 4.** Resultados discriminados por antifúngico

Antifúngicos	Posología	Curación completa	Curación casi completa
Ciclopiroxolamina	A 8% diariamente por 48 semanas	35% (21/60) <sup>17</sup> 36.6% (26/71) <sup>18</sup>	58.3% (35/60) <sup>17</sup>
	A 8% una vez a la semana por 6 meses.		45% (8/20) <sup>20</sup>
	A 8% tres veces a la semana el primer mes, dos veces a la semana el segundo mes y luego una vez a la semana hasta completar 6 meses		42.86% (9/21) <sup>20</sup>
Amorolfina	A 5% dos veces a la semana por 48 semanas	11.7% (7/60) <sup>17</sup> 12.7% (9/71) <sup>18</sup>	26.7% (16/60) <sup>17</sup>
Efinaconazol	A 10% una vez al día por 48 semanas	17.8% (116/656) <sup>16</sup>	26.4% (173/656) <sup>16</sup>
		15.2% (88/580) <sup>16</sup>	23.4% (135/580) <sup>16</sup>
		16.2% (93/576) <sup>19</sup>	24.4%(122/500) <sup>19</sup>
		13% (9/69) <sup>*21</sup>	24.6% (17/ 69) <sup>*21</sup>
		22% (8/36) <sup>**11</sup>	
	A 5% una vez al día por 48 semanas	15.8% (6/38) <sup>11</sup>	
Tavaborole	A 5% aplicación una vez al día por 48 semanas	6.5% (26/399) <sup>15</sup>	15.3%(61/399) <sup>15</sup>
		9.1%(36/396) <sup>15</sup>	17.9%(71/396) <sup>15</sup>

\* en pacientes diabéticos controlados; \*\* con oclusión; \*\*\* sin oclusión.



**Figura 3.** Representación gráfica de metanálisis.

Ciclopiroxolamina (experimental) vs (control).

Intervención: ciclopiroxolamina laca a 8%. Control: amorolfina laca a 5%. Desenlace: curación micológica más afectación residual de la uña menor de 10%.

ción tópica a 10% una vez al día en la lámina, pliegues laterales e hiponiquio vs la aplicación de placebo. En ambos estudios la duración del tratamiento fue de 48 semanas (12 meses), con un seguimiento posterior de cuatro semanas. A la semana 52 en el estudio 1 la curación completa se alcanzó en 17.8% (116/656) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 3.3% (7/214) de los pacientes del grupo placebo (RR de 5.41 [IC

95% 2.56-11.41] p < 0.001); en el estudio 2 la curación completa fue de 15.2% (88/580) en el grupo efinaconazol vs 5.5% (11/201) en el grupo placebo (RR de 2.77 [IC 95% 1.51-5.08] p < 0.001).<sup>16</sup> En el estudio 1 la curación casi completa se alcanzó en 26.4% (173/656) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 7% (15/214) de los pacientes del grupo placebo (RR de 3.76 [IC 95% 2.27-6.23] p < 0.001); en

el estudio 2 la curación casi completa ocurrió en 23.4% (135/580) del grupo efinaconazol vs 7.5% (15/201) del grupo placebo (RR de 3.12 [IC 95% 1.88-5.19]  $p < 0.001$ ).<sup>16</sup> El estudio de Rich se trató de un ensayo clínico con distribución al azar doble ciego que comparó la efectividad clínica de la aplicación de efinaconazol al 10% vs placebo teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la onicomiosis (menor a un año, 1-5 años o más de cinco años). El efinaconazol solución tópica a 10% era aplicado una vez al día durante 48 semanas (12 meses); posteriormente se realizaba un seguimiento hasta la semana 52. A la semana 52 en los pacientes con onicomiosis de más de cinco años de evolución la curación fue completa en 16.2% (93/576) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 2.5% (5/194) de los pacientes en el grupo placebo (RR de 6.26 [IC 95% 2.59-15.18]  $p < 0.001$ ); la curación fue casi completa en 24.4% (122/500) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 5% (8/160) de los pacientes del grupo placebo (RR de 4.88 [IC 95% 2.44-9.76]  $p < 0.001$ ). En el análisis cuantitativo de los resultados para el desenlace de curación completa se incluyeron solo los pacientes con onicomiosis de más de cinco años de evolución por ser éste el peor escenario.<sup>19</sup> Para los desenlaces de curación completa y casi completa se encontró un I2 menor de 50% (bajo índice de heterogeneidad estadística) que permitió la agrupación de los resultados de estos estudios en un único estimado global. La probabilidad de curación en los pacientes con efinaconazol comparado con el placebo fue de 4.34 (curación completa) y de 3.75 (curación casi completa); ambos desenlaces con un intervalo de confianza que fue estrecho y estadísticamente significativo (**Figuras 4 y 5**).

#### *Efinaconazol solución tópica a 10% vs placebo en pacientes con diabetes mellitus 2*

El estudio de Vlahovic y su grupo, un ensayo clínico con distribución al azar, evaluó el efina-

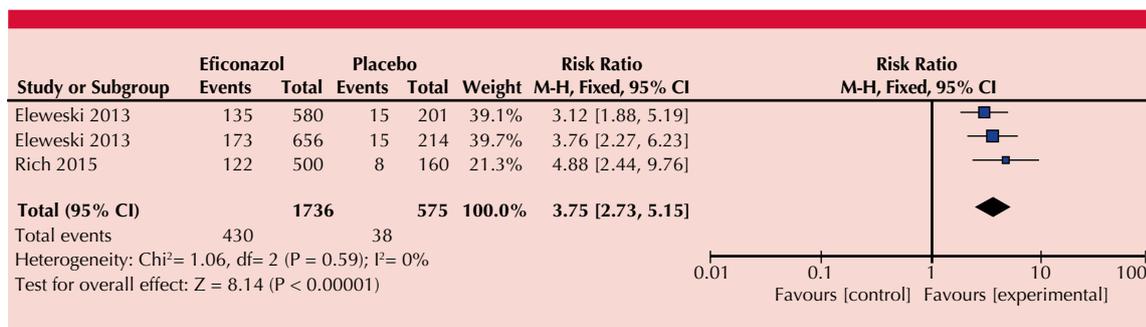
conazol solución tópica a 10% vs placebo en pacientes con onicomiosis que además tuvieran diabetes mellitus 2 controlada con dieta o medicación. Se aplicó una vez al día por 48 semanas (12 meses). A la semana 52 la curación completa se dio en 13% (9/69) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 3.7% (1/27) de los pacientes del grupo placebo (RR de 3.52 [IC 95% 0.47-26.48]  $p = 0.22$ ). La curación casi completa ocurrió en 24.6% (17/69) vs 7.4% (2/27) (RR 3.33 [0.82, 13.43]  $p = 0.09$ ).<sup>21</sup>

#### *Efinaconazol solución tópica a 10% con o sin semioclusión vs efinaconazol solución tópica a 5% vs placebo*

El estudio de Tschen y su grupo fue un ensayo clínico (fase II) que comparó la aplicación de efinaconazol solución tópica a 10% con o sin semioclusión (la oclusión era puesta 10 minutos luego de la aplicación del efinaconazol) vs la aplicación de efinaconazol solución tópica a 5% vs placebo, en pacientes con onicomiosis distal y lateral causada por dermatofitos, *Candida* o ambos. La aplicación se realizó una vez al día durante 36 semanas (9 meses), con seguimiento posterior de cuatro semanas.<sup>11</sup> A la semana 40 hubo curación completa en 22% (8/36) de los pacientes en el grupo efinaconazol a 10% con oclusión vs 25.6% (10/39) de los pacientes en el grupo efinaconazol a 10% sin oclusión; aunque hubo mejor respuesta en el grupo que no fue ocluido (RR 0.87 [IC 95% 0.38-1.95]  $p = 0.73$ ).<sup>11</sup> En el grupo de efinaconazol a 5% la curación fue completa en 15.8% (6/38) de los pacientes; este grupo tuvo menor curación comparada con la del grupo de efinaconazol a 10% con oclusión (25.6%) (RR 1.41 [IC 95% 0.54-3.66]  $p = 0.48$ ).<sup>11</sup> En el grupo placebo se evidenció curación completa en 9.1% (2/22) de los pacientes; lo que indicó peor respuesta comparada con el grupo efinaconazol a 10% con oclusión (25.6%) (RR 2.44 [IC 95% 0.57, 10.48]  $p = 0.23$ ).<sup>11</sup>



**Figura 4.** Representación gráfica de metanálisis. Eficonazol (experimental) vs placebo (control). Intervención: eficonazol solución a 10%. Control: placebo. Desenlace: curación completa.

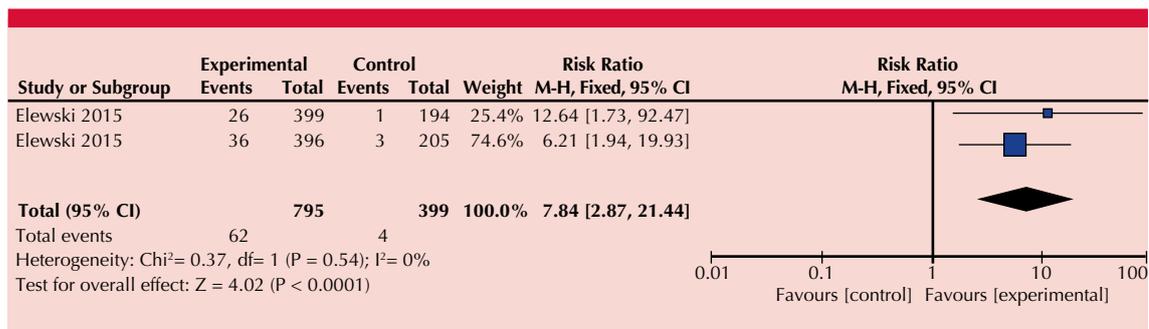


**Figura 5.** Representación gráfica de metanálisis. Eficonazol (experimental) vs placebo (control). Intervención: eficonazol solución a 10%. Control: placebo. Desenlace: curación casi completa.

**Tavaborole solución tópica a 5% vs placebo**

Dos ensayos clínicos publicados por Elewski y su grupo en 2015 en pacientes con diagnóstico de onicomicosis subungular distal por dermatofitos evaluaron la aplicación de tavaborole solución tópica a 5% vs placebo. La aplicación era una vez al día sobre la lámina y debajo de ésta por un tiempo de 48 semanas (12 meses).<sup>15</sup> A la semana 52 en el estudio 1 la curación completa se alcanzó en 6.5% (26/399) de los pacientes del grupo tavaborole vs 0.5% (1/194) de los pacientes en el grupo placebo (RR 12.64 [IC de 95% 1.73-92.47] p = 0.001); en el estudio 2 la curación completa se alcanzó en 9.1% (36/396) vs 1.5% (3/205) (RR

de 6.21 [1.94, 19.93] p < 0.001).<sup>15</sup> En el estudio 1 la curación casi completa se alcanzó en 15.3% (61/399) de los pacientes del grupo tavaborole vs 1.5% (3/194) de los pacientes en el grupo placebo (RR 9.89 [3.14, 31.11] p < 0.001); en el estudio 2 fue de 17.9% (71/396) vs 3.9% (8/205) (RR 4.59 [2.26, 9.36] p < 0.001).<sup>15</sup> Para ambos desenlaces (curación completa y casi completa) se encontró un I2 menor de 50% que permitió la agrupación de los resultados de estos estudios en un único estimado global. La probabilidad de curación completa del tavaborole comparado con el placebo fue de 7.8 y de curación casi completa fue de 6.06, con intervalo de confianza amplio y resultado estadísticamente significativo (**Figuras 6 y 7**).



**Figura 6.** Representación gráfica de metanálisis. Tavorole (experimental) vs placebo (control). Intervención: tavorole solución a 5%. Control: placebo. Desenlace: curación completa.



**Figura 7.** Representación gráfica de metanálisis. Tavorole (experimental) vs placebo (control). Intervención: tavorole solución a 5%. Control: placebo. Desenlace: curación casi completa.

**DISCUSIÓN**

Durante la revisión sistemática de la bibliografía se encontró que la mayor parte de los estudios disponibles acerca del tratamiento con antimicóticos tópicos son ensayos clínicos con distribución al azar. Ningún estudio primario de nuestra revisión incluyó pacientes con afectación de la lámina mayor de 60%, lo que es coherente con lo revisado en la bibliografía que cataloga esta circunstancia como un criterio para dar tratamiento sistémico. Respecto al tratamiento con ciclopiroxolamina laca a 8% (hidrosoluble con hidroxipropil quitosan),

nuestros resultados demuestran que al compararla con amorolfina laca a 5%, hubo un efecto estadísticamente significativo a favor de la ciclopiroxolamina; los estudios incluidos daban un tiempo de tratamiento entre 9 y 12 meses. Estos resultados favorecen a la ciclopiroxolamina en el esquema de único agente y en el esquema con intervenciones adicionales (urea a 40% y ciclopiroxolamina crema); los esquemas de tratamiento con la amorolfina siempre fueron iguales (aplicación dos veces a la semana). En todos los estudios el vehículo usado en el grupo de ciclopiroxolamina tenía hidroxipropil quitosan, éste se ha descrito en la bibliografía como un agente

que al ser hidrosoluble aumenta la penetración del activo a través de la lámina, lo que podría contribuir a los resultados encontrados. En relación con los esquemas de tratamiento para la ciclopiroxolamina laca a 8%, los resultados demuestran que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la aplicación de ésta una vez a la semana durante seis meses vs un esquema secuencial (tres veces/semana por un mes, dos veces/semana por un mes y una vez/semana hasta completar seis meses). Al evaluar la curación completa y la curación casi completa en los estudios con efinaconazol solución a 10% vs placebo en pacientes con onicomicosis sin diabetes mellitus 2, nuestros resultados demuestran un efecto estadísticamente significativo a favor del efinaconazol. Destaca que en estos estudios se incluyeron pacientes con onicomicosis por *Candida* y dermatofitos, sin incluir otras levaduras ni mohos; la aplicación del efinaconazol fue diaria durante 12 meses. Al evaluar la respuesta del efinaconazol solución a 10% en pacientes con diabetes mellitus no se encontró una diferencia estadísticamente significativa que favoreciera al efinaconazol vs al placebo; esto es coherente con lo encontrado en la bibliografía, en la que la inmunosupresión secundaria de estos pacientes puede ser un criterio para dar tratamiento sistémico. Respecto al uso o no de oclusión en el tratamiento con efinaconazol solución a 10% durante 9 meses, no encontramos en nuestra revisión una diferencia estadísticamente significativa que favoreciera una u otra intervención. Por este hallazgo podría concluirse que adicionar oclusión a los antimicóticos tópicos no contribuye a mayores tasas de respuesta; sin embargo, en esta revisión no se cuenta con más estudios sobre esto y, además, se requiere evaluar el uso de oclusión con los demás antimicóticos tópicos. Al evaluar el efinaconazol solución a 10% con oclusión vs efinaconazol solución a 5%, aplicados durante 9 meses, encontramos que aunque hubo mayores tasas de curación completa en el grupo

de mayor concentración, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El tavaborole a 5% demostró mayor efectividad clínica y micológica al compararlo con el placebo, con diferencia estadísticamente significativa; en este caso se incluyeron pacientes con onicomicosis por dermatofitos y la aplicación de la intervención fue diaria durante 12 meses.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática son ensayos clínicos controlados en los que hay claridad respecto a la definición de los desenlaces buscados y en cuanto a la intervención dada. El tamaño de la muestra incluida en cada ensayo clínico es bueno, lo que permite dar conclusiones válidas. En general, la calidad de la evidencia encontrada es regular; debe tenerse en cuenta que aunque varios artículos tuvieron bajo riesgo de sesgos, en muchos de éstos también se encontró un riesgo de sesgos indeterminado que no se logró aclarar al no contactar a los autores respectivos.

Destacamos que hubo limitación en el tiempo de publicación de los estudios primarios (1999-2015) y que se incluyeron solo estudios publicados en inglés, español o portugués. En la elección de los artículos no se incluyeron estudios no publicados. La selección de los estudios la realizó un solo autor, lo que pudo llevar a sesgos en este proceso. La extracción de los datos la realizaron dos autores diferentes para así minimizar el potencial de sesgos; en este punto no hubo diferencia entre los autores. Dos autores evaluaron la calidad metodológica de los estudios, uno de ellos independiente a la investigación; esto puede disminuir el riesgo de sesgos en la calificación realizada, sin embargo, hubo diferencias respecto a algunos dominios, lo que requirió la discusión conjunta para llegar a un acuerdo. Hubo datos faltantes respecto a la metodología de algunos estudios primarios que no pudieron aclararse al no contactar a los autores.

## CONCLUSIONES

Esta revisión muestra que ante la afectación de la lámina menor a 60%, en pacientes sin inmunosupresión, la ciclopiroxolamina laca hidrosoluble a 8% es superior a la amorolfina laca a 5%, y el efinaconazol solución a 10% con el tavorole solución a 5% son superiores al placebo; sin embargo, las tasas de curación completa encontradas no fueron mayores de 40% en ningún estudio durante un tiempo de tratamiento máximo de 12 meses.

## REFERENCIAS

1. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010 Mar 4; 28(2):151-9. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.006.
2. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. [Onychomycosis: multicentre epidemiological, clinical and mycological study]. *Rev Iberoam Micol* 2012;29(3):157-63. DOI: 10.1016/j.riam.2011.11.003.
3. Mendoza N, Palacios C, Cardona N, Gómez LM. Onicomycosis afección común de difícil tratamiento. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2012;20(2):133-142. DOI: 10.29176/2590843X.224.
4. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77(6):659-72. DOI: 10.4103/0378-6323.86475.
5. Nazar JR, Gerosa PE, Díaz OA. [Onychomycoses: epidemiology, causative agents and assessment of diagnostic laboratory methods]. *Rev Argent Microbiol* 2012;44(1):21-5. DOI: 10.1590/S0325-75412012000100005.
6. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012; 25(6):582-93. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x.
7. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 65:5-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.149.s65.5.x>.
8. Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:8-12. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01281.x.
9. Zuluaga A, De Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, Manrique R. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomycosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33(6):251-256.
10. 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* 2014;171(5):937-58. DOI: 10.1111/bjd.13358.
11. Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R. Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol* 2013;12(2):186-92.
12. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012;25(6):582-93. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x.
13. Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(1):21-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00988.x.
14. Albert SF, Weis ZH. Management of onychomycosis with topicals. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21(4):605-15. DOI: 10.1016/j.cpm.2004.05.001.
15. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, González Soto RF, Rich P, Weisfeld M, et al. Efficacy and safety of tavorole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies. *J Am Acad Dermatol* 2015 Jul;73(1):62-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.010.
16. 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 Apr;68(4):600-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.10.013.
17. Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, Mikazans I. Ciclopirox 8% HPCH nail lacquer in the treatment of mild-to-moderate onychomycosis: A randomized, double-blind amorolfine controlled study using a blinded evaluator. *Skin Appendage Disord* 2015 Nov 7;1(3):134-40. doi: 10.1159/000441569.
18. Paul C, Coustou D, Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Doss N, Mokhtar I, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfine nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis. *dermatology* [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 16]; Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000353667>.
19. Rich P. Efinaconazole topical solution, 10%: the benefits of treating onychomycosis early. *J Drugs Dermatol JDD* 2015 Jan;14(1):58-62.
20. Schalka S, Nunes S, Gomes Neto A. Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes. *An Bras Dermatol* 2012 Feb;87(1):19-25. DOI: 10.1590/s0365-05962012000100002.
21. Vlahovic TC, Joseph WS. Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes. *J Drugs Dermatol J Drugs Dermatol* 2014;13(10):1186-90.