

TRABAJO FINAL DE GRADO

**REVISIÓN DE LA
EFECTIVIDAD DEL
LÁSER 1064nm PARA EL
TRATAMIENTO DE LAS
ONICOMICOSIS**

REVIEW OF THE EFFECTIVENESS OF
LASER 1064nm FOR THE TREATMENT OF
ONYCHOMYCOSIS

Autor: Antonio Linares Martín

Tutor: Antonio Zalacain Vicuña

Curso: 4º Podología (2018/19)

Código Asignatura: 360416



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABREVIATURAS.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1 LÁSER.....	6
4. OBJETIVOS.....	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
6. RESULTADOS.....	12
7. DISCUSIÓN.....	21
8. CONCLUSIONES.....	25
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25
10. AGRADECIMIENTOS.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1: Algunos sistemas láser aprobados por la FDA, para tratamientos en onicomycosis.....	6
FIGURA 2: Principales componentes de un equipo láser para su uso médico.....	7
FIGURA 3: Temperatura medida antes y después del tratamiento con láser Nd:YAG 1064nm.....	8
FIGURA 4: Diagrama de flujo para el proceso de selección de estudio para láser 1064nm.....	10
FIGURA 5: Diagrama de flujo para el proceso de selección de estudio para láseres diferentes a 1064nm.....	11
TABLA 1: Artículos que componen el estudio y muestra tratada de onicomycosis.....	12
TABLA 2: Protocolo de sesión de tratamiento para la onicomycosis usado en los estudios.....	14
TABLA 3: Parámetros láser utilizados en cada estudio.....	16

1. RESUMEN

La onicomicosis es uno de los trastornos ungueales más comunes en personas adultas y afectan al 4-8% de la población general en todo el mundo.

Los agentes causantes son los dermatofitos, mohos filamentosos no dermatofitos y las levaduras. La mayoría de las onicomicosis son causadas por hongos dermatofitos.

Los métodos usados para su diagnóstico consisten en la anamnesis, exploración física, la microscopía directa (KOH) y el cultivo.

Hay diferentes presentaciones clínicas dependiendo del agente causal, pero todas tienen sintomatología común: la decoloración de la uña, alteraciones en la superficie, hiperqueratosis, crecimiento lento y onicolisis.

Hasta hace una década aproximadamente el tratamiento por excelencia para tratar la onicomicosis era el tratamiento antifúngico sistémico y/o tópico. Sin embargo, debido a los efectos adversos e inconvenientes que producen su administración y uso, se han abierto nuevas vías terapéuticas para tratarla.

En 2010 se aprobó el láser Nd:YAG 1064nm por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA: Food and Drug Administration) y se está utilizando como alternativa para el tratamiento de esta patología. El método de acción del láser YAG es la fototermólisis selectiva en la que una estructura pigmentada puede ser selectivamente destruida por una luz pulsada si la longitud de onda de la luz es preferencialmente absorbida por el pigmento (hongo) y el tiempo de exposición es más corto o igual que el tiempo de relajación térmica de la estructura que se considera el “blanco o diana”.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica de los estudios publicados hasta el momento para analizar y evaluar la acción del láser 1064nm y compararlo con otros láseres no ablativos.

PALABRAS CLAVE

Onicomicosis, tratamiento, láser 1064, láser 1,064

ABSTRACT

Onychomycosis is one of the most common nail disorders in adults and affects 4-8% of the general population worldwide.

The causative agents are dermatophytes, non-dermatophyte filamentous moulds and yeasts. Most onychomycosis is caused by dermatophyte fungi.

The methods used for diagnosis consist of anamnesis, physical examination, direct microscopy (KOH) and culture.

There are different clinical presentations depending on the causative agent, but all have common symptoms: nail discoloration, surface alterations, hyperkeratosis, slow growth and onycholysis.

Until about a decade ago, the treatment par excellence for onychomycosis was systemic and/or topical antifungal treatment. However, due to the adverse and inconvenient effects produced by its administration and use, new therapeutic routes have been opened to treat it.

In 2010 the Nd:YAG 1064nm laser was approved by the Food and Drug Administration (FDA) and is being used as an alternative for the treatment of this pathology. The YAG laser action method is selective photothermolysis in which a pigmented structure can be selectively destroyed by a pulsed light if the wavelength of the light is preferentially absorbed by the pigment (fungus) and the exposure time is shorter or equal to the thermal relaxation time of the structure that is considered the "target".

In this work a bibliographic review of the studies published so far is carried out to analyze and evaluate the action of the 1064nm laser and to compare it with other non-ablative lasers.

KEYWORDS

Onychomycosis, treatment, laser 1064, laser 1,064

2. ABREVIATURAS

1. nm: nanómetro
2. KOH: hidróxido de potasio
3. FDA: Food and Drug Administration (Administración de medicamentos y alimentos)
4. Nd:YAG: Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Neodimio:Itrio-Aluminio-Granate)
5. ns: nanosegundo
6. ms: milisegundo
7. μ s: microsegundo
8. s: segundo
9. N°: número
10. Sem: semana
11. min: minuto
12. mm: milímetro
13. Tto: tratamiento
14. OSI: Índice de Gravedad de Onicomycosis
15. Nd:YAP: Neodimio:Itrio-Aluminio-Perusquita

3. INTRODUCCIÓN

La onicomicosis, infección de la placa ungueal por hongos¹, es uno de los trastornos de la uña con más prevalencia en personas adultas y afectan al 4-8% de la población general en todo el mundo². Los agentes responsables de las onicomicosis son los hongos dermatofitos, los mohos filamentosos no dermatofitos o las levaduras. La mayoría de las infecciones de las uñas de los pies son causadas por hongos dermatofitos: *Trichophyton spp*, *Epidermophyton spp* y *Microsporum spp*. La *Cándida albicans* es el agente causal más común en las uñas de las manos³. Los traumatismos ungueales previos, la diabetes mellitus, la arteriopatía periférica y la edad avanzada, son factores de riesgo para padecer la onicomicosis^{1,4}.

Para diagnosticar la onicomicosis nos basaremos en los hallazgos de la anamnesis, el examen físico, la microscopía directa (KOH) y el cultivo de las muestras de uña⁵.

La presentación clínica varía según el agente patógeno y la ubicación de la infección en la lámina ungueal, aún así, los síntomas comunes son: la decoloración de la uña, alteraciones en la superficie, hiperqueratosis, crecimiento lento y onicolisis⁶.

La onicomicosis normalmente es tratada con agentes antimicóticos sistémicos, como la terbinafina, itraconazol y fluconazol^{7,8}. En los casos leves se pueden usar antifúngicos tópicos como ciclopirox y amorolfina^{7,8}. Estos fármacos tienen una leve-moderada eficacia en la mayoría de los pacientes, que se puede deber a una baja penetración de los medicamentos por la circulación sistémica en la placa ungueal o de la placa al tejido subyacente^{9,10}. La administración de los antifúngicos junto con la avulsión o fresado de la placa ungueal afectada, es la recomendación por excelencia actual de tratamiento¹¹.

Sin embargo, la alta toxicidad de los antifúngicos y la interacción de los azoles con otros medicamentos hacen que su uso esté limitado y no se recomiende en pacientes polimedcados, inmunocomprometidos, cardiópatas y/o con afectación hepática^{4,12,13}.

Debido a los diferentes inconvenientes que presentan el uso de los antifúngicos: larga duración del tratamiento, el mal cumplimiento por parte del paciente, la severidad de los efectos secundarios, el rechazo del paciente a una terapia sistémica, así como la baja respuesta de los pacientes al tratamiento¹⁴, nacen nuevas terapias para combatir esta afectación.

Hace aproximadamente 10 años se introdujo la terapia con láser lumínico como nueva opción terapéutica para la onicomicosis. En 2010 la FDA aprobó el uso del láser Nd:YAG 1064nm para el tratamiento de la onicomicosis¹⁵.

S. no.	Nombre
1	1320 - nm Nd: YAG
2	1064 nm Nd: YAG Q conmutado
3	Modo de salida 532 nm Nd: YAG
4	Modo de salida 630 - 680 nm Nd: YAG
5	Diodo de 980 nm
6	Diodo 870/930 nm

Figura 1. Algunos sistemas láser aprobados por la FDA, para tratamientos en onicomicosis. Bhatta AK, et al. 2014¹⁶

Aunque no está bien definido el método de acción de los láseres lumínicos para el tratamiento de la onicomicosis, todo indica que lo consigue mediante la fototermólisis selectiva que consiste en la aplicación de luz en los pigmentos de los hongos con una generación consecutiva de temperaturas superiores a 50°C. Este calentamiento del tejido provoca la destrucción de las estructuras fúngicas y por lo tanto la erradicación de la infección en la uña^{17,18}.

Diversos estudios informan que la aplicación de los láseres para el tratamiento de la onicomicosis es efectivo y no provoca efectos adversos significativos, excepto dolor y calor tolerables^{19,20,21}.

En este trabajo trataremos de definir el método de acción del láser Nd:YAG 1064nm y valorar su efectividad comparándolo con láseres no ablativos de diferente longitud de onda.

3.1 LÁSER

- **DEFINICIÓN²²:** La palabra láser es un acrónimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que significa amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación.

Se compone de 3 instrumentos principalmente para generar el haz de de láser:

- **Fuente de láser:** donde se genera la radiación y que incluye un sistema para su calibración
- **Sistema de transmisión:** habitualmente de fibra óptica
- **Aplicador:** diversas piezas de mano de diferentes diámetros o con accesorios opcionales para el barrido

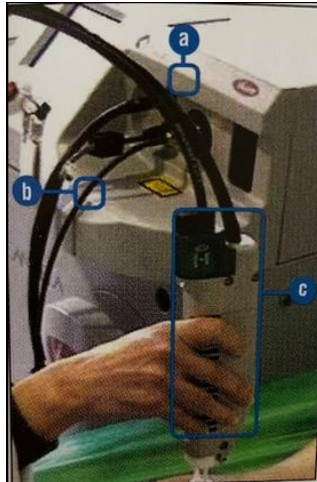


Figura 2: Principales componentes de un equipo láser para su uso médico. **a:** fuente de láser; **b:** fibra óptica; **c:** aplicador.²²

- MECANISMO DE ACCIÓN LÁSER Nd:YAG

El mecanismo de acción de los láseres Nd:YAG es térmico^{18,20}, donde la energía de la luz se convierte en calor. Kozarev lo demostró en su estudio²⁰.

Los efectos adicionales del láser en el tejido pueden incluir efectos fotoquímicos, fotoacústicos y fotomecánicos, pero tienden a considerarse efectos secundarios beneficiosos¹⁸.

El mecanismo de acción se denomina fototermólisis selectiva, que consiste en la aplicación de luz en los pigmentos de los hongos con una generación consecutiva de temperaturas superiores a 50°C. Este calentamiento local limitado del tejido, provoca la destrucción de las estructuras fúngicas y por lo tanto la erradicación de la infección en la uña^{17,18}.

Para obtener un efecto fototermolítico selectivo en el tratamiento de la onicomicosis, debemos calibrar los parámetros para soportar la rápida acumulación y aislamiento del calor en los hongos, mientras se mantiene la temperatura en la lámina y lecho ungueal circundante por debajo del umbral de 45°C para evitar el dolor y la necrosis dérmica¹⁸.

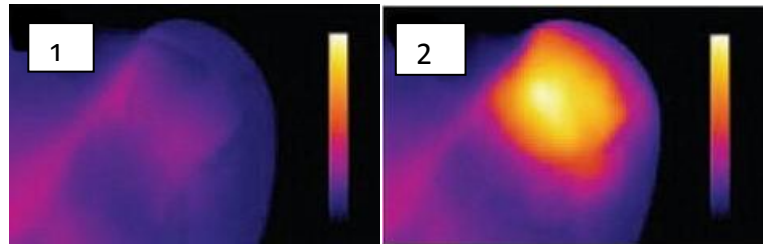


Figura 3: Temperatura medida antes (1) y después del tratamiento (2) con láser Nd:YAG 1064nm. Imágenes extraídas del artículo Kozarev J, 2010 ²⁰

- CLASIFICACIÓN LÁSER Nd:YAG 1064nm

- **Q-Switched (conmutado)**²³: tienen una duración de pulso en el rango de los nanosegundos (ns), y tienen la energía de pulso máxima más alta de los láseres de estado sólido comerciales¹⁷.
- **Pulso corto**²³: duración de pulso más largo que el anterior, en el rango de los microsegundos (μ s).
- **Pulso largo**²³: duración de pulso más largo, su rango está en milisegundos (ms).

4. OBJETIVOS

1. Analizar el método de acción y la eficacia del láser Nd:YAG 1064nm en onicomiosis.
2. Comparar la eficacia del láser Nd:YAG 1064nm con otros láseres no ablativos de diferente longitud de onda.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar la búsqueda bibliográfica se ha utilizado la base de datos Pubmed (Medline). Se eligió Pubmed por la facilidad para encontrar accesos abiertos y por la gran cantidad de publicaciones biomédicas.

La búsqueda se realizó en las fechas entre 18/11/2018-27/03/2019 que se centra en el tema principal del trabajo: láser 1064nm y en láser no ablativos diferentes a 1064nm.

Se realizó en 2 fases, una para buscar artículos relacionados con el láser 1064nm y otra para buscar láseres diferentes al 1064nm.

Los campos de búsqueda utilizados fueron los siguientes:

- Para el láser 1064nm se realizaron 2 búsquedas, ya que en algunos artículos se encuentra como 1,064nm.
 - (laser 1064) AND onychomycosis. Se utilizó el filtro de texto completo, 10 años máximo de fecha de publicación y textos en inglés y español, obtuve la cifra de **31 resultados**.
 - (laser 1,064) AND onychomycosis. Se utilizaron los mismos filtros: texto completo, 10 años máximo de fecha de publicación y textos en inglés y español, obtuve la cifra de **9 resultados**.
- Para realizar la búsqueda para láseres que no fuesen con longitud de onda 1064nm, se realizó la siguiente búsqueda:
 - ((laser[Title]) AND onychomycosis) NOT 1064) NOT 1,064 con el filtro de texto completo, 10 años máximo de fecha de publicación y textos en inglés y español, obtuve la cifra de **35 resultados**.

Como criterios de inclusión/exclusión de los artículos encontrados fueron los siguientes:

INCLUSIÓN:

- Ensayos, estudios retrospectivos o prospectivos
- Acceso libre y suscritos por la UB
- Que sólo se aplicara el láser como tratamiento
- Muestra de pacientes y/o uñas mayor o igual a 25

EXCLUSIÓN

- Revisión bibliográfica
- Láseres ablativos
- Estudios in vitro

También se han utilizado otras fuentes (libros de texto) para obtener información sobre el mecanismo de acción y parámetros del láser.

MÉTODO PRISMA

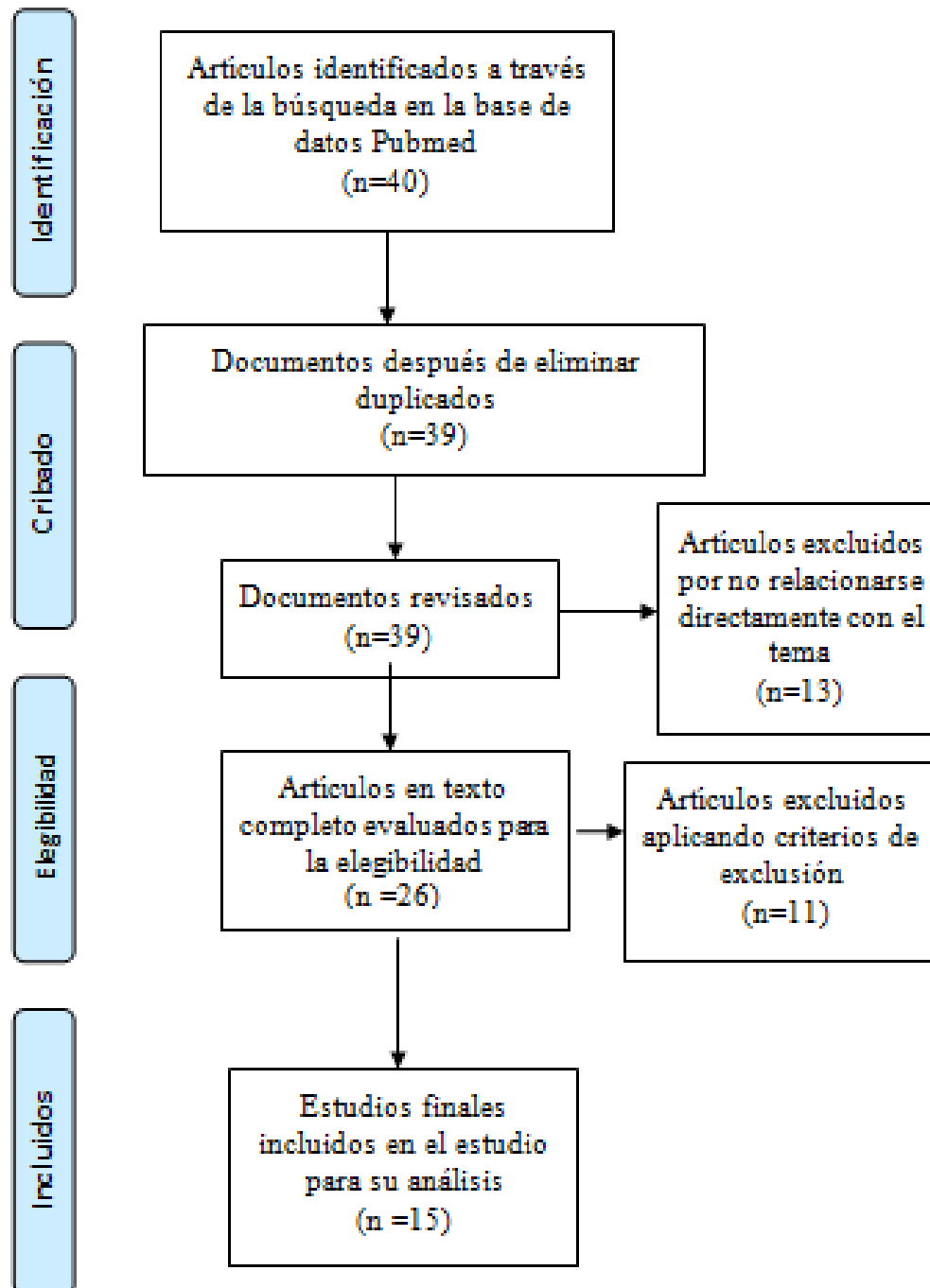


Figura 4: Diagrama de flujo para el proceso de selección de estudio para láser 1064nm

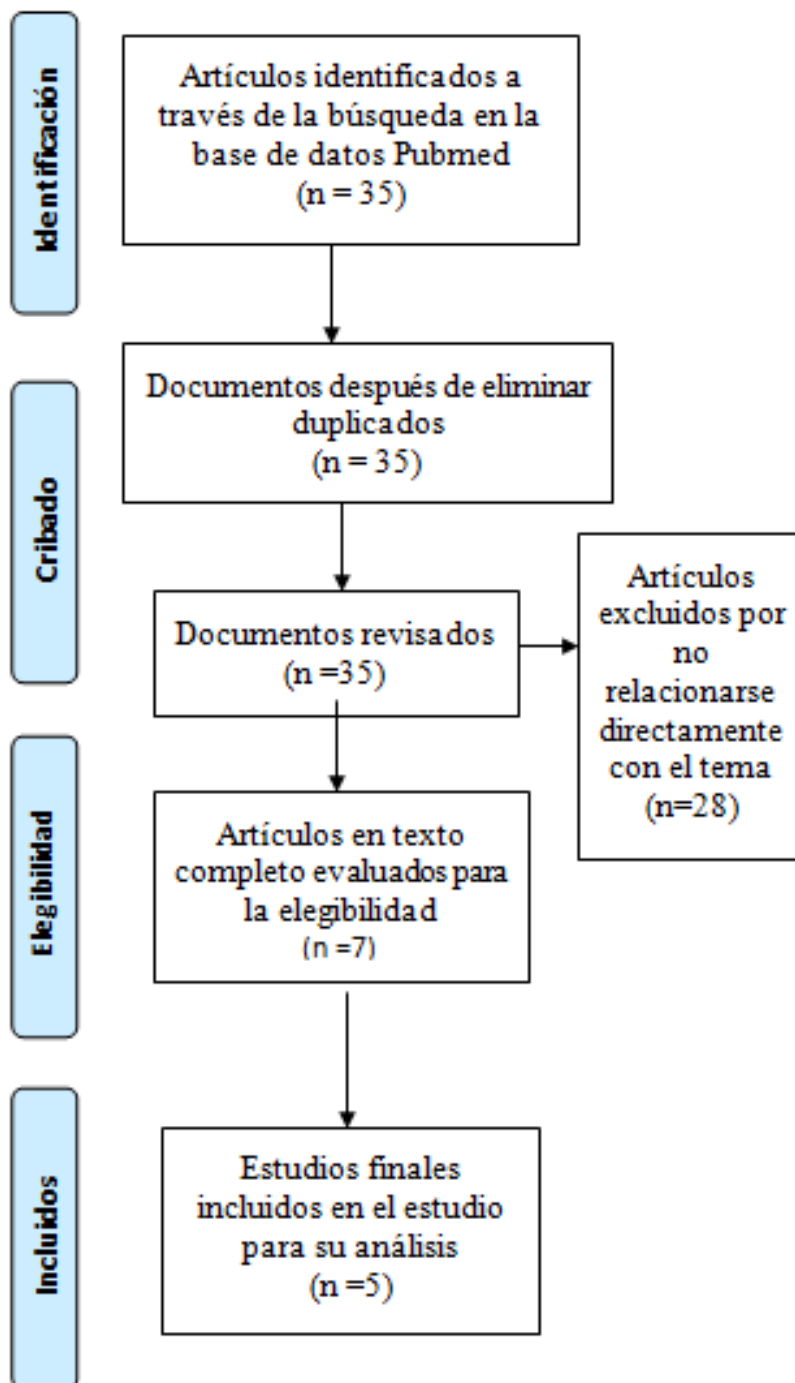


Figura 5: Diagrama de flujo para el proceso de selección de estudio para láseres diferentes a 1064nm

6. RESULTADOS

Los láseres Nd:YAG fueron los primeros dispositivos médicos diseñados específicamente para tratar la onicomiosis²⁴. En todos los artículos seleccionados (15) para el trabajo se utilizan láseres de longitud de onda de 1064nm.

Todos los láseres de las tablas excepto los láser de diodo son láseres Nd:YAG.

Tabla 1. Artículos que componen el estudio y muestra tratada de onicomiosis

Autor/Año	País	Metodología	Nº Pacientes	Nº Uñas
Galván García ²⁵ 2014	Méjico	Ensayo no aleatorio	120	733: 719 uñas del pie
Hollming ST et al. ²⁶ . 2014	EE.UU.	Ensayo aleatorio controlado (hay grupo control)	12	57
Renner R et al. ²⁷ 2015	Alemania	Estudio prospectivo	23	82
Gupta AK et al. ²⁸ 2015	Canadá	Estudio retrospectivo: julio 2012- febrero 2014	23	34
Lu S et al. ²⁹ 2016	China	Ensayo: grupo 1 con tratamiento láser y grupo 2 con tratamiento tópico	25 (grupo 1)	68 (grupo1)
Kim -TI et al. ³⁰ 2016	Corea	Estudio aleatorio, controlado y comparativo.	19 (grupo láser)	79 (grupo láser)

Wanitphakdeedecha R et al. ¹⁷ 2016	Tailandia	Ensayo	35	64: terminaron estudio 27uñas (6meses)
Helou J et al. ³¹ 2016	Líbano	Revisión retrospectiva (6/13-12/13) 30 pacientes	30	No disponible
Okan G et al. ³² 2017	Turquía	Ensayo controlado	30: finalizaron 15 a los 6 meses	No disponible
Karsai S et al. ³³ 2017	Alemania	Ensayo controlado aleatorio prospectivo	10	52
Zalacain A et al. ³⁴ 2018	España	Serie de casos transversal	156	156
Leverone AP et al. ³⁵ 2018	Brasil	Estudio prospectivo, no controlado, no aleatorio y abierto	36: 17 completaron el estudio	No disponible
Webber GC et al. ³⁶ 2018	Alemania	Estudio restrospectivo	27	No disponible
Liu C et al. ³⁷ 2018	China	Ensayo aleatorio controlado	35	113
Kim HJ et al. ³⁸ 2018	Corea	Serie de casos transversal	No disponible	174

Tabla 2. Protocolo de sesión de tratamiento para la onicomicosis usado en los estudios

Autor	Nº de sesiones	Intervalo (semanas)	Nº de aplicaciones	Desbridamiento Previo
Galván García ²⁵	1	0	3 por cada uña (300 disparos)	No disponible
Hollming ST et al. ²⁶	2	2	2-3, añadiendo eponiquio y canales laterales	No disponible
Renner R et al. ²⁷	2 3: 8 pacientes caso severo	8	1 en lámina, eponiquio y canales laterales	No disponible
Gupta AK et al. ²⁸	4	2 a 4 ±1	3-6 pasadas horizontales y de 3-6 pasadas verticales	Desbridamiento mecánico
Lu S et al. ²⁹	4 + 4	1: 4 semanas entre cada 4 sesiones	3: uña afectada y resto de uñas también	No disponible
Kim TI et al. ³⁰	3: sesión adicional si clínica >50% a las 12 sem.	4	2, pausa de 2 minutos.	Desbridamiento mecánico

Wanit_ phak_ deedecha R et al. ¹⁷	4	1	2 en espiral, intervalo de 2 minutos entre sesiones	No disponible
Helou J et al. ³¹	1	0	Técnica: un pase horizontal, un pase vertical y un pase periungueal sin ninguna premedicación	No disponible
Okan G et al. ³²	4	1	2, patrón en espiral, pausa de 1 min. entre ellas	Desbridamiento químico: urea al 40% (cura oclusiva, 1 sem. antes)
Karsai S et al. ³³	4	4-6	5: patrón tablero de ajedrez. Se trató lámina, eponiquio y canales.	Desbridamiento mecánico (podólogo) de 1 mm. antes del tratamiento (Tto) láser en 1ª y 3ª sesión
Zalacain A et al. ³⁴	3	2	3: un barrido longitudinal y otro transversal. Eponiquio y canales	Desbridamiento mecánico previo a tto
Leverone AP et al. ³⁵	4	6 aproxima_ damente	4 pases, patrón espiral	No disponible
Webber GC et al. ³⁶	4,5 (media de Ttos)	2: 3 primeras sesiones 6: posteriores	1: patrón en rejilla hasta notar calor moderado o fuerte	Desbridamiento mecánico por podólogo

Liu C et al. ³⁷	6	1	1, no especifica nada más	Si, no especifica si <u>mecánico</u> o químico
Kim HJ et al. ³⁸	4-6	4 ± 10días	2: patrón espiral. Pausa de 2 min. entre ambas	Desbridamiento mecánico: uñas con + de 2mm de grosor

Tabla 3. Parámetros láser utilizados en cada estudio.

Autor	Tipo // Marca	Spot (mm)	Frecuencia (hz)	Fluencia (j/cm ²)	Duración de pulso (ms)	Energía (j)
Galván García ²⁵	Q:Switched // Monaliza, Sincoheren, China Q-Clear TM, Light Age, EEUU	3	3	0,6	--	--
Hollming ST et al. ²⁶	Pulso corto // Sciton Inc JOULE ClearSense, EEUU	6	6	5	0,3	
Renner R et al. ²⁷	Láser diodo // FOX: (ARC Laser GmbH, Alemania	4	5,6	5,1	80	60-120 uñas pequeñas y/o muy delgadas 120-200 uñas medianas 250-500 uñas grandes y/o gruesas

Gupta AK et al. ²⁸	Pulso corto // NuvoLase Pointe FootLaser		30			0,2
Lu S et al. ²⁹	Pulso largo // Dualis SP; Fotona, Eslovenia	4	1	35 ~ 80	35	
Kim TI et al. ³⁰	Pulso corto // Pinpointe FootLaser Pinpointe USA Inc. EE. UU	1,5	30		0.1	0,2
Wanitphak-deedecha R et al. ¹⁷	Pulso largo // Dualis SP; Fotona, Eslovenia	4	1	35-45	30-35	
Helou J et al. ³¹	Pulso corto // PinPointe FootLaser EE.UU.			25	0,1-3	
Okan G et al. ³²	Pulso largo // No identifica nombre comercial	4		40-60 (según grosor lámina)		

Karsai S et al. ³³	Pulso corto // (PinPointe Foot Laser, EE.UU.	1.5	30	20	0.1	
Zalacain A et al. ³⁴	Pulso largo // Podylas S30 INTER-medie España	3	1	35-40		
Leverone AP et al. ³⁵	Pulso corto // Génesis Cutera, Inc, EEUU)	5	2-3	16	0,3	
Webber GC et al. ³⁶	Láser diodo // FOX, ACR Laser GmbH, Alemania	4	5.6		80	500-800
Liu C et al. ³⁷	Pulso largo // No identifica nombre comercial	4	1	45	35	
Kim HJ et al. ³⁸	Pulso corto Pinpointe Footlaser; Pinpointe USA Inc. EE.UU.	1.5	30	0.3	0.1	0,2

Galván²⁵, con un láser Q-Switched 1064nm, obtuvo una tasa de respuesta clínica (mejora del aspecto de la uña) del 93% a los 3 meses y del 100% a los 6 meses. A los 9 meses tuvo una cura micológica (cultivo negativo y/o microscopía directa negativa) tras microscopía directa (KOH) del 100%.

En el estudio de Hollming et al.²⁶ se usó un láser de pulso corto 1064nm, de los 12 pacientes (57 uñas) un 33% de los pacientes tuvo un cultivo negativo a los 3 meses, pero a los 12 meses solo 1 uña mostró aclaramiento clínico.

Renner et al.²⁷ utilizó láser diodo 1064nm y para la evaluación de los resultados el Índice de Gravedad de Onicomycosis (OSI). Los pacientes tratados con láser sin haber recibido tratamiento antimicótico previo (8) pasaron de un 18.8/19.6 (valor medio) de OSI a 14.0/13.7(valor medio).

Gupta et al.²⁸ con un láser pulso corto 1064nm, solo 2 (9%) pacientes del total (23) obtuvieron cura clínica. Lu S et al.²⁹ utilizó láser 1064nm de pulso largo, después del control post-tratamiento de los 6 meses obtuvo una cura micológica del 41'3%.

Kim TI et al.³⁰ con un láser 1064nm de pulso corto, las tasas de curación clínica fueron del 71 y 76% a los 3 y 6 meses respectivamente, y la cura micológica fue del 9% a los 3 meses y del 15.2% a los 6 meses.

Wanitphakdeedecha et al.¹⁷ usó un láser de pulso largo 1064nm, de las 59 uñas que se trataron, 24 resultaron cultivo negativo tras el primer ciclo de láser al mes, y 28 restantes dieron negativo en el cultivo después del 2º ciclo de tratamiento. A los 6 meses la tasa de curación fue del 51,9%.

Helou³¹, láser pulso corto 1064nm, obtuvo una tasa de curación micológica del (66,67%) a los 12 meses. De los 15 pacientes que finalizaron el estudio de Okan y su equipo³² con un láser de pulso largo 1064nm, a los 6 meses obtuvieron la curación micológica de 9 pacientes (60%).

Karsai et al.³³ no logró a los 12 meses la cura micológica en ninguna uña tratada con un láser de pulso corto 1064nm. La evaluación clínica mediante OSI empeoró 2 puntos.

Zalacain et al.³⁴ para el tratamiento utilizó un láser 1064nm de pulso largo, obteniendo diferentes resultados de tasa de curación micológica: a los 6 meses del 19.2%, a los 9 meses del 37.8% y a los 18 meses una tasa del 65.4%.

Leverone et al.³⁵ por el contrario, los resultados fueron nefastos y solo consiguieron 1 cura micológica después del tratamiento con láser de pulso corto 1064nm, y otra cura micológica a los 12 meses de finalizar el tratamiento. También cabe destacar que el patógeno estudiado era un dermatofito (*Neoscytalidium dimidiatum*) diferente al resto de los estudios comentados.

En el estudio de Webber et al.³⁶ que usó un láser diodo 1064nm, se consiguió la cura micológica en el 11% de la muestra tras 5.4 sesiones (media) de tratamiento láser.

Liu et al.³⁷ en cambio, con un láser de pulso largo 1064nm, tuvo una tasa de curación clínica y micológica muy elevada a los 12 meses, del 99.12 y 100% respectivamente.

Kim HJ et al.³⁸, que utilizó un láser de pulso corto, se centró en la cura clínica de las uñas tratadas, evaluándolas según su OSI, el resultado de curación fue significativo después de las 4-6 sesiones láser.

Comparando los resultados de los láseres 1064nm con los 5 estudios de láseres de diferente onda, podemos comprobar que los resultados no difieren mucho. Hay algunos estudios que dan buenos resultados como el de Kalokasidis et al.³⁹ en 2013, que obtuvo una tasa de curación micológica a los 3 meses del 95,42% (125/131 pacientes) utilizando un láser Nd:YAG Q-Switched (conmutado) 1064nm/532nm.

En el estudio de Zang et al.⁴⁰, que utiliza un láser no térmico de doble diodo 635/405nm, también se obtuvieron buenos resultados pero en este caso se evaluó la curación clínica y no la micológica que es la que realmente es importante para confirmar la cura completa (eliminación del patógeno), aun así, la curación clínica fue mejor de la esperada y superó los objetivos marcados por los investigadores: tasa de éxito $\geq 60\%$ (67%) con un crecimiento claro de la lámina ungueal mayor de 3mm a los 6 meses finalizado el tratamiento.

En cambio en los estudios de Ortiz et al.⁴¹ y Espírito-Santo et al.⁴², el resultado final no fue tan satisfactorio. En el primero utilizaron un láser Nd:YAG 1320nm y aunque obtuvieron una cura micológica del 50% a los 3 meses, el resultado podría haber sido falseado por el uso de tratamientos tópicos y sistémicos con poco tiempo de eliminación (2 semanas y 3 meses respectivamente sin recibir dicho tratamiento), además fue más efectivo el tratamiento del grupo control en el que se utilizó crioterapia local con un resultado de cura micológica del 70%.

En el estudio de Espírito-Santo et al.⁴² utilizó un láser Nd:YAP (itrio-aluminio-perusquita) de 1340nm en 72 uñas, obtuvieron una tasa de curación micológica del 8,3% (6 uñas) a los 3 meses post-tratamiento.

El estudio de Khurana y su equipo⁴³ consistió en el tratamiento de un caso de una paciente infectada con un hongo no dermatofito *Fusarium solani* sp. (los demás estudios son con hongos dermatofitos en la mayoría de las uñas infectadas). El tratamiento fue realizado con láser Q-Switched 1064/532nm y obtuvo un resultado clínico y micológico negativo al año de seguimiento.

7. DISCUSIÓN

Al ser la onicomiosis una patología común en la población, se han abierto nuevas vías terapéuticas, siendo el tratamiento del láser una buena opción para pacientes inmunodeprimidos, polimedicados, diabéticos y/o con patologías sistémicas asociadas: hepáticas, cardiovasculares^{1,4}.

En 2010 la FDA aprobó el láser Nd:YAG para tratar la onicomiosis tanto en uñas de las manos como de los pies¹⁵, desde entonces se viene usando como alternativa a los tratamientos tópicos y/o sistémicos, ya sea como terapia única o asociado a éstos.

En la revisión bibliográfica realizada hemos podido comprobar que hay estudios con muy buenos resultados con unas tasas de curación micológica por encima del 60%^{25,31,32,34,36,37}, algunos con tasa de curación entre el 40-60%^{17,29} y otros por debajo del 40% de curación^{26,30,33,35}.

Esta disparidad de resultados puede deberse a diversos factores: tipo de láser, protocolos de tratamiento establecidos, duración de seguimiento, tipo de onicomiosis y/o agente causal.

La mayoría de los láseres estudiados son láser Nd:YAG^{17,25,26,28-35,37,38}, éstos utilizan la misma longitud de onda (1064nm) y se clasifican en 3 tipos dependiendo de su duración de pulso: Q-Switched (conmutado), pulso corto y pulso largo. Los otros 2 láser con longitud de onda 1064nm son láseres de diodo infrarrojo^{27,36}.

Según los valores observados, en general, el que mejores resultados ha obtenido es el láser con pulso largo^{17,29,32,34,37} y el que peor el de pulso corto^{26,28,31,33,35,38}. Aunque la

tasa de mayor curación la hemos visto en el estudio de Galván²⁵ que utilizó el láser Q-Switched obteniendo una cura micológica del 100% a los 9 meses de seguimiento.

Los parámetros que más se repiten de los en los diferentes tipos de láseres son los siguientes:

- Pulso largo:
 - o Spot: 4mm
 - o Frecuencia: 1hz
 - o Fluencia: 35-45j/cm²
 - o Duración de pulso: 35ms
- Pulso corto:
 - o Spot: 1,5mm
 - o Frecuencia: 30hz
 - o Fluencia: no hay ningún valor que se repita, varían desde 0,3 a 25 j/cm²
 - o Duración de pulso: 0,1-0,3ms
- Q-switched: 1 sólo estudio²⁵
 - o Spot: 3mm
 - o Frecuencia: 3hz
 - o Fluencia: 0.6j/cm
 - o Duración de pulso: no disponible
- Laser de diodo FOX^{27,36} (diferente material activo al Nd:YAG):
 - o Spot: 4mm
 - o Frecuencia: 5,6hz
 - o Fluencia: 5,1j/cm
 - o Duración de pulso: 80ms

Dentro del tratamiento, podemos hablar de los patrones de pases en las uñas realizados en cada sesión por los investigadores. Aquí podemos observar también la desigualdad a la hora de elegir el patrón a usar. Los patrones varían tanto en el número de sesiones como en el intervalo y número de aplicaciones, ya sea de un tipo de láser o de otro.

Los patrones que más se repiten son de 4 sesiones y un intervalo de 2-4 semanas entre sesión. En el número de aplicaciones el valor que más se repite es el de 2-3 pases, pero la manera de aplicarlo varía. En unos estudios se realiza un patrón de pase en forma de rejilla (pases verticales y horizontales)^{25,28,30,33,34,36}, y en otros estudios se realizan pases

en espiral^{17,31,35,38}. Además en estudios como el de Hollming et al²⁶, Renner et al²⁷ y Zalacain et al³⁴ también se realizan pases con el láser por eponiquio y canales ungueales. En otros estudios se comenta de la importancia de desbridar la uña hipertrófica (≥ 2 mm de grosor) antes del tratamiento con el láser^{28,32-34,36-38}.

Por lo tanto, la diversidad en los protocolos que hemos comentado puede ser un factor importante a la hora de tratar una uña onicomycótica, y no tener un protocolo estándar puede condicionar en los buenos o malos resultados. Pienso que poder unificar los parámetros y los patrones de tratamiento sería un primer paso para poder tratar la onicomycosis correctamente.

Otro factor que puede alterar los resultados obteniendo falsas tasas de éxito es la duración de seguimiento de la uña post-tratamiento. En la mayoría de los estudios el seguimiento con microscopía directa (KOH) y/o cultivo fue de 3-6 meses^{17,26-30,32}, el estudio de Galván²⁵ tuvo un seguimiento máximo de 9 meses, y en algunos se llegó a los 12 meses^{31,33,35,37}, y sólo en el estudio de Zalacain et al.³⁴ el seguimiento fue hasta los 18 meses.

En estudios como el de Karsai et al.³³ y Leveron y su equipo³⁵ obtuvieron a los 12 meses una tasa de éxito del 0% y 5,5% respectivamente. En cambio en los estudios donde se redujo el tiempo de evaluación se obtuvieron mejores resultados.

Un seguimiento menor en el tiempo post-tratamiento puede influir en que haya una mejor tasa de resultados micológicos negativos. La uña tratada, debido al lento crecimiento generalmente en las uñas del pie, puede observarse clínicamente y micológicamente sana, pero para evaluar la eficacia del láser a largo plazo para una uña onicomycótica lo idóneo sería esperar entre 12-18 meses mínimo, además en este tiempo la uña habrá tenido un crecimiento completo de la lámina ungueal³⁹.

En los estudios en los que miden el resultado final clínicamente^{27,28,30,32-34,36,38} tampoco unifican criterios, solo en los estudios de Renner et al.²⁷, Karsai et al.³³ y Kim HJ y su equipo³⁸ utilizan el Índice de Severidad de Onicomycosis (OSI), y por lo tanto pueden hacer una valoración objetiva de una valoración cualitativa. También Kim TI et al.³⁰ que aunque no utiliza el OSI, sí utiliza otro método de medición para cuantificar la evolución de la uña, que consiste en medir el aumento de la longitud vertical de la uña sana y dividirlo por la longitud vertical del área infectada al inicio del estudio. En el estudio de Gupta et al.²⁸ hacen una evaluación cualitativa estimada por la observación

del evaluador. Y el resto de estudios^{32,34,36} evalúan los resultados comparando fotos del inicio y final del estudio.

Por lo tanto, creo que para realizar un buen estudio y evaluar la eficacia del láser a largo plazo, se deberían hacer controles micológicos hasta los 12-18 meses, así nos aseguraremos que la uña ha crecido por completo y que esté libre del patógeno causante de la onicomicosis. Para confirmar la cura completa, se deben realizar exámenes de microscopía directa (KOH) y/o cultivo, más la evaluación de la evolución clínica de la uña, a poder ser con un método de medición aprobado científicamente como es el OSI.

En los estudios que diferencian los patógenos causantes de onicomicosis, todos coinciden que los hongos dermatofitos y sobre todo los de la especie *Trichophyton ssp.* son los más comunes^{17,25,30-32,34,39,41}. Solo en un estudio, Gupta et al.²⁸, utilizando un láser de pulso corto (1064nm) se obtuvo un resultado más exitoso en mohos no dermatofitos e infecciones mixtas, pero con una tasa de curación del 9%.

Aunque se sabe cuál es el patógeno más común, y por tanto se podría estudiar cómo poder eliminarlo, aún se siguen obteniendo resultados diversos en las tasas de curación, que podría ser consecuencia del láser que se utiliza para su tratamiento. Parece ser, que el láser Q-Switched 1064nm y Q-Switched 1064/532nm utilizados en los estudios de Galván²⁵ y Kalokasidis K³⁹ dan mejores resultados: 100% de curación micológica y 95,42% respectivamente, que contrasta con el resultado de Kim TI et al.³⁰ que empleó un láser de pulso corto y obtuvo una tasa de curación micológica del 15,2% a los 6 meses. Mientras que los láseres de pulso largo^{17,31,32,34} dan resultados óptimos entre el 50-66% de curación.

Esta diferencia de resultados podría deberse a que el láser Q-Switched, además del efecto de fototermólisis también proporciona un efecto fotomecánico sobre los hongos³⁹, que complementa el efecto térmico provocando un efecto inhibitorio mayor que los láser de pulso largo o corto.

Otro de los factores a tener en cuenta a la hora del tratamiento y la tasa de éxito, son las presentaciones clínicas de cada uña, la presentación más común observada según los estudios es la onicomicosis distal-lateral subungueal^{17,29,30,32,34,38,39,41}, y la que mayor tasa de curación tanto micológica y clínicamente tiene tras la aplicación del láser son las presentaciones distal-lateral subungueal y la blanca superficial^{17,29,30,32,34,38,39,41}. Por lo tanto, en los tipos de onicomicosis: distrófica total y proximal subungueal hay peores

resultados. Los estudios de Zalacain et al³⁴. Liu et al.³⁷ recomiendan desbridamiento mecánico previo de la lámina y mayor cantidad de sesiones de tratamiento para clínicas más severas.

En los estudios que se preguntó por la satisfacción del paciente y la valoración de efectos secundarios, se obtuvieron buenos resultados: dolor leve, un paciente eritema a las 48h post-tratamiento^{25,27,29,30,32,34,36}. Solo se obtuvo dolor moderado o intenso en los estudios de Helou et al³¹. y Leverone et al.³⁵.

8. CONCLUSIONES

- En el estudio realizado hemos podido analizar el método de funcionamiento del láser 1064nm, obteniendo 3 tipos de láser Nd:YAG : pulso corto, pulso largo y Q-Switched, y otro láser 1064nm de tipo diodo infrarrojo.

En cuanto a la efectividad del láser 1064nm, hemos obtenido mucha disparidad en los resultados tanto en la cura de la onicomycosis como de los parámetros que se utilizan para tratar dicha patología.

- Debido al mayor uso del láser 1064nm para el tratamiento de la onicomycosis y los escasos trabajos publicados de láseres no ablativos de diferente longitud de onda a 1064nm, no es valorable la comparación entre ellos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol 2003;149S65: 1-4
2. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population - A literature study. JEADV. 2014;2014:1480-91
3. Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. Dermatol Ther 2007; 20:31
4. Scher R, Rich P, Elewski B, Pariser D. The epidemiology, etiology and pathophysiology of onychomycosis. Semin Cutan Med Surg. 2013; 2013:S2-4
5. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol 2007; 56:939
6. De Berker DA, Andre J, Baran R. Nail biology and nailscience. Int J Cosmet Sci 2007; 29

7. Baran R, Gupta AK, Piérard GE. Pharmacotherapy of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:609-24
8. Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:727-34
9. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2018; 12:64-82
10. Murdan S. 1st meeting on topical drug delivery to the nail. *Expert Opin Deliv* 2007; 4:453-5
11. De Doncker P, Debroix J, Pierard GE et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol* 1996; 132:34-41
12. Gupta AK, Uro M, Cooper EA. Onychomycosis therapy past, present, future. *J Drugs Dermatol*. 2010; 2010:1109-13
13. Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40S21-S26
14. Weber GC, Firouzi P, Baran AM, Bölke E, Schrumpf H, Bühren BA, et al. Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: a single-center, retrospective analysis in 56 patients. *Eur J Med Res*. 24 de octubre de 2018; 23(1):53
15. FDA. Medical devices and clinical trial design for the treatment or improvement in the appearance of fungally-infected nails. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff (FDA). March 7, 2016
16. Bhatta AK, Huang X, Keyal U, Zhao JJ. Laser treatment for onychomycosis: A review. *Vol. 57, Mycoses*. 2014; p. 734-40
17. Wanitphakdeedecha R, Thanomkitti K, Bunyaratavej S, Manuskiatti W. Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treat*. 2016; 2016:75-9
18. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatol Treat*. 2016; 27:167-72
19. Ladnsman AS, Robbins AH, Angelini PF et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870 and 930nm light exposure. *J AM Podiatr Med Assoc*. 2010; 100:166-77

20. Kozarev J, Vizintin Z. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *LA&HA Journal*. 2010; 1:1-8
21. Hees H, Jäger MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1064nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 4:322-329
22. Ley J, Guijo I, Vega ME. Fundamentos y novedades terapéuticas del láser vascular. 2002. Atype SL; 2002. 8-17
23. Cisneros JL, Camacho F. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética. 2000. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2000. 1-6
24. Harris DM, McDowell BA, Strisower J. Laser treatment for toenail fungus. *Proc SPIE* 20119; 7161: 71610m-716110M-7. doi:10.1117/12.810193
25. Galvan Garcia HR. Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. *J Cosmet Dermatol* septiembre de 2014; 13(3):232-5
26. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. mayo de 2014; 70(5):911-7
27. Renner R, Grüßer K, Sticherling M. 1,064-nm diode laser therapy of onychomycosis: Results of a prospective open treatment of 82 toenails. *Dermatology*. 2015; 230(2):128-34
28. Gupta AK, Paquet M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis. *J Dermatolog Treat*. 4 de julio de 2015; 26(4):376-8
29. Lu S, Zhang J, Liang Y, Li X, Cai W, Xi L. The efficacy and prognostic factors for long pulse neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser treatment on onychomycosis: A pilot study. Vol. 28, *Annals of Dermatology*. 2016; p. 406-8
30. Kim TI, Shin MK, Jeong KH, Suh DH, Lee SJ, Oh IH, et al. A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. *Mycoses*. Diciembre de 2016; 59(12):803-10
31. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd: YAG laser device efficacy on onychomycosis: A case series of 30 patients. *Mycoses*. Enero de 2016; 59(1):7-11

32. Okan G, Tarikci N, Gokdemir G. The Effect of Long-Pulsed Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* Enero de 2017; 107(1):54-9
33. Karsai S, Jäger M, Oesterhelt A, Weiss C, Schneider SW, Jünger M, et al. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* Enero de 2017; 31(1):175-80
34. Zalacain A, Merlos A, Planell E, Cantadori EG, Vinuesa T, Viñas M. Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. *Lasers Med Sci.* 4 de mayo de 2018; 33(4):927-33
35. Leverone AP, Guimarães DA, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. Laser treatment of onychomycosis due to *Neoscytalidium dimidiatum*: An open prospective study. *Med Mycol.* 1 de enero de 2018; 56(1):44-50
36. Weber GC, Firouzi P, Baran AM, Bölke E, Schrumpf H, Bühren BA, et al. Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: a single-center, retrospective analysis in 56 patients. *Eur J Med Res.* 24 de octubre de 2018; 23(1):53
37. Liu C, Zhang L, Zeng HY, Bei H, Chen SP, Wu YX, et al. The energy density and treatment times are the main factors that affect the efficacy of long-pulsed 1,064-nm Nd:YAG laser treatment for onychomycosis caused by *trichophyton rubrum*. *Dermatology.* 2018; 234(3-4):105-11
38. Kim HJ, Park H jin, Suh DH, Lee SJ, Jeong KH, Lee MH, et al. Clinical factors influencing outcomes of 1064 nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser treatment for onychomycosis. *Ann Dermatol.* Agosto de 2018; 30(4):493-5
39. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli M-G, Richert B, Fritz K. The Effect of Q-Switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm Laser in the Treatment of Onychomycosis In Vivo. *Dermatol Res Pract.* 2013; 2013:379725
40. Zhang J, Lu S, Huang H, Li X, Cai W, Ma J, et al. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer. *Lasers Med Sci.* 23 de septiembre de 2016; 31(7):1391-6
41. Ortiz AE, Truong S, Serowka K, Kelly KM. A 1,320-nm Nd:YAG laser for improving the appearance of onychomycosis. *Dermatologic Surg.* Diciembre de 2014; 40(12):1356

42. Espírito-Santo GA Do, Leite DP, Hoffmann-Santos HD, Dias LB, Hahn RC. 1340nm LASER THERAPY FOR ONYCHOMYCOSIS: Negative Results of Prospective Treatment of 72 Toenails and a Literature Review. J Clin Aesthet Dermatol. Agosto de 2017; 10(8):56-61
43. Khurana A, Chowdhary A, Sardana K, Gautam RK, Sharma PK. Complete cure of Fusarium solani sp. complex onychomycosis with Qs NdYAG treatment. Dermatol Ther. Marzo de 2018; 31(2):e12580

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias al profesor y tutor de mi trabajo final de grado, el Dr. Antonio Zalacain, por ayudarme, aconsejarme y facilitarme con la realización de dicho trabajo en todo lo posible.

En segundo lugar, me gustaría agradecer el apoyo incondicional de mi familia, que aún estando lejos me ha ayudado en todo lo posible.

Y también, a mi “segunda familia”: mis compañeros de clase y prácticas, por cada momento vivido con ellos y por el aprendizaje conjunto realizado, en particular al grupo 5 de prácticas y sobre todo a “mi compi” que en estos años nos hemos ayudado en todo lo posible tanto para los buenos momentos como para los no tan buenos.