



# TRATAMIENTO DE LAS ONICOMICOSIS MEDIANTE EL LÁSER 1064-NM.

TRABAJO FIN DE GRADO

CÓDIGO ASIGNATURA: 360416

Grado en Podología

Curso 2014-2015

AUTOR: Eva Cano Fernández

TUTOR: Antonio Jesús Zalacain Vicuña

FECHA DE PRESENTACIÓN: 8 de Junio del 2015



## INDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN-CONTEXTUALIZACIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. ANATOMÍA UNGUEAL. ....</b>	<b>2</b>
<b>2.2.¿QUÉ ES LA OMC? .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3.PATOGENIA Y CLÍNICA. ....</b>	<b>5</b>
2.3.1.Onicomycosis subungueal distal y lateral (OSDL).....	6
2.3.2.Onicomycosis superficial (OS).....	7
2.3.3.Onicomycosis proximal subungueal (OSP).....	7
2.3.4.Onicomycosis distrofica total (ODT).....	7
2.3.5. Endonyx .....	7
2.3.6. Mixta.....	7
2.3.7. Secundaria .....	8
<b>2.4. DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....</b>	<b>14</b>
<b>2.6. TRATAMIENTO .....</b>	<b>15</b>
<b>2.6.1. Tratamiento tópico.....</b>	<b>18</b>
2.6.1.1.Amorolfina.....	18
2.6.1.2.Ciclopirox.....	19
<b>2.6.2. Tratamiento sistémico.....</b>	<b>19</b>
2.6.2.1. Terbinafina.....	19
2.6.2.2. Itraconazol .....	20
2.6.2.3. Fluconazol .....	20
<b>2.6.3.Tratamiento combinado .....</b>	<b>21</b>
<b>2.7. ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL.....</b>	<b>22</b>
<b>2.7.1. Láser.....</b>	<b>22</b>
2.7.1.1. Parámetros.....	22
2.7.1.2. Mecanismo de acción.....	23
2.7.1.3. Tipos de láser.....	25
2.7.1.3.1.Nd: YAG.....	25
2.7.1.3.2. <i>Titanium Sapphire Laser</i> .....	26
2.7.1.3.3. <i>Diode Laser</i> .....	26
2.7.1.3.4. <i>CO<sub>2</sub> Laser</i> .....	26
<b>2.7.2. Terapia fotodinámica .....</b>	<b>27</b>
<b>2.7.3. Iontoforesis.....</b>	<b>27</b>
<b>2.7.4. Luz ultravioleta .....</b>	<b>27</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>38</b>

<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	42
<b>7. AGRADECIMIENTOS</b> .....	44
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	45
<b>9.ANEXO</b> .....	50
<b>9.1.ABREVIATURAS</b> .....	50

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 2.1.1:</b> Representación esquemática de la anatomía de la uña y de sus relaciones con el resto de los componentes.....	2
<b>Figura 2.1.2:</b> Componentes de la uña.....	4
<b>Figura 2.3.1:</b> Arriba, de izquierda a derecha: OSDL, ODT, OS. Abajo y de izquierda a derecha: Endonyx, OM y OMC secundaria.....	8
<b>Figura 2.4.1:</b> Sabourose dextrose agar con cicloheximida, cloranfenicol y gentamicina. La imagen de la izquierda (A): T.Rubrum; la segunda imagen (B): T. Mentagrophytes.....	10
<b>Figura 2.4.3:</b> A la izquierda OMC mixta ( T.Rubrum y A. Fumigatus). Invasión filamentosa de la uña identificada a través de la inmunohistoquímica y el cultivo. A la derecha; identificación inmunohistoquímica de T.Rubrum.....	12
<b>Figura 2.4.4:</b> A la izquierda tabla comparativa sobre la sensibilidad de seis métodos diagnósticos utilizados en OMC. A la derecha, tabla que valora, en este caso, la especificidad.....	13
<b>Figura 2.7.1.2.1:</b> Esquema gráfico sobre la absorción de agua de los tejidos del 1064-nm Nd:YAG láser y el láser CO <sub>2</sub> . .....	24

## **ÍNDICE DE TABLAS.**

<b>Tabla 2.3.1:</b> Clasificación OMC.....	6
<b>Tabla 2.4.2:</b> Recopilación de los resultados sobre los parámetros: PPV, NPV, sensibilidad, especificad de seis métodos diagnósticos en OMC.....	11
<b>Tabla 2.6.1.1:</b> Pauta tratamiento tópico.....	19
<b>Tabla 2.6.2.1:</b> Pauta tratamiento sistémico.....	20
<b>Tabla 4.1:</b> Número de la muestra, tipo de estudio y láser empleados en los artículos.....	34
<b>Tabla 4.2:</b> Parámetros láser empleados y resultados obtenidos. ....	36

## **1.RESUMEN**

Las onicomycosis son afecciones del aparato ungueal que cursan con alteraciones de la misma. Son infecciones causadas por tres tipos de hongos: dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos. Diversos estudios coinciden en que son los dermatofitos, concretamente el *T.rubrum*, el agente causal más frecuente en las OMC. Se estima que la OMC afecta a un 20-25% de la población mundial y en un 8-11% a la Europea. Alrededor del 80-90% de las OMC de los pies están causadas por dermatofitos.

Pero, pese a la concienciación obtenida mediante campañas informativas y preventivas; y la amplia gamma de tratamientos de los que se dispone, la OMC sigue siendo motivo de consulta frecuente en nuestra práctica diaria. Tanto su prevalencia, como reincidencia; van en aumento. Es debido al impacto que ha generado en la población y, la escasez de respuesta en los avances de tratamientos tópicos y orales habituales, que se ha decidido abrir paso a terapias basadas en dispositivos como, por ejemplo: el láser.

**PALABRAS CLAVE:** *onicomicosis, laser, tratamiento*

---

Onychomycosis should be understood as chronic infection of the nails. Nail disorder. This infection can be caused by three different kind of fungus: dermatophytes, non-dermatophytes molds, and yeast. Some recent studies agree that dermatophytes, specifically *T.Rubrum*, which is the most often, isolated causative pathogen of onychomycosis. Moreover, *T.Rubrum*, it used to be the main etiological agent in OSDL, OS, OSP and ODT. Is estimated that onychomycosis affects 20-25% world population and 8-11% European population.

But, despite the awareness gained through information and prevention campaigns; and the wide gamma of treatments, the onychomycosis remains frequent complaint and which we must deal with, in our daily practice. Both prevalence, as recidivism; are increasing. It is because of the impact it has generated in the population and dearth of positive results of topical and oral treatments, that has given away to new based devices therapies as the laser.

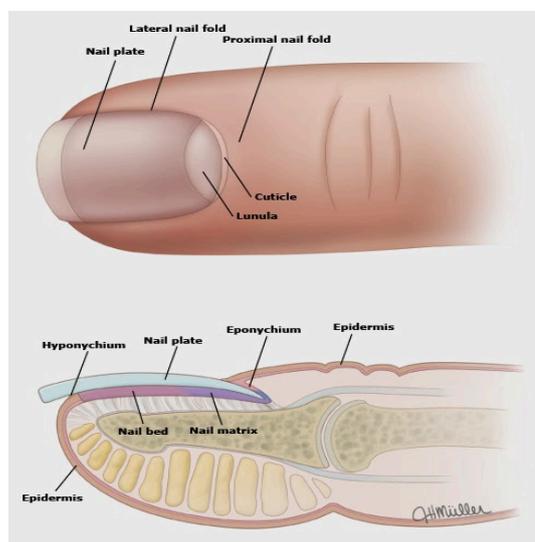
**KEY WORDS:** *onychomycosis, treatment, laser.*

## 2. INTRODUCCIÓN-CONTEXTUALIZACIÓN

Este trabajo se realiza con la intención de evaluar las alternativas propuestas en los últimos años para el tratamiento de la onicomicosis (OMC), su protocolo de actuación y eficacia de tratamiento. Nos centraremos, principalmente, en terapias basadas en la técnica láser. Se pretende valorar la eficacia del tratamiento láser mediante la recopilación de diversos estudios publicados en la última década. La onicomicosis sigue representando un alto porcentaje de la patología observada en nuestra práctica diaria. Pese a ofrecer un amplio abanico de posibilidades, en cuanto a tratamiento se refiere, sigue siendo motivo de consulta frecuente. Supone, por lo tanto, un problema con el que hemos de lidiar más de lo que nos gustaría y del que; no siempre salimos vencedores.

### 2.1. ANATOMÍA UNGUEAL.

Antes de dar paso a las clases de OMC se hará un breve repaso de la anatomía del aparato ungueal. Empezaremos diciendo que la lámina ungueal, conocida comúnmente como uña, es una estructura córnea, curva o plana, que se localiza en el extremo anterior de los dedos sobre las falanges distales y cuyo fin es el de proteger las partes blandas. Además de proteger los tejidos blandos distales y evitar su hipertrofia, protege estructuras neurovasculares del dedo y ayuda a la toma de contacto de los pulpejos con el suelo, ensanchándolos para aumentar la superficie de apoyo. De esta manera aumenta la estabilidad del dedo y en consecuencia la del antepié. La uña está compuesta por una matriz ungueal, el lecho ungueal, la lámina o cuerpo ungueal, la porción proximal del pliegue epidérmico sobre la uña (eponiquio), la porción lateral del pliegue epidérmico (paroniquio), y el extremo distal (hiponiquio)



**Figura 2.1.1:** Representación esquemática de la anatomía de la uña y de sus relaciones con el resto de los componentes. Pedro J. Medicina interna. [Online].; 2013 [cited 2015 Marzo 13. Available from:<http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2013/02/enfermedades-de-las-unas.html>.

#### MATRÍZ

Parte donde crece la uña, situada bajo la piel en la parte donde se origina la uña. Es la parte germinativa de la capa basal de la epidermis que desarrolla la lámina ungueal y

no es anatómicamente palpable. Se forma a partir de un grupo de células epidérmicas que se diferencian hasta su queratinización, pierden el núcleo, se aplanan y se cornifican formando la lámina ungueal.

#### EPONQUIO

Parte donde la lámina ungueal está menos adherida al lecho ungueal. Es la región de epitelio que se encuentra más proximal de la lámina ungueal

#### PARONQUIA

Bordes laterales de la lámina ungueal. Protegen la lámina lateralmente y mantienen su estructura.

#### HIPONQUIO

Línea imaginaria del borde externo libre. Es una continuidad de la piel. La función del hiponiquio es la de proteger la unidad ungueal. La alteración del hiponiquio puede ocasionar onicolisis, lo que puede permitir la penetración de patógenos dermatofitos, levaduras, bacterias, etc.

#### LÁMINA UNGUEAL

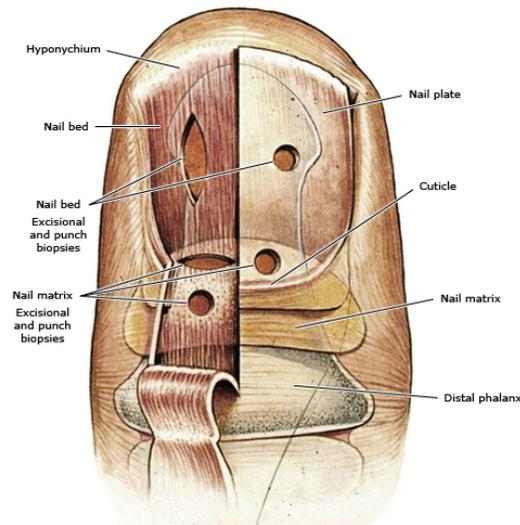
Estructura cornea (vulgarmente denominada uña) formada por células queratinizadas. Es una prolongación de la piel endurecida. Se encuentra en el extremo anterior de las falanges distales. Tienen como función proteger las fibras sensitivas de las partes blandas de los dedos. Presenta una coloración rosada debido a que es un elemento translúcido, dejando entrever el flujo sanguíneo de los capilares de la dermis subyacente al lecho ungueal.

#### LECHO UNGUEAL

Zona que se encuentra bajo la lámina ungueal. Parte germinativa de la epidermis. Presenta pliegues longitudinales paralelos a los de la lámina ungueal, facilitando una mayor adhesión lámina-lecho ya que aumenta la superficie de contacto entre ambos

#### LÚNULA

Parte blanquecina en forma de media luna que se observa casi siempre en la base del cuerpo ungueal. El color blanco de la lúnula se debe a la vascularización de la matriz y al grosor de la lámina ungueal en esa zona proximal. En los pies se observa con mayor frecuencia en el primer dedo.



**Figura 2.1.2:** Componentes de la uña. Pedro J. Medicina interna.[Online].; 2013 [cited 2015 Marzo 13. Available from: <http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2013/02/enfermedades-de-las-unas.html>.

## 2.2.¿QUÉ ES LA OMC?

Las OMC son afecciones del aparato ungueal que cursan con alteraciones de la misma. Son infecciones que pueden cursar con: onicolisis (separación de la lámina del lecho ungueal), hiperqueratosis subungueal (engrosamiento de la lámina con descamación subungueal) y discromía (cambio de color de la lámina ungueal). Los causantes tanto de la alteración, como de la destrucción (en algunos casos) de la lámina ungueal son tres tipos de hongos: dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos<sup>1-2-3</sup>. Alrededor del 80-90% de las OMC de los pies están causadas por dermatofitos<sup>3-4</sup>. Varios estudios coinciden en que son los dermatofitos, concretamente el *T.rubrum*, el agente causal más frecuente en las OMC<sup>3-5</sup>. Además, éste último, suele ser uno de los agentes etiológicos principales en la OSDL, OS, OSP y la ODT<sup>6-7-8-9</sup>.

El tratamiento de la OMC es difícil. Las opciones terapéuticas tradicionales tienen un porcentaje de éxito bajo ya que, los fármacos sistémicos tienen dificultades para penetrar la superficie de la uña desde la matriz y el lecho; mientras que los tópicos tienen dificultades para penetrar la lámina ungueal queratinizada y ser absorbidos por el tejido subyacente<sup>1-2</sup>.

La eliminación del agente causal suele ser lenta e implica compromiso constante por parte del paciente. Para más inri, su cura no exime de un nuevo contagio. Se calcula que la OMC afecta a un 20-25% de la población mundial<sup>31</sup> y en un 8-11% a la Europea<sup>11</sup>.

La prevalencia de la OMC aumenta con la edad, habiendo una incidencia de 2-8% en la población general que se eleva al 14-28% en adultos a partir de los 60 años<sup>12</sup>. Esto suele ser debido a: alteraciones vasculares periféricas, desórdenes inmunológicos y diabetes mellitus. Existen numerosos factores que pueden interferir en la aparición de la OMC. Entre los factores de riesgo cabe destacar: edad avanzada, diabetes, psoriasis, enfermedad vascular periférica, insuficiencia venosa crónica, polineuropatías de origen diverso e inmunodeprimidos. Por otro lado, no menos importantes, estarían los factores predisponentes como: hiperhidrosis, traumatismos, predisposición genética, calzado, fumadores, saunas, piscinas...<sup>5</sup>

En cuanto a las medidas que se han de tener en cuenta para prevenir su contagio se encuentran: evitar la hiperhidrosis, mantener una correcta higiene, sin olvidar el secado interdigital, utilizar calcetines y medias de tejidos naturales, hacer uso de un calzado adecuado, renovar el calzado de manera periódica, evitar, en la medida de lo posible, caminar descalzo en piscinas, baños y vestidores públicos<sup>13</sup>. A la hora de pautar un tratamiento se ha de tener en cuenta: el organismo involucrado, el porcentaje de uña afecto y los efectos secundarios que podría ocasionar el tratamiento en función de la edad y antecedentes previos del paciente.

Los tratamientos convencionales incluyen desde avulsiones quirúrgicas de la lámina hasta antimicóticos tópicos y orales. Se utilizan tratamientos tópicos, como las lacas ( ciclopirox o amorolfina), para aquellos casos leves y/o moderados y se dejan a un lado los antimicóticos orales como la terbinafina, fluconazol, itraconazol y griseofulvina, para los casos más severos<sup>2</sup>. La combinación del tratamiento sistémico con el tópico ha recogido resultados satisfactorios en un periodo de tiempo menor <sup>6-14</sup>. Aún así, los resultados satisfactorios siguen siendo escasos, el tratamiento costoso y la recuperación (en caso de haberla); lenta. De ahí que surja la necesidad de ampliar el espectro de opciones terapéuticas y buscar nuevas alternativas a la farmacología tradicional. Y es aquí donde toma protagonismo la técnica láser, la cual se ha ido abriendo paso, poco a poco, con resultados prometedores.

### **2.3.PATOGENIA Y CLÍNICA.**

El aspecto clínico de la OMC dependerá tanto de la puerta de entrada como del agente invasor<sup>6-14</sup>. Según estos dos últimos aspectos se establece una clasificación que permite un marco diagnóstico preciso y una respuesta, más o menos, previsible respecto al

tratamiento. La clasificación de la OMC incluye: onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL), onicomicosis subungueal proximal (OSP), onicomicosis superficial (OS), y la onicomicosis distrófica total (ODT). Existe otro tipo de onicomicosis subungueal conocida con el nombre de endonyx, pero raramente se da. La onicomicosis por *Candida* (frecuente en uñas de las manos) solía estar dentro de la clasificación, pero fue excluida y considerada como un tipo de OMC aparte<sup>14</sup>. En la actualidad se ha ampliado la clasificación y se han añadido a ella los tipos : onicomicosis mixta (OM) y onicomicosis secundaria.

**Table 1. Classification of Onychomycosis**

Onychomycosis class	Clinical features	Causative organism*	Mode of infection	Comments
Distal and lateral subungual	Begins distally at the hyponychium and spreads to the nail plate and bed; hyperkeratotic debris accumulates and results in onycholysis; nails thicken, chip, become dystrophic, and turn yellow-white or brown-black; infection can progress proximally, causing linear channels or "spikes" that can make treatment difficult; associated with paronychia	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton rubrum</i> <i>Fusarium</i> species <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Scytalidium</i> species <i>Candida albicans</i>	Fungal invasion through break in the skin at the lateral or distal undersurface of the nail	Most common form
Endonyx subungual	Nail develops a milky white appearance, indentations, and lamellar splitting; no hyperkeratosis or onycholysis	<i>Trichophyton soudanense</i> <i>Trichophyton violaceum</i>	Fungus invades the full thickness of the nail from directly under the skin without infecting the nail bed	Rare; considered a subtype of distal and lateral subungual onychomycosis
Proximal subungual	Debris accumulates under the proximal portion of the nail, causing onycholysis and a white color that spreads distally	<i>T. rubrum</i> <i>Aspergillus</i> species <i>Fusarium</i> species <i>C. albicans</i>	Fungus invades the proximal nail fold and cuticle; may also develop secondary to paronychia	Suggests an immunosuppressive condition (e.g., human immunodeficiency virus infection)
Superficial	Nail appears to have powder-like patches of transverse striae on the surface	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>Acremonium</i> species <i>Fusarium</i> species <i>Scytalidium</i> species	May appear on the superficial nail plate or emerge from under the nail fold; may be deep penetration of the superficial infection	Previously known as superficial white onychomycosis, but some organisms produce black debris
Total dystrophic	Complete destruction of the nail from long-standing infection; nail thickens, and nail structure is lost	—	—	Can result from any of the other classes, although it is most often from severe distal and lateral subungual onychomycosis

NOTE: Candidal onychomycosis was previously considered a class of onychomycosis. This condition, which more commonly involves the fingernails, has recently been excluded as a separate type because it was inconsistent to base a class on the organism alone.

\*—Dermatophytes are listed first, followed by nondermatophyte molds and yeast.

Information from reference 5.

**Tabla 2.3.1: Clasificación OMC.** DYANNE P. WESTERBERG DMJVD. *Onychomycosis current trends in diagnosis treatment. American Family Physician.* 2013 Diciembre 1; 88(11): p. 762-770.

### 2.3.1. Onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL)

Es la forma más común de onicomicosis. Empieza en el hiponiquio, distalmente, por el borde lateral; extendiéndose de forma progresiva, a través del lecho, hacia la zona proximal. A su paso, deja una uña de color amarillento-blanquecino o bien marrón-negro distrófica que se engrosa pudiendo incluso, despegarse del lecho en función de la hiperqueratosis subungueal que se forma como consecuencia de la producción de queratina (comienza en ser invadido el lecho por el hongo)<sup>6</sup>. Además, puede acompañarse de picos o canales ungueales que conforman una superficie estriada. Puede ir asociada a una paroniquia. Con frecuencia aparece como consecuencia de la acción de los dermatofitos siendo el *T. rubrum* el agente causal principal dentro del grupo.

### **2.3.2. Onicomycosis superficial (OS)**

La OMC superficial o OMC blanca superficial como se conocía hasta la fecha, se caracteriza por la invasión superficial de la lámina ungueal. Pueden aparecer manchas blanquecinas en cualquier área de la uña, pero también negras-marrón según un estudio realizado por P.Westerberg y J.Voyack<sup>14</sup> (2013). Suele darse, aunque con menor frecuencia que la anterior, en las uñas de los pies; en concreto en la del primer dedo. La infección se caracteriza por la aparición de una o varias manchas de color blanco o negro-marrón bien delimitadas que pueden extenderse y acabar uniéndose a medida que la invasión prolifera. En las zonas afectas la uña se muestra quebradiza, áspera al tacto y mucho más blanda. El agente causante más frecuente en la OS es *T.mentagrophytes*<sup>3-6-14</sup>.

### **2.3.3. Onicomycosis proximal subungueal (OSP)**

La OPS o onicomycosis subungueal blanca proximal, ocurre cuando hay afectación en la sección proximal de la lámina ungueal, a nivel de la cutícula. Esta invasión a diferencia de la OSDL va de proximal a distal comprometiendo la matriz ungueal y dejando a su paso hiperqueratosis subungueal, onicolisis proximal y leuconiquia (manchas blancas) entre otros. Esta presentación puede verse en candidiasis. En la población general suele ser infrecuente puesto que aparece en pacientes con sida. Afecta por igual uñas de pies y manos y es, de nuevo, el *T.rubrum* su causante principal<sup>3-6-14</sup>

### **2.3.4. Onicomycosis distrofica total (ODT)**

Hay una destrucción total de la lámina ungueal. Suele derivar de onicomycosis de larga evolución que pudieron iniciarse como una simple OSDL. La lámina ungueal se muestra engrosada, pudiendo encontrarse abombada o curvada. También puede astillarse o desprenderse total o parcialmente. Como en las anteriores, se observa un cambio de coloración de la lámina ungueal.

### **2.3.5. Endonyx**

Es poco frecuente, se considera un subtipo de la OSDL. Ésta, afecta a la totalidad de la uña, pero no al lecho ungueal<sup>14</sup>. Clínicamente se caracteriza por una coloración difusa “blanca lechosa”, con ausencia de hiperqueratosis y onicolisis. Además, la superficie y el grosor de la lámina son normales<sup>15</sup>.

### **2.3.6. Mixta**

En esta forma de OMC, la uña o uñas afectas de un mismo individuo, pueden seguir más de un patrón de infección y sus respectivas características. Las combinaciones más frecuentes son OSP, OS y OSDL<sup>15</sup>.

### 2.3.7. Secundaria

Existen enfermedades predisponentes a la infección fúngica como la psoriasis y las queratodermias; entre otros. Además, es difícil diferenciar clínicamente si los cambios originados son por hongos o por otras causas<sup>15</sup>.



**Figura 2.3.1:** Arriba, de izquierda a derecha: OSDL, ODT, OS. Abajo y de izquierda a derecha: Endonyx, OM y OMC secundaria. DYANNE P. WESTERBERG DMJVD. *Onychomycosis current trends in diagnosis treatment. American Family Physician. 2013 Diciembre 1; 88(11): p. 762-770.* . Las imágenes: ODT, OSP OSDL han sido cedidas por el Dr. Antonio J. Zalacaín Vicuña

## 2.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OMC juega un papel crucial en el tratamiento. De la precisión del diagnóstico dependerá el éxito del tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento de las OMC no debe ser instaurado solamente en función de los datos clínicos. Pese a que un 50% de las alteraciones que se observan en láminas ungueales sea consecuencia de ellos, sigue existiendo un 50% de probabilidades de que no. Así pues, sólo la mitad de los problemas que observamos en las uñas son causados por onicomicosis, ya que el diagnóstico clínico de la exploración física puede ser inexacto<sup>14</sup>.

El diagnóstico constará de una exploración directa minuciosa posterior a una anamnesis detallada. En ésta última, se recogerán datos como: existencia de enfermedades de base (diabetes y otras causas de inmunosupresión), hábitos del paciente (contacto con agua,

asistencia a piscinas, vestuarios, duchas compartidas etc.) y profesión, por la exposición a traumatismos o a productos irritantes<sup>3</sup>.

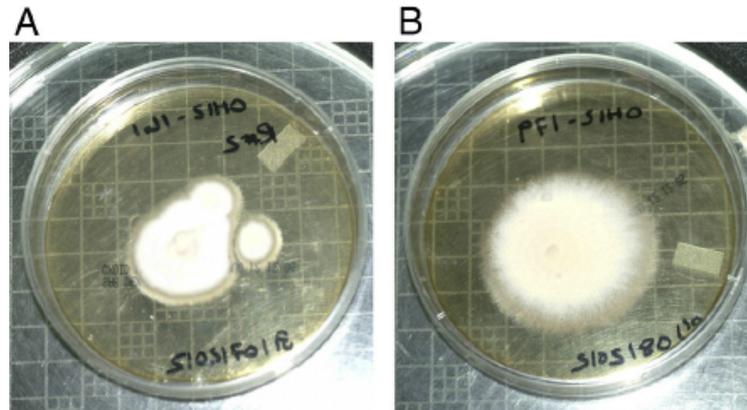
A la realización del examen directo le sigue una recogida de muestras a partir de las cuales se realizará el cultivo ya que es de interés tener conocimiento tanto del género como de la especie del hongo aislado. La recogida de la muestra debe realizarse antes de comenzar el tratamiento antifúngico<sup>3</sup>. Del agente causal dependerá la orientación terapéutica, la cual, es diferente en cada caso. Una vez conocido el agente causal (a través del diagnóstico), puede establecerse un tratamiento específico para ese patógeno evitando así, gastos añadidos en tratamientos innecesarios.

Antes de recoger la muestra deberemos de desinfectar la zona afecta mediante alcohol 70° para minimizar el desarrollo de contaminantes ambientales<sup>3-14-16</sup>. Si el paciente ha recibido tratamiento previo o en el momento de la recogida de la muestra, deberemos esperar un tiempo mínimo tras la suspensión de estos para evitar, en la medida de lo posible, falsos negativos. Los periodos establecidos son: 15 días en caso de ser cremas, 1 mes para las lacas y de 1-3 meses en tratamientos sistémicos (1 mes para la griseofulvina y 3 para la terbinafina)<sup>3</sup>.

La muestra puede obtenerse a través del raspado, fresado o curetaje de la zona<sup>13</sup>. La muestra deberá de ser adecuada tanto en calidad, como en cantidad. El instrumental a utilizar (tijeras, pinzas, hojas de bisturí o tenazas), estéril. En función de la clínica, el procedimiento de recogida será diferente. La OSDL, es inicialmente una infección del lecho de la uña más que de la propia uña, por ello que sean los restos subungueales de la parte más proximal de la lesión los que proporcionen mejores resultados en el diagnóstico<sup>3</sup>. Nos ayudaremos de un bisturí o gubia para acceder, fácilmente, bajo de la lámina. En la OS se fresará la superficie de la uña. En caso de tratarse de OSP, deberemos conseguir residuos de la zona proximal del lecho, cerca de la cutícula. Iremos de superficie a profundidad hasta llegar al foco del problema con la ayuda del bisturí, la fresa o la gubia. Por último, frente ODT lo que debemos hacer es obtener muestras de todo el grosor de la uña incluyendo raspado de lecho e hiponiquio<sup>6</sup>. Muchos autores coinciden en que las mejores muestras son aquellas que se obtienen de la zona más proximal, el área que cabila entre zona afecta y zona sana<sup>3-5-6-13-14-16-17</sup>.

Entre los métodos convencionales de uso común que disponen los laboratorios para la confirmación del diagnóstico clínico encontramos, por un lado: exámenes microscópicos directos y cultivos, por otro. Los cultivos son, junto con la reacción de la cadena de

polimerasa (PCR) las únicas pruebas que permiten la diferenciación de especies<sup>16-17</sup>. La muestra tarda en estar lista de 4-6 semanas<sup>14</sup>. Se dispone, normalmente, en un medio Sabouraud dextrose agar que facilita el crecimiento del hongo pero no de la Bacteria<sup>5-14-16</sup>. Puede añadirse o no, Cicloheximida, que se utiliza para marcar los dermatofitos en los cultivos e inhibir el crecimiento de mohos no dermatofitos y otros hongos<sup>19</sup>. Otros medios utilizados son: Borelli, Littman Oxgall Agar, Borelli y potato dextrose agar. Incluso se echa mano de antibióticos como la gentamicina y el cloranfenicol para la inhibición bacteriana.



**Figura 2.4.1:** Sabourose dextrose agar con cicloheximida, cloranfenicol y gentamicina. La imagen de la izquierda ( A): *T.Rubrum*; la segunda imagen (B): *T. Mentagrophytes*. Gupta AK, MD, PhD, FRCP(C), Simpson FC, HBSc: *Diagnosing onychomycosis*. 2013;(31): p. 540-543.

Para confirmar la presencia de elementos fúngicos existe el examen microscópico directo. El método más popular es la preparación de hidróxido de potasio(KOH)<sup>3-5-6-13-16-17-14</sup>. La solución de KOH al 10%-20% disuelve la queratina y deja la célula fúngica intacta. Para incrementar aún más su sensibilidad, puede añadirse dimetil sulfuro al 40% (DMSO). Además, las muestras tratadas con KOH pueden ser teñidas con tinta, formando manchas que ayudan a identificar visualmente los hongos. Existen manchas de tinta: Evans Blue, Gram, Giemsa, y India pueden ser visualizadas utilizando un microscopio de luz y, manchas fluorescentes (blanco de calcoflúor, acridinio naranja...) utilizadas para aumentar la sensibilidad del examen microscópico. Éstas últimas requieren un microscopio de fluorescencia para su visualización<sup>5-14-16</sup>. Esta técnica no requiere de más de 30 minutos hasta la obtención de resultados, pero informa del contagio no del agente que lo provocó.

Esto último podría solventarse con el uso de microscopios confocales. Estos microscopios son capaces de penetrar la lámina que tenemos como muestra y crear una serie de imágenes dispuestas por capas, formando una imagen tridimensional. Sin embargo, esta técnica tiene limitaciones a la hora de distinguir hifas de dermatofitos de estructuras fúngicas, de otros microorganismos no dermatofíticos o pseudohifas de *Candida sp.*<sup>13</sup>

Además, son mucho más caros y necesitan de un experto en materia<sup>16-17</sup>.

Otro método diagnóstico es la examinación histopatología de la uña. No es de uso frecuente pese a la gran información que aporta<sup>5</sup>. Consiste en la observación de cortes histológicos para documentar la presencia de hongos<sup>5-6-16-18</sup>. Los resultados se obtienen a las 24-48h<sup>14-17</sup>. Las técnicas más comunes son el periodic acid Schiff (PAS) o Grocott's methanamine silverstain (GMS)<sup>5-16</sup>. Son varios los estudios que coinciden en que el PAS tiene una sensibilidad mayor frente al KOH y los cultivos<sup>3-17-18</sup>. Si además combinamos esta técnica con el cultivo la sensibilidad aumenta del 82% al 96%<sup>14</sup>.

Diagnostic method	Positive results (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
KOH-preparation	56.7	74.4	76.2	85.3	61.5
Fungal culture	13.3	20.5	100*	100*	40.4
PCR	61.7	94.9	100*	100*	91.3
PAS staining	45	69.2	100*	100*	63.6
CLSM	58.3	79.5	81	88.6	85.3
OCT	80	92.3	42.9	75	75

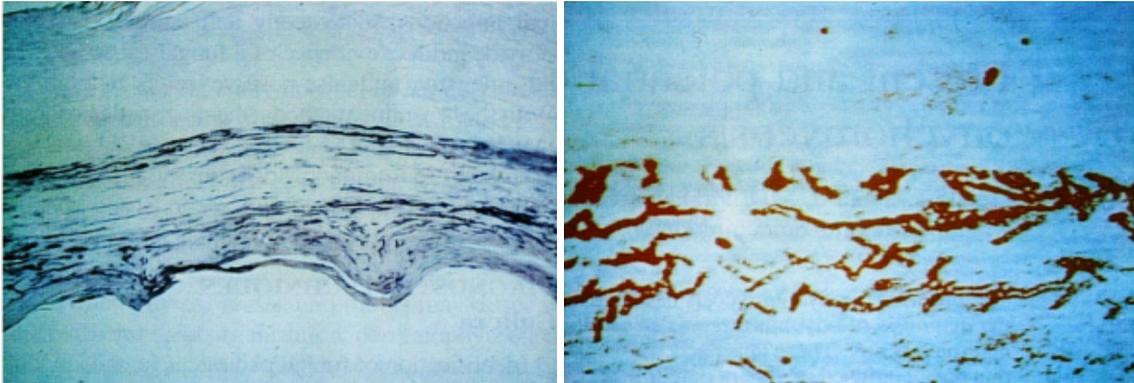
\*These three methods were defined as gold standards in the study design therefore being 100% in specificity and PPV.

**Tabla 2.4.2:** *Recopilación de los resultados sobre los parámetros: : PPV, NPV, sensibilidad, especificad de seis métodos diagnósticos en OMC. Gupta AK, MD, PhD, FRCP(C), Simpson FC, HBSc: Diagnosing onychomycosis. 2013;(31): p. 540-543.*

La inmunohistoquímica proporciona información complementaria al estudio histopatológico convencional. Este proceso es posible mediante técnicas basadas en el uso de anticuerpos sobre muestras de tejidos o citologías. Los anticuerpos se unen a determinados productos celulares o gérmenes de forma específica gracias a reacciones antígeno-anticuerpo que se manifiestan por señales de color visibles al microscopio<sup>18</sup>. Es de utilidad, sobretodo, en aquellos casos en que el examen histológico o el realizado por el microscopio, sugieren diferentes tipos de hongo en una misma muestra<sup>19</sup>. Las dificultades en el diagnóstico de las OMC resultan de la diversidad de agentes etiológicos en la naturaleza, por lo que las técnicas moleculares permiten estudiar cualidades estables e inmodificables por el ambiente, como el ADN y el ARN molecular.

En la última década se registraron grandes avances en los métodos moleculares para la identificación rápida y sensible de dermatofitos. Una de ellas es la técnica de citometría de flujo. La citometría de flujo se basa en la identificación de variaciones moleculares entre las diferentes especies fúngicas. Las muestras de tejido queratinizadose digieren y después se recolectan las células fúngicas, que se analizan con el fin de detectar ADN y proteínas para ordenarlas de acuerdo con el tamaño celular. Con los datos y el software de análisis, se

estudian varias especies de hongos. Sin embargo, es una técnica muy complicada y económicamente costosa, que además requiere personal especializado<sup>16-18</sup>.

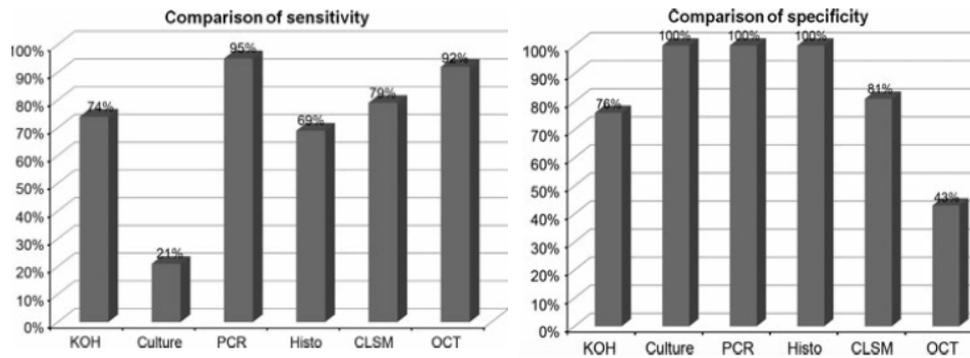


**Figura 2.4.3:** A la izquierda OMC mixta ( *T.Rubrum* y *A.Fumigatus*). Invasión filamentosa de la uña identificada a través de la inmunohistoquímica y el cultivo. A la derecha; identificación inmunohistoquímica de *T.Rubrum*. Pitard GE, MD, PhD, Arrese JE, MD, Doncker P, PhD, Franchimont CP. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996 febrero;(34): p. 273-7

Dentro del grupo de técnicas moleculares existentes cabe destacar el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La técnica PCR se basa en la ampliación de un segmento de ADN proporcionando una detección específica de sus secuencias. El PCR suele hacer hincapié en la investigación genes como los de la región espaciadora transcrita interna de ADN ribosomal (ITS) y la quintinasintasa 1 (CHS1). Tras un proceso, se permite la identificación de especies fúngicas y sus subtipos<sup>16-18-19</sup>.

En un estudio realizado por G.Rothmund et al.<sup>17</sup> (2013) se compararon seis métodos de diagnóstico diferentes. Se tuvieron en cuenta alguno de los métodos más convencionales y otros nuevos (CLSM y OCT). Se tuvieron en cuenta parámetros como la sensibilidad y la especificidad, entre otros.

Se llegó a la conclusión de que: el PCR era el más sensible, seguido por el CLSM (Confocal laser scanning microscopy), PAS y el KOH. El OCT, mostró ser el segundo más sensible pero por el contrario el menos específico, así que se descartó como posible método diagnóstico dado su baja fiabilidad. El KOH, el estudio histopatológico y el CLSM mostraron una alta especificidad. Pese que el cultivo mostró el peor valor predictivo negativo y la sensibilidad más baja es, juntamente con el PCR, la única técnica capaz de identificar género y especie.



**Figura 2.4.4:** A la izquierda tabla comparativa sobre la sensibilidad de seis métodos diagnósticos utilizados en OMC. A la derecha, tabla que valora, en este caso, la especificidad. Rothmund G, Sattler EC, Kaestle R, Fischer Haas CJ, Welzel J. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis- comparison of six diagnostic methods. *Mycosis*. 2013;(56): p. 47-55.

En resumen, el CLSM era comparable a la tinción de PAS y superior a la preparación de KOH. Debido a la baja especificidad se descarta el OCT como método diagnóstico onicomycótico, no considerándolo apropiado. La reacción en cadena de la polimerasa ofreció la mejor sensibilidad con un 94,9%, seguido de OCT (92,3%), CLSM (79,5%), KOH (74,4%), PAS (69,2%) y por último el cultivo de hongos con un 20,5%. Debido al diseño del estudio el PCR, PAS y el cultivo se definen como “gold standards”, alcanzando una especificidad del 100%. Siguiéndole de cerca estaban el CSLM (81%) y el KOH (76,2%).

Pese a los excelentes resultados que se obtienen sobre el PCR y el CSLM, los métodos de diagnóstico utilizados con más frecuencia para la confirmación de la infección por hongos siguen siendo las convencionales: microscopia directa y cultivo KOH en Sabouraud's dextrose agar. Sólo un número limitado de laboratorios dedicados al diagnóstico realiza métodos de biología molecular<sup>5</sup>. El cultivo es 5 veces más barato y el único capaz de probar la vitalidad de los agentes patógenos, lo cual es importante a tener en cuenta frente patógenos resistentes a la terapia impuesta y las recidivas<sup>16</sup>.

En 2014, D. Petinataud et al.<sup>20</sup> realiza un estudio partiendo de la base de que los tratamientos antimicóticos se dan con frecuencia sin un diagnóstico micológico. Esto es debido, en parte, al tiempo requerido para la obtención de los resultados biológicos. Así pues, se propone hacer una recopilación con información obtenida de varios estudios; llegando a la conclusión de que las técnicas moleculares facilitan resultados positivos en menor tiempo. Proporcionan una sensibilidad mayor que los métodos de diagnóstico convencionales y facilitan los resultados en tan solo un día, con gran precisión en el área diagnóstica.

## 2.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es muy común que nuestros pacientes, al notar cambios en la lámina ungueal den por sentado, o sospechen, que se trata de una infección fúngica. Como comentábamos en un inicio, es una de las patologías más consultadas a diario. En parte, esto bueno ya que quiere decir que hay una gran parte de la población tiene consciencia de su existencia. Por el contrario, y teniendo en cuenta que las OMC representan al menos un 50% de los casos de consulta, aún no conseguimos hacer llegar el mensaje de cómo evitarla<sup>6-14-21</sup>. Tan importante es su diagnóstico y su tratamiento, como el tener noción de sus factores predisponentes y riesgo; y eso sólo se consigue a través de una buena educación sanitaria. Quizás, si muchos de los pacientes tomaran las medidas idóneas este 50% se vería reducido en un número significativo.

En nuestras manos queda confirmar o descartarla presencia de OMC e instaurar un tratamiento. Nuestro trabajo debe ir más allá de un diagnóstico certero y la aplicación de un tratamiento. Es nuestra obligación el instruir a nuestros pacientes sobre cómo prevenir esta situación y los factores que pueden desencadenarla. Además, les hemos de hacer saber que no toda alteración de la lámina viene como consecuencia de una afectación fúngica, sino que; existen otras patologías que también pueden hacerlo. Las onicopatías constituyen un amplio grupo de enfermedades que incluyen lesiones infecciosas, como la onicomycosis, pero también no infecciosas, como ahora bien: las lesiones tumorales, inflamatorias, por medicamentos o por enfermedades sistémicas. Mientras que algunas onicopatías se relacionan con síndromes congénitos, otras van apareciendo conforme avanza la edad, principalmente por los cambios en la velocidad de crecimiento de la lámina ungueal. La aplicación de cosméticos en las uñas también puede ocasionar alteraciones y forman parte del diagnóstico diferencial<sup>3-6-13-21</sup>. De ahí la importancia no sólo de la observación clínica, si no también de su diagnóstico en laboratorio.

No debemos confundir las OMC con: psoriasis, distrofias traumáticas, liquen plano, exostosis subungueal, melanoniquia, síndrome de la uña amarilla y tumor glómico e, incluso, unas más graves como el carcinoma epidermoide o melanoma entre otros.<sup>3-6-13-14-17-21</sup>.

En definitiva, las alteraciones ungueales tienen una causa muy variada, dependiendo de ésta misma causa, se observarán unas u otras manifestaciones clínicas.

## 2.6. TRATAMIENTO

En la actualidad, las opciones de tratamiento para combatir la OMC son muchas. Entre ellas se incluyen antimicóticos tópicos y sistémicos, así como el tratamiento quirúrgico, el láser y la terapia fotodinámica (PDT).<sup>16</sup>

Existen infinidad de antimicóticos tópicos y orales para la cura de la OMC. Sin embargo, ninguno de ellos es capaz de garantizar su eficacia 100% pese a estar indicados como tratamiento en un caso concreto. Culpa de ello tienen, en parte, factores como: la edad del paciente, el hongo causal, el número de uñas afectadas, el compromiso de la matriz o bordes laterales, el grado de engrosamiento de la uña, interacciones medicamentosas, entre otros<sup>1-6-21</sup>. Así pues, antes de iniciar un tratamiento deberemos tenerlos en cuenta ya que, la OMC, no es una patología de resolución rápida. De hecho, su tratamiento es dificultoso y prolongado. Además, los resultados no se observan de manera inmediata.

La eficacia de los tratamientos se cataloga de manera variable. Hablamos de cura micótica cuando no se identifica ningún microorganismo ni microscópicamente ni a través de cultivo. La cura clínica hace referencia a la visualización de la evolución hacia un aspecto favorable por parte de la lámina. Se considera que una lámina presenta una apariencia normal cuando, al menos, el 80% no está afecto. Por último se determina como cura completa cuando se logra erradicar el hongo tanto clínica como micóticamente<sup>1</sup>.

En función de la clínica se opta por un tratamiento tópico, sistémico o una combinación de los anteriores y en función del agente etiológico, se seleccionará el fármaco a usar y la valoración se realizará con criterios de curación clínica (desaparición de las lesiones) y micológica (negativización de los cultivos)<sup>6</sup>. El tratamiento de las onicomycosis presenta generalmente unas tasas de fracaso terapéutico próximas al 25 % en los ensayos clínicos, a las que hay que añadir una tasa de un 10 % adicional en la práctica clínica, sin diferenciar entre recidivas o reinfecciones<sup>2-5-25</sup>. Las razones del fracaso se atribuyen en primer lugar a un bajo cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Se calcula que esto se ve representado en un 52% de los casos. En segundo, que la farmacocinética no es la adecuada. Y en tercer lugar, el fracaso se atribuye a la resistencia del hongo al tratamiento<sup>22</sup>. Como alternativa al tratamiento sistémico existe el tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>. El tratamiento quirúrgico también puede ser útil en aquellos casos en los que se observa resistencia a los agentes tópicos.<sup>1</sup> Rara vez se utiliza a modo de terapia independiente. Los tratamientos tópicos se utilizan al mismo tiempo o inmediatamente después de la cirugía.

Independientemente de las opciones de tratamiento existentes, es la terapia tópica la

considerada como “ideal” en aquellos casos menos graves (afectación inferior al 50% de la superficie de la lámina)<sup>22</sup>. Esto es así debido a que no produce efectos secundarios a nivel sistémico, no interactúa con los fármacos que pueda estar tomando el paciente<sup>23</sup>. Si que es cierto, que la tasa de curas que proporciona si se emplea como única terapia es pequeña. Por este motivo en algunos casos que se requiera de la administración al mismo tiempo de antifúngicos sistémicos. Se opta a la monoterapia de antifúngicos tópicos en aquellos casos en los que el tratamiento esté contraindicado o en casos leves de OMC (ej. Niños, OBS y OSDL que afecta a menos del 50% sin afectación de la matriz.)<sup>22-23</sup>. En el resto, se ha demostrado que una terapia combinada, de antifúngicos tópicos y sistémicos, consigue resultados eficaces en un periodo de tiempo menor<sup>3-14-22</sup>.

Uno de los problemas que presentan tanto las terapias tópicas como las sistémicas es, su baja capacidad de penetración a través de la lámina queratinizada para poder ser absorbida por el tejido subyacente<sup>2</sup>. Por suerte, en la actualidad disponemos de lacas (ciclopirox y amorolfina) que consiguen mantener el principio activo en contacto con la lámina durante un periodo largo de tiempo y a una concentración eficaz<sup>22</sup>. Dentro de las estrategias tópicas convencionales, se incluyen lacas de ciclopirox y amorolfina. Pese a que ambas funcionan, la amorolfina es, hasta la fecha, la más efectiva<sup>3</sup>.

Antaño, en aquellos casos de OMC en los que el tratamiento tópico era insuficiente, se utilizaban la griseofulvina y el ketoconazol a nivel sistémico<sup>14</sup>. No fue hasta 1990 que se reemplazaron por el itraconazol, fluconazol y la terbinafina. Éstos últimos proporcionaban resultados mayormente eficaces además de ser menos perjudiciales para la salud del paciente<sup>2</sup>. Como no podía ser menos, los tratamientos sistémicos también presentan inconvenientes. Estos, a diferencia de los anteriores, tienen problemas para acceder a la lámina a través del lecho y la matriz. Además de presentar retos asociados frente a todos aquellos pacientes que ya se medican vía oral. Debemos tener especial cuidado con aquellos pacientes que se mediquen para enfermedades vasculares periféricas, diabetes e inmunodepresión, entre otros. La razón es muy sencilla, la interacción fármaco-fármaco y los efectos secundarios que puedan derivar como consecuencia de ello<sup>24</sup>. En estos pacientes poli medicados los azoles deberían de evitarse, sobretudo el itraconazol.

Los antimicóticos de clase azol y alilamina son los más utilizados vía oral en el tratamiento de la OMC. Dentro de los azoles se incluyen: itraconazol, fluconazol y ketoconazol aunque, rara vez se prescriba este último dada su alta hepatotoxicidad e interacción con otros fármacos<sup>2</sup>.

Un meta-análisis realizado en 2013 determinó que las tasas de curación de los tratamientos sistémicos frente OMC eran las siguientes: 76% terbinafina, 63% de itraconazol (terapia pulsátil), el 59% de itraconazol (terapia continua) y 48% para el fluconazol. Las tasas de curación clínica fueron del 66% para la terbinafina, el 70% de itraconazol, el 70% de itraconazol y el 41% para el fluconazol. De entre los efectos adversos más comúnmente observados se incluyeron el dolor de cabeza, problemas gastrointestinales y erupción<sup>14</sup>. El uso de estos agentes no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, renal o enfermedades del corazón. Tampoco en aquellos que tomen medicamentos en los que puedan darse interacciones significativas. En aquellos casos en los que se presenten problemas hepáticos es recomendable la realización de pruebas de función hepática antes y un mes después del tratamiento. El meta-análisis concluye diciendo que el riesgo de elevación de las transaminasas en pacientes inmunodeprimidos es del 2% y que pese a no estar aprobado su uso en niños, se han utilizado consiguiendo resultados positivos<sup>14-24</sup>.

Fue también en el mismo año cuando Gupta et al. (2013)<sup>1</sup>, realizan una revisión bibliográfica sobre las terapias existentes para el tratamiento de la OMC. Analizan y explican las terapias utilizadas hasta la fecha, con sus pros y contras, y realizan tablas comparativas en cuanto a la respuesta obtenida frente diferentes tipos de hongo. Esto es posible gracias a la información extraída de estudios previos realizados por ellos mismos, a lo largo de los años, y de otros autores. Por un lado realizan una tabla comparativa donde queda constancia de la eficacia entre la terbinafina, el itraconazol y el ketoconazol (tratamiento sistémico) en aquellos casos que hay presencia de OMC por dermatofitos. En segundo lugar, realizan una comparativa de los anteriores pero cuando el agente causal son mohos no dermatofitos y una tercera para cuando se trata de *Candida*. Se llega a la conclusión de que la terbinafina demuestra ser mucho más eficaz que los azoles frente a aquellos casos en los que haya presencia de dermatofito. La terapia continua con terbinafina favorece una menor recurrencia que la realizada con itraconazol. Además, la terbinafina es más segura en aquellos casos de pacientes que sufran de diabetes ya que no induce a la hipoglucemia. Por último, la terbinafina se posiciona por encima del ciclopirox, tanto por la seguridad como la eficacia que demuestra en pacientes DB.

En aquellos casos en los que la terapia tópica y/o sistémica falla, se contempla el abordaje quirúrgico. Por un lado se puede optar a la avulsión de la lámina (química o quirúrgicamente)<sup>1-13</sup>. La avulsión química está indicada en aquellos casos en los que se observe una ODT antes de iniciar un tratamiento tópico y en aquellos casos en los que la OMC es detectada en un inicio. En el caso de combinar el tratamiento tópico con un tratamiento oral, se recomienda comenzar éste unos días antes de realizar la avulsión

química. La avulsión química puede realizarse mediante la realización de cura oclusiva con urea (a diferentes porcentajes) o la combinación de un antifúngico (ej. bifonazol)+urea<sup>1-13</sup>. Las curas oclusiva se mantienen entre 1 o 2 semanas y pueden repetirse las veces que sean necesarias<sup>1</sup>. Se opta por el abordaje quirúrgico en aquellos casos en los que la OMC es resistente tanto al tratamiento tópico como sistémico (ya bien sea por separado o conjunto) y cuando la OMC coexista con otras afecciones ungueales<sup>1-13</sup>.

A pesar de la variedad de recursos existentes no siempre se consigue la cura de la OMC. Así pues, lo cierto es que existe la necesidad de ampliar las opciones terapéuticas disponibles, nuevas terapias potenciales para la OMC. Alternativas prometedoras que superen la farmacoterapia actual. Tratamientos que disminuyan las interacciones medicamentosas y los efectos adversos por un lado; y las recaídas y reinfecciones por otro. Como respuesta al problema, que se haya recurrido en los últimos años terapias basadas en dispositivos como ahora bien el láser, la terapia fotodinámica (PDT), la iontoforesis y la luz ultravioleta (UV)<sup>25</sup>. Estas terapias se han ido abriendo paso de manera agigantada en los últimos años, pero aún así siguen siendo un campo en fase emergente que aún se ha de investigar. De todos modos, los estudios realizados hasta la fecha prometen resultados esperanzadores frente la OMC.

### **2.6.1. Tratamiento tópico**

Se tiene constancia que el uso del tratamiento tópico como monoterapia frente la OMC ofrece resultados bastante pobres. Sin embargo, las lacas de ciclopirox y amorolfina demuestran ser eficaces frente a la susodicha. Esto es así, porque las lacas se mantienen sobre la uña y reducen la pérdida de agua transaccional e inducen la germinación de conidios (esporas asexuales que aparecen en hongos) latentes y resistentes a los medicamentos<sup>1</sup>. Con esto ayudan a erradicar el hongo y prevenir recurrencias onicomycóticas.

#### **2.6.1.1. Amorolfina**

La amorolfina es un agente con acción fungicida ( muerte celular) y fungistática (inhibición crecimiento celular) frente dermatofitos, mohos no dermatofitos y levaduras<sup>1</sup>. Antes de aplicar la laca de amorolfina al 5%, deberemos cortar la uña lo máximo posible y limar la porción restante. La aplicación se realizará 1 o 2 veces por semana durante un periodo de entre 6 a 12 meses<sup>1-3-14</sup>. Antes de cada nueva aplicación limaremos la lámina y limpiaremos con alcohol o quitaesmalte (sin acetona). Los efectos secundarios con lo que puede debamos lidiar son: ardor, picazón, enrojecimiento, irritación<sup>1</sup>.

### 2.6.1.2. Ciclopirox

El ciclopirox tiene acción fungicida y antibacteriana. Además, tiene propiedades antiinflamatorias<sup>1</sup>. La aplicación de Ciclopirox 8% se realiza durante 6-12 semanas. La metodología de aplicación es igual a la de la amorolfina, cambiando los tiempos. Se deberá limar la lámina antes de cada nueva aplicación y limpiar con alcohol o quitaesmaltes sin acetona. Durante en primer mes, se realizarán tres aplicaciones por semana. En el segundo mes de tratamiento dos aplicaciones y una aplicación del tercer mes en adelante, hasta finalización de tratamiento.

La opción de tratamiento tópico requiere de la participación constante y activa por parte del paciente. Para facilitar el seguimiento del mismo disponemos de lacas como Onytec®, que se disuelven con agua y facilitan la aplicación al paciente haciéndola menos laboriosa.

Fármaco	Posología	Duración del tratamiento
Amorolfina 5%	Una o dos veces / semana	Manos: 6 meses Pies: 9-12 meses
Ciclopiroxolamina 8%	1 aplicación / 48h (1º mes) 2 aplicaciones / semana (2º mes) 1 aplicación / semana (3º mes)	No superar 6 meses

**Tabla 2.6.1.1:** Pauta tratamiento tópico. . Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomycosis. Rev. Iberoam Micol. 2002;(19): p. 127-129.

### 2.6.2. Tratamiento sistémico.

Los tratamientos sistémicos son más eficaces que los tópicos así como, más peligrosos en cuanto a efectos secundarios y interacciones se refiere. La OMC tiene predisposición en la población adulta, inmunodeprimidos, DB y población con enfermedad vascular periférica<sup>1</sup>. Una población que ya suele medicarse y con la que deberemos tener especial cuidado a la hora de las interacciones. Se recomienda la terapia oral para la OSP (afectación del 50% o superior, de la matriz, o múltiples uñas)

y en aquellos casos que no ha habido respuesta con el tratamiento tópico durante los 6 primeros meses<sup>13</sup>. Los antifúngicos orales más utilizados son de la clase azol (itraconazol, fluconazol y ketoconazol) y alilamina (terbinafina)<sup>14</sup>.

#### 2.6.2.1. Terbinafina

Pertenece al grupo de las alilaminas. Inhiben la síntesis del ergosterol sobre la enzima escualeno-peroxidasa, a diferencia de los azoles ( C-14-alfa demetilasa). Como consecuencia se produce además de la reducción de la síntesis del ergosterol la acumulación de escualeno lo que le permite tener acción fungicida. A diferencia de los

azoles, presenta escasas interacciones medicamentosas. Sus efectos adversos se focalizan generalmente a nivel gastrointestinal y en ocasiones, se manifiestan de manera cutánea. Se pauta a dosis de 250 mg al día durante 6-12 semanas<sup>13-14</sup>.

### 2.6.2.2. Itraconazol

Es un triazol de amplio espectro de administración oral. Se absorbe gastrointestinalmente y se metaboliza en el hígado; es lipofílico y queratinofílico<sup>1</sup>. Son estas características las que le confieren gran afinidad por los tejidos superficiales como: piel, mucosas y uñas. Puede administrarse de manera continua o pulsátil (indistintamente) ya que tras su administración, se mantiene de 3 a 4 semanas en piel y mucosas, y de 4 a 6 meses en uñas. Los efectos adversos son leves, siendo los más frecuentes náuseas, dispepsia y dolor abdominal. Interacciona con fármacos tipo: benzodiazepinas, antihistamínicos, fenitoína, anticoagulantes cumarínicos, hipoglucemiantes orales, digoxina, quinina y ciclosporina. La administración continua se basa en la ingesta de 200 mg/día de itraconazol durante un período de 6-12 semanas. En cambio la terapia pulsátil es la administración de 200mg cada 12 horas 1 semana al mes durante tres meses<sup>14</sup>.

### 2.6.2.3. Fluconazol

Es un triazol más hidrófilo y se une menos a la queratina que el itraconazol; se puede administrar tanto por vía oral como parenteral. Penetra rápidamente en piel y uña y se elimina de forma lenta. Esto permite una administración menos frecuente con una dosis más alta. Interacciones a tener en cuenta son: warfarina ( aumenta tiempo de protombina), aumenta fenitoína, benzodiazepinas y la vida media de la sulfonilureas provocando hipoglucemias. Puede ser administrado a una dosis de 150 hasta 300 durante un máximo de 9 meses o hasta la curación<sup>5</sup>.

Fármaco	Posología	Duración del tratamiento
Itraconazol	Continua: 200 mg/día	Manos: 6 semanas Pies: 12 semanas
	Intermitente: 200 mg/12 h (1 semana al mes)	Manos: 2 meses Pies: 3 meses
Fluconazol	150-300 mg 1 vez / semana	Manos: 3 meses Pies: 6 meses
Terbinafina	Continua: 250 mg/día	Manos: 6 semanas Pies: 12 semanas
	Intermitente: 250 mg/ 12 h (1 semana al mes)	Manos: 2 meses Pies: 4 meses

**Tabla 2.6.2.1:** Pauta tratamiento sistémico. . Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. Rev. Iberoam Micol. 2002;(19): p. 127-129.

### 2.6.3.Tratamiento combinado

La terapia tópica y sistémica, en conjunto, tienen capacidad de acción terapéutica sinérgica fungistática- fungicida. Son muchos los estudios que avalan la eficacia que la terapia combinada proporciona. La terapia combinada facilita mejores resultados en menor tiempo. Sin embargo, se ha de prestar especial precaución a la hora de asociar dos antifúngicos vía oral. Esto es así, ya que existe la posibilidad de aumentar tanto la hepatotoxicidad como la nefrotoxicidad (entre otros)<sup>6-22</sup>. Por otro lado; la combinación de un antifúngico oral y otro tópico ha demostrado mejores resultados que el uso aislado de uno u otro.

En 1987 se publicaron los resultados del tratamiento con la combinación de solución ungueal de tioconazol al 28 % y la griseofulvina oral y posteriormente la combinación de isoconazol al 1% en crema asociada a itraconazol o griseofulvina orales. Los ensayos clínicos más recientes se han realizado con amorolfina al 5% en laca y terbinafina o itraconazol orales<sup>6</sup>.

En el año 2000, Baran y col. realizan un ensayo clínico randomizado en el que comparan por un lado, el uso de la amorolfina al 5% en laca y la terbinafina oral y; por otro, la terbinafina oral. El ensayo se llevó a cabo con pacientes diagnosticados de OMC causada por dermatofitos que afectaban la matriz ungueal. Se obtuvieron mejores resultados con la terapia combinada, con una curación clínica y micológica del 72,3 % a los 18 meses<sup>22</sup>.

Otro estudio comparativo muestra la eficacia del tratamiento usando sólo itraconazol oral frente a la terapia combinada con terbinafina e itraconazol, obteniéndose una curación clínica y micológica del 69% con la terapia vía oral y de 94% con la terapia combinada<sup>22</sup>. Estos ensayos clínicos muestran, en conjunto, la obtención de resultados mayormente favorables con la terapia combinada tópica y oral que con las terapias orales únicas.

En definitiva, disponemos de numerosos estudios realizados sobre las OMC causadas por dermatofitos, levaduras y otros hongos filamentosos. Estos muestran mejores resultados a la asociación tópica y sistémica, aumentando el número de casos de curación y en menor tiempo que los obtenidos con la monoterapia<sup>6-22</sup>.

## 2.7. ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL

### 2.7.1. Láser

Láser (en inglés, laser) son las siglas de: *amplificación de luz por emisión estimulada de radiación*. 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>26</sup>.

Los láseres han estado presentes durante muchos años en la práctica podológica. Fue en la década de los 80 cuando empezaron a publicarse artículos haciendo referencia a sus posibles usos. Se centraban particularmente en el más antiguo de todos: el láser dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que era el que había disponible por aquellos entonces<sup>1-27-28</sup>. Se debatió sobre sus habilidades ablativas en matricectomías, su potencial en OMC tras la ablación total de la lámina y su capacidad para fomentar la acción del tratamiento tópico. Más tarde se evaluó su eficacia en verrugas plantares. Al principio disponer de estos aparatos era costoso, así pues que su uso fue limitado<sup>1</sup>. Una revisión de la literatura publicada en 2013<sup>29</sup>, concluyó que la evidencia científica hasta la fecha, era escasa. Esto se debe a que los estudios de los que se dispone son a pequeña escala y con un diseño variado, sin un protocolo o parámetros definidos.

Desde 2010, the *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado cinco sistemas de dispositivos láser por su capacidad en el "aumento de la transparencia en la OMC de forma temporal" y no como métodos de cura definitiva<sup>28</sup>. En consecuencia, la evaluación de sus capacidades sigue siendo una necesidad para constatar su eficacia a largo plazo. Existen una serie de modelos láser disponibles comercialmente con diferentes especificaciones técnicas que se encuentran actualmente bajo investigación<sup>20</sup>. Los láseres aprobados por la FDA son: **PinPointe™FootLaser™** (PinPointe USA, Inc., Chico, CA, USA), **Cutera GenesisPlus™** (Cutera, Inc., Brisbane, CA, USA), **Q-Clear™**(Light Age, Inc., Somerset, NJ, USA), **CoolTouch VARIA™** (CoolTouch, Inc., Roseville, CA, USA), and **JOULE ClearSense™** (Sciton, Inc., Palo Alto, CA, USA)<sup>11-25-28</sup>

#### 2.7.1.1. Parámetros.

**LONGITUD DE ONDA:** El láser es una fuente de luz de longitud de onda coherente individual. El rayo laser presenta diferentes coeficientes de absorción en los distintos tipos de tejidos, este efecto depende en gran parte de la longitud de onda del rayo laser con el que se actúa, el tipo de sustancia y su contenido en agua. . Para que la energía láser

focalice toda la infección, debe de tener la capacidad de penetrar el tejido. Pueden penetrar dermis y epidermis gracias a la luz infrarroja. Existen una serie de opciones tanto para láseres Nd: YAG como los diodos. Los primeros pueden diseñarse para funcionar a 1064, 1320, y 1540-nm. Los segundos a 870-980-nm.

**DURACIÓN DE PULSO:** La teoría de la fototermólisis selectiva requiere la duración del pulso sea menor que el período de relajación térmica del objetivo. En resumen, debe limitarse a pulsos cortos. Existen tres clases: sistemas de pulso largo en milisegundos, sistemas de pulsos cortos: microsegundos y los Q-switched en nanosegundos. La energía de pulso aumenta cuando la duración del pulso disminuye.

**FRECUENCIA PULSOS:** La fototermólisis selectiva requiere espaciamiento temporal entre pulsos para permitir la dispersión de energía térmica transferida al tejido). Una tasa de repetición más alta disminuye este marco de tiempo y permite más pulsos láser por segundo. Describe la frecuencia de los pulsos de láser (Hz)

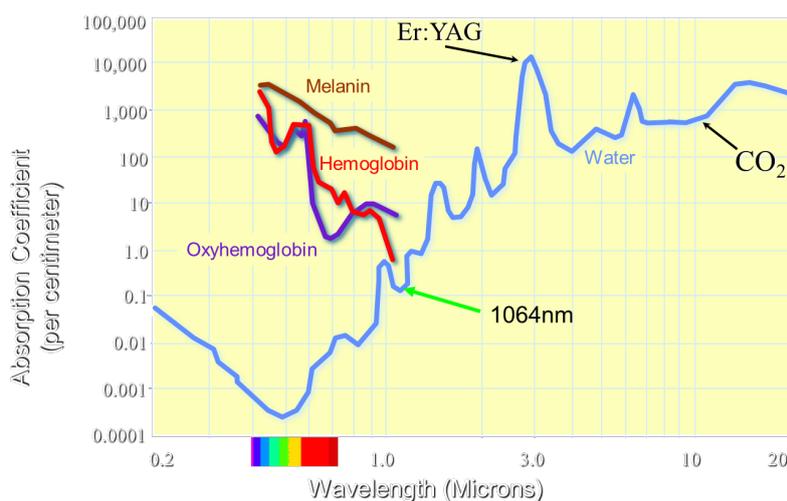
**TAMAÑO DEL PUNTO (SPOT):** Hace referencia al diámetro del haz. Los tamaños de punto láser varían de 1 a 10 mm en OMC. Un spot pequeño dispersa más la energía que un spot grande. Un spot más grande también facilitará una mejor cobertura de la superficie de la uña y ayudará a reducir, al mínimo, el período de tiempo necesario para el tratamiento.

**FLUENCIA (J / cm<sup>2</sup>):** Cantidad de energía administrada en una zona. La fluencia necesaria para producir un efecto fototérmica, varía en función de la duración del pulso<sup>25</sup>.

#### *2.7.1.2. Mecanismo de acción.*

Son varios los estudios publicados, hasta la fecha, que han conseguido resultados alentadores sobre el láser. Aún así, el mecanismo de acción sigue sin quedar del todo claro. Algunos autores defienden que su eficacia es debida al mecanismo térmico<sup>30</sup>; otros a la formación de radicales libres que se originan como consecuencia de la repercusión que el láser tiene sobre reacciones metabólicas<sup>23</sup>. Otros pocos, señalan a la pigmentación del hongo como causante principal de su eficacia y no el calor. Se presupone que; su mecanismo de acción es la destrucción selectiva de los elementos fúngicos. Sin embargo, la mayoría de los sistemas láser utilizados frente OMC son Nd: YAG; estos sistemas tienen la característica de ser absorbidos por el H<sub>2</sub>O, produciendo un calentamiento no específico del tejido donde se encuentra el huésped. De ahí que se produzca un sobre calentamiento de los dermatofitos.

### Light Absorption in Tissue



**Figura 2.7.1.2.1:** Esquema gráfico sobre la absorción de agua de los tejidos del 1064-nm Nd:YAG láser y el láser CO<sub>2</sub>. Imagen cedida por Dr. Antonio J. Zalacaín Vicuña

Por lo tanto, se especula que el calentamiento del tejido huésped favorece la circulación en la zona y, como resultado, se consigue una mayor respuesta frente al huésped en la zona tratada. Debido a las altas temperaturas requeridas para la destrucción de hifas y esporas (sin afectación del tejido normal), el calentamiento de los dermatofitos es limitado, produciéndose un efecto fungistático<sup>5-29</sup>.

Los láseres tienen la capacidad de destruir los hongos mediante efectos fototérmicos y fotoquímicos. Los efectos fototérmicos pueden ser selectivos o no selectivos<sup>1</sup>. Se ha observado que la terapia láser posee una capacidad denominada fototermólisis selectiva, cuyo principio básico es la destrucción selectiva o específica de un objetivo (cromóforo), con daño mínimo o insignificante para los tejidos circundantes<sup>26</sup>.

Se habla de que la melanina y la xatomegnina son los cromóforos causantes del efecto de la termólisis<sup>29</sup>. Ambos, desempeñan un papel principal, en cuanto a resistencia se refiere, frente los tratamientos antifúngicos convencionales. En cambio, esto mismo juega a favor del láser, el cuál aprovecha estos pigmentos oscuros actuando sobre ellos<sup>26-28</sup>.

Las altas temperaturas que supone el láser, brindan la posibilidad de tratar micosis debido a que inhiben el crecimiento de los hongos, ocasionando daño y muerte de los mismos<sup>26</sup>. Los hongos son sensibles a temperaturas superiores a 55°, de modo que la absorción de la energía láser conduce al calentamiento sostenido del micelio (masa de hifas que constituye el cuerpo vegetativo de un hongo) y resulta en un efecto fungicida. Sin embargo,

las temperaturas superiores a 40 ° C pueden ocasionar dolor y necrosis<sup>28</sup>. Así pues, la energía debe ser pulsada, para permitir la disipación del calor por el tejido o con un nivel energético moderado para prevenir el daño tisular<sup>1-29</sup>.

La eficacia de la energía láser depende de la interacción de la luz emitida en el tejido, que es en función de la longitud de onda utilizada, la fluencia (densidad de energía) y la selectividad en los tejidos (cromóforo)<sup>1-26</sup>.

Tanto su eficacia, como su mecanismo de acción, son discutidos en la actualidad. Lo que si queda claro es que produce una hipertermia local que destruye el microorganismo patógeno y estimula el proceso reparador. No sólo son importantes los parámetros del propio láser ( spot, fluencia, frecuencia de onda...) si no que; los parámetros de tratamiento, también juegan un papel fundamental (número de sesiones, intervalos entre ellas).

### *2.7.1.3. Tipos de láser.*

Los dispositivos láser son una modalidad de tratamiento que se ha ido abriendo paso durante los últimos años. Se clasifican por su medio de ganancia (determina la longitud de onda y otros parámetros) y formato de pulso.

#### *2.7.1.3.1. Nd: YAG (neodymium- doped yttrium aluminium garnet laser).*

El Nd: YAG normalmente emite una longitud de onda de 1064-nm, aunque las longitudes de onda 940-nm, 1,320-nm, y 1440-nm también están disponibles. Además, el láser Nd: YAG puede modificarse para operar de forma continua, pulsada, Q-switched, o potassium titanyl phosphate (KTP). Cuando se utiliza el modo de Q-switched, el haz de láser se almacena en un atenuador variable para maximizar la energía y entregar un pulso con una gran potencia.

Cuando se utiliza un modo KTP, la frecuencia del láser se duplica, y por lo tanto, la longitud de onda se reduce a la mitad: 532-nm. Se sospecha que debido a su mayor longitud de onda, el Nd-1064-nm: YAG es capaz de penetrar más profundamente en el tejido y orientar de manera eficiente el crecimiento excesivo de hongos en el lecho de la uña <sup>23</sup>. La ventaja del Nd: YAG 1064-nm láser en comparación con los láseres de exposición más larga a la radiación es que; no hay necesidad de enfriamiento de la piel, lo que simplifica el procedimiento. Los efectos adversos y las complicaciones, no son significativas<sup>5</sup>.

También se ha propuesto que el 532-nm Nd: YAG puede que sea mejor en la orientación de los pigmentos endógenos Xantomegnina, que tiene absorción máxima entre 406 y 555-nm [27, 28]. In vitro, ex vivo, y los estudios clínicos que evalúan la eficacia de este láser han sido todos llevado a cabo. Por desgracia, los efectos in vitro de Nd: YAG láser sistemas de *T. rubrum* crecimiento han producido resultados contradictorios<sup>30-31</sup>

Los Nd:YAG pueden ser de pulso corta y largo. Los láseres de pulso corto dan resultados similares a los de pulso largo, con la diferencia de necesitar mayor número de sesiones<sup>11-32</sup>. Se sospecha que, los láseres de pulso largo son capaces de penetrar más profundamente el tejido. La duración del pulso para estos láseres está en el rango de milisegundos (msec). Debido al alto grado de calentamiento podrían necesitar de métodos de enfriamiento durante su uso. En cambio, los Nd: YAG de pulso corto tienen una duración de pulso en el rango de microsegundos (ms).El Nd:YAG 1064-nm es el más frecuente. Los modelos láser de pulso corto de los que disponemos incluyen: PinPointeFoot Laser, GenesisPlus y VARIA<sup>25-28</sup>.

Dentro de este tipo de láser encontramos el Q-SWITCHED ND:YAG que son los más potentes. Tienen una duración de pulso en nanosegundos. Son los que disponen, por el momento, de la mayor energía de pulso del mercado. El láser de Q-Clear es el único sistema Q-switched existente para el tratamiento de OMC<sup>28</sup>

#### 2.7.1.3.2. Titanium Sapphire Laser

Es el láser con mayor energía de pulso y la duración de pulso más corta. Es un tipo de láser que ofrece excelentes resultados pero de coste muy elevado. Hasta el momento, es el único capaz de erradicar los hongos sin dañar los tejidos circundantes. Su duración de pulso es en femtosencond (fsec)<sup>2-28</sup>

#### 2.7.1.3.3. Diode Laser

Este ha sido testado tanto in vivo como in vitro. Este láser trabaja a una doble longitud de onda: 870-nm y 930-nm de forma continua. Pertenece a este grupo de láseres el Noveon<sup>2</sup>.

#### 2.7.1.3.4. CO<sub>2</sub> Laser

El láser de dióxido de carbono fraccionado se desarrolla para fomentar el efecto de las terapias láser y disminuir los efectos secundarios<sup>28</sup>.

### 2.7.2. Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (PDT) se basa en el uso de agentes fotosensibilizantes y de la luz de longitud de onda. PDT utiliza la luz del espectro visible para activar un agente fotosensibilizante aplicado vía tópica, que promueve la muerte celular. Hay dos fotosensibilizadores comercialmente disponibles: ácido 5-aminolevulínico (ALA; 20%) y su éster metílico methylaminolevulinate (MAL; 16%)<sup>11-41</sup>.

### 2.7.3. Iontoforesis

El principal objetivo es aumentar la absorción de fármacos a través de la placa ungueal, a través de la corriente eléctrica. Actualmente hay dos dispositivos de iontoforesis en el desarrollo de propiedad de NB Therapeutics Inc. y PowerPaper Inc<sup>25</sup>.

### 2.7.4. Luz ultravioleta

Otra opción basada en la luz para el tratamiento de la OMC es la radiación ultravioleta (UV). Se muestra eficiente en la inhibición de crecimiento del *T.Rubrum* a 280nm y 0,5 J / cm<sup>2</sup> [35]. Esta longitud de onda no penetra la superficie de la uña, sin embargo un estudio mostró una mejoría del 73% con el tratamiento<sup>29</sup>.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Utilizando la base de datos Pubmed Medline en los siguientes idiomas; inglés, castellano y catalán, se escogieron un total de 49 artículos para este trabajo. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo desde principios de enero a finales de abril del 2015. Se acotó la búsqueda a artículos publicados en los últimos diez años. Los artículos se obtuvieron a través de términos de búsqueda tales como “*onychomycosis*”, “*treatment*”, “*diagnosis*” y “*laser*”. Una vez aportados dichos términos se buscó, además, en las listas de referencias de los artículos obtenidos.

- “*onychomycosis*”
- “*onychomycosis AND treatment AND diagnosis*”
- “*onychomycosistreatment AND laser*[title]”

Dividimos la búsqueda en dos bloques, el primero consistiría en la búsqueda bibliográfica acerca de todo lo referente a la OMC: etiología, factores de riesgo y tratamiento, entre otros, y un segundo bloque centrado en alternativas al tratamiento convencional, teniendo como objetivo principal el láser. Mediante el término “*onychomycosis*” obtuvimos un total de

1244 artículos. Seguidamente, añadimos los términos “*treatment AND diagnosis [title]*” en los parámetros de búsqueda, consiguiendo de esta manera reducir la lista a 41 artículos; de los que finalmente, utilizamos 20. Concluida la primera parte de la búsqueda, nos centramos en las alternativas propuestas al tratamiento conservador con los términos: “*onychomycosis treatment AND laser [title]*” a través de los cuales conseguimos 41 artículos. De estos 41 artículos, tan sólo, serían útiles 30.

La mayor parte de la bibliografía encontrada hace referencia al Nd:YAG 1064-nm láser. De los 30 artículos que hacían referencia al láser, quince hablaban del 1064-nm, un artículo hacía referencia al Nd: YAG 2940-nm láser, dos al láser diodo 870-nm/930 y otro al láser más antiguo de todos: el CO<sub>2</sub>. De los once restantes: seis hablaban del láser en general (características, tipos, láseres del mercado...), cuatro hacían revisión bibliográfica y uno comparaba la eficacia del láser con la terbinafina.

#### **4. RESULTADOS**

Pese a la escasez de estudios publicados, son muchos los autores que coinciden en que el láser es un método prometedor frente a la OMC. La evaluación inicial demostró una variedad de procedimientos de estudio que impidió comparaciones estadísticas detalladas y así se llevó a cabo una revisión estructurada de los documentos para examinar y comparar métodos y resultados. Los treinta artículos seleccionados fueron publicados en los últimos diez años. Como reflejo de la novedad de esta tecnología, seis estudios indicaron que eran estudios “*preliminares*” o “*piloto*”<sup>23-26-32-33-34-35</sup>. Cuatro artículos adoptaron una metodología de ensayo controlado aleatorio (RCT)<sup>32-36-37-38</sup>, dos eran diseños comparativos<sup>5-31</sup>, mientras que el resto presentaban casos<sup>23-24-27-30-33-34-35-39-40-41-42</sup>

En 2003, Meral et al.<sup>12</sup> señalaron el uso del láser para erradicar *Candida albicans* en cultivos. Años más tarde, en 2008, Vural et al. observaron que al irradiar cultivos con Q-Switched Nd:YAG 1064-nm a una fluencia de 4-8 J/cm<sup>2</sup> y Q-Switched Nd:YAG láser de 532-nm a una fluencia de 8J/cm<sup>2</sup>, se inhibía el crecimiento de *T. Rubrum*<sup>24</sup>.

En 2010, Kozarev et al.<sup>30</sup> realizaron un estudio con 72 pacientes con OMC corroborada mediante cultivo. Para dicho estudio, utilizaron un laser Nd:YAG 1064-nm y consiguieron que el 98% de las pruebas micológicas, a los tres meses, resultas en negativas. Si bien la infección persistió en el 4.2% de la población, la prueba se volvió negativa a los 6 meses de seguimiento. Los parámetros empleados fueron una fluencia de 35-40J/cm<sup>2</sup> (en función del grosor ungüal), una duración de pulso de 35 ms, spot de 4mm de diámetro, 1Hz de frecuencia y una temperatura de 45-50°C.

Bornstein et al.<sup>23</sup> demostraron las características antimicrobianas in vitro del láser 870/930-nm. Encontraron que a una fluencia de 4.074 J / cm<sup>2</sup> era capaz de erradicar el 100% de las bacterias, hongos y levaduras. Además tras 60 días del tratamiento, se observó un crecimiento de uñas transparente en cuatro de los siete pacientes (mejoría clínica). Todos los cultivos fueron negativos.

Landsman et al.<sup>37</sup> confirmaron la eficacia de lo propuesto por Bornstein et al. y observan un crecimiento ungueal sano de al menos 3 mm, a los 4 meses en el 39% de las uñas después del último tratamiento. Realizan un ensayo aleatorio controlado (RCT) con 34 pacientes haciendo uso del láser Noveon™ 870-nm / 930-nm. Los pacientes se trataron los días: 1, 14, 42 y día 60. Se calcula que un 77% de los casos consiguen tener mejoría clínica. No se produjeron efectos adversos graves, la mitad de los participantes sintieron sensación de calor y/o hormigueo. A los nueve meses de seguimiento los cultivos del 38% de los participantes fueron negativos. Landsman et al.<sup>37</sup> dividió a los 34 pacientes en dos grupos: el grupo control y el grupo al que se le aplica tratamiento. El total de uñas afectas en el estudio fueron 26. A los 6 meses, el grupo que recibió tratamiento mostró una media de 3,5 mm del crecimiento de la uña transparente; en comparación con el 0,4 mm en el grupo de control. A los 9 meses, el 38% del grupo tratado y 15% del grupo control, fueron micológicamente negativos.

En otro RCT compuesto por 27 pacientes, Hollmig et al.<sup>36</sup> dividió a los individuos en dos grupos. Un grupo se sometería a dos sesiones con un láser Nd: YAG 1064-nm (intervalos de dos semanas) y el grupo control a ningún tratamiento. Los resultados mostraron que a los 3 meses, el 33% del grupo tratado con láser logra un cultivo negativo frente al 20 % en el grupo control. Además, el grupo que se trató con láser presentaba mejoría clínica. La diferencia entre ambos grupos no era muy significativa. A los 12 meses, no se observó diferencia en el aclaramiento uña entre el grupo tratado y el grupo control. Los autores concluyen que el láser sólo tiene un efecto temporal en la OMC y que no serviría, por lo tanto, como tratamiento a largo plazo.

Hees et al.<sup>32</sup> basan su estudio en el examen de diferentes longitudes de onda que habían mostrado inhibición fungicida en estudios anteriores. Los resultados obtenidos ponen en entredicho los obtenidos por otros autores. En el estudio de Kozarev et al.<sup>30</sup>, hubo una regresión significativa de los hongos a los tres días. Sin embargo, pese a utilizar los mismos parámetros, a excepción del spot (10 mm), Hees y su equipo fueron incapaces de obtener los mismos o similares resultados<sup>32</sup>. Lo mismo les sucede con el estudio de Landsman et al.<sup>37</sup> Así pues, concluyen que pese a observar una ligera mejoría en las

muestras in vitro tratadas con láser, es insignificante y que el tratamiento láser no tiene capacidad inhibitoria del hongo in vitro.

En 2012, Hochman realizó un estudio con ocho pacientes aplicando láser Nd: YAG 1064-nm. Los parámetros fueron los siguientes: pulso de 0.65 ms, spot 2mm y fluencia 223 J/cm<sup>2</sup>. El tratamiento se basó en tres sesiones, con un intervalo de 3 semanas entre ellas, y produjo cultivos negativos a partir de la segunda. Se hizo un seguimiento mínimo de 4 meses, y se informó de que 7 de cada 8 pacientes mostraban mejoría visual y cultivos negativos<sup>33</sup>.

En el mismo año, Zhang et al.<sup>10</sup> llevaron a cabo un ensayo con 33 pacientes (154 uñas afectadas). Hicieron uso del láser 1064-nm Nd: YAG. Se separó, a los participantes, aleatoriamente en 2 grupos. El primero, integrado por 15 individuos, fue tratado una vez a la semana durante seis semanas con Nd: YAG láser: fluencia 240 a 324 J/cm<sup>2</sup>, duración de 30 ms, spot 3mm y 1 Hz de frecuencia; mientras que el segundo grupo (17 individuos), recibió una sesión semanal durante 8 semanas con el mismo esquema terapéutico. Se hizo un seguimiento de 24 semanas. Aunque los autores observaron mejoría clínica en ambos grupos, no se apreció una diferencia significativa entre ellos. Además, diez de las uñas ( 5 pacientes) tratadas presentaron recidiva a los 2-4 meses de la finalización del estudio. Así pues, sugieren que el láser sólo tiene un efecto inhibitor del hongo de forma temporal, no destruyéndolo directamente.

Harris et al.<sup>38</sup> evaluaron la seguridad y eficacia del Nd 1,064nm: YAG para el tratamiento de la OMC. Consiguieron demostrar que el 79% de las uñas mostraba mejoría lineal de forma clara. Se hizo una medición desde la cutícula al punto más próximo de uña no infectada, con la que se concluyó que; 11 de las 14 uñas del estudio tuvieron una mejoría que oscilaba entre 2,1 a 6,1 mm a los 90 días del tratamiento. Los autores atribuyen al láser la capacidad de cambiar el entorno del lecho ungueal; convirtiéndolo en un medio menos hostil para el crecimiento del hongo y de ahí, que la uña se muestre visiblemente más sana y transparente tras su uso. Mérito que atribuyeron también, Landsman y su equipo<sup>37</sup>.

En 2012, Kimura et al.<sup>34</sup> informaron de los efectos obtenidos a través del tratamiento láser 1064-nm Nd: YAG en pacientes con OMC. El 81% de los casos tuvieron una mejoría completa y moderada sin presencia de efectos adversos. Al comparar las tasas de curación con el tratamiento oral y tópico sugirieron que, los tratamientos láser muestran una tasa de curación similar o incluso superior. Esto significa que el 1064-nm Nd: YAG podría valorarse como tratamiento alternativo en pacientes con OMC que no puedan ser

tratados con antimicóticos sistémicos.

Waibel et al.<sup>43</sup> llevó a cabo un estudio con tres tipos láser (1064-nm, 1319-nm y el láser de banda ancha) asignados al azar a 21 pacientes. Las muestras se trataron 4 veces por semana y se evaluaron al primer, tercer y sexto mes. Se registró la temperatura del tejido para intentar llegar a una hipótesis sobre el efecto del láser. Los autores reportan mejoría notable en cuanto a los tratamientos efectuados con el láser de banda ancha (láser que puede emitir varias longitudes de onda a la vez) y el sistema láser de 1064-nm. Ambos consiguen que el 100% de los cultivos sean negativos tras el tratamiento. Sólo reportan un caso en el que se fracasó y fue tratado con el sistema 1319-nm. La temperatura fue de 46° con los tres tipos de láser, la cual se consideró ideal frente a los hongos.

En un estudio más amplio realizado por Kalokasidis et al.<sup>41</sup> trataron 131 pacientes con OMC en las que el *T. Rubrum* predominaba como principal agente etiológico. En la primera sesión aplicaron un ciclo de láser Q-Switched Nd:YAG 1064-nm y un mes después, en una segunda visita, aplicaron un ciclo de 532-nm. En ambos casos, utilizaron fluencias de 14 J/cm<sup>2</sup>, spot 2.5 mm y 9 nanosegundos. El estudio concluye con una cura micológica del 95,4%, siendo hasta la fecha de los estudios con mejores resultados obtenidos. Las OS y OSDL respondían mejor al tratamiento que las ODT. A pesar de todo, los autores recalcan que el tiempo de seguimiento es corto.

Noguchi et al.<sup>39</sup> trataron a 12 pacientes con OSDL con un Nd: YAG 1064-nm. Las sesiones fueron de un mínimo de 3, con intervalos de 4 semanas. Los resultados se evaluaron a los 3 y 6 meses. Para entonces, sólo 3 pacientes mostraron mejoría significativa. De los nueve restantes, dos mostraron ligera mejora y seis ni mejora ni empeoramiento. Con estos resultados, los autores determinaron que el láser no era mejor que el tratamiento tópico con laca ungueal convencional. Fueron parámetros de exclusión la afectación ungueal >75% y el grosor > 3mm de la uña.

En abril 2013, Carney et al.<sup>44</sup> irradiaron colonias de 3 patógenos distintos (*T. rubrum*, *E. floccosum* y *Scytalidium dimidiatum*) con diferentes esquemas de duración y temperatura para probar la hipótesis de la fototermólisis selectiva. También trataron a los pacientes con Nd:YAG 1064-nm láser a una fluencia de 16 J/cm<sup>2</sup>, duración de pulso de 0.3 ms, spot 5 mm. Las sesiones se realizaron en las semanas 0, 1, 2, 3 y 7 del tratamiento. Los autores concluyeron que, para conseguir efecto fungicida in vitro, el *T. rubrum* requería una temperatura de 50°C durante 15 minutos. Sin embargo, la aplicación in vitro de la terapia láser sólo alcanza una temperatura de 40°C, lo cual limita el efecto fungicida. En la clínica

se observó que, de los 14 pacientes incluidos, 8 presentaron mejoría clínica. Un resultado similar al estudio realizado en el Hospital General “ Dr. Manuel Gea Gonzalez” el mismo año. En el que se utilizó un Q-switched Nd:YAG 1064nm con un spot de 2,5mm de diámetro, con una duración de pulso de 9ns y una fluencia de 11.8 J/cm<sup>2</sup> en 67 pacientes<sup>26</sup>.

Es también en 2013 cuando, Moon et al.<sup>24</sup> realizan un estudio con un láser Nd: YAG 1064nm de onda larga para valorar su eficacia. Todos los pacientes obtuvieron mejoría clínica y, además, 30 de las 43 uñas dieron negativo en la prueba del cultivo tras un mes de tratamiento. Los parámetros fueron: un spot de 6 mm, fluencia de 5 J/cm<sup>2</sup>, duración de pulso 0.3 ms y 5 Hz de frecuencia. Se realizaron 5 sesiones a 13 pacientes, con un intervalo de 5 semanas entre cada sesión a una temperatura de 40-42°C. Al igual que Kozarev et al.<sup>30</sup>, quienes confirmaron la erradicación fúngica a través de un estudio in vitro; observan la reducción significativa de las colonias tras irradiar un medio de cultivo a los 5 días. La reducción fue de un 70%, con lo que demostraron que el laser de onda larga Nd:YAG 1064nm era seguro y eficaz. Moon y colaboradores llegan a la conclusión de que el láser puede ser una alternativa útil, sobretodo en aquellos casos en los que los pacientes no quieran o no puedan tomar tratamiento sistémico<sup>24</sup>.

Sólo un estudio evaluó el láser dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) fraccionado<sup>27</sup>. La función del láser era la de hacer la uña más permeable y facilitar así, la penetración de la amorolfina tópica. El estudio se basó en el análisis de uñas OMC pertenecientes a 24 pacientes. La terapia consistió en tres sesiones de láser, con un intervalo de 4 semanas entre cada una. El láser se iniciaba tras la aplicación de anestesia tópica en la piel periungueal. Los parámetros fueron: un pulso de 160mJ y una densidad de 150 spots cm<sup>-2</sup>. Tras el tratamiento, el 92% de los pacientes mostraron mejoría clínica, el 50% una mejoría completa (cultivos negativos). Tan sólo dos pacientes con ODT no mostraron respuesta. Los autores concluyen que las OMC superficiales y moderadas responden mejor al tratamiento que las severas o las que se presentan de forma ODT.

Con la finalidad de valorar la eficacia Nd: YAG láser 1064-nm , a finales de 2012, Zalacain et al.<sup>45</sup> inicia un estudio en el que participan 156 pacientes (119 uñas). Lo que se pretendía era valorar la utilidad de éste tipo de láser a través de su efecto fungicida y establecer condiciones óptimas de aplicación para conseguir el máximo efecto clínico. Los parámetros empleados fueron: spot 3mm, frecuencia de 1Hz, fluencia entre 35-40 J/cm<sup>2</sup>. Se realizaron tres sesiones láser con un intervalo de 15 días entre ellas y el seguimiento fue a los 3,6,9,12,14 y 18 meses de la primera visita. En este caso el patrón de aplicación no fue en espiral, sino en forma de cruz y se realizaban tres pasadas sobre la uña afectada y una

sobre el resto de uñas sanas como medida preventiva. A los 3 meses, 5 pacientes mostraron cultivos negativos. A los seis meses: 25 pacientes y 29 pacientes a los nueve meses. Llegan a la conclusión de que el tiempo no depende tanto del agente causante de la infección sino de la presentación de la OMC, siendo las ODT las que necesitasen mayor tiempo. Además, apuestan por el láser como vía alternativa al tratamiento convencional.

Renner et al.<sup>40</sup>, 2013, realizan un estudio en el que se incluyen pacientes con OMC tratadas con antimicóticos tópicos y OMC que no. Se utiliza un láser 1064-nm con un spot de 4mm, duración de pulso 80ms, fluencia 5.1J/cm<sup>2</sup>. Se incluyeron un total de 82 uñas, tratadas dos veces por semana con un intervalo de 8 semanas entre cada sesión. Tan sólo dos uñas, que presentaban una afectación mayor, necesitaron tres sesiones. Por un lado se valoró la eficacia del efecto láser por sí sólo y por otro, como tratamiento combinado. El láser consigue una mejoría notable del 41%. Pero eso no es todo, en aquellos casos en los que el tratamiento tópico no estaba siendo eficaz, tras hacer una terapia combinada con el láser, se observó una mejoría clínica en el 25% de los casos. En conclusión, el 15-20% de los casos de OMC severos mejoran y pasan a ser moderados. Por lo tanto, se determina que el láser proporciona resultados visibles en poco tiempo, además de ser bien tolerado y sin apenas presentar efectos secundarios de importancia. No sólo es efectivo como tratamiento único, sino que también como tratamiento combinado.

En 2014, El Tatawyet et al.<sup>42</sup> realizan un estudio con el láser y la terbinafina tópica. La finalidad era la de comparar la eficacia (clínica y micológica) del láser 1064-nm frente a la terbinafina tópica. Participaron un total de 40 personas, que se dividieron en dos grupos A y B. El primer, A, grupo se trató con láser Nd: YAG 1064-nm con un spot de 4mm, una frecuencia de 1Hz, una duración de pulso de 35ms y una fluencia de 35-40 J/cm<sup>2</sup>. Se realizan 4 sesiones con una semana de intervalo entre ellas. Cada sesión consistía en tres pasadas, siguiendo un patrón en espiral, con un descanso de dos minutos entre cada una. El segundo grupo, B, fue tratado con terbinafina tópica durante 6 meses dos veces al día. A los 3 meses, 4 pacientes presentaban una mejoría notable, diez de ellos moderada y seis poca; mientras que en el grupo de la terbinafina solo mostraron algo de mejoría 2 personas. A los seis meses los 20 pacientes del grupo A habían mejorado; mientras que del grupo B tan sólo 2 mostraban moderada de mejoría, diez seguían sin mostrar respuesta y ocho respuesta moderada. Finalmente, se llegó a la conclusión de que el Nd: YAG láser era mucho más efectivo, rápido y seguro que el tratamiento tópico.

También en 2014, Wanitphakdeedecha et al.<sup>35</sup> realizan un estudio con el fin de analizar la eficacia y efectos secundarios que produce el Nd:YAG 1064-nm láser. El estudio estaba

compuesto por 35 pacientes ( 64 uñas), que se sometieron a 4 sesiones láser, con una semana de intervalo entre cada una. Los parámetros utilizados, en este caso, fueron: un spot de 4mm, fluencia de 35-45J/ cm<sup>2</sup>, una duración de pulso de 30-35ms y una frecuencia de 1Hz. Se realizan dos pasadas sobre la lámina afectada con un descanso de dos minutos entre cada una siguiendo un patrón en espiral. Tan sólo finalizaron el estudio 54 uñas de las cuales; 24 mostraron cultivo negativo y mejoría clínica al primer mes, y nueve 9 durante el segundo mes. Además, se realiza un seguimiento con el fin de analizar los casos de recidivas, los cuales oscilan entre el 9.1% y el 18.2% a los 6 meses. Datos insignificantes si los comparamos con el porcentaje de recidivas que suelen darse con el tratamiento sistémico: 6.5%- 59%. Se concluye que el láser es un buen tratamiento en casos de OMC, presentando una rápida y buena respuesta. Los efectos secundarios no son graves, y es bien tolerado. Además, da mejores resultados que los tratamientos sistémicos, evitando multitud de efectos adversos, costes e implicación por parte del paciente. Por otro lado, compara la longitud de onda 1064-nm con la 1320-nm empleada por Ortiz et al.<sup>47</sup>. Dicen que el laser con longitud de onda 1320-nm es menos efectivo porque provoca menos calor sobre el área a tratar, haciendo que haya una temperatura más baja que con el 1064-nm, y como consecuencia disminuye el efecto fungicida.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	Nº SUJETOS (UÑAS)	LÁSER
<b>Kozarev et al.</b> <sup>30</sup>	Caso clínico.	72 pacientes (194 uñas)	1064-nm Nd:YAG láser (long pulse)
<b>Bornstein et al.</b> <sup>23</sup>	Caso clínico	12 placas	Diodo láser 870-nm/930-nm
<b>Landsman et al</b> <sup>37</sup>	RCT	36 pacientes (37 uñas)	Diodo láser 870-nm/930-nm
<b>Hollmig et al.</b> <sup>36</sup>	RCT	27 pacientes (125 uñas)	1064 Nd: YAG láser
<b>Hees et al.</b> <sup>32</sup>	RCT	5 placas	1064-nm Q-switchedNd:YAG 532-nm Q-switchedNd:YAG 1064-nm Nd: YAG láser (long pulse)
<b>Hochman</b> <sup>33</sup>	Caso clínico	8 pacientes ( 12 uñas)	1064-nm Nd:YAG láser
<b>Zhang et al.</b> <sup>10</sup>	Estudio comparativo	33 pacientes (154 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser (long pulse)
<b>Harris et al.</b> <sup>38</sup>	RCT	- (14 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser
<b>Kimura et al.</b> <sup>34</sup>	Caso clínico	13 pacientes ( 37 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser

<b>Waibel et al.</b> <sup>43</sup>	Estudio comparativo	21 pacientes ( 21 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser 1319-nm Nd: YAG láser Láser de banda ancha
<b>Kalokasidis et al.</b> <sup>41</sup>	Caso clínico	131 (-)	1064nm/532nm Q-switched Nd: YAG láser
<b>Noguchi et al.</b> <sup>39</sup>	Caso clínico	12 pacientes (12 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser (long pulse)
<b>Carney et al.</b> <sup>44</sup>	Caso clínico	10 pacientes (18 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser (short pulse)
<b>Rodríguez et al.</b> <sup>26</sup>	Caso clínico	67 pacientes (67 uñas)	1064-nm Q-SwitchedNd: YAG láser
<b>Moon et al.</b> <sup>24</sup>	Caso clínico	13 pacientes ( 43 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser (long pulse)
<b>Lim E-H,et al.</b> <sup>27</sup>	Caso clínico	24 pacientes (-)	Dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) fraccionado
<b>Zalacain et al.</b> <sup>45</sup>	Caso clínico		1064-nm Nd:YAG láser
<b>Renner et al.</b> <sup>40</sup>	Caso clínico	- (82 uñas)	1064-nm Nd: YAG láser Tratamiento tópico
<b>El Tatawy et al.</b> <sup>42</sup>	Caso clínico	40 pacientes (-)	1064-nm Nd: YAG láser Terbinafina tópica.
<b>Wanitphakdeedecha et al.</b> <sup>35</sup>	Caso clínico	35 pacientes (64 uñas)	1064-nm Nd:YAG láser

**Tabla 4.1:** Número de la muestra, tipo de estudio y láser empleados en los artículos.

ESTUDIO	PARÁMETROS				RESULTADOS	
	LONGITUD DE ONDA (nm)	SPOT (mm)	FLUJENCIA (J/cm <sup>2</sup> )	DURACIÓ N PULSO		FRECUENCIA (HZ)
<b>Kozarev et al.</b> <sup>33</sup>	1064	4	35-40	35ms	1	A los 3 meses, el 95.8% de los pacientes estaban libres de infección fúngica. A los 6 y 9 meses el 100%
<b>Bornstein et al.</b> <sup>33</sup>	870/930	-	4074	-	-	Los cultivos con colonias de <i>T. rubrum</i> y <i>C. albicans</i> quedaron 100% inactivadas a las 21 y 90 horas respectivamente.
<b>Landsman et al</b> <sup>37</sup>	870/930	-	-	-	-	A los 6 meses, el 65% de las uñas mostraron 3mm y el 26% 4mm de crecimiento sin hongo. Además a los 6 meses el 30% obtuvieron resultados negativos al cultivo.
<b>Hollmig et al.</b> <sup>35</sup>	1064	-	5	-	6	A los 3 meses, el 33% de los pacientes tratados con láser obtuvieron cultivos negativos y del grupo control el 20%. Aquellos tratados con láser tenían una apariencia de la lámina más sana, respecto al grupo control. Esto no sucedía a los 12 meses, en los que no habían diferencias en cuanto apariencia.
<b>Hees et al.</b> <sup>32</sup>	1064	2	4	6ns	-	No hubo inhibición del crecimiento fúngico en ninguno de los 5 cultivos. Tampoco se observaron diferencias entre los distintos tipos de láser, ni entre las colonias tratadas de las que no.
<b>Hochman</b> <sup>33</sup>	1064	2	223	0,65	-	En la segunda y tercera sesión con láser 7/8 ya observó mejoría clínica y obtuvo resultados negativos a los cultivos. El tratamiento láser se acompañó de tratamiento antifúngico tóxico.
<b>Zhang et al.</b> <sup>18</sup>	1064	3	240-324	30ms	1	Tras observar diferencias insignificantes en los dos grupos tratados y recidivas post- tratamiento, sugieren que el láser sólo tiene un efecto inhibidor del hongo de forma temporal, y que no lo destruye directamente.
<b>Harris et al.</b> <sup>38</sup>	1064	5	-	-	-	Se observan diferencias significativas entre pies tratados y pies que no. 11 de los 14 pies mejoraron de 2,1 a 6,1mm en 90 días.
<b>Kimura et al.</b> <sup>34</sup>	1064	5	14	0,3ms	-	30 de las 70 uñas tratadas obtuvieron mejoría entre moderada y completa tras 16 semanas post- tratamiento. 19, estaban curadas tanto clínica como micológicamente.
<b>Waibel et al</b> <sup>43</sup>	1064	-	-	-	-	Se obtienen el 100% de mejoría post tratamiento con el láser de banda ancha y el 1064. Se concluye que la temperatura ideal para lidiar frente al hongo es de 46°C
	1319					

ESTUDIO	PARÁMETROS				RESULTADOS	
	LONGITUD DE ONDA (nm)	SPOT (mm)	FLUENCIA (J/cm <sup>2</sup> )	DURACIÓ N PULSO		FRECUENCIA (HZ)
<b>Kozarev, et al.</b> <sup>25</sup>	1064	4	35-40	35ms	1	A los 3 meses, el 95,8% de los pacientes estaban libres de infección fúngica. A los 6 y 9 meses el 100%.
<b>Bornstein, et al.</b> <sup>23</sup>	870/930	-	4074	-	-	Los cultivos con colonias de <i>T. rubrum</i> y <i>C. albicans</i> quedaron 100% inactivadas a las 21 y 90 horas respectivamente.
<b>Landman, et al.</b> <sup>27</sup>	870/930	-	-	-	-	A los 6 meses, el 65% de las uñas mostraron 3mm y el 26% 4mm de crecimiento sin hongo. Además a los 6 meses el 30% obtuvieron resultados negativos al cultivo.
<b>Hollmig, et al.</b> <sup>26</sup>	1064	-	5	-	6	A los 3 meses, el 33% de los pacientes tratados con láser obtuvieron cultivos negativos y del grupo control el 20%. Aquellos tratados con láser tenían una apariencia de la lámina más sana, respecto al grupo control. Esto no sucedía a los 12 meses, en los que no habían diferencias en cuanto apariencia.
<b>Hees, et al.</b> <sup>22</sup>	1064	2	4	6ns	-	No hubo inhibición del crecimiento fúngico en ninguno de los 5 cultivos. Tampoco se observaron diferencias entre los distintos tipos de láser, ni entre las colonias tratadas de las que no.
<b>Hochman</b> <sup>23</sup>	1064	2	223	0,85	-	En la segunda y tercera sesión con láser 7/8 ya observó mejoría clínica y obtuvo resultados negativos a los cultivos. El tratamiento láser se acompañó de tratamiento antifúngico tóxico.
<b>Zhang et al.</b> <sup>18</sup>	1064	3	240-324	30ms	1	Tras observar diferencias insignificantes en los dos grupos tratados y recidivas post- tratamiento, sugieren que el láser sólo tiene un efecto inhibidor del hongo de forma temporal, y que no lo destruye directamente.
<b>Harris et al.</b> <sup>38</sup>	1064	5	-	-	-	Se observan diferencias significativas entre pies tratados y pies que no. 11 de los 14 pies mejoraron de 2,1 a 6,1mm en 90 días.
<b>Kimura, et al.</b> <sup>34</sup>	1064	5	14	0,3ms	-	30 de las 70 uñas tratadas obtuvieron mejoría entre moderada y completa tras 16 semanas post- tratamiento. 19, estaban curadas tanto clínica como micológicamente.
<b>Waibel, et al.</b> <sup>43</sup>	1064	-	-	-	-	Se obtienen el 100% de mejoría post tratamiento con el láser de banda ancha y el 1064. Se concluye que la temperatura ideal para lidiar frente al hongo es de 46°C
	1319					

Tabla 4.2: Parámetros láser empleados y resultados obtenidos

## **5.DISCUSIÓN**

La OMC es una afección común, con un gran impacto social. Su tratamiento actual es farmacológico (terapias tópicas y orales) el cual, además de proporcionar pobres resultados está contraindicado en según que pacientes. A lo largo de los años, se ha valorado la posibilidad de crear nuevos regímenes de dosificación, terapias combinadas, tecnologías que mejorasen la administración del fármaco o su farmacocinética sin éxito; de ahí que surja la necesidad investigar nuevas alternativas de tratamiento<sup>1</sup>. La terbinafina, fluconazol e itraconazol combinados con la avulsión de la porción afecta, han conseguido tasas de curación del 40-80%<sup>50</sup>. Pese a todo, las recidivas y los casos que no presentan mejoría alguna siguen siendo numerosos y estando presentes.

En los últimos años, se han buscado nuevos enfoques terapéuticos para la OMC como ahora bien: PDT, la iontoforesis, la luz UV y el ultrasonido. Ninguno ha destacado por conseguir resultados concluyentes o fiables<sup>1-45</sup>. En cambio, parece ser que el láser, en concreto el ND: YAG 1064-nm, viene dando resultados prometedores.

Esta revisión bibliográfica consta de 30 artículos haciendo mención al tratamiento láser en OMC. Lamentablemente poco se ha podido sacar en claro. Hasta la fecha, no existe un consenso sobre el protocolo práctico más eficaz. Los estudios realizados con anterioridad reflejan diferencias importantes en términos de esquema de aplicación, respuesta clínica al tratamiento y tasas de curación. Tampoco se ha correlacionado la respuesta-eficacia con algún patrón clínico específico es necesario un enfoque que utilice varios factores, como la longitud de onda, la duración del pulso, el tamaño del foco y la superficie de enfriamiento, para aumentar al máximo la relación eficacia: morbilidad. A pesar de ello, la mayoría de los estudios anteriores mostraron mejoría clínica. El patrón que más se repite es:

- **LONGITUD ONDA:** 1064-nm
- **SPOT:** 2-4mm
- **DURACIÓN PULSO:** 30-35ms
- **FLUENCIA:** 35-40 J/ cm<sup>2</sup>
- **FRECUENCIA:** 1Hz
- **SESIONES:** 3-4 sesiones láser ( en función de la gravedad de OMC),

Por otro lado, el mecanismo de acción del láser es controvertido, suscitando diversas teorías. Algunos autores defienden que su eficacia es debida al mecanismo térmico<sup>30</sup> otros a la formación de radicales libres que se originan como consecuencia de la repercusión que el láser tiene sobre reacciones metabólicas<sup>23</sup>. Otros pocos, señalan a la pigmentación del hongo como causante principal de su eficacia y no el calor. Éstos últimos, sugieren que la melanina y la xatomegnina son los cromóforos causantes del efecto de la termólisis y que juegan un papel principal, en cuanto a resistencia se refiere, frente a tratamientos antifúngicos convencionales. Lo que supone una ventaja para el láser, el cual actúa sobre estos pigmentos más oscuros<sup>26-28</sup>. Esto podría tener sentido ya que, tanto la melanina como la xatomegnina se encuentran en abundancia en la especie *Trichophyton*; una de las principales causantes de OMC. Sea como fuere, lo que sí que está claro y en lo que todos coinciden es que los hongos son sensibles al calor por encima de 55°C<sup>26-34-46-44-28</sup>. Carney et al.<sup>44</sup> sostiene que 50 ° C es la temperatura más baja capaz de lograr la lisis de la pared fúngica y la muerte de *Trichophyton rubrum*. Si se parte de esta idea y se toma el calor como mecanismo de acción del láser, esto querría decir que las temperaturas efectivas para erradicar el hongo no serían seguras para el paciente. En cambio, Waibel et al.<sup>43</sup> describe una temperatura de 46°C como ideal y efectiva para combatir afecciones fúngicas. Sin embargo, el calentamiento del tejido dérmico con temperaturas superiores a 40 ° C supone dolor, deformidades de la lámina y necrosis. Por lo tanto, el formato de emisión de energía láser o bien debe ser pulsado para permitir la disipación de calor por el tejido a través de su conducción térmica, o de moderada energía para prevenir el daño tisular. Se ha demostrado que la irradiación producida por el rayo láser desactiva los organismos no deseados mediante la desnaturalización de una o más moléculas patógenas<sup>26-28</sup>. El haz, es capaz de lograr esto gracias a una reacción fotoquímica que ataca la célula patógena o mediante la inducción de una respuesta inmune que ataca el organismo. Otro motivo de preocupación es el desconocimiento de lo sucedido cuando el láser absorbe el agua del tejido de alrededor de la zona a tratar y produce un sobrecalentamiento. Se necesitan más investigaciones para identificar si las temperaturas efectivas pueden ser alcanzadas de manera segura, sin dañar los tejidos blandos o matriz ungueal.

Sobre los resultados obtenidos in vitro acerca de los sistemas Nd:YAG láser, lo único que podemos decir es que son contradictorios. Pese a ello, los estudios clínicos han aportado resultados prometedores. Se ha demostrado que se requiere una temperatura de al menos 55°C durante 5 minutos para matar dermatofitos en suspensión sobre agua. Estudios in vitro realizados con un sistema láser 1064-nm o

980-nm, han demostrado la inhibición del crecimiento de las colonias fúngicas en los medios de cultivo a temperaturas superiores a 50°C<sup>30-37</sup>. Por el contrario, otros estudios in vitro no han mostrado inhibición del crecimiento fúngico con Nd: YAG tratamiento con láser de T. Rubrum<sup>32</sup>.

Como si enfrentarse a la OMC no fuera suficiente, los parámetros y medidas que determinan su cura no podían ser menos. Existen la curación micológica, curación clínica y la denominada curación completa. Hablamos de curación micológica cuando se obtienen resultados negativos a las pruebas con microscopio, PAS y cultivo. La curación clínica es aquella que se valora mediante la evolución observable de la propia lámina, su mejoría a simple vista. Finalmente, la curación completa sería una suma de las dos anteriores. Hasta aquí, todo parece bastante sencillo si no fuera por que la curación clínica, es un parámetro subjetivo que se dejó en algunos casos, en manos de los pacientes. El mismo concepto se valoró de maneras diferentes en los diferentes estudios. La cura clínica, en el caso de Zhang et al.<sup>8</sup> se basó en el grado de satisfacción de los pacientes mientras que en otros estudios lo que se tuvo en cuenta fue la apariencia más clara de la uña o la formalización de la superficie de la porción afectada<sup>34-37-39</sup>.

Si en algo se ponen de acuerdo, es en hacer uso del índice de severidad de la OMC (OSI)<sup>26-32-35-40-41</sup>, y una clasificación de las uñas según el área de superficie afectada. Evaluar lo que constituye una "cura" no es tarea fácil, de ahí a que algunos autores no hicieran una evaluación visual formal<sup>10-33-43</sup>. Hochman, por ejemplo, se limita a dejar constancia de la mejoría de la mayoría de los pacientes de estudio sin dejar constancia de la extensión de uña afectada en un inicio, ni de la mejoría que observada al final<sup>33</sup>.

Sobre la duración del estudio, también hay mucho que decir. La mayoría de los estudios tuvieron una duración de entre 3 a 6 meses<sup>26-33-35-37-38-41-42-43</sup>, un estudio hace un seguimiento de 36 semanas<sup>32</sup>, otro hasta los 12 meses post- tratamiento<sup>36</sup> y uno 18 meses después<sup>45</sup>. Lo cual consideramos idóneo si partimos de la base de que, lo que se pretende es constatar la eficacia del láser a largo plazo. Así pues, para evaluar la eficacia del láser se debería de tener en cuenta el crecimiento de la uña. La uña crece alrededor de 1mm al mes durante la edad adulta, y más lentamente, en pacientes de la tercera edad o láminas afectadas. Se considera que para valorar la eficacia láser y observar un crecimiento completo, se debería de hacer un seguimiento de al menos 24 meses<sup>43-45</sup>.

Hees et al.<sup>32</sup>, observa un deterioro en el aspecto visual en algunas tras 36 semanas, mientras que Zhang y su equipo<sup>10</sup> observaron recidivas en 10 uñas en las 12-24 primeras semanas. Por otra parte, Hollmig et al.<sup>36</sup> observaron una modesta mejoría frente al grupo control, en la apariencia de la lámina a los 3 meses. Esto no se mantuvo a los 12 meses sugiriendo que sólo tiene efecto temporal. La gran mayoría de estudios son conscientes de que pese a los resultados obtenidos (positivos o negativos) es necesaria la realización de estudios a largo plazo ya que los estudios con un breve, podrían estar dando falsos resultados satisfactorios.

Los estudios a largo plazo suponen un riesgo en el aumento de detección de recidivas y/o reinfecciones. A mayor tiempo de seguimiento, mayor la probabilidad de poder cuantificar los casos de recidivas y/o reinfecciones. La OMC tiene tendencia a reaparecer, posiblemente como consecuencia de una mala educación sanitaria. En estos estudios, la desinfección de calcetines y calzado, por un lado y la aplicación de lacas o cremas antifúngicas han resultado ser útiles para evitar recidivas. Tanto Landsman et al.<sup>37</sup> como Hochman<sup>33</sup>, hacen uso de antifúngicos tópicos durante el tratamiento láser para disminuir las posibilidades de reinfecciones o recidivas. Además, algunos de los estudios contemplan la idea de realizar un tratamiento combinado compuesto por el láser y tratamiento tópico<sup>27-40-49</sup>. Incluyendo la terapia tópica como tratamiento activo y no dejándola a un lado como tratamiento preventivo por si falla el láser.

Otros aspectos dignos de discusión han sido: el grosor y la gravedad de la infección. Nos ha sorprendido y disgustado, a partes iguales, que uno de los motivos de exclusión frecuente fueran: láminas con una afectación superior al >75% y de más de 3mm de grosor<sup>39</sup>. En su defensa, los autores argumentan que el láser Nd: YAG 1064-nm es incapaz de penetrar a una profundidad superior de 3mm. Solamente dos estudios<sup>30-45</sup>, consideraron oportuna la disminución (mediante el fresado) del grosor en aquellas láminas altamente afectadas y, por lo tanto, en su mayoría; más gruesas. El resto de estudios no hace mención alguna sobre si se reducen las uñas o no<sup>5-6-7-10-23-20-21-24-26-27-32-33-34-35-38-44-50</sup>. Desde nuestro punto de vista no tiene ningún sentido descartar aquellas alteraciones que, precisamente, con mayor urgencia necesitan tratamiento.

El tipo de OMC es un factor que puede afectar el resultado del tratamiento. Evidentemente, no es lo mismo tratar una OMC en un inicio, que cuando se presenta en un estado más avanzado y complejo. Partiendo de esta idea, tiene sentido que las OSDL y OBS fueran las que se mostrasen más sensibles al tratamiento láser, en comparación con las ODT. Por esto mismo que dos de los estudios incluyesen

únicamente OBS y OSLD y excluyeran el resto<sup>26-39</sup>. Tan sólo siete estudios incluyeron todo tipo de OMC, pese a que era la OSDL la que se daba con mayor frecuencia<sup>32-34-37-38-40-41-45</sup>. El resto de los estudios no especificaron el tipo de OMC o grado de afectación. No encontramos qué sentido puede tener, a parte del práctico, realizar una terapia láser a una OBS. Si bien es cierto que por algo se debía de empezar para demostrar la eficacia del láser, pero consideramos que los estudios de aquí en adelante deberían centrarse en solucionar y constatar la eficacia del láser centrándose en aquellos casos en los que la OMC sí suponga una problemática; que son al fin y al cabo los que necesitan alternativas de tratamiento eficaces.

Tan sólo cuatro estudios obtuvieron resultados poco satisfactorios acerca del láser<sup>10-32-36-39</sup>. Noguchi y colaboradores, tras descartar aquellas láminas engrosadas y OMC severas que podían suponer de interés al tratamiento, se atrevieron a decir que los resultados obtenidos con el láser no diferían de los obtenidos con las lacas. Lo cual en cierto modo, es más que evidente. La OBS no suele dar grandes quebraderos de cabeza; comparar la evolución del tratamiento tópico y láser en estos casos, pienso, es una pérdida de tiempo. Evidentemente que las diferencias serán mínimas, ya que partimos de la base de que la alteración es leve y su tratamiento a nivel tópico, fácil<sup>39</sup>. Por otro lado, Hollming et al.<sup>36</sup> y Zhang et al.<sup>10</sup> observan mejoría clínica significativa e incluso micológica significativa los primeros meses. Sin embargo, a los 9-12 meses las diferencias entre los diferentes grupos (tratados con láser o no) son mínimas. Así pues, descartan el láser como tratamiento a largo plazo. Finalmente, un único estudio discrepó sobre la capacidad inhibitoria atribuida al láser in vitro. Por no obtener los mismos o similares resultados que estudios realizados con anterioridad<sup>32</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**

Es difícil comparar la eficacia entre estos ensayos clínicos ya que, no existe un consenso sobre el método más objetivo de determinar lo que vendría siendo la "cura". Lamentablemente, muchos de estos estudios no informan de manera clara acerca de los criterios empleados a la hora de evaluar lo que sería catalogado como "cura" de OMC. Ni tampoco dejan constancia de muchos de los parámetros láser empleados para el tratamiento.

Los estudios de estos dispositivos son limitados en número y calidad. Se deberían realizar más RCT con valoraciones objetivas de lo que realmente es una cura de OMC y estudios con mayor seguimiento temporal.

Muchos de los estudios actuales no abordan la tasa de recurrencia después de la terapia, por lo que es difícil determinar la verdadera eficacia del láser. El éxito de la terapia láser depende, en gran medida, de la longitud de onda, potencia de salida, la duración del pulso, tiempo de exposición, spot, el tipo y color del tejido de muestra por un lado; y del número de pasadas, semanas de intervalo entre sesiones, número de sesiones...

Actualmente, la mayoría de los sistemas láser utilizados frente la OMC son láseres Nd: YAG, en concreto el 1064-nm. Éstos tienen la característica de ser absorbidos por el H<sub>2</sub>O, produciendo como resultado el calentamiento del tejido donde se encuentra el huésped. De ahí, que se produzca un sobre calentamiento de los dermatofitos. Teniendo en cuenta los resultados un tanto prometedores, se podría especular sobre que; el calentamiento del tejido huésped puede mejorar la circulación en la zona y esto deriva en una mayor respuesta del huésped. El calentamiento de los dermatofitos es limitado debido a las temperaturas extremas necesarias para la destrucción de la espora y las hifas sin la destrucción de tejido normal, produciéndose un efecto fungistático.

Se ha comprobado que el tratamiento láser produce resultados satisfactorios en mucho menos tiempo que las terapias convencionales y sin complicaciones significativas. Además de ser bien tolerado por la mayoría de los individuos, no implica la participación activa de los pacientes y su método de aplicación es sencillo. El láser capaz de tratar diferentes tipos de onicomicosis con seguridad y eficacia.

Se considera la longitud de onda de los Nd: YAG láser como ideal, porque tiene la capacidad de producir el aumento de temperatura suficiente (sobre la zona a tratar) como para favorecer el efecto fungistático. Se contempla como alternativa de tratamiento en pacientes de edad avanzada polimedicados, inmunodeprimidos, hepatitis o disfunción renal; o simplemente, en aquellos que no quieran tratarse con tratamiento sistémico.

La evolución al tratamiento no depende tanto del agente patógeno sino de su evolución en el tiempo y presentación de OMC. Los dermatofitos son los mayores responsables de las OMC. En un 80% de los casos el agente causal es el *T.rubrum*. Se ha observado que el *T.rubrum* y *T. Mentagrophytes* son de los agentes causales por excelencia en esta patología y que las OBS y ODSL responden mejor al

tratamiento que las ODT. A los dermatofitos, le siguen las levaduras (*Candida*) y mohos no dermatofitos.

Sería oportuno considerar el fresado como tratamiento previo al láser, sobretodo en aquellas uñas con grandes alteraciones y engrosamiento exacerbado. Además, no debemos olvidar que es igual de importante prevenir como curar; es de vital importancia practicar una buena educación sanitaria.

Pese a la necesidad de establecer un consenso en la aplicación de los protocolos, se llega a la conclusión de que el intervalo entre las sesiones no es relevante y que la longitud de onda más eficaz es la 1064-nm. La gran mayoría de estudios opta por la realización de 3-4 sesiones con un intervalo de una semana.

El láser 1064-nm, se contempla como alternativa a los tratamientos convencionales frente OMC. Pese a no tener un protocolo, ni unos parámetros establecidos se ha observado que funciona de manera satisfactoria. Además, puede emplearse de forma individual o conjuntamente con tratamientos tópicos.

Aunque muchos de estos estudios muestran resultados prometedores, es necesario seguir investigando hasta albergar un protocolo eficaz y los parámetros más óptimos durante su uso. Son pocas las investigaciones publicadas, hasta la fecha, que han utilizado el láser Nd: YAG 1064-nm para el tratamiento de la OMC y los autores han descrito diferentes resultados, esquemas de tratamiento, fluencias y spots.

Se necesitan mayor cantidad de estudios para investigar el efecto del laser frente a las OMC si lo que queremos conseguir, a la larga, es que sea considerado como un tratamiento no solamente temporal (como actualmente autoriza la FDA estadounidense) si no, un tratamiento con eficacia médica comprobada a la altura de los antimicóticos tópicos y orales que pueda utilizarse a largo plazo en casos de OMC in vivo.

## **7. AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Antonio J. Zalacain Vicuña, su paciencia infinita. Sin duda alguna, la confianza que ha depositado en mi persona, la paciencia y

las dosis de buen humor, han hecho posible la finalización de este trabajo. Gracias por sacarme tiempo de donde no lo hay.

En segundo lugar, a mi familia por el apoyo incondicional a lo largo de todos estos años de universidad y los valores que me han inculcado desde siempre. No hay palabras que puedan plasmar mi gratitud hacia vosotros.

Finalmente, agradecer a mis amigos Anna Corbero y Jordi Ribé por acogerme en su grupo de trabajo día tras día, a Josep Farradellas por su franqueza y a Quim Morales, por las clases exprés de Microsoft Word. Para terminar, a mi pareja, por su saber estar y su apoyo.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1.K.Gupta A, Paquet M, C. Simpson F.Therapies for the treatment of onychomycosis. Clinics in Dermatology.2013 Jan;31(31): 544-554.

2. K.Gupta A, C. Simpson F.New therapeutic options for onychomycosis.Informa Healthcare.2012; Jan;: 1131-1142.

3. Larruskain Garmendia J, Idigoras Viedma P, Mendiola Arza J.Onicomycosis: diagnóstico y tratamiento.Sistema Nacional de Salud.2008;32(3).

4. Nathan YH, Leung AKC, Metelitsa AIM, Adams S.New Concepts in Median Nail Dystrophy, Onychomycosis, and Hand, Foot, and Mouth Disease Nail Pathology.International Scholarly Research Network.2012;2012(680163).

5. Tchernev G, KolevPenev P, Nenoff P, GeorgievaZisova L, Cardoso JC, Taneva T, et al.Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches.Wien Med Wochenschr.2013; Enero;1(163): 1-12.

6. Balleste R, Mousqués N, Gezuele E. "Onicomycosis. Revisión del tema". Ver Med Uruguay 2003; 19: 93-106.

7. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. "Onychomycosis – Epidemiology, Diagnosis and Management". Indian J MedMicrobiol 2008; 26: 108-116.

8.Waibel J, Rudnick A, Wulkan AJ: Prospective efficacy and safety study to evaluate

laser with real-time temperature feedback for fungal onychomycosis. *Lasers Surg Med* 2013; 12:1237–1242.

9. Piraccini BM, Tosti A. "White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical and pathological study of 79 patients". *Arch Dermatol* 2004; 140: 696-701.

10. 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; 125:3288–3291.

11. Mordon SR, Betrouni N, Trelles MA, Lecl è Re FM. New treatment options for onychomycosis. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2014;(16): 306-310.

12. Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35 (5): 497-519.

13. Clinica del pie embajadores. [Online].; 2007 [cited 2015 02 12. Available from: [http://www.clinicadelpieembajadores.com/guia\\_clinica\\_para\\_el\\_tratamiento\\_de\\_la\\_onicomicosis.pdf](http://www.clinicadelpieembajadores.com/guia_clinica_para_el_tratamiento_de_la_onicomicosis.pdf).

14. Westberg D, Voyack MJ. Onychomycosis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *American Academy of Family Physicians*. 2013;88(11): 762-770.

15. Mendoza N, Palacios C, Cardona N, Gomez LM. Onicomicosis: afección común de difícil tratamiento. *Revista Asociación Colombiana Dermatología*. 2012 Abril-Junio;20(2): 149-158.

16. Gupta AK, MD, PhD, FRCP(C), Simpson FC, HBSc : Diagnosing onychomycosis. 2013;(31): p. 540-543.

17. Rothmund G, Sattler EC, Kaestle R, Fischer Haas CJ, Welzel J. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis-comparison of six diagnostic methods. *Mycosis*. 2013;(56): p. 47-55.

18. Torres Guerrero E, Landgrave I, Fernández R, Arenas R. Métodos diagnósticos en onicomicosis. Del KOH a la biología molecular. *Dermatología CMQ*. 2010;8(1): 39-46.

19. Pittrard GE, MD, PhD, Arrese JE, MD, Doncker P, PhD, Franchimont CP. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; febrero;(34): p. 273-7
20. Petinatauda D, Bergerb S, Contet-audonneau N, Mach M. Molecular diagnosis of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*. 2014; 24: 287-295
21. Thomas J, Jacobson JA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpet C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010; 38: 497-519.
22. Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Rev. Iberoam Micol*. 2002;(19): p. 127-129.
23. Ledon J, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Laser Med Sci*. 2014;(29): 823-829.
24. Moon SH, Hur H, Oh YJ, Choi KH, Kim JE, Ko JY, Ro YS: Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* 2014; e-print ahead of publication
25. Gupta AK, Simpson F. Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatologic Therapy*. 2012; 574-581.
26. Rodríguez Zendejas NJ, Fernández Martínez RF, Ávila Romay A, Arenas R. Tratamiento láser en onicomicosis. *DermatologíaCMQ*. 2014; 12(1): 7-12.
27. Lim E-H, Kim H-r, Park Y-O, Lee Y, Seo Y-J, Kim C-D, Lee J-H, Im M: Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:918–923.
28. Bhatta AK, Huang X, Keyal U, Jing J. Laser treatment for onychomycosis: a review. *Mycoses*. 2104;(57): 734-740.
29. Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA: A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med* 2014; 46:117-124

30. Kozarev J, Vizitin Z, Novel laser Therapy in treatment of Onychomycosis. Journal of the laser and Health Academy 2010;2010: 1-8
31. Paasch U, Mock A, Grunewald S, Bodendorf MO, Kendler M, Steix AT, Simon JC, Nenoff P: Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeast in vitro. Int J Hyperthermia 2013; 29:544-550
32. Hees H, Raulin C, Bäuml W: Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10:913–917.
33. Hochman LG: Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. J Cosmet Laser Ther 2011; 13:2–5.
34. Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y: Treating 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; 11:496–504.
35. Rungsima W, Kanchalit T, Sumanas B, Woraphong M. Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. Journal Dermatological Treatment. 2015; Abril.
36. 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 2014; 70:911–917
37. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, Bornstein ES: Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. J Am Podiatr Med Assoc 2010; 100:166–177.
38. Harris D, McDowell BA, Strisower J. Laser treatment for toenail fungus. Photonic Therapeutics and Diagnostics V. 2009; 7:161.
39. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M: Treatment of Onychomycosis Using a 1064 nm Nd : YAG Laser. Med Mycol J 2013; 54:333–339.

40. Renne R, Grübe K, Sticherling M. 1,064-nm Diode Laser Therapy of Onychomycosis: Results of a Prospective Open Treatment of 82 Toenails. *Dermatology*. 2015; Febrero.
41. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli MG, 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.
42. El-Tatawy RA, Abd El-Naby NM, El-Hawary E, Z. Talaat RA. A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *Journal of dermatological Treatment*. 2015; Febrero.
43. Bristow I: The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *Bristow Journal of Foot and Ankle Research* 2014; 7:34
44. 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* 2013; 69:578–582.
45. Zalacain A, Planell E, Cantadori, E, Vinuesa T, Viñas M: Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. *J AM Dermatol*. 2015.
46. Nenoff P, Grunewald S, Paasch U: Laser therapy of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12:33–38.
47. Oliveira de Moraes O, Gomes CM, Cavalcanti Ayres GM, Carvalho Costa IM, Higa Shinzato D, Marques Cardoso R. The use of the Er:YAG 2940nm laser associated with amorolfine lacquer in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(5): 847-9.
48. Becker C, Bershaw A. Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: a review of the literature. *Dermatology Online Journal UC Davis*. 2013; 19(9).
49. Rios Yuil JM, Rios Castro M. Correlación clínico-etiológica y factores asociados a onicomicosis. *Dermatología CMQ*. 2011; 9(3): 221-227.

50.Cavallera E, Asbati M.Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos.Dermatología Venezolana.2006;44(1).

## **9.ANEXO**

### **9.1.ABREVIATURAS**

OMC: onicomicosis

OSDL: onicomicosis subungueal lateral distal

OS: onicomicosis superficial

OSP: onicomicosis subungueal proximal

ODT: onicomicosis distrófica total

OM: onicomicosis mixta

PAS: periodic acid Schiff

KOH: hidróxido de potasio

DMSO: dimetil sulfuro

PCR :reacción en cadena de la polimerasa

CSLM: confocal laser scanner microscopy

OCT: optical coherence tomography

DB: Diabéticos

Nd:YAG: (neodymium- doped yttrium aluminium garnet laser).

KTP: potassium titanyl phosphate

PDT: terapia fotodinámica

UV: luz ultravioleta

FDA: Food and Drug Administration.

RCT: randomized controlled trial ( ensayo controlado aleatorio)

MSEC: milisegundos.

MS: microsegundos

FSEC: femtosencond