



Universitat  
de Barcelona

**Trabajo final de grado de Podología**

# Tratamiento con láser para la onicomicosis

Grado en Podología

Autor: Alba Jiménez Aguiló

Tutor: Jose Manuel Ogalla Rodríguez

Fecha de presentación: 8 de Junio del 2015

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
1.RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....	6
2.INTRODUCCIÓN.....	7
3.HIPOTESIS .....	9
4.OBJETIVOS.....	9
5.MATERIAL Y METODOS .....	10
6. MARCO TEORICO.....	12
6.1 ETIOLOGIA DE LA ONICOMICOSIS.....	12
6.1.1 HONGOS DERMATOFITOS.....	12
6.1.2 LEVADURAS.....	13
6.1.3 HONGOS NO DERMATOFITOS O MOHOS .....	13
6.2 CLÍNICA DE LA ONICOMICOSIS .....	14
6.3 CLASIFICACIÓN .....	14
6.3.1 ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL LATERAL Y DISTAL .....	15
6.3.2 ONICOMICOSIS SUPERFICIAL .....	15
6.3.3 ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL PROXIMAL.....	16
6.3.4 ENDONYX.....	16
6.3.5 ONICOMICOSIS DISTRÓFICA TOTAL.....	17
6.4 DIAGNÓSTICO .....	17
6.4.1 EXAMEN MICOLÓGICO .....	17
6.4.1.1 Visualización directa (hidróxido de potasio KOH) .....	18
6.4.1.2 Cultivo.....	18
6.4.1.3 Histopatología.....	22
6.4.1.4 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) .....	22

6.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	23
6.6 TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA LA ONICOMICOSIS .....	24
6.6.1 ANTIFÚNGICOS TÓPICOS.....	25
6.6.2 ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS .....	25
6.7 TRATAMIENTO CON LÁSER .....	29
6.7.1 REVISIÓN HISTÓRICA.....	29
6.7.2 CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DEL LÁSER.....	31
6.7.2.1 Longitud de onda .....	31
6.7.2.2 Diámetro de spot.....	31
6.7.2.3 Fluencia .....	32
6.7.2.4 Duración del pulso .....	32
6.7.2.5 Velocidad de repetición / Frecuencia .....	32
6.7.2.6 Forma de pulso .....	32
6.7.3 TIPOS DE LÁSER .....	33
6.7.4 MECANISMO DE ACCIÓN.....	35
<b>7. DISCUSION .....</b>	<b>37</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>46</b>
<b>10. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>50</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1:</b> Factores predisponentes de la onicomicosis .....	8
<b>Tabla 5.1:</b> Resultados segunda búsqueda en Pubmed .....	11
<b>Tabla 6.1:</b> Agentes causales de la onicomicosis .....	12
<b>Tabla 6.2:</b> Manifestaciones clínica de la onicomicosis.....	14
<b>Tabla 6.3:</b> Glosario .....	19
<b>Tabla 6.4:</b> Tratamiento tópico para hongos dermatofitos.....	26
<b>Tabla 6.5:</b> Tratamiento sistémico para hongos dermatofitos .....	27
<b>Tabla 6.6:</b> Láseres homologados para tratamiento de onicomicosis (2012) ....	34

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 6.1:</b> Imagen microscópica de <i>Trichophyton rubrum</i> .....	20
<b>Figura 6.2:</b> Imagen microscópica de <i>Trichophyton mentagrophytes var interditalis</i> .....	20
<b>Figura 6.3:</b> Imagen microscópica de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> . ....	21
<b>Figura 6.4:</b> Imagen microscópica de <i>Fusarium</i> .....	21
<b>Figura 6.5:</b> Imagen microscópica de <i>Candida albicans</i> . ....	22
<b>Figura 7.1:</b> Ejemplo de cómo se realiza el tratamiento con láser sobre la lámina ungueal.....	39
<b>Figura 7.2:</b> Simulación de las pasadas del haz de láser sobre la lámina tratando matriz ungueal.....	40
<b>Figura 7.3:</b> Simulación de las pasadas del haz de láser sobre la lámina sin tratar matriz ungueal.....	41
<b>Figura 7.4:</b> Control de la temperatura de la lámina ungueal antes y después del tratamiento con láser .....	42

## 1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La onicomycosis es la infección micótica que causa la afección ungueal más frecuente llegando a afectar del 2-18% de la población mundial. Los fármacos antifúngicos tanto tópicos como sistémicos han sido el pilar del tratamiento durante muchos años pero recae sobre ellos una elevada tasa de fracaso terapéutico. Son tratamientos largos que pueden ocasionar diversos factores secundarios además de no garantizar la fidelización del paciente con el tratamiento. Estas limitaciones han llevado a la investigación de la terapia con láser, pudiendo ser una modalidad de tratamiento seguro sin presentar los inconvenientes de los fármacos. En esta revisión bibliográfica se proporcionará una visión general de la onicomycosis incluyendo su tratamiento convencional, además de establecer una valoración de la terapia láser, describiendo su funcionamiento y eficacia en el tratamiento de la onicomycosis.

**Palabras clave:** Onicomycosis, diagnóstico onicomycosis, tratamiento onicomycosis, láser, terapia con láser

### **Abstract**

Onychomycosis is a fungal infection that causes the most common nail pathology affect reaching 2-18% of world population. Topical and systemic antifungal drug have been the method of treatment for many years but currently it has a high failure rate. They are long treatments that can cause various secondary effects as well as not ensuring the loyalty of the patient with the treatment. These limitations have led to the investigation of laser therapy, which may be a form of safe treatment without the drawbacks of drugs. In this review we will provide an overview of onychomycosis since the beginning of the involvement including their conventional treatment, as well as an assessment of laser therapy, describing its operation and effectiveness in the treatment of onychomycosis.

**Keywords:** Onychomycosis, onychomycosis diagnosis, onychomycosis treatment, laser, laser therapy

## 2. INTRODUCCIÓN

La onicomycosis es la infección fúngica que afecta a la uña (matriz, lecho ungueal o lámina) producida por hongos y se considera la onicopatía más frecuente.<sup>1, 2, 3</sup>

Los hongos son organismos eucarióticos que se caracterizan por la formación de hifas, estructuras filamentosas constituidas por una sucesión de células intercomunicadas que en conjunto constituyen el micelio. Estas estructuras representan la forma invasiva de los hongos patógenos y son las que se observan en las preparaciones histológicas del tejido infectado. Un grupo importante de hongos patógenos no producen hifas y se caracterizan por presentar únicamente estructuras unicelulares (levaduras).<sup>4</sup>

Esta infección fúngica afecta al 2-18% de la población mundial y su prevalencia aumenta con la edad, llegando a afectar al 40-48% de los pacientes mayores de 70 años.<sup>1, 3, 5</sup>

Algunos de los factores que pueden predisponer esta patología son una mayor longevidad de la población, la susceptibilidad genética, alteraciones de la circulación periférica, enfermedades como Diabetes Mellitus, inmunodeficiencias, entre otros<sup>1, 2, 3, 5, 6</sup> (Tabla 1.1).

La prevalencia de onicomycosis en niños es menor de 0,5% y la razón no está clara. Se cree que el crecimiento más rápido de la lámina ungueal podría proteger de la infección por efecto de barrido. La lámina ungueal también es más lisa, flexible y transparente que la del adulto, diferencias estructurales que podrían explicar la mayor resistencia a la colonización por hongos. La menor frecuencia de traumatismos ungueales hace que haya un menor riesgo de infección secundaria y el menor tamaño de la superficie ungueal disponible disminuye la posibilidad de ser atacado por un hongo.<sup>1, 7</sup>

Por lo general, esta infección es más frecuente en las uñas de los pies (en más de un 80% de los casos) y en los varones, excepto el género *Candida spp.*, que son más frecuentes en las uñas de las manos y en las mujeres.<sup>1, 8, 9</sup>

Edad avanzada	Susceptibilidad genética
Alteraciones de la circulación periférica	Hábitos de andar descalzo en lugares públicos
Estados de inmunosupresión (desnutrición, SIDA, trasplantes, uso de antibióticos sistémicos y fármacos inmunosupresores)	Inmersión prolongada de las uñas y uso de guantes oclusivos
Traumatismos	Hiperhidrosis
Presencia de onicodistrofias	Diabetes Mellitus
Afecciones cutáneas (psoriasis, Tinea Pedis) u onicomycosis previa	Calzado oclusivo

Tabla 1.1: Factores predisponentes de la onicomycosis<sup>1</sup>

La onicomycosis no es una infección grave y el paciente no suele referir dolor pero hay excepciones en las que sí puede originar dolor o malestar y es en las infecciones por el género *Candida*, que suele ir acompañada de paroniquia. Además, hay una alteración de la apariencia de la lámina ungueal, principal motivo por el cual el paciente acude a la consulta.<sup>1,8</sup>

Para establecer el tratamiento idóneo para el paciente, lo más importante es realizar un buen diagnóstico.<sup>1,2,3</sup>

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, las terapias sistémicas son eficaces, pero están limitadas por sus efectos secundarios y el potencial de hepatotoxicidad. Las terapias tópicas tienen efectos secundarios menos graves, pero proporcionan una eficacia limitada debido a su dificultad para penetrar la lámina ungueal.<sup>1,2</sup> Estas limitaciones han llevado a la investigación de una terapia láser como opción alternativa de tratamiento para la onicomycosis, evitando las desventajas de la terapia farmacológica.

A lo largo del desarrollo de este trabajo, obteniendo y valorando la bibliografía actual, se ha creído conveniente modificar los objetivos iniciales del trabajo, ya que de esta manera se adecuan más a los resultados de la bibliografía obtenida.



### **3. HIPOTESIS**

1. El tratamiento con láser es más eficaz que el tratamiento tópico y oral.

### **4. OBJETIVOS**

1. Identificar qué tipo de láser se utiliza en el tratamiento de la onicomicosis
2. Describir el método de utilización del láser
3. Conocer en qué consiste el tratamiento con láser
4. Comparar su eficacia con el tratamiento tópico y oral

## 5. MATERIAL Y METODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica, se utilizaron las bases de datos Pubmed, Scielo y ScienceDirect.

La búsqueda se dividió en dos partes. En la primera parte se utilizaron diferentes términos de búsqueda en relación a la temática principal de la onicomycosis mientras que la segunda se centró en obtener resultados relacionados con el tratamiento con láser.

En la primera búsqueda realizada en Pubmed se obtuvieron gran número de resultados utilizando los siguientes términos de búsqueda: *onychomycosis*. Al introducir dicha palabra se obtuvieron varios resultados (182 artículos colocando los filtros *Texto completo disponible*” y publicaciones que no superaran los cinco años) por lo que se decidió utilizar términos más precisos. Se utilizó el término *onychomycosis review* y se escogió un artículo por su completo contenido.

A continuación en la base de datos Scielo, se encontraron con el término *tratamiento onicomycosis* dos artículos más.

En la base de datos ScienceDirect se utilizaron los términos *onicomycosis infancia*, *diagnostico onicomycosis* y *Candida albicans*. Con esa búsqueda se escogieron cuatro artículos más. No se utilizaron filtros.

Para realizar la segunda búsqueda en la base de datos Pubmed, se introdujeron los términos *onychomycosis laser*, *onychomycosis laser treatment*, *onychomycosis laser therapeutic* y *onychomycosis laser therapy* Los filtros utilizados fueron “*Texto completo disponible*” y publicaciones que no superaran los cinco años. No hubo restricciones en cuanto al idioma. (Tabla 5.1)

<b>Término de búsqueda</b>	<b>Número de artículos encontrados</b>	<b>Número de artículos seleccionados</b>
<b>onychomycosis laser</b>	13	8
<b>onychomycosis laser treatment</b>	13	8
<b>onychomycosis laser therapeutic.</b>	6	5
<b>onychomycosis laser therapy</b>	9	6

Tabla 5.1: Resultados segunda búsqueda en Pubmed

Al observar los escasos resultados obtenidos en todas las búsquedas, se decidió omitir el filtro de publicaciones que no superaran los cinco años aunque se obtuvieron los mismos resultados. El motivo por el cual se omitieron los artículos encontrados fue por la imposibilidad de acceder a ellos y por no adecuarse al contenido interesado.

Además de los artículos seleccionados, se incluyen en la revisión bibliográfica artículos referenciados en los mismos.

Esta revisión bibliográfica incluye artículos indexados en las bases de datos anteriores pero cabe destacar que no se obtuvo un gran número de resultados de nuestro interés, sobretodo de la segunda búsqueda, así que fue necesario buscar en internet más estudios en forma de documentos. Se encontraron de esta manera 6 artículos que estaban indexados en la base de datos Pubmed. El gran inconveniente de los demás, es poder determinar su origen.

En esta búsqueda fuera de la base de datos, se seleccionaron diez artículos más.

Para finalizar, se consultaron cinco libros en los cuales se hablaba del láser, de microbiología clínica, de diversas onicopatías o íntegramente de onicomycosis.

## 6. MARCO TEORICO

### 6.1 ETIOLOGIA DE LA ONICOMICOSIS

La onicomicosis es la infección de la uña producida por tres grupos de hongos: los dermatofitos, que son los responsables de la mayoría de las infecciones, las levaduras y los hongos no dermatofitos o mohos <sup>1, 2, 3, 5, 6, 9, 10</sup> (Tabla 6.1).

Hongos dermatofitos	Levaduras	Hongos no dermatofitos o mohos
<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes var interdigitale</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Aspergillus spp.</i> ( <i>A. versicolor</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. fumigatus</i> )
<i>Epydermophyton floccosum</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Acremonium spp.</i>
<i>Trichophyton violaceum</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Fusarium spp.</i> ( <i>F. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> )
<i>Trichophyton soudanense</i>	<i>Trichosporon spp.</i>	<i>Scytalidium dimidiatum</i>

Tabla 6.1: Agentes causales de la onicomicosis <sup>1</sup>

#### 6.1.1 Hongos dermatofitos

Alrededor del 90% de las onicomicosis están causadas por hongos dermatofitos. <sup>1, 3, 5, 9</sup>

Los dermatofitos son un grupo de hongos considerados patógenos primarios, pues tienen la capacidad para digerir la queratina pudiendo invadir de esta manera las uñas sanas. <sup>1, 3, 9</sup>

Los hongos penetran en la lámina ungueal sin producir paroniquia (inflamación del perioniquio). Empieza por el borde lateral o distal afectando superficialmente la uña. Ésta empieza a cambiar de color pudiendo partirse, engrosarse o abombarse. En la parte inferior de la lámina van quedando restos de queratina alterada formando un detritus blanquecino. Al final, la lámina

puede quedar afectada profundamente y en su totalidad incluyendo la matriz ungueal y desprenderse. Es un proceso lento que puede afectar a varias uñas.<sup>1, 3, 5, 9, 10</sup>

La especie más frecuente aislada es el *Trichophyton rubrum* (*T.rubrum*) y en menor medida *Trichophyton mentagrophytes var interditalis* (*T. mentagrophytes*).<sup>3, 5, 6, 9</sup>

### **6.1.2 Levaduras**

Las levaduras son células ovales o esféricas.<sup>11</sup> Carecen de poder queratolítico y son invasores secundarios de una queratina previamente alterada por la acción de un hongo dermatofito, de un traumatismo o por paroniquia crónica que altera la uña para invadirla después, por lo que no suelen afectar uñas sanas.<sup>1, 3</sup>

Aunque el principal agente encontrado de la infección es *Trichophyton rubrum*, en los últimos años se ha visto un incremento de infecciones causadas por levaduras, de las cuales las especies del género *Candida* son las más comunes.<sup>8</sup>

El género *Candida* presentan una morfología oval o cilíndrica y se multiplicación por gemación, que consiste en la formación de una gema en la célula madre que crece hacia fuera y va aumentando de tamaño a partir de la célula madre. El núcleo de ésta se divide y uno de los núcleos pasa a la célula o yema hija. Posteriormente se separan.<sup>11</sup>

La especie más frecuente aislada es *Candida albicans*. *Candida parapsilosis* es una especie aislada también con frecuencia, pero no se relaciona siempre con la enfermedad siendo a menudo un colonizante.<sup>3, 5, 8, 11</sup>

### **6.1.3 Hongos no dermatofitos o mohos**

Carecen también de poder queratolítico invadiendo uñas con lesiones producidas por traumatismos mínimos.<sup>3, 9</sup> Se puede exceptuar *Scytalidium dimidiatum* conocido como patógeno primario por poseer queratinasas y *Fusarium solani*, que con menor capacidad degrada la queratina.<sup>3, 9</sup>

Aunque existen estas excepciones, no se consideran agentes causales primarios, pero hay que tenerlos en cuenta en las onicomicosis de pacientes inmunodeprimidos.<sup>5,9</sup>

Generalmente solo se acepta su papel patógeno si se visualiza el hongo en el examen directo de la muestra y se aísla en cultivo abundante en dos o más ocasiones y en ausencia de otros patógenos conocidos.<sup>3</sup>

## 6.2 CLÍNICA DE LA ONICOMICOSIS

A continuación se muestran los signos clínicos característicos de la onicomicosis (Tabla 6.2).

Onicolisis o despegamiento de la lámina ungueal del lecho ungueal	Presencia de hemorragia en astillas en el lecho
Engrosamiento e irregularidad en la superficie ungueal	Fragilidad e irregularidad en la superficie: surcos y estrías
Presencia de hiperqueratosis en el lecho ungueal y/o hiponiquio	Presencia de detritus subungueal y mal olor
Cromoniquias (cambio de coloración de la lámina ungueal siendo el más frecuente el negro-marron, melanoniquia y el banco, leuconiquia)	Perionixis en onicomicosis de etiología <i>Candida</i> (inflamación periungueal y drenaje purulento)

Tabla 6.2: Manifestaciones clínica de la onicomicosis<sup>1,10</sup>

## 6.3 CLASIFICACIÓN

La clasificación clásica de los diferentes tipos clínicos de la onicomicosis fue instaurada por Nardo Zaias (1972). Divide la onicomicosis en: Distal subungueal, en la cual la invasión fúngica se produce desde el hiponiquio hacia el lecho y la lámina ungueal. Blanca superficial, en la cual los dermatofitos invaden la superficie de la lámina. Proximal subungueal donde la penetración del hongo se realiza en el pliegue proximal, y por ultimo Candidiásica, asociada al Síndrome de Candidiasis mucocutánea crónica (inmunodeficiencia primaria

caracterizada por infecciones candidiásicas persistentes o recurrentes en piel, uñas o membranas mucosas).<sup>2</sup>

En 1998 Barán propone una nueva clasificación, la cual es reformulada por Hay y Barán en 2010. Aparte de los patrones que se explican a continuación también existen las presentaciones clínicas mixtas.<sup>2</sup>

### **6.3.1 Onicomycosis subungueal lateral y distal**

Es el patrón más frecuente de las manifestaciones.<sup>3, 9, 10</sup>

El hongo invade la capa córnea del hiponiquio y/o del lecho ungueal y posteriormente la superficie de la lámina ungueal se hace opaca. Esto hace que se produzca un engrosamiento de la capa córnea elevando el extremo libre de la lámina ungueal, habiendo alteración de la unión entre el lecho y la lámina ungueal. Posteriormente la infección se extiende en sentido proximal hasta la matriz.<sup>1, 3, 9, 10, 12, 13, 14</sup>

Clínicamente se observa hiperqueratosis subungueal<sup>3,6</sup>, cambios de coloración de la lámina, engrosamiento e irregularidad en la superficie.<sup>1, 13</sup> Puede aparecer onicolisis primaria que puede asociarse a la presencia de *Candida*.<sup>10</sup>

Cualquier hongo puede producir este tipo de onicomycosis, pero el más frecuente aislado es el *Trichophyton rubrum*.<sup>1, 9, 10, 12, 14</sup>

### **6.3.2 Onicomycosis superficial**

Los organismos causantes producen unas pequeñas manchas blancas, como una decoloración blanquecina o leuconiquia que afecta exclusivamente a la lámina en su parte más superficial pudiendo infectar el lecho ungueal y el hiponiquio. Posteriormente estas manchas se pueden ir juntando y gradualmente cubrir toda la uña.<sup>1, 9, 10, 13, 14</sup>

La superficie se vuelve áspera y con una textura más blanda de lo normal.<sup>6, 9, 12</sup>  
No observaremos hiperqueratosis subungueal.<sup>1</sup>

El hongo causal más frecuente es el *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale*<sup>1, 3, 9, 10, 12</sup> y existe una variante superficial más negra mucho más infrecuente causada por *Trichophyton rubrum* y *Scytalidium spp.*<sup>1</sup>

### **6.3.3 Onicomycosis subungueal proximal**

Es la presentación menos común en personas sanas.<sup>9, 13</sup>

El estrato córneo de la parte ventral del surco proximal de la lámina ungueal es el punto de invasión fúngica.<sup>14</sup> Cuando alcanza la matriz invade principalmente la parte inferior de la lámina ungueal apareciendo una mancha blanca en la zona de la lúnula que irá avanzando hacia distal, permaneciendo esta zona normal hasta fases tardías de la infección.<sup>6, 9, 13, 14</sup>

Observaremos hiperqueratosis subungueal y onicolisis, leuconiquia y destrucción de la lámina ungueal por la parte proximal. Puede asociarse con inflamación del tejido periungueal o paroniquia.<sup>1, 9, 10, 12, 14</sup>

Como esta clínica es poco frecuente, algunos autores creen que un traumatismo anterior es un requisito que provocará esta infección en pacientes inmunodeprimidos.<sup>3, 6, 9, 13</sup>

Los hongos que la producen son *Trichophyton rubrum*<sup>1</sup>, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* y *Candida albicans*.<sup>1, 6, 9, 12, 14</sup>

### **6.3.4 Endonyx**

Se describe como una nueva forma de invasión de la lámina ungueal.<sup>13, 14</sup>

Se produce una afectación de la uña desde la superficie afectando a un mayor grosor de la lámina ungueal que la onicomycosis superficial<sup>1</sup>, es decir, el hongo penetra en la queratina de la lámina donde formarán placas blancas, sin hiperqueratosis ni onicolisis.<sup>1, 10, 12, 13, 14</sup>

Los hongos más frecuentes aislados son *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton violaceum*.<sup>1, 12, 13, 14</sup>



### **6.3.5 Onicomycosis distrófica total**

Es el patrón evolutivo de todos los tipos de onicomycosis anteriores.<sup>3, 6, 9, 10, 12, 13, 14</sup>

La totalidad de la uña está afectada y se produce hiperqueratosis en el hiponiquio.<sup>1, 3, 14</sup> Se puede observar una lámina ungueal engrosada que puede estar abombada o curvada.<sup>14</sup> También puede astillarse o desprenderse total o parcialmente y se observan cambios de la coloración.<sup>13, 14</sup>

## **6.4 DIAGNÓSTICO**

El tratamiento idóneo para el paciente no debe ser instaurado solo en función de la clínica comentada anteriormente a pesar de que ésta orienta la posible causa micótica teniendo en cuenta que cerca del 50% de las distrofias ungueales están producidas por hongos.<sup>1, 3, 9, 12</sup>

Ciertos tipos de alteraciones son características de determinadas especies (la onicomycosis de etiología *Candida* suele ir acompañada de paroniquia)<sup>15</sup>, pero normalmente el aspecto clínico causado por una especie de hongo no puede distinguirse del causado por otro.<sup>9</sup>

Por lo tanto, el diagnóstico de la onicomycosis requiere siempre la confirmación de laboratorio.<sup>1, 9, 13, 14</sup>

### **6.4.1 Examen micológico**

El diagnóstico micológico de la onicomycosis se basa en detectar elementos fúngicos de las muestras obtenidas previamente de la lámina ungueal afectada en visualización directa (KOH), mediante cultivo para la identificación del hongo responsable, histopatología y PCR (reacción en cadena de la polimerasa).<sup>1,13,17</sup>

Es importante tener en cuenta que un resultado micológico negativo no descarta totalmente la onicomycosis, ya que la observación microscópica y los cultivos pueden ser negativos hasta en un 20% y un 30% respectivamente.<sup>16</sup>

Por esta razón, si las características clínicas sugieren fuertemente la patología, es aconsejable realizar de nuevo el examen micológico.<sup>16, 17</sup>

#### 6.4.1.1 Visualización directa (hidróxido de potasio KOH)

Consiste en la observación de las muestras ungueales en microscopio y el reconocimiento de los elementos fúngicos.<sup>13</sup>

Se incuban las muestras obtenidas con hidróxido de potasio entre el 10-20%<sup>1, 2, 12, 13, 14</sup> el cual disuelve la queratina que se ablanda y aclara parcialmente para facilitar la visualización de elementos fúngicos<sup>13, 16</sup> y su posterior visualización en el microscopio a 400 aumentos<sup>9, 16</sup>. El hidróxido de potasio deja intacta la célula fúngica.<sup>16, 17</sup>

Este método permitirá visualizar elementos fúngicos que confirmen la infección pero no identificará el organismo que lo causa.<sup>9, 12, 16</sup> Podría ser suficiente para confirmar el diagnóstico permitiendo iniciar un tratamiento fúngico inmediatamente, pero la identificación final del hongo que causa la onicomicosis solo puede realizarse mediante cultivo.<sup>12, 16, 17</sup>

#### 6.4.1.2 Cultivo

El cultivo es fundamental para identificar el agente etiológico pudiendo establecer o modificar el tratamiento.<sup>1, 3, 9</sup>

Es una prueba complementaria que se realizará tomando muestras de la lámina ungueal, detritus subungueal o polvo ungueal por raspado o fresado colocándolo en una Placa de Petri con el fin de provocar el crecimiento fúngico e identificar el agente causal.<sup>1, 16</sup>

La siembra de las muestras de la lámina ungueal en medio de Sabouraud (agar glucosado a PH 5,6) a 37° permite el crecimiento de los hongos con características morfológicas propias facilitando así su identificación.<sup>13</sup>

A este medio se le suele añadir cloranfenicol o gentamicina con la finalidad de impedir el crecimiento bacteriano y cicloheximida para inhibir el crecimiento de los hongos saprofitos.<sup>13, 17</sup>

Las diferentes especies de hongos adquieren características diferentes en los medios de cultivo, permitiendo obtener datos para hacer un diagnóstico etiológico.<sup>9, 13, 16, 17</sup>

Los cultivos se incuban durante un mes a 25-30°C en el caso de dermatofitos y mohos no dermatofitos y entre 25°C y 37°C las levaduras.<sup>17</sup>

Los mohos no dermatofitos crecen más rápido que los dermatofitos y producen colonias bien formadas en una semana. Los dermatofitos crecen en 2 a 4 semanas.<sup>13, 17</sup>

Las especies *Candida* aparecen a las 24-36 horas después y medirán de 1,5 a 2 mm de diámetro de 5 a 7 días después. Crecen en una semana.<sup>17</sup>

Para la observación en el microscopio a 400 aumentos se utilizará la tinción azul de lactofenol.<sup>17, 18</sup> Esta tinción posee características tintoriales que permiten observar cada uno de los componentes fúngicos y apreciar fácilmente las estructuras para una adecuada identificación.<sup>18</sup>

La identificación de la especie se basa en el ritmo de crecimiento, en el aspecto macroscópico de las colonias y la morfología microscópica de sus elementos (Tabla 6.3) y el comportamiento del hongo en distintos medios.<sup>13, 17</sup>

<b>Hifa</b>	Filamentos entrecruzados formados por cadenas de células
<b>Micelio</b>	Masa de hifas
<b>Conidióforo</b>	Estructura microscópica especializada en la producción asexual de miles de esporas llamadas conidios. Se localizan en el extremo de las hifas.
<b>Conidia</b>	Espora asexual inmóvil formada a partir de una hifa o célula conidiógena
<b>Microconidia</b>	Clase de espora que produce el hongo de 5-12 micras de largo por 2,5-3,5 micras de ancho
<b>Macroconidia</b>	Clase de espora que produce el hongo de un tamaño de 27 a 46 micras de largo por 3,0 a 4,5 micras de ancho
<b>Fiálide</b>	Célula conidiógena que produce conidias

Tabla 6.3: Glosario<sup>17</sup>

En el grupo de los hongos dermatofitos, el más frecuente, *Trichophyton rubrum*, macroscópicamente se observan colonias algodonosas en forma de cúpula con

un reverso bien definido de color rojo oscuro-marrón o amarillo. Microscópicamente tiene hifas largas y delgadas, los microconidios son abundantes y raramente hay macroconidios. <sup>17, 19, 20, 21, 22</sup>

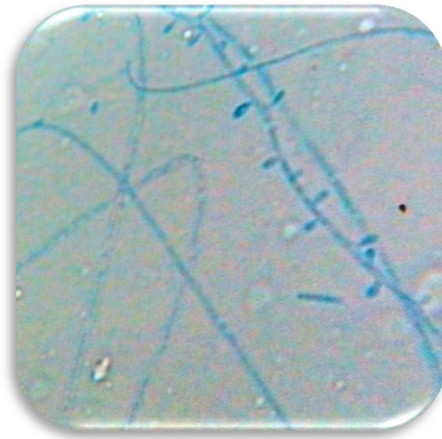


Figura 6.1: Imagen microscópica de *Trichophyton rubrum* [Imagen extraída de Prats G. Micología. Microbiología Clínica. 2001] <sup>21</sup>

El *Trichophyton mentagrophytes var interditalis* macroscópicamente forma unas colonias blancas con un centro crema y un reverso entre marrón claro y oscuro. El examen de las colonias con tinción azul de lactofenol muestra microconidias abundantes a los lados y al final de las ramas de las hifas pueden presentarse unas hifas en espiral características. <sup>17, 19, 20, 21</sup>



Figura 6.2: Imagen microscópica de *Trichophyton mentagrophytes var interditalis* [Imagen extraída de Prats G. Micología. Microbiología Clínica. 2001] <sup>21</sup>

En los mohos no dermatofitos, macroscópicamente el *Scopulariopsis brevicaulis*, que crece en los dos medios con o sin cicloheximida, forma colonias marrones con superficie polvorienta y reverso marrón cálido.

Microscópicamente se observan numerosas ramas conidióforas con cadenas de conidias.<sup>17, 19, 21</sup>

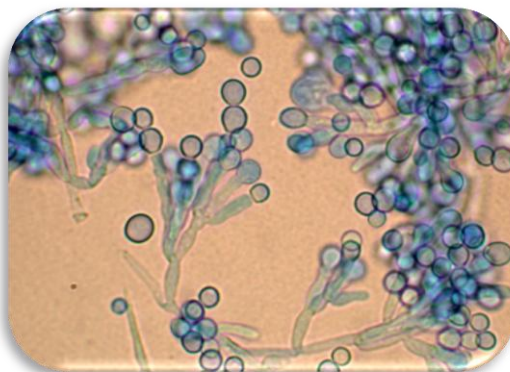


Figura 6.3: Imagen microscópica de *Scopulariopsis brevicaulis*. [Imagen extraída de: <http://www.mycology.adelaide.edu.au/> (Imagen en línea)]<sup>22</sup>

*Fusarium spp.* requiere un medio sin cicloheximida. En su aspecto macroscópico se forman colonias planas de color rosa pálido o marrón. Se observan numerosas macroconidias en forma de media luna y microconidias elípticas y ovales. En el caso de *Fusarium solani* estas células proceden de células fialídicas grandes.<sup>17, 19</sup>

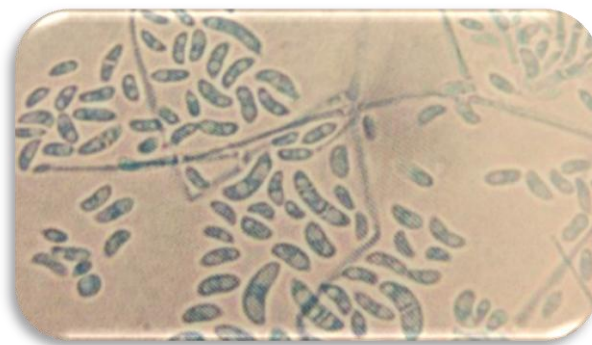


Figura 6.4: Imagen microscópica de *Fusarium* [Imagen extraída de Prats G. Micología. Microbiología Clínica. 2001].<sup>21</sup>

Por último en las levaduras, *Candida albicans* es la especie aislada más frecuente y macroscópicamente observamos colonias circulares, lisas y blancas por completo que van adquiriendo un color crema. Microscópicamente se ven células redondas, ovales o gemantes que se denominan blastosporas o blastoconidias, las cuales quedan unidas y se alargan formando un filamento denominado pseudohifa.<sup>11, 17, 19</sup>



Figura 6.5: Imagen microscópica de *Candida albicans*. [Imagen extraída del artículo Sicilia MHL, Cuesta FS. Identificación de levaduras]<sup>11</sup>

#### 6.4.1.3 Histopatología

Se llevan a cabo en laboratorios especializados a partir de biopsias (por bisturí o punch) de tejido ungueal. Consiste en el estudio de cortes histológicos de tejido infectado por hongos.<sup>1, 13</sup>

La tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) evidencia algunos polisacáridos y permite visualizar elementos infecciosos como los hongos, ya que sus paredes de celulosa y quitina contienen polisacáridos. Da lugar a una coloración rojo-púrpura característica.<sup>13, 23</sup>

Este método no permite identificar la especie ni el género del agente causal. Proporciona la misma información que el examen directo.<sup>1</sup>

#### 6.4.1.4 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es una técnica cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN del hongo a partir de su amplificación. Es válida solo para la detección de hongos dermatofitos. No determina la especie.<sup>1, 2, 13</sup>

## 6.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario establecer un diagnóstico diferencial con otro tipo de procesos causantes de distrofia ungueal para que el diagnóstico clínico de la onicomycosis sea el adecuado.<sup>1, 2, 13</sup>

Según la clasificación anterior:

En la onicomycosis subungueal distal y lateral con onicolisis, ésta puede aparecer en otras patologías como la psoriasis<sup>2, 9, 12</sup>, liquen plano<sup>2, 9, 12</sup>, tumores subungueales<sup>2, 9</sup> o enfermedades sistémicas incluyendo el síndrome de la uña amarilla<sup>9</sup>, además de aparecer después de un traumatismo. Esta misma clínica con hiperqueratosis puede ser también mimetizada con la psoriasis y liquen plano y además con la Enfermedad de Darier, dermatitis crónica, eritroderma entre otros.<sup>24</sup>

Las células psoriásicas paraqueratósicas que normalmente desaparecen de la superficie de la uña dejando hoyos, pueden ser anormalmente adherentes unas a otras durante un largo periodo de tiempo produciendo placas superficiales blancas, confundiéndose con la onicomycosis superficial.<sup>24</sup>

La onicomycosis subungueal proximal puede ser confundida con leuconiquia longitudinal en la Enfermedad de Darier, leuconiquia transversal ligera y leuconiquia psoriática transversal. Cualquier causa de paroniquia<sup>12</sup> con la consiguiente distrofia de la uña puede mimetizarse con la onicomycosis subungueal proximal con paroniquia.<sup>24</sup>

Además, diferentes cromoniquias, los hematomas, melanoma maligno, onicocriptosis, onicogrifosis<sup>2</sup>, onicodistrofia traumática, malformaciones congénitas e infecciones bacterianas a menudo también suelen confundir.<sup>24</sup>

Por eso la anamnesis del paciente<sup>3</sup> es muy importante ya que nos informará de la existencia de enfermedades de base como la diabetes e inmunodeficiencia, los hábitos y la profesión del paciente conociendo si existe alguno de los factores predisponentes de onicomycosis ya comentados.

## 6.6 TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA LA ONICOMICOSIS

La onicomicosis es una de las micosis superficiales con mayor dificultad en el tratamiento. Sobre esta recae una elevada tasa de fracaso terapéutico, entre 20-50%.<sup>25</sup> Factores como un diagnóstico micológico incorrecto, alteraciones secundarias de la uña, la acumulación de masas de micelio (dermatofitomas)<sup>6</sup>, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica e inmunodeficiencia junto con un tratamiento inadecuado influye en la baja tasa de curación y en la elevada tasa de recidivas.<sup>2,9</sup>

El tratamiento convencional para la onicomicosis consiste en antimicóticos tópicos, sistémicos, avulsión química y/o quirúrgica. Con estos tratamientos se obtiene una tasa de curación de 25-50% y recurrencias de 10-53%.<sup>25</sup>

Los métodos quirúrgicos de eliminación total o parcial de la lámina ungueal se desaconsejan por los posibles problemas posteriores, como la afectación del crecimiento normal de la uña provocando una mayor predisposición a la infección fúngica, además del efecto antiestético que produce.<sup>2,9</sup>

La avulsión por oclusión de métodos químicos indoloros con urea junto con la aplicación de antifúngicos tópicos se reserva para uñas distróficas, para pacientes con contraindicación a tratamientos con antifúngicos orales y como coadyuvante de tratamientos tópicos, facilitando la eliminación de una gran masa que el hongo es capaz de invadir.<sup>1,3,25</sup>

Para seleccionar el tratamiento farmacológico es necesario conocer el espectro de la actividad del fármaco seleccionado, las interacciones y efectos secundarios así como su toxicidad. La capacidad de desarrollar la actividad antifúngica varía entre las diferentes familias químicas empleadas, ya que algunos se comportan como fungistáticos limitándose simplemente a provocar el cese de la actividad invasiva del hongo en lugar de tener actividad fungicida, destruyendo el hongo.<sup>3,9,13,25,26</sup>

Es fundamental e imprescindible una correcta identificación del agente causal para conseguir una buena indicación terapéutica por medio de la confirmación de laboratorio.<sup>1,2,12,25,26</sup>



Los hongos dermatofitos causan el 90% de las onicomiasis, por este motivo nos centramos en los fármacos que actúan sobre los dermatofitos.

### **6.6.1 Antifúngicos tópicos**

Los tratamientos tópicos en forma de laca o barniz ungueal presentan una buena penetración a través de la lámina hasta el lecho ungueal. Se aconseja su aplicación antes de acostarse para garantizar un mínimo de 6 horas de contacto con el fármaco. También se utiliza en casos de contraindicación de administración oral y como profilaxis.<sup>25</sup> Las formulaciones tópicas están asociadas a las infecciones que no afectan grandes áreas de lámina ungueal.<sup>3,9</sup> En caso de no apreciarse respuesta tras 6 meses de monoterapia tópica se debe valorar el cambio a tratamiento sistémico<sup>25</sup> (Tabla 6.4).

### **6.6.2 Antifúngicos sistémicos**

El tratamiento oral está recomendado en aquellos tipos de onicomiasis que presenten una afectación superior al 50% de la lámina ungueal, afectación de varias uñas y falta de respuesta tras 6 meses de tratamiento tópico.<sup>3,9</sup>

La asociación de antifúngicos se utiliza cuando los dos son activos sobre el microorganismo y buscan potenciar el efecto terapéutico.<sup>25,26</sup> Se han descrito los tratamientos con itraconazol y terbinafina como los más efectivos. La elección del tratamiento oral, de 9 meses de duración, produce mejores resultados que el tratamiento tópico<sup>1,9,12,25</sup> (Tabla 6.5).

Pero un gran inconveniente es la eliminación por vía hepática y renal de los antifúngicos, lo que supone la recomendación de seleccionar el antifúngico más adecuado y la posterior supervisión de los parámetros analíticos de estos órganos durante el tratamiento oral.<sup>13,25</sup>

Agente causal	Tratamiento tópico	Acción
<b>Hongos dermatofitos</b>	<b>Amorolfina:</b> 1-2 veces a la semana durante 6-12 meses	Fungicida
	<b>Ciclopirox olamina:</b> Primer mes: 1 aplicación/48 horas  Segundo mes: 2 aplicaciones/semana  Tercer mes: 1 aplicación/semana  Ony-tec (1 aplicación/día durante 6-9 meses	Fungistático
	<b>Tioconazol:</b> 2 aplicaciones al día durante 6-12 meses	Fungistático en altas concentraciones

Tabla 6.4: Tratamiento tópico para hongos dermatofitos <sup>3,13</sup>

La eficacia de los tratamientos disponibles actualmente es baja. El éxito del tratamiento de la onicomiosis está asociado a una buena penetración de los antifúngicos en la lámina y en el lecho ungueal. <sup>1, 2, 12, 25</sup>

Las terapias sistémicas son eficaces pero están limitadas por sus efectos secundarios y la alta hepatotoxicidad que pueden provocar. <sup>12, 13, 25, 26</sup> La presencia de dermatofitomas, masas necróticas de queratina e hifas que pueden verse en forma de espiga y color amarillento debajo de la uña, <sup>6, 25</sup> comprometen el resultado del tratamiento oral al dificultar que el fármaco penetre.

Agente causal	Tratamiento tópico	Acción
<b>Hongos dermatofitos</b>	<b>Terbinafina:</b> 250mg/día (6-12 semanas)	Fungicida
	<b>Itraconazol continuo:</b> 200 mg/día (3meses)  <b>Itraconazol pulsátil:</b> 200mg 2 veces/día (durante 1 semana/mes durante 3 meses)	Fungistático
	<b>Fluconazol:</b> 150mg/1 vez a la semana (hasta el crecimiento de la uña)	Fungicida
	<b>Griseofulvina:</b> Adultos 1000 mg/día y niños: 10mg/kg al día en dosis	Fungistático

Tabla 6.5: Tratamiento sistémico para hongos dermatofitos <sup>3, 13</sup>

El tratamiento tópico tiene efectos secundarios menos graves pero proporcionan una eficacia limitada debido en muchas ocasiones a la incapacidad de penetrar la lámina ungueal. El éxito se ensombrece aún más cuando el grosor de la lámina ungueal es mayor de dos milímetros, ya que los medicamentos tardan más en penetrar y difundirse. <sup>1, 2</sup>

Cuando existe onicolisis, la acción del antifúngico se ve comprometida por la separación de la lámina y el lecho ungueal. Por esta razón en estos casos está justificado combinar un tratamiento oral y sistémico. <sup>13, 25</sup>

En definitiva, son tratamientos largos y ello puede provocar una resistencia a los antifúngicos si el tratamiento se prolonga en el tiempo y por esta misma razón, no se puede garantizar la fidelización del paciente con los tratamientos existentes, afectando a la tasa de curación.<sup>1, 2, 25</sup>

Ante las limitaciones mostradas por las terapias disponibles a día de hoy, hay una clara necesidad de encontrar una terapia convencional para la onicomycosis, un tratamiento alternativo más simple, más eficaz y sin toxicidad.<sup>27, 28</sup>

Las terapias basadas en dispositivos son prometedoras soluciones para el tratamiento de la onicomycosis ya que pueden mitigar algunos de los factores negativos que contribuyen al fracaso del tratamiento.<sup>28</sup>

## **6.7 TRATAMIENTO CON LÁSER**

Láser son las siglas de amplificación de luz por emisión estimulada de radiación.<sup>27</sup>

El empleo de láseres forma parte de la búsqueda de soluciones eficaces no invasivas y de fácil aplicación para pacientes que no pueden recibir tratamiento oral y en aquellos que necesitan ayuda para cumplir el tratamiento tópico.<sup>28</sup>

### **6.7.1 Revisión histórica**

La aplicación terapéutica de la luz se remonta a la antigüedad. Se utilizó en Egipto, la India y China la exposición del paciente al sol para el tratamiento de enfermedades de la piel como la psoriasis y vitíligo.

Los antiguos griegos emplearon la exposición total del cuerpo al sol para la restauración de la salud, esta terapia es llamada por el filósofo griego Herodoto como helioterapia.

Ya en nuestra época, Niels Ryberg Finsen (1903) recibió el Premio Nobel por el desarrollo del tratamiento del lupus vulgar con luz ultravioleta.

Einstein (1916) estudió el fenómeno de emisión estimulada en átomos, según el cual el átomo que recibe luz de la misma longitud de onda de la que puede emitir, es estimulado a emitirla en ese instante.

El trabajo de Alfred Kastler fue fundamental para la evolución posterior del láser. Su trabajo sobre el bombeo óptico basado en técnicas de resonancia ópticas, fue desarrollado con la colaboración de su alumno Jean Brossel, y fructificó con el descubrimiento de métodos para subir el nivel energético de los átomos, es decir, métodos para que los electrones de los átomos suban el nivel deseado utilizando efectos de resonancia óptica.

Estos métodos recibieron el nombre de bombeo óptico. Kastler recibió el premio Nobel de física en 1966.

Charles H. Townes (1952) se le ocurrió un método para producir microondas usando el fenómeno de la emisión estimulada, basándose en la predicción de Einstein y en los estudios sobre bombeo óptico que realizó Alfred Kastler.

Con la colaboración de Herbert Zeiger construyó un dispositivo que amplificaba microondas mediante emisión estimulada, al que llamaron máser.

En 1957 Townes y Arthur Schawlow comenzaron a pensar en construir otro dispositivo similar al máser pero que emitiera luz en lugar de microondas.

Finalmente, Theodore H. Maiman logró construir el láser en 1960 en los laboratorios de Malibu, California.

Pocos años más tarde, el láser creció vertiginosamente y ya era posible encontrar en el mercado una serie de diferentes láseres listos para utilizar. <sup>29</sup>

## **6.7.2 Características técnicas del láser**

Los términos que se exponen a continuación son básicos e imprescindibles para la comprensión de las emisiones lumínicas para tratar la onicomycosis.

### *6.7.2.1 Longitud de onda*

Los láseres son fuentes de luz de una sola longitud de onda. Es necesario que haya penetración suficiente en el tejido para tratar adecuadamente los hongos en las uñas.<sup>30, 31</sup>

La longitud de onda se mide en nanómetros (nm). Es la distancia recorrida por un cuanto de energía en una oscilación completa de la onda y nos determina en gran medida los tratamientos que podemos realizar.

La longitud de onda está directamente relacionada con los coeficientes de absorción de diferentes sustancias y componentes corporales.

Además de la relación entre las longitudes de onda y los coeficientes de absorción de los diferentes elementos, también deberá tenerse en cuenta la mayor o menor profundidad de penetración de las diferentes longitudes de onda en la piel. A medida que aumenta la longitud de onda, aumenta su penetración en la piel.<sup>30, 31</sup>

Basándonos en el grado de penetración en la piel de las diferentes longitudes de onda y su relación con los coeficientes de absorción de los diferentes elementos, podemos determinar las longitudes de onda a utilizar en función del tratamiento que queramos realizar.<sup>30, 31, 32</sup>

### *6.7.2.2 Diámetro de spot*

El diámetro de spot determina el diámetro del haz de láser. Para el tratamiento de la onicomycosis el diámetro varía de 1 a 10 mm.<sup>30, 31</sup>

No solo nos determina la superficie (dos dimensiones) sino también el volumen (tres dimensiones) de penetración del haz de luz.<sup>30, 31, 32</sup>

### 6.7.2.3 Fluencia

La fluencia que se expresa en  $J/cm^2$ , es la cantidad de radiación emitida en una determinada superficie y está directamente relacionada con el diámetro de spot.<sup>30, 31</sup>

### 6.7.2.4 Duración del pulso

Es el tiempo de duración del pulso y se utiliza como unidades las de tiempo, nanosegundos, microsegundas y milisegundos.<sup>30, 31, 32</sup>

Los pulsos deben ser cortos para evitar daños en el tejido que rodea la zona objetivo. Por ejemplo, los sistemas de corto pulso tienen duraciones de pulso en microsegundos y láseres Q-switched tienen duración de pulso en nanosegundos.<sup>28, 33</sup>

### 6.7.2.5 Velocidad de repetición / Frecuencia

Es el número de pulsos por segundo, y se mide en hertzios (hz). Es importante en determinados tratamientos para conseguir el efecto deseado y a nivel de velocidad cuando actuamos sobre grandes áreas.<sup>30, 31, 32</sup>

La fototermólisis selectiva requiere que haya tiempo entre pulsos para permitir la dispersión de la energía térmica.<sup>28, 33</sup>

### 6.7.2.6 Forma de pulso

Un aspecto muchas veces olvidado, pero de gran importancia es la forma del pulso (continuo, cuasi continuo, pulsado, multipulsado, Q-switched, etc.).<sup>33</sup>



### 6.7.3 Tipos de láser

Los láseres que han obtenido la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) y han sido probados y apoyados en diversas publicaciones para el tratamiento de la onicomycosis se resumen a continuación <sup>28</sup> (Tabla 6.6).

Hasta la fecha, la mayoría de los sistemas láser para el tratamiento de la onicomycosis han sido los láseres de neodimio: YAG (Nd:YAG). <sup>27, 28, 33</sup>

Todos los sistemas anteriores emplean el láser de Nd: YAG y excepto el CT3 Plus™ (CoolTouch), todos emiten una longitud de onda de 1064 nm (longitud de onda de 940-1320nm y 1440nm son también opciones). Cuando la longitud de onda es mayor, penetra más profundamente en la lámina en comparación con longitudes de onda más cortas. <sup>27</sup>

La longitud de onda de 1064nm permite el desarrollo del efecto térmico del haz de láser que atraviesa la lámina ungueal alcanzando el lecho ungueal donde se encuentra la micosis, la cual se ve afectada por la actuación del calor. <sup>27, 28</sup>

La duración de la emisión del pulso láser puede variar entre algunas decenas de milisegundo (ms), pulsos largos, a centenas de microsegundo ( $\mu$ s), pulsos cortos. <sup>28, 33</sup> También se debe incluir los sistemas láser Q-Switched. Estos tienen una duración de la emisión del pulso en nanosegundos y emiten una mayor potencia por impulso que los demás láseres Nd:YAG. <sup>27</sup>

Nombre	Láser	Longitud de onda (nm)	Fluencia (j/cm <sup>2</sup> )	Haz (mm)	Duración del pulso	Frecuencia (Hz)
<b>Dualis SP™ (fotona)</b>	Long Pulse Nd:YAG	1064	35-40	4	35ms	1
<b>PinPoint™, FootLase™ (Nuvolase Inc.)</b>	Short pulse Nd:YAG	1064	25.5	2.5	100-3000(us)	1
<b>GenesisPlus™ (Cutera)</b>	Short pulse Nd:YAG	1064	16	5	300(us)	2
<b>Varia™ (Cool Touch Inc.)</b>	Short pulse Nd:YAG	1064	-	-	600(us)	-
<b>CT3 Plus™ (Cool Touch)</b>	Short pulse Nd:YAG	1320	-	2-10	450(us)	-
<b>S30 Podylas™ (INTER medic)</b>	Short pulse Nd:YAG	1064	60-220	3-4	1-99ms	0.5-3
<b>Q-Clear, Light Age Inc.</b>	Q-Switched	1064	4-12	2,5-6	0.003-0.01 ms	-

Tabla 6.6: Láseres homologados para tratamiento de onicomicosis (2012) <sup>28,34</sup>

#### 6.7.4 Mecanismo de acción

La gran cantidad de energía producida y focalizada en una pequeña superficie permite obtener una elevada densidad de potencial o intensidad con las emisiones láser.<sup>27</sup>

Existe un creciente interés en el principio de la fototermólisis selectiva para el tratamiento local de infecciones fúngicas.<sup>27, 28, 33, 35</sup>

Anderson y Parrish (1983) definieron el principio de fototermólisis selectiva por el que una estructura o cromóforo determinado, también conocido como diana, puede ser destruido selectivamente por la luz, reduciendo al máximo el efecto sobre las estructuras vecinas.<sup>36</sup>

La premisa es que la luz se absorbe en el área que sea el objetivo y el calor generado por aquella energía es suficiente para dañar el área sin afectar a la zona circundante.<sup>27, 28, 35</sup>

El objetivo del tratamiento con láser de la onicomicosis es calentar el lecho de la uña a temperaturas requeridas para interrumpir el crecimiento de hongos (aproximadamente 40-60°C) y al mismo tiempo evitar el dolor y necrosis de los tejidos circundantes.

Es decir, el principio básico es la destrucción selectiva o específica de un objetivo (pigmento-hongo), con daño mínimo o insignificante para los tejidos circundantes.

Los hongos son sensibles al calor por encima de 55°C por lo que la absorción de energía láser conduce al calentamiento sostenido del micelio y resulta un efecto fungicida.<sup>27, 28, 33</sup>

Sin embargo, el calentamiento del tejido dérmico a temperaturas superiores a 40°C da como resultado dolor y necrosis.<sup>27, 33</sup> Por lo tanto, la energía láser debe ser pulsado para permitir la disipación de calor por el tejido para prevenir el daño tisular o se deberá utilizar un nivel de energía moderado para no dañar los tejidos.<sup>33</sup>

Se ha sugerido también que el efecto tiene relación con el pigmento del hongo más que con el calor, y se apunta a que la melanina <sup>38</sup> (con 1064nm) y xantomegnina (con 532nm) pudieran ser los cromóforos causantes del efecto termólisis. <sup>39</sup>

Por otra parte, se ha comentado que la irradiación provoca un cambio en el medio ambiente del lecho ungueal que provoca la desnaturalización de las proteínas necesarias para los hongos se alimenten de queratina y ello provoca la destrucción del hongo. (Carney et al. 2013) <sup>40</sup>

Sin embargo, el mecanismo de acción del laser para tratar la onicomicosis es aún desconocido. <sup>27</sup>

## 7. DISCUSION

Antes de realizar los estudios de los diferentes autores empleando el sistema láser para tratar la onicomicosis, se establecieron diferentes criterios de inclusión para los pacientes.

Los autores Ortiz, Avram, & Wanner (2014)<sup>41</sup> incluyeron a pacientes con resultados micológicos positivos o pacientes con presencia de cambios en más del 10% de la lámina ungueal compatible con la infección por dermatofitos. Presencia de color blanquecino o amarillento y manchas o rayas blancas o de color marrón anaranjado en la lámina ungueal, hiperqueratosis subungueal u onicolisis en zona lateral.

Para Hees, Raulin, & Bäumlér (2012)<sup>42</sup>, los criterios de inclusión más importantes fueron obtener cultivo positivo por hongos y no haber tomado ningún tratamiento local o sistémico previo al estudio. Además del cultivo, los pacientes que realizaron el estudio de Kozarev firmaron un consentimiento informado.

Para el estudio de Kimura et al., la presencia de onicomicosis se confirmó con el examen microscópico. Kalokasidis, Onder, & Trakatelli<sup>38</sup> y Noguchi et al.,<sup>43</sup> además de realizar este examen, verificaron la infección por hongos mediante un cultivo y éste último además realizó la técnica reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El tratamiento antimicótico sistémico o tópico 6 meses antes del procedimiento láser, los tratamientos que cambien la pigmentación de las uñas, el embarazo, los niños menores de 12 años y la existencia de infección bacteriana fueron los criterios de exclusión de la mayoría de los autores.

El criterio más importante para comenzar un tratamiento con láser es en definitiva el haber obtenido un cultivo positivo.<sup>35, 40, 43, 44</sup>

Los estudios que se han realizado han sido en vivo e in vitro para investigar el mecanismo de acción y determinar la eficacia del láser.

El mecanismo de acción de la terapia láser es desconocido pero hay varias teorías.

La primera teoría es el principio de fototermólisis selectiva, pero no aclaran a qué zona del patógeno se dirige el haz de laser. La temperatura a alcanzar aún no se ha determinado aunque tiene unos valores oscilantes y hay riesgo de fallo cuando se aplica una dosis más baja con el fin de evitar el dolor que resulta de temperaturas elevadas en las uñas (Kozarev 2010) <sup>35</sup>.

Según Kozarev (2010) <sup>35</sup>, la muerte de las colonias de hongos podría ser causada por sobrecalentamiento provocando una explosión o ruptura de la membrana de la célula fúngica.

Kalokasidis K, Onder M y Trakatelli M. (2013) <sup>38</sup> hablan que la eficacia de la longitud de onda de 1064 nm es debido a otro cromóforo absorbente, tal vez la melanina. La melanina es un constituyente esencial de la pared celular fúngica que ha sido descrito en muchas especies patógenas.

Carney et al., (2013) <sup>40</sup> explica que es posible que la irradiación de la uña infectada provoque un cambio en el medio ambiente del lecho ungueal que conduce a la muerte por la desnaturalización de las proteínas necesarias para que los hongos se alimenten de queratina.

Vural et al., discute que la longitud de onda de 532nm es bien absorbida por el pigmento púrpura de la xantomegnina en *Trichophyton rubrum* por lo que esta longitud de onda genera daños mecánicos en la colonia de hongos irradiados. El láser de 532nm emite un color verde que es eficaz en la interacción la xantomegnina. <sup>34</sup>

Hay pocas publicaciones sobre los resultados in vitro de la terapia con láser. Los estudios in vitro se realizan colocando las colonias de hongos en una placa de Agar de patata y dextrosa, medio común de cultivo microbiológico que se prepara a partir de infusión de patata y dextrosa, siendo muy utilizado para promover el crecimiento de hongos y levaduras a partir de muestras de

alimentos y derivados de leche entre otros y que son de importancia clínica. Posteriormente, son irradiados con laser de longitud de onda 1064 nm.<sup>38</sup>

Carney et al., (2013)<sup>40</sup> nos habla de su estudio in vitro donde se estableció un efecto fungicida a 50°C para *Trichophyton rubrum* después de 15 minutos de exposición al calor. Ortiz et al., 2014 lo corrobora más adelante. Un grupo dirigido por Kozarev observó una regresión significativa visible de los hongos tan sólo tres días después de la radiación.<sup>41</sup>

Aunque se mostró un efecto fungicida, los resultados no se traducen en la eficacia clínica porque la duración de la exposición del calor in vitro es mucho mayor que la duración en vivo, la necesaria para lograr la muerte celular.

Los estudios en vivo tienen en común la longitud de onda, siendo ésta de 1064nm, las características técnicas restantes y la duración de la emisión del pulso láser son diferentes en cada estudio y no se explica, excepto algunos términos, su elección en cada caso (Figura 7.1).



Figura 7.1: Ejemplo de cómo se realiza el tratamiento con láser sobre la lámina ungueal. [Imagen extraída del artículo Kozarev J. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. 2010)<sup>36</sup>

Sobre las diferentes características técnicas, únicamente se evaluó esta longitud de onda para tratar la onicomycosis y se encontró que era más eficaz por penetrar más grosor de piel (> 0,5 milímetros), por lo que es una opción más eficaz para el tratamiento de las infecciones micóticas subungueales.<sup>37</sup> Sin embargo, una mayor mejora de la onicomycosis con una longitud de onda

mayor que penetre más profundamente aún no se ha podido clarificar por la falta de estudios.<sup>39</sup>

Hees, Raulin, & Bäumlér (2012)<sup>42</sup> hablan del diámetro del spot, a medida que va aumentando, la energía es mayor. Poco se explica sobre el parámetro de la fluencia, y es Ortiz et al., (2014)<sup>41</sup> quien al realizar una revisión bibliográfica comenta que la fluencia se ajustará en función del espesor de la lámina ungueal, fluencias más altas para uñas más gruesas.

Por otra parte, sobre la duración de la emisión del pulso láser, Mordon et al., (2012)<sup>28</sup> comenta que los láseres Nd:YAG que emiten pulsos de microsegundos (pulsos cortos) requieren un número superior de sesiones sin explicar esta afirmación.

Para realizar el tratamiento en vivo, los estudios se centran en la infección fúngica que tenga lugar en el primer dedo del pie del paciente.

Zhang et al., (2012)<sup>44</sup> por cada sesión, la uña infectada fue tratada aplicando una pasada en vertical y otra en horizontal realizando esta acción tres veces con pausas de 2 minutos entre los pases.

Para el estudio de Kimura et al., (2012)<sup>37</sup> realiza la misma acción y añade que el tiempo de tratamiento es de uno a dos minutos por uña del pie (Figura 7.2).

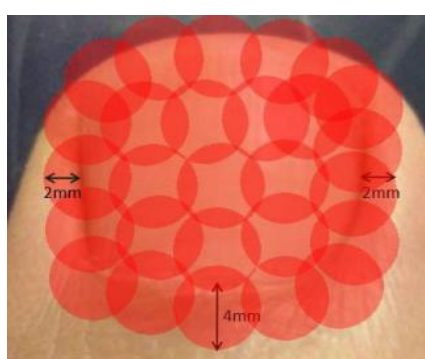


Figura 7.2: Simulación de las pasadas del haz de láser sobre la lámina tratada matriz ungueal [Imagen extraída del artículo Kimura et al., Onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. 2012]<sup>38</sup>

Carney et al., (2013)<sup>40</sup> en su estudio realizó con el diámetro del spot cinco pases (horizontalmente, vertical, en diagonal a la izquierda, en diagonal a la



derecha, y espiral de dentro hacia fuera) para un recuento de impulsos aproximado de 300.<sup>34, 41</sup>

En cuanto a los pases del diámetro del spot por la matriz hay poca información y controversia. Hay recomendaciones de que la lúnula puede ser tratada con láser, pero no a la matriz ungueal, lo que contradice el concepto de que el tratamiento de la matriz de la uña puede resultar beneficiosa.<sup>34</sup> Se debe determinar el riesgo asociado a tratar la matriz con láser, pues no se sabe si una mayor densidad de energía podría ocasionar daños permanentes en la matriz.<sup>42</sup> (Figura 7.3).



Figura 7.3: Simulación de las pasadas del haz de láser sobre la lámina sin tratar matriz ungueal. [Imagen extraída del artículo Mordon et al., Tratamiento de las onicomycosis con láser. 2012]<sup>28</sup>

Un punto a tener en cuenta es advertirle al paciente sobre el dolor que pueda sufrir durante el tratamiento y que para remediarlo, se realizará una pausa del mismo y además se enfriará la zona.<sup>34</sup> El propósito del enfriamiento mediante una pulverización de aire frío<sup>35</sup>, es hacer que el procedimiento sea menos doloroso para el paciente y también para contrarrestar el sobrecalentamiento de la lámina ungueal,<sup>42</sup>

Aún sabiendo este propósito, la mayoría de estudios no realizan esta pulverización.<sup>34, 35, 40, 41, 43</sup>

El tratamiento láser por lo general no requiere anestesia local aunque el aumento de la temperatura puede resultar doloroso y mal tolerado por el paciente. No obstante el dolor tiene la ventaja de servir de guía en el tratamiento, ya que el paciente al experimentar dolor por calor retira el pie<sup>34</sup>. Si

se empleara anestesia local, se bloquea el aviso del síntoma del dolor y se pueden producir quemaduras <sup>28, 35, 40, 43</sup> y la pérdida de uñas por el sobrecalentamiento.<sup>34</sup>

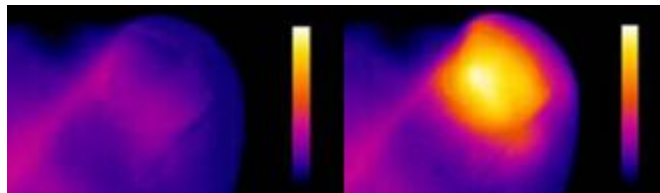


Figura 7.4: Control de la temperatura de la lámina ungueal antes y después del tratamiento con láser. [Imagen extraída del artículo de Mordon et al., Tratamiento de las onicomycosis con láser. 2012 y del artículo Kozarev J. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. 2010] <sup>28, 36</sup>

Las sesiones de tratamiento suelen ser cuatro semanales y los sujetos fueron seguidos tres meses después <sup>34, 35, 41, 45, 46</sup>

Kozarev (2010) <sup>35</sup> hace un seguimiento de 4-6 meses después de la terapia con láser. Asimismo, Kozarev y colegas informaron que después de cuatro tratamientos en intervalos de una semana los pacientes estaban curados después de tres meses.

Zhang et al., (2012) <sup>44</sup> dobló el número de sesiones, pues los pacientes recibieron ocho con un intervalo de una semana y examinó la eficacia durante 6 meses.

En el estudio de Kalokasidis K, Onder M y Trakatelli M. (2013) <sup>38</sup> el protocolo de láser incluye dos sesiones con el intervalo de un mes. Los pacientes fueron seguidos durante un período de tiempo de 3 meses.<sup>42</sup>

Los casos graves pueden estar acompañados de dermatofitomas o hiperqueratosis subungueal, que requiere más tiempo para la curación de la infección. Un indicador de mal pronóstico es la onicomycosis distrófica total, requerirá más sesiones y por lo tanto más tiempo para realizar el tratamiento.<sup>38</sup>

Los únicos efectos secundarios observados fueron onicolisis <sup>40</sup> fisuras y dolor leve durante la aplicación, <sup>27</sup> por lo que podría considerarse un tratamiento seguro, sin toxicidad y sin apenas efectos adversos.

Después del tiempo de seguimiento al paciente que cada autor establece, no ha sido posible obtener estudios que puedan informar de las tasas de recurrencia a largo plazo.

Hay que destacar que en muchos estudios las evaluaciones del seguimiento que se explican después de realizar el tratamiento no quedan claras. Lo que constituye para ellos una mejora no se definió claramente por los autores, pues hay quien realiza cultivos micológicos al finalizar el crecimiento y quien solo habla de la mejoría clínica visible sin ser comprobada mediante estudio micológico.<sup>42</sup>

Por ejemplo, en el estudio de Hees et al., (2012)<sup>42</sup> se observó que el 95% de los pacientes del estudio al finalizar su seguimiento obtuvo un cultivo micológico negativo.<sup>35, 38, 45</sup> Ninguno de estos estudios evaluó las tasas de recurrencia a largo plazo después del tratamiento.

Otros estudios como el de Carney et al., (2013)<sup>40</sup>, que observó mediante visualización directa unos resultados negativos, pero añadió que estos resultados podían haber sido confundidos por el uso de antifúngicos tópicos que anteriormente los pacientes se podrían haber aplicado. Además informó de la mejora visual de las uñas infectadas.

Como comentábamos, esta mejoría clínica visible es hablada en varios estudios<sup>40, 46</sup>. Zendejas & Martínez (2014)<sup>27</sup>, hablan que hasta la fecha, la FDA solo ha autorizado el uso del láser para mejorar temporalmente las uñas en caso de onicomycosis, sólo con fines estéticos<sup>34, 39, 43</sup>, lo cual difiere de la eficacia comprobada con los antimicóticos tópicos y orales.

Cabe mencionar, que hay estudios como el de Hees, Raulin, & Bäumlér (2012)<sup>42</sup> que fueron incapaces de reproducir los efectos inhibitorios sobre el crecimiento de hongos.<sup>40</sup> Ellos piensan que los autores prefieren no publicar estudios que no han dado lugar a resultados significativos.

Una cuestión muy interesante y que debería abordarse en un futuro es la de obtener resultados sobre una terapia combinada de laser con un antifúngico.

Tal vez deba utilizarse el láser como componente de una terapia combinada que incremente su eficacia.<sup>27</sup> La eliminación inicial de la uña infectada seguida de terapia antimicótica sistémica o tópica podría ser concebible<sup>34</sup>. Kozarev y sus colegas propusieron una terapia combinada que consiste en el tratamiento con láser y un agente antimicótico oral (2-3 meses)<sup>42</sup> pero no hay estudios a largo plazo que demuestre su eficacia. En el estudio de Bristow, (2014)<sup>39</sup> también se les prescribió tratamiento antimicótico tópico después de la primera sesión con láser.<sup>38</sup>

Por todo lo expuesto anteriormente, un punto importante de crítica es el corto seguimiento a los pacientes. El crecimiento de hongos con frecuencia se inicia de nuevo después de nueve a doce meses y dada la baja tasa de crecimiento de uñas de los pies, sería más apropiado evaluar a largo plazo la onicomiosis de seis a doce meses o más<sup>41</sup>. Tal vez la opción de acudir trimestralmente para ver la evolución hasta llegar a la convicción de la ausencia completa de patógenos es la mejor alternativa.<sup>34</sup>

Como consecuencia de este corto seguimiento, las tasas de recurrencia a largo plazo no fueron abordados en ninguno de los estudios y no proporcionan datos sobre esta cuestión. En la revisión bibliográfica realizada por Ortiz et al., (2014)<sup>41</sup> se cree que la tasa de recurrencia de onicomiosis tratada con láser probablemente sea muy común al igual que con los tratamientos farmacológicos y que probablemente se necesitará más sesiones de láser. Sin embargo es una suposición pues no hay estudios que lo avalen.

Considerando que la mayoría de estudios publicados demuestran la eficacia del láser para el tratamiento de la onicomiosis hasta su seguimiento, debemos tener en cuenta que los cultivos que se realizan en el momento de la finalización del tratamiento dan un resultado negativo, es decir, comentan que hay una curación micológica. Pero como decíamos anteriormente en esta revisión bibliográfica, los resultados del cultivo no siempre constituyen la prueba de curación clínica definitiva, debido a la alta tasa conocida de falsos negativos en los resultados del cultivo.<sup>38</sup>

## 8. CONCLUSIONES

- I. Para tratar la onicomicosis el láser que se utiliza es el de neodimio: YAG (Nd:YAG) con una longitud de onda de 1064nm. El motivo de la elección de esta longitud de onda es su capacidad por penetrar más grosor de la piel, alcanzando el lecho ungueal donde se encuentra la micosis viéndose la zona afectada por la actuación del calor.
- II. La *Food and Drug Administration* (FDA) actualmente autoriza el uso del láser para tratar la onicomicosis para una mejora visible temporal de las uñas, lo que difiere de la eficacia comprobada con los antimicóticos tópicos y orales. Además no hay estudios que se realicen a largo plazo y puedan garantizar la eficacia de la terapia láser, porque aunque al finalizar el seguimiento de los pacientes en la mayoría de casos se realizó un cultivo micológico que dio negativo en infección fúngica, esto no quiere decir que la curación de la infección es definitiva por la alta tasa de falsos negativos en los resultados del cultivo.
- III. El tratamiento con láser es de menor duración que el tratamiento farmacológico
- IV. Puede tratar diferentes tipos de onicomicosis y es adecuado para tratar pacientes con inmunodepresión o con problemas hepáticos o renales puesto que es un tratamiento simple, sin toxicidad y sin apenas efectos adversos.
- V. Después de la información obtenida podemos concluir que la terapia láser es cuestionable, pues son muchos los parámetros que pueden afectar a su eficacia. No hay una terapia definida para todos los pacientes y aun se desconoce el mecanismo de acción.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Meseguer-Yebra C, Bordel Gómez MT, Cardeñoso Álvarez ME. Tratamiento de las onicomicosis. ¿Tópico o sistémico? FMC Form Medica Contin en Aten Primaria. Elsevier; 2013;20(9):537–46.
2. Soto PR. ¿Por qué fallan los tratamientos para onicomicosis?. Rev Chilena Dermatol. 2011;27(2):140-145.
3. Larruskain Garmendia J, Idígoras Viedma P, Mendiola Arza J. Onicomicosis: diagnóstico y tratamiento. Inf. Ter. del Sist. Nac. Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008;32(3):83–92.
4. Guarro, J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica 2012, 30(1), 33-39.
5. Baran R, et al. Epidemiología y etiología de las onicomicosis. Onicomicosis. Barcelona Elsevier;2006. 1-20
6. Mendoza N, Palacios C, Cardona N. Onicomicosis : afección común de difícil tratamiento. 2012;2:149–58.
7. Blanco S, Torrelo A, Zambrano A. Onicomicosis en la infancia. Piel. 2001;16(10):511-516.
8. Lizardo-castro, G., & Lizardo, A. E. Presentación inusual de onicomicosis por *Candida Albicans* 2012;80(2), 61–65.
9. Ballesté, R., Mousqués, N., & Gezuele, E.. Onicomicosis. Revisión del tema. Rev Med Uruguay 2003;19:93–106.
10. Baran R, et al. Diagnóstico clínico de las onicomicosis. Onicomicosis. Barcelona:Elsevier;2006. 37-75
11. Sicilia MHL, Cuesta FS. Identificación de levaduras. Rev Iberoam Micol. 2007;(11):1–20.
12. Magnani JW, Dec GW. Current Trends in Diagnosis and Treatment. 2013;876–890.
13. García Carmona FJ. Infecciones fúngicas en el pie: onicomicosis, dermatomicosis. Dermatología Podológica. Ediciones especializadas europeas SL.33-58.

- 14.**Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. Patrones clínicos correlacionados con las principales vías de entrada. Onicomycosis Aproximación actual al diagnóstico y tratamiento. Reino Unido:Martin Dunitz Ltd Editores; 2001.12-19
- 15.**Sobera JO, Elewski BE. Onychomycosis. Nails Diagnosis, Therapy, Surgery. 3a ed. Philadelphia:Elsevier;2005.123-128.
- 16.**Baran R, et al. Toma de muestras y examen micológico de las onicomycosis. Onicomycosis. Barcelona:Elsevier;2006. 1-20.
- 17.**Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A.Examen micológico. Onicomycosis Aproximación actual al diagnóstico y tratamiento. Reino Unido:Martin Dunitz Ltd Editores; 2001.28-39.
- 18.**López-jácome LE, Hernández-durán M, Colín-castro CA, Ortega-peña S, Cerón-gonzález G, Franco-cendejas R. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. 2014;3.
- 19.**Llovo J, Pontón J. Diagnóstico microscópico de las micosis. Rev Iberoam Micol. 2007;1-30.
- 20.**Saenz FJC. Identificación de hongos dermatofitos. Rev Iberoam Micol. 2001;1–11.
- 21.**Prats G. Micología. Microbiología Clínica. 1a ed. Madrid: Editorial médica panamericana;2005. p. 83-105.
- 22.**<http://www.mycology.adelaide.edu.au/>. Australia; [actualizado 4 Jun 2015; citado 5 Jun 2015]. Disponible en:  
  
<http://www.mycology.adelaide.edu.au/virtual/2009/ID2-Dec09.html>
- 23.**Serviansky TH, Tronik NSK, Arenas R. Utilidad de la tinción PAS para el diagnóstico histopatológico. 2013;11(1):13–8.
- 24.**Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. Diagnóstico clínico diferencial. Onicomycosis Aproximación actual al diagnóstico y tratamiento. Reino Unido:Martin Dunitz Ltd Editores; 2001.20-27
- 25.**Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. [Antifungal agents for onychomycoses]. Rev. Iberoam. Micol. 2010 Jun 30 [cited 2015 Apr 21];27(2):49–56.

- 26.**Llambrich A. Tratamiento actual de las onicomicosis. Rev Iberoam Micol. 2002;127–9.
- 27.**Zendejas N, Martínez R. Tratamiento láser en onicomicosis. 2014;12(1):7–12.
- 28.**Mordon S, Alcolea JM, Trelles MA. Tratamiento de las onicomicosis con láser. Medicina Estetica. 2012;39(33):1-11.
- 29.**Trelles MA, Vélez M, Rigau J.Fundamentos físicos de la emisión lumínica: láser y otros sistemas. En: José Luis Cisneros Vela, editor. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética. Madrid:Aula Médica ediciones;2000.29-40.
- 30.**Blue Cross and Blue Shield of North Carolina. Laser Treatment of Onychomycosis. 2013;(5)1–4.
- 31.**Blue Cross and Blue Shield of Alabama Medical Policy. Laser Treatment of Onychomycosis. 2014;(6):1-8.
- 32.**Trelles MA, Vélez M, Rigau J.Características técnicas y parámetros dosimétricos de los sistemas láser y otros sistemas lumínicos. En: José Luis Cisneros Vela, editor. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética. Madrid:Aula Médica ediciones;2000.57-68.
- 33.**Gupta A, Simpson F. Devide based therapies for onychomycosis treatment. Skin Therapy Lett [Internet] 2012 Oct;17(9):4-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032936>
- 34.**Nenoff P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. JDDG - J Ger Soc Dermatology. 2014;12(1):33–8.
- 35.**Kozarev J. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. J. Laser Heal. Acad. 2010;2010(1):1–8.
- 36.**Trelles MA, Vélez M, Rigau J. Interacción de la luz con los tejidos. En: José Luis Cisneros Vela, editor. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética. Madrid:Aula Médica ediciones;2000.41-56.
- 37.**Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y. Onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. J. Drugs Dermatol. 2012;11(4):496–504.



- 38.**Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli M. The effect of Q-Switched Nd : YAG 1064nm / 532 nm laser in the treatment of onychomycosis in vivo. 2013;1–29.
- 39.**Bristow IR. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J. Foot Ankle Res.* 2014;7(1):34.
- 40.**Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J. Am. Acad. Dermatol.* Elsevier Inc; 2013;69(4):578–82.
- 41.**Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med.* 2014;46(2):117–24.
- 42.**Hees H, Raulin C, Bäuml W. Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2012;10(12):913–8.
- 43.**Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Japanese J Med Mycol.* 2013;54(4):333–9.
- 44.**Zhang RN, Wang DK, Zhuo FL, Duan XH, Zhang XY, Zhao JY. Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(18):3288–91.
- 45.**Voke J. Laser therapy. *Nurs Mirror.* 1983;157(12):32–3.
- 46.**Duarte de Sa Guimaraes. Treatment of onychomycosis with Nd : YAG laser : results in 30 patients *Original Articles* 2014;6(June), 155–160.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor del trabajo de final de grado, el profesor J.M Ogalla, por toda su sabiduría y sus consejos, por guiarme en todas mis dudas y por toda su paciencia, ya que sin su ayuda no podría haber llevado a cabo este trabajo.

También me gustaría agradecer al profesor Manel Pérez todos sus conocimientos sobre el tema, pues me han ayudado a entender mejor los conceptos que no conocía.

Y para finalizar, quiero agradecer a mi madre todo su apoyo y comprensión durante estos años de universidad, y también a mi pareja, por su positividad y ayuda que han hecho más fácil la realización de este trabajo.