

Tratamiento de las onicomicosis con láser

Mordon S., Alcolea J.M., Trelles M.A.

RESUMEN

Las onicomicosis son las afecciones ungueales más frecuentes, afectando hasta un 11% de la población europea. Los tratamientos han evolucionado a lo largo de los años con la incorporación de nuevos antifúngicos, tanto locales como sistémicos. En los últimos años, los láseres y otras fuentes de luz están demostrando su efectividad en la eliminación de una enfermedad que se caracteriza por la baja adherencia a los tratamientos. Especialmente los láseres térmicos, junto con la terapia fotodinámica (PTD), cuentan con estudios contrastados que avalan su eficacia. A los láseres no térmicos les queda aún demostrar su validez a través de estudios clínicos controlados, con seguimiento a largo plazo y análisis de laboratorio, que verifiquen la eliminación de las onicomicosis tratadas. Los láseres ofrecen, por tanto, un creciente interés frente a las onicomicosis formando parte del nuevo arsenal terapéutico, lo que constituye una opción a tener en cuenta debido a las pocas sesiones necesarias para erradicar la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Onicomicosis, antifúngicos, láseres térmicos, láseres no térmicos, terapia fotodinámica.

ABSTRACT

Onychomycosis are the most common fungus infections of the nails, affecting 11% of the population in Europe. Treatments have evolved through the years especially with the incorporation of new topical and systemic antifungal drugs. In recent years, lasers and other light sources are proving their efficacy in the elimination of a disease that is known for its low adherence of patients to treatments. Thermal lasers and photodynamic therapy (PDT) have controlled studies which prove their efficacy but non thermal lasers have yet to be validated through controlled clinical studies, with long term follow-ups, and laboratory analysis, to verify that they can eliminate onychomycosis.

Lasers offer a growing interest in the treatment of onychomycosis and can be considered part of the new therapeutic arsenal due to results observed.

KEYWORDS

Onychomycosis, antifungals, thermal lasers, non thermal lasers, photodynamic therapy.

INTRODUCCIÓN

Las onicomicosis son las afecciones ungueales más frecuentes. En la mayoría de los casos, los agentes patógenos son Dermatofitos, principalmente *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes*, aunque la colonización ungueal también pueden llevarla a cabo levaduras del género *Candida* y mohos. Generalmente se considera que entre el 8 y el 11% de la población europea sufre de onicomicosis (1). Entre los factores predisponentes a padecer onicomicosis se pueden citar la hiperhidrosis, uso de calzado muy cerrado, traumatismos de repetición por calzado inadecuado, y enfermedades concurrentes como la diabetes, síndromes de inmunodeficiencia e insuficiencia vascular periférica. Esto podría explicar su mayor frecuencia en personas mayores, aunque conviene no olvidar que existe una predisposición genética en determinados pacientes (2).

Dr. Serge Mordon

INSERM (Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica)

Hospital Universitario de Lille. Francia

Dr. Justo M. Alcolea

Clínica Alcolea. Barcelona.

Instituto Médico Vilafortuny. Cambrils

Dr. Mario A. Trelles

Instituto Médico Vilafortuny. Cambrils

CLASIFICACIÓN

Clásicamente Zaias (3) distinguió 5 tipos de onicomicosis:

1. Onicomicosis subungueal distal, la más frecuente.
2. Onicomicosis subungueal lateral.
3. Onicomicosis subungueal proximal, donde la penetración micótica se realiza a través de la cutícula.
4. Leuconicomicosis superficial, en la que la lámina ungueal se invade solo en la superficie.
5. Onicomicosis candidiásica, como parte de una candidiasis mucocutánea crónica.

Esta clasificación ha sido objeto de revisión en 2011 por Hay y Baran (4), con algunas novedades y aportaciones, como la fusión en una sola entidad de las onicomicosis distal y la lateral. La variedad intraungueal se refiere a la afectación exclusiva de la lámina, respetando tanto la superficie de la uña como su propio lecho. La onicomicosis distrófica total puede ser resultado de cualquier afectación ungueal, micótica o no. Las formas mixtas se refieren a la presencia de 2 o más procesos micóticos en la misma persona, en la misma uña o en uñas distintas. Por último se contemplan las onicomicosis secundarias a otras patologías como el liquen plano o la psoriasis (Tabla 1).

Clasificación de las onicomicosis
1. Subungueal distal y lateral
2. Superficial
3. Intraungueal
4. Proximal subungueal
5. Distrófica total
6. Mixta
7. Secundaria

Tabla 1. Clasificación clínica de Hay y Baran (2011).

DIAGNÓSTICO

La confirmación del diagnóstico de onicomicosis por el laboratorio es esencial y deberá determinarse siempre antes de comenzar el tratamiento. Los criterios diagnósticos y de curación se basan en el examen clínico y el análisis micológico, que incluye el examen directo y el cultivo micológico. El examen directo clásico, realizado por personal cualificado es de una alta sensibilidad. Se realiza disolviendo la queratina en hidróxido de potasio (KOH) al 10 o 20%, para visualizar las formas del hongo. Aunque la opción más actual es el examen directo efectuado sobre un corte de la uña con tinción de PAS (5), si bien la alternativa válida es pedir el cultivo micológico clásico, aunque los resultados pueden demorarse un mes. En este sentido, es preferible el examen de PCR (Reacción de Polimerasa en Cadena), porque permite diferenciar entre dermatofitos, levaduras y mohos en pocos días (6).

TRATAMIENTOS ACTUALES

Antifúngicos locales

Aunque se dispone de una gran variedad de antifúngicos tópicos, estos tratamientos deberían reservarse para las onicomicosis superficiales sin compromiso matricial, especialmente aquellas que afectan al tercio distal de la uña y cuando no hay más de 4 uñas afectadas. Los antifúngicos recomendados son preparaciones de Amorolfina al 5% o Ciclopirox al 8%, en forma de barnices adhesivos sobre la lámina ungueal. Los estudios realizados sobre la eficacia de erradicación de la onicomicosis con este tipo de preparados no superan el 40% (7, 8). No obstante, se han comunicado resultados de hasta 66%, en estudios multicéntricos, aleatorios y doble ciego con laca de Ciclopirox en base de hidroxipropil-chitosan (9).

Técnicas mixtas de avulsión y antifúngicos locales

Con el fin de asegurar un tratamiento más eficaz, es posible practicar una avulsión química o quirúrgica, indicada en casos de engrosamiento de la lámina ungueal debido a la mala difusión del medicamento, con o sin afectación del pliegue lateral. Por una parte se reduce el número de agentes patógenos fúngicos que deben ser eliminados, puesto que el cuerpo ungueal retiene a la mayoría de hongos como una cubierta y, por otra parte, la técnica de eliminación de la uña permite que el antifúngico actúe directamente en el sitio indicado que se encuentra debajo del cuerpo ungueal, sin tener que atravesarla directamente. La avulsión ungueal química se efectúa habitualmente con una preparación de urea al 40% (10). En los casos de excesivo engrosamiento de la lámina, sin afectación de pliegues laterales, un tratamiento coadyuvante abrasivo, mediante limado o con láser de CO₂, es una buena solución (11).

Antifúngicos orales

En los últimos años existe mayor tendencia al empleo de antifúngicos por vía oral, en parte como estrategia para paliar el fracaso de los agentes tópicos y mejorar la adherencia al tratamiento. Las interacciones frecuentes de los antifúngicos orales con otras medicaciones sistémicas, unidas a efectos indeseados, más habituales en pacientes de avanzada edad, aconsejan que su prescripción se base en el conocimiento de su manejo y experiencia terapéutica. Es especialmente importante realizar un estudio hepático previo y a las 4 o 6 semanas del tratamiento con cualquiera de los fármacos antifúngicos. Entre los antifúngicos disponibles cabe citar los siguientes:

- Griseofulvina, cuya actividad fungicida es selectiva frente a Dermatofitos, pero no tiene actividad en Candidiasis. En las onicomicosis es preciso administrarla durante varios meses. El efecto secundario más frecuentemente referido es la fotosensibilidad, haciendo que no sea el antifúngico más utilizado en estos momentos.

Nombre	Láser	Longitud de onda (nm)	Fluencia (J/cm ²)	Haz (mm)	Duración del pulso	Frecuencia (Hz)	Países que autorizan el laser para tratamiento de onicomicosis
Dualis SP™ (Fotona)	Long pulse Nd:YAG	1064	35–40	4	35 ms	1	Europa
PinPointe™, FootLaser™ (Nuvolase Inc.)	Short pulse Nd:YAG	1064	25.5	2.5	100–3000 μs	1	EEUU, Canadá, Europa, Australia
GenesisPlus™, (Cutera)	Short pulse Nd:YAG	1064	16	5	300 μs	2	EEUU, Canadá, Europa
Varia™ (CoolTouch Inc.)	Short pulse Nd:YAG	1064	-	-	600 μs	-	EEUU, Europa
Joule ClearSense™ (Sciton)	Short pulse Nd:YAG	1064	13	-	0.3–200 ms	6	EEUU
CT3 Plus™ (CoolTouch)	Short pulse Nd:YAG	1320	-	2–10	450 μs	-	Europa
S30 Podylas™ (INTERmedic)	Short pulse Nd:YAG	1064	60-220	3-4	1-99 ms	0,5-3	Europa

Tabla 2. Láseres homologados para el tratamiento de la onicomicosis. Adaptada de Gupta y Simpson (2012).

- Terbinafina. Es un antifúngico de amplio espectro, indicado en el tratamiento clásico de la infección por Dermatofitos. La dosis habitual son 250 mg al día durante 2 meses si la onicomicosis se localiza en las uñas en las manos, y de 3 meses si es en las uñas de los pies. También es posible utilizarlo en dosis de 500 mg a la semana, una semana de cada mes durante 3 meses.
- Itraconazol. La dosis habitual de empleo es de 200 mg diarios durante 2 o 3 meses. También puede optarse por tratamientos a dosis de 400 mg al día durante una semana al mes, durante 3 meses. En un antifúngico de amplio espectro, activo frente a hongos dermatofitos y dimórficos, y levaduras. Diversos estudios señalan un nivel de eficacia similar para Terbinafina e Itraconazol, alcanzándose la curación clínica y micológica en un 70% (12).
- Fluconazol. Está especialmente recomendado en Candidiasis a dosis de 150 mg al día. No obstante, su eficacia no alcanza los resultados obtenidos con la Terbinafina o Itraconazol (12).
- Nuevos derivados triazólicos. Entre ellos cabe citar el Voriconazol y Posaconazol, ya disponibles. Algunos otros compuestos están en fase III de investigación y desarrollo. Ninguno de los nuevos fármacos en ensayo está exento, al igual que los anteriores, de posibles interacciones medicamentosas por lo que se deberían tomar las mismas precauciones señaladas para el resto de los antifúngicos orales (13).

Conviene recordar que el éxito del tratamiento de las onicomicosis está estrechamente asociado a una buena penetración de los antifúngicos en la uña y en el lecho ungueal.

En caso de existir onicolisis, el transporte del antifúngico se ve comprometido, como consecuencia de la separación entre la lámina y el lecho ungueal, siendo aconsejable la combinación de un tratamiento oral y sistémico. Por la misma razón se justifica la asociación de un tratamiento sistémico y local cuando existe una afectación de los bordes laterales de la lámina ungueal, ya que si están desprendidos del lecho ungueal la infección no es accesible a la terapia sistémica, lo que explicaría algunos fracasos o recidivas observadas. También los dermatofitomas, masas necróticas de queratina e hifas que pueden verse con forma de espiga y color amarillento bajo la uña, pueden comprometer el buen resultado del tratamiento oral al dificultar que el fármaco penetre, ya que la masa se comportaría como un biofilm (14).

Por último, algunos pacientes con onicomicosis presentan infección concomitante de mohos (tipo *Aspergillus sp* o *Scopulariopsis sp*), lo que debe tenerse en cuenta a la hora de pedir el cultivo micológico y antes de instaurar el correspondiente tratamiento (15).

Tanto las consideraciones anteriores como los tratamientos prolongados pueden desalentar al paciente en el correcto cumplimiento de la terapia, lo que a su vez va en detrimento de la eficacia clínica contra la infección que se encuentra profundamente arraigada también por debajo de la uña.

ESTADO ACTUAL DE LA ACCIÓN TERAPÉUTICA LÁSER

El empleo de láseres forma parte de la búsqueda de soluciones eficaces, no invasivas y de fácil aplicación, tanto en pacientes que no pueden recibir tratamiento oral como en aquellos que precisan apoyo para cumplir su tratamiento (16).

Láseres térmicos

Actualmente se ofrecen numerosos láseres para tratar las onicomicosis: PinPointe™ y FootLaser™ (Nuvolase Inc.), Cutera Genesis Plus™ (Cutera Inc.), Q-Clear™ (Light Age Inc.), CoolTouch Varia™ (CoolTouch Inc.), y Joule ClearSense™ (Sciton Inc.), habiendo obtenido todos ellos la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU (17). En Europa, se ha propuesto el láser Dualis Laser SP™ (Fotona, Eslovenia) y más recientemente, en España, se ha presentado el láser S30 Podylas™ (INTERmedic, Cerdanyola del Vallés, Barcelona) de pulso variable o continuo, capaz de alcanzar fluencias entre 60 a 220 J/cm². Las fluencias que alcanza este sistema, con potencias programables hasta 70W, facilitan la diversificación de aplicaciones, como el tratamiento de verrugas plantares y hemomas neurovasculares. Todos estos sistemas emplean el láser de Nd:YAG, y emiten en 1064 nm. Esta longitud de onda permite el desarrollo de efecto térmico del haz láser, que atraviesa la uña alcanzando el lecho ungueal donde se encuentra la micosis, que se ve afectada por la actuación del calor (Figura 1). La duración de la emisión del pulso láser puede variar entre algunas decenas de milisegundo (pulsos largos) a centenas de microsegundo (pulsos cortos) y, en ambos casos, la razón de su eficacia se correspondería al efecto térmico, según ha sido demostrado (18). Con una cámara térmica se ha podido observar la elevación drástica de la temperatura, del orden de los 50°C, en el

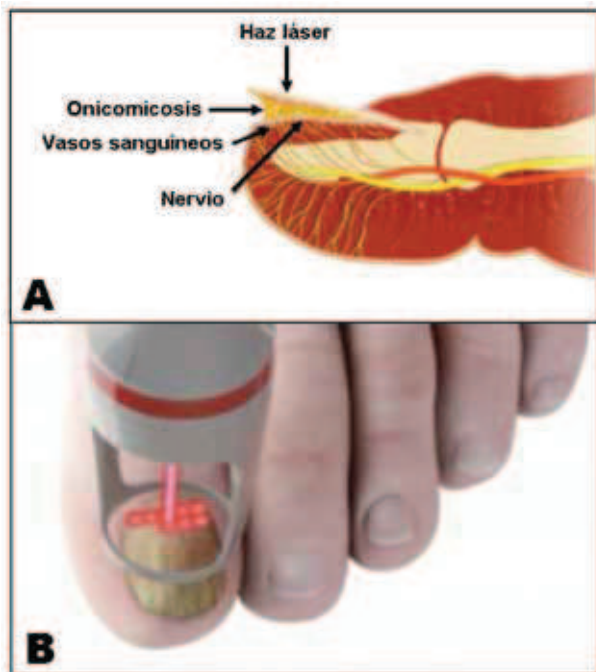


Figura 1. A) Representación de las estructuras anatómicas de interés en el tratamiento láser de la onicomicosis. B) Pieza de mano del láser S30 PODYLAS™ (INTERmedic, Cerdanyola del Valles, Barcelona), de Nd:YAG de 1064 nm, que indica la forma en que se produce la irradiación de la uña afectada por hongos.

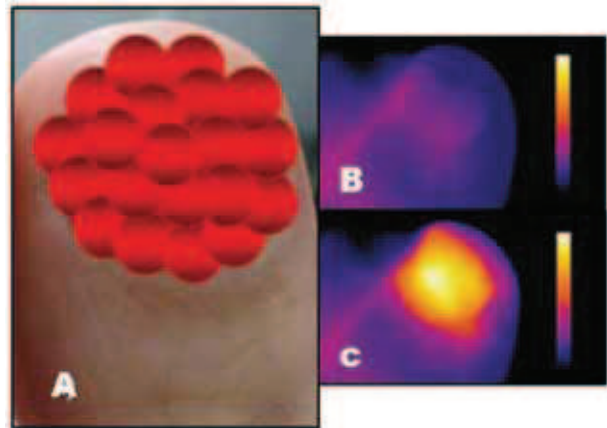


Figura 2. A) Distribución de los haces láser durante el tratamiento. B) Control de la temperatura antes del tratamiento realizada en el monitor del ordenador por el aparato de detección térmica. C) Inmediatamente después del tratamiento. Obsérvense los cambios en el color que representan el aumento de la temperatura en la uña (según Kozarev y Vizintin 2010).

área de la uña durante el tratamiento efectuado con láser de Nd:YAG de 1064 nm, empleando fluencias entre 35 y 40 J/cm², con un haz de 4 mm de diámetro, y pulsos de 35 ms (Figura 2).

El tratamiento láser por lo general no requiere anestesia local, aunque el aumento de la temperatura hasta alcanzar el rango terapéutico es doloroso y mal tolerado por el paciente. No obstante, el síntoma dolor tiene la ventaja de servir de guía en el tratamiento, ya que el paciente al experimentar dolor por calor, retira el pie. De otra parte, si se emplea anestesia local, en nuestra experiencia, se bloquea el aviso del síntoma dolor y se pueden producir quemaduras.

Como alternativa de la anestesia para un efectivo alivio de la sensación térmica molesta puede realizarse enfriamiento de la zona con chorro de aire frío (Zimmer™ Cryo 6, Neu-Ulm, Alemania). El tratamiento de la superficie de la uña varía entre 5 a 15 segundos, dependiendo de la potencia del láser y del diámetro del haz de emisión, a fin de alcanzar una fluencia efectiva de tratamiento por unidad de superficie. En el trabajo de Kozarev et al. (18) fueron tratados 72 pacientes, 37 con *Trichophyton rubrum*, 22 con *T. mentagrophytes*, 10 con *Candida sp.* y 3 con *Aspergillus niger*. Los resultados que se obtuvieron con una única sesión de tratamiento, comprobados mediante cultivos a los 3 meses, revelaron la desaparición total de la infección en el 95,8% de los paciente (69 de 72). Posteriormente, a los 6 y 12 meses, se realizó una nueva sesión de tratamiento en los 3 pacientes aún infectados, observándose la desaparición completa de la infección en todos los pacientes tratados.

Según nuestra experiencia clínica, es difícil conseguir erradicar las onicomicosis con una única sesión láser. Por eso hemos implementado un protocolo de 4 sesiones, una cada 15 días tras las que se practica a los 6 meses un cul-

Parámetros	Watanabe (Watanabe, Kawamura et al, 2008)	Piraccini (Piraccini, Rech et al. 2008)	Sotiriou (Sotiriou, Koussidou- Eremonti et al. 2010)	Gilaberte (Gilaberte, Aspiroz et al. 2011)
Número de Pacientes	2	1	30	2
Edad	31-80	78	41-81	44-60
Dermatofitos	-	<i>T. rubrum</i>	-	<i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Aspergillus terreus</i>
Pretratamiento	20% urea	40% urea	20% urea	40% urea
Duración del Pretratamiento	10 horas	7 días	10 noches consecutivas	12 horas
Fotosensibilizante	20% MAL	16% MAL	20% ALA	16% MAL
Incubación	5 horas	3 horas	3 horas	4 horas
Iluminación	630 nm laser 100 J/cm ²	630 nm 36 J/cm ²	570-670 nm 40 J/cm ²	635 nm 37 J/cm ²
Número de sesiones	1	2	3	3
Intervalo	No especificado	2 semanas	2 semanas	2 semanas
Seguimiento	6 meses	24 meses	18 meses	6 meses
Éxito después de análisis micológico	100%	100%	43%	100%
Éxito clínico	100%	100%	36.6%	100%

Tabla 3. Estudios clínicos realizados con PDT.



Figura 3. Varón de 48 años de edad, fototipo IV, que padecía desde hace 7 años micosis en la uña del dedo gordo del pie izquierdo, producida por *T. rubrum*, (diagnóstico confirmado por laboratorio), resistente a los tratamientos tópicos. A) Antes del tratamiento. B) Aspecto seis meses después de la última sesión láser. C) Muestra el haz láser cubriendo la totalidad de la uña, durante el tratamiento con pulsos del láser de Nd:YAG de 1064 nm. Se realizaron 4 sesiones, una cada 15 días. En el examen de control se confirmó por el examen del laboratorio la ausencia de hongos.

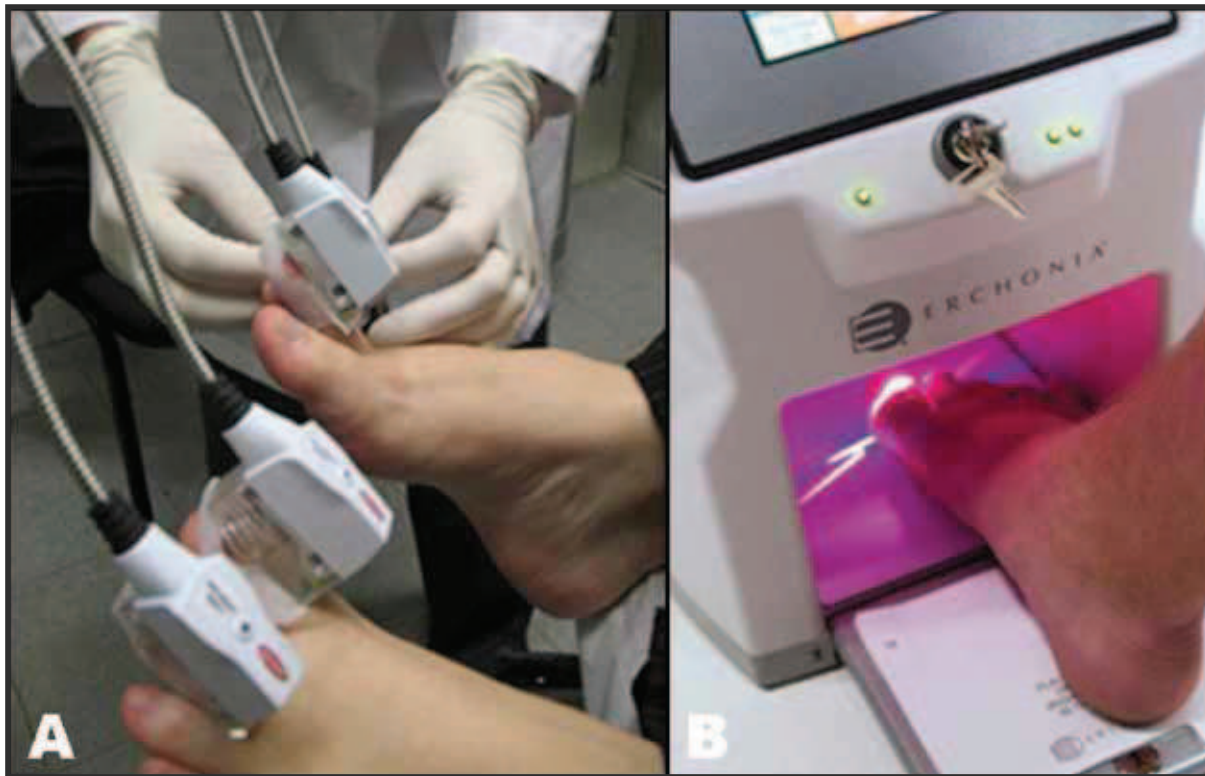


Figura 4. A) Sistema láser Lunula de la compañía Primcogent. En cada adaptador que se fija en los dedos afectados por los hongos están incorporados dos diodos de baja potencia que emiten en 870nm y 930nm (documentación del fabricante). B) Sistema láser Noveon de la compañía Nomir. En cada adaptador están incorporados dos diodos de baja potencia que emiten en 870nm y 930nm (documentación del fabricante).

tivo para confirmar la eliminación definitiva de los hongos. Igual que comunica Kozarev (18), nuestros pacientes experimentan dolor durante la irradiación láser, pero ninguno ha rehusado finalizar el tratamiento por este motivo. Para evitar las manifestaciones del dolor producido por aumento térmico resulta de gran ayuda emplear aire frío que alivia eficazmente los síntomas (Figura 3).

Por otra parte, los láseres de Nd:YAG que emiten en pulsos de microsegundos (μ s) brindan resultados equivalentes pero requieren un número superior de sesiones. Hochman informó que en un estudio en que fueron tratados 8 pacientes sin anestesia ni enfriamiento con un láser Nd:YAG de 1064 nm, de pulsos de 650 μ s y 2 mm de diámetro del haz, se obtuvieron resultados efectivos. El autor empleó fluencias de 223 J/cm² (19), habiendo observado que los pacientes que recibieron 3 sesiones de tratamiento, en comparación con los que recibieron 2, presentaron mejores resultados, con cultivos negativos practicados 3 meses después de la última irradiación láser (19).

Láseres no térmicos

Recientemente, dos compañías han comercializado nuevos aparatos específicamente diseñados para el tratamiento de la onicomicosis que emplean láseres de Diodo. En primer lugar encontramos la compañía Nomir Medical

Technologies de EEUU, ha presentado el láser Noveon® cuyo sistema consta de 4 adaptadores que se fijan sobre los dedos de los pies, programándose para actuar sin necesidad de que intervenga el profesional (Figura 4A). Cada uno de los adaptadores está equipado con diodos que emiten en 870 y 930 nm al mismo tiempo. La potencia emitida por estos diodos es muy débil, del orden de 1,7 W/cm². El fabricante indica que los pacientes pueden desconectar el equipo si llegan a notar dolor en el transcurso del tratamiento. La emisión de varios diodos láser durante algunos minutos permite obtener, según las especificaciones, un efecto descrito como de "fotoinactivación inducida". Este efecto determinaría la eliminación de las bacterias y hongos, preservando los tejidos sanos.

Otra empresa, Primcogent, de EEUU, ha presentado el sistema Lunula®. La consola está equipada con 2 láseres de Diodo que emiten en 635 y 405 nm. Los pies son insertados en una «caja» (Figura 4B) cuya superficie es de 286,5 cm². El tratamiento consiste en un barrido de la superficie de las uñas, actuando de forma alternativa el Diodo azul (405 nm) y el Diodo rojo (635 nm), durante un intervalo de unos 12 minutos por cada pie. La fluencia por diodo es extremadamente débil, unos 0,95 J/cm². Según las especificaciones del producto, el éxito del tratamiento se basa en el efecto fotoquímico que logra la interacción de la luz con

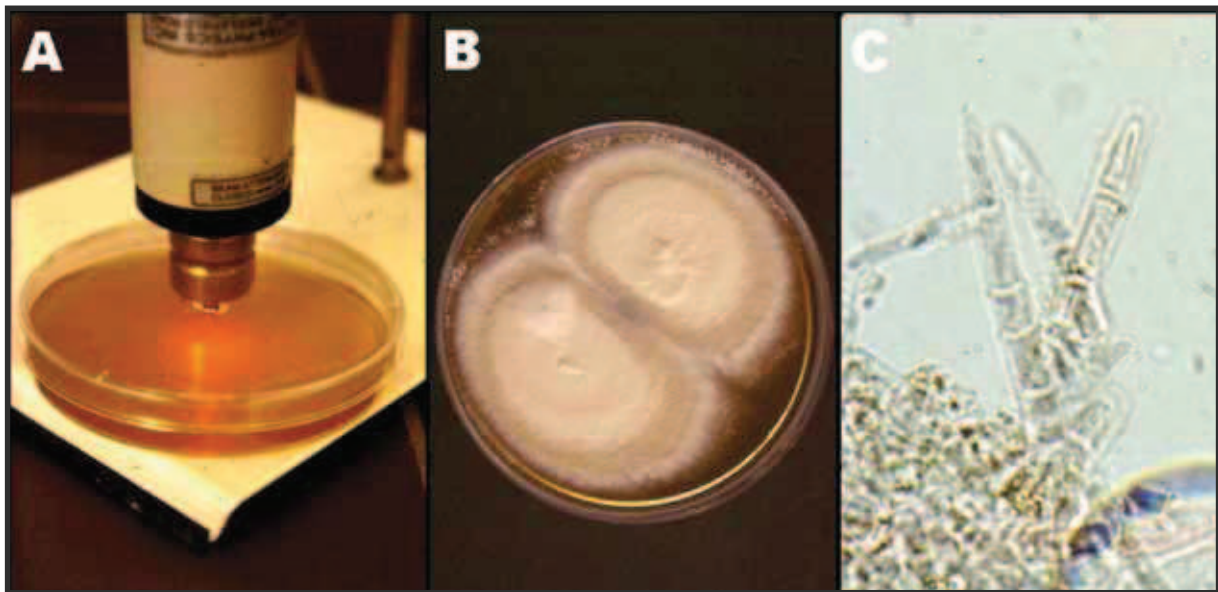


Figura 5. Cultivo en placa del hongo *T. Metagrophytes*. A) Muestra la irradiación láser realizada por en la cubierta de la placa. B) Aspecto microscópico normal de crecimiento del hongo. C) El examen microscópico muestra al hongo en su desarrollo final, conservando sus características habituales.

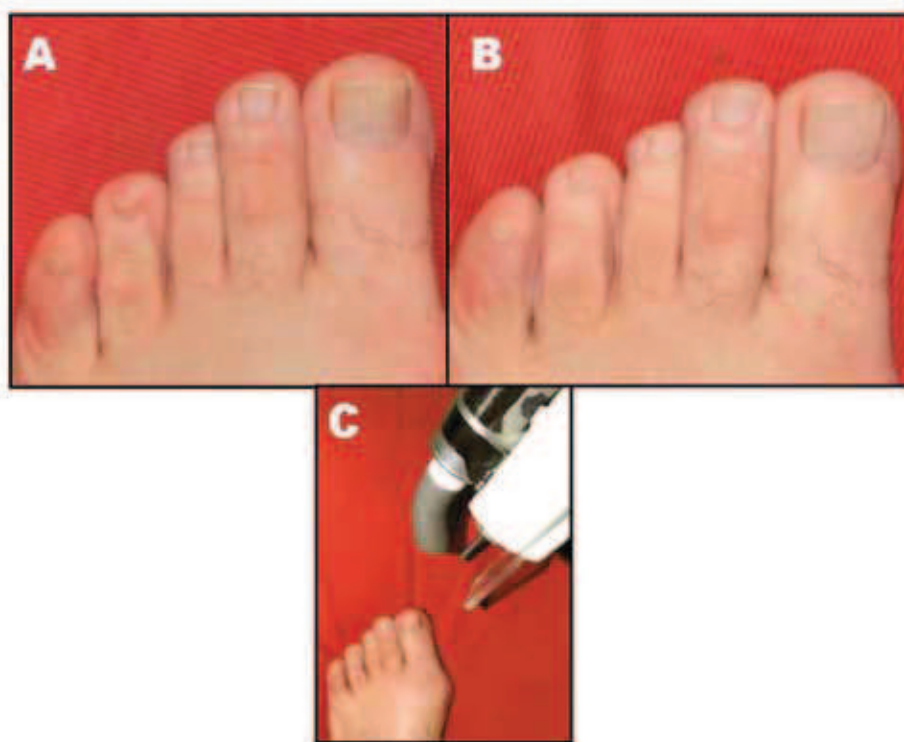


Figura 6. Varón de 53 años de edad, fototipo III, que presenta micosis crónica en la uña del dedo gordo del pie izquierdo comprobada por el laboratorio. A) Antes del tratamiento. Obsérvese la característica afectación de la lamina ungueal que ocupa la totalidad de la superficie de la uña. B) Seis meses después de la cuarta sesión de tratamiento láser donde se comprobó por el aspecto microscópico y por el laboratorio, la erradicación de la micosis. C) Muestra durante el tratamiento la irradiación de la uña con láser de Diodo de 810 nm. Obsérvese que en la parte superior de la pieza de mano del láser viene acoplado el tubo de salida de aire para enfriamiento. Durante el tratamiento el haz cubre la totalidad de la uña. La irradiación se realizó durante 5 segundos, que corresponden aproximadamente a 50 micropulsos, para una energía total de 80 J. Se realizaron dos grupos de tratamiento de 4 sesiones cada uno.



Figura 7. Varón de 42 años de edad, fototipo IV con micosis de la uña e infiltración periungueal en dedo gordo del pie izquierdo. A) Antes del tratamiento. B) Un año después de la cuarta sesión de tratamiento láser. C) Se observa la temperatura basal de 29° a nivel de la uña antes del tratamiento, detectada por termómetro infrarrojo. D) El termómetro muestra 57° de temperatura que se ha alcanzado en la uña por acumulo térmico tras la irradiación láser.

2 enzimas. En primer lugar, la Citocromo C oxidasa (CCO) que activada por el Diodo emisor a 635 nm incrementa la producción de ATP (Adenosina Trifosfato) y de radicales libres. En segundo lugar, la NADPH Oxidasa (NOX) que activada por el Diodo que emite en 405 nm, incrementa la producción de radicales libres con formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), responsable de la destrucción de las paredes y membranas celulares del hongo. Es importante tener en cuenta que hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio científico contrastado que avalen estos datos y que los resultados no se acompañan de análisis micológico alguno, previo y/o posterior al tratamiento.

En nuestra propia experiencia conducida en el laboratorio (20), la irradiación *in vitro* con láser de baja densidad de potencia (LLLT), inclusive con fluencias totales de 360 J/cm² acumulados durante un período de irradiación de 24 horas, no inactiva ni altera la morfología macroscópica ni microscópica del hongo (Figura 5). Los cultivos muestran el desarrollo normal de *T. mentagrophytes*, pese a la irradiación directa y mantenida ejercida sobre la placa de cultivo. En la práctica clínica, la inoperancia del efecto no térmico se reafirma con lo observado en el laboratorio.

A pesar de la penetración profunda de la línea roja de emisión en 636 nm del láser empleado en el experimento, no se consigue erradicar el hongo como hemos observado en la práctica clínica y en los análisis de laboratorio.

En nuestra propia experiencia, el tratamiento de la onicomicosis también puede efectuarse con láser de Diodo de emisión en 810 nm. Con el láser que empleamos (Nidek DS-66, Tokyo, Japón) la irradiación por uña es de 4 segundos. El láser emite en 70W de potencia en pulsos de 50 ms a 10Hz de repetición. Durante el tratamiento, el haz láser se focaliza o desfocaliza para ocupar toda la superficie de la uña. En base a estos parámetros la fluencia total aproximada por área es de 122,16 J/cm², en el caso de la uña del dedo gordo del pie. Si se trata de las uñas de los dedos más pequeños, la densidad de potencia es consecuentemente mayor; no obstante, la variación total de energía depositada por unidad de tiempo dependiendo de la superficie de la uña es bien tolerada durante el tratamiento. Según observamos, cuando se alcanza el depósito total de energía láser gracias a los varios pulsos, generalmente coincide con el momento en el que el paciente experimenta la sensación de dolor agudo. El tratamiento tarda aproximadamente 4

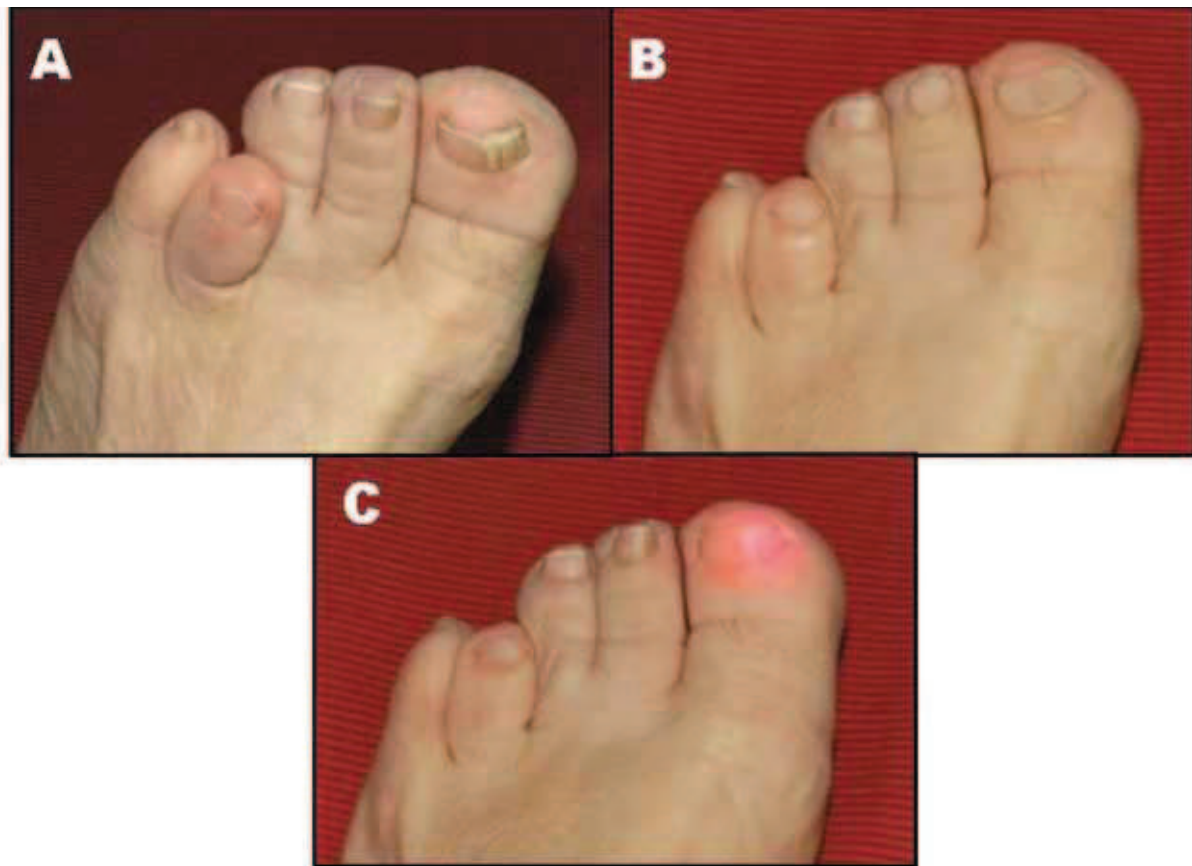


Figura 8. Mujer de 69 años de edad, fototipo IV, con micosis crónica de la uña del dedo gordo del pie izquierdo. A) Antes del tratamiento se observa infección micótica acompañada de dermatofitomas con las características masas necróticas de queratina. B) Aspecto seis meses después del último tratamiento láser. Se realizaron 2 tandas de tratamientos de 4 sesiones cada una. C) Detalle durante el láser. Obsérvese que el diámetro del haz láser cubre la totalidad de la uña durante la irradiación.

segundos por uña y la temperatura que se consigue es de entre 50 y 60°C, según muestra el control por termómetro de infrarrojos (CEM DT-880 b, Shenzhen Evervest Machinery Industry Co. Ltd., China). En total realizamos 2 pasadas del láser, por cada uña.

El dolor, breve pero intenso, se desarrolla al acumularse de forma rápida la fluencia total de energía por uña, que consigue la eficacia de resultados del tratamiento. El calor-dolor puede controlarse bien enfriando el área de irradiación con un chorro de aire frío que llega a temperaturas de -22°C. La terapia por aire con un flujo de 600 litros/segundo, resulta efectiva y de gran ayuda. Como en el caso del láser de Nd:YAG realizamos 4 tratamientos, uno cada 15 días (Figura 6).

Según hemos observado, el empleo combinado de los láseres de Nd:YAG de 1064 y de Diodo de 810 nm, alternando los tratamientos no altera ni incrementa la eficacia de los resultados de acuerdo a los controles realizados a los 6 y 12 meses después de la última sesión de tratamiento, y hemos comprobado mediante análisis de laboratorio (Figuras 7-9).

Terapia fotodinámica (PTD)

Varios autores (21, 22) han propuesto el empleo de la PDT basándose en el tratamiento previo de las queratosis actínicas. El fotosensibilizante, Ácido 5-Aminolevulínico, se aplica sobre la uña después de realizar un tratamiento de preparación con urea, con el fin de mejorar la penetración del compuesto. Tras un tiempo de incubación de algunas horas, se produce la acumulación de Protoporfirina IX (PpIX), según ha sido confirmado por Watanabe *et al*, mediante luz UV y espectrofotometría (23).

Durante la realización de la PDT, Sotiriou (24) ha señalado que los pacientes tienen sensación de quemadura y todos experimentan dolor. El dolor puede atenuarse por medio del empleo de aire frío o por Cryospray, aunque algunos pacientes solicitan la interrupción del tratamiento por la intensidad del dolor. Sin embargo, este fenómeno es observado sobre todo en la primera sesión, mientras que en las siguientes sesiones, la sensación dolorosa se ve atenuada. En el estudio realizado por Sotiriou (2010) se informa de curaciones completas sólo en el 40% de los pacientes, en contraste con un estudio anterior por de Da

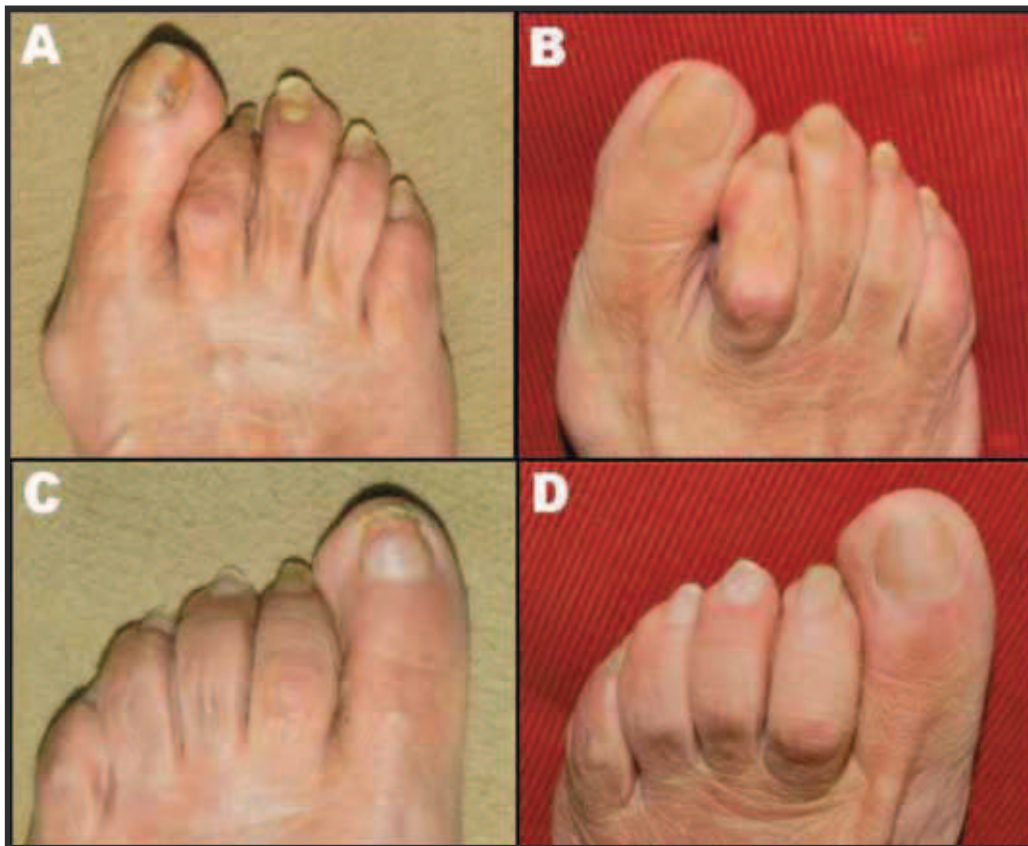


Figura 9. Mujer de 72 años de edad, fototipo III. Onicomiosis pluriungueal en ambos pies, de más de 20 años de evolución, resistente a los tratamientos locales. A y C) Antes del tratamiento. B y D) Aspecto 6 meses después de la cuarta sesión con láser de Nd:YAG de 1064 nm de pulso largo. El tratamiento se realizó con el haz láser cubriendo la totalidad de la uña empleando pulsos de 25 ms y 70 J. Cada uña recibió 4 pulsos láser. Se practicaron 4 sesiones, una cada 15 días. Durante la irradiación el área de la uña se enfrió con aire frío.

Rosa, en el que comunica curaciones completas, respaldándose por análisis micológicos negativos en el 100% de los casos tratados (25). Cabe señalar que, a diferencia de Sotiriou que utiliza ALA para el tratamiento, la experiencia de Da Rosa con ésteres de ALA (MAL) es más eficaz, debido a que éste preparado tiene mejor penetración y difusión en la lámina ungueal. No obstante, hay que precisar que el estudio de Sotiriou fue realizado en 30 pacientes y no sólo en 2 pacientes como el caso del estudio de Da Rosa. Más recientemente una nueva comunicación, aunque también con una muestra pequeña de pacientes, informa de buenos resultados empleando MAL (26).

En la actualidad nuevos fotosensibilizantes funcionales se encuentran en vías de estudio. Los nuevos agentes se caracterizan por tener más penetración y alcanzar mayores concentraciones en la lámina ungueal, incluso en condiciones de baja oxigenación y, además, tienen la particularidad de poder ser excitados con longitudes de onda de 532 nm (27).

CONCLUSIONES

El tratamiento de las onicomiosis requiere un diagnóstico exhaustivo clínico y micológico previo, con buen conocimiento del estadio en que se encuentra la enfermedad. En

muchas ocasiones la combinación de procedimientos y estrategias terapéuticas es la clave del éxito. Por el momento, tanto los láseres térmicos como la PDT ofrecen nuevas opciones terapéuticas bien contrastadas para el tratamiento de las onicomiosis.

Los láseres no térmicos aportan datos clínicos discutibles y que son de controversia. Su mecanismo de acción no ha sido suficientemente aclarado, y los estudios que se han llevado a cabo no han podido ser contrastados. Si en el futuro esto se hiciera realidad, los láseres denominados de terapia LLLT podrían optar a ser candidatos que pasarían a engrosar el arsenal de recursos del médico frente a la onicomiosis.

No cabe duda de que todavía son necesarios nuevos estudios clínicos, en series más grandes de pacientes y con seguimientos más prolongados, que puedan aportar conclusiones definitivas respecto del creciente interés que suscitan los nuevos sistemas, basados en los efectos de la luz como terapia.

Los autores declaran haber contribuido por igual en el planteamiento, desarrollo y redacción del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(3):415-29.
- (2). Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI. Genetic predisposition- understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 Suppl 1:17-9.
- (3). Zaias N. Onychomycosis. *Dermatol Clin.* 1985; 3(3):445-60.
- (4). Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(6):1219-27.
- (5). Piérard GE, Quatresooz P, Arrese JE. Spotlight on nail histomycology. *Dermatol Clin.* 2006; 24(3):371-4.
- (6). Arca E, Saracli MA, Akar A, Yildiran ST, Kurumlu Z, Gur AR. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis. *Eur J Dermatol.* 2004; 14(1):52-5.
- (7). Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. New insights into the effect of amorolfina nail lacquer. *Mycoses.* 2005; 48(2):91-4.
- (8). Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2000; 90(10):495-501.
- (9). Baran R, Tosti A, Hartmane I, Almeyer P, Hercogoba J, Koudelkova V, et al. An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(7):773-81.
- (10). South DA, Farber EM. Urea ointment in non-surgical avulsion of nail dystrophies -a reappraisal. *Cutis.* 1980; 25(6):609-12.
- (11). Gupta AK, Tu LQ. Therapies for onychomycosis: a review. *Dermatol Clin.* 2006; 24(3):375-9.
- (12). Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2004; 150(3):537-44.
- (13). Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18(9):1279-95.
- (14). Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrant to treatment because of existence of fungal biofilm. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(4):629-31.
- (15). Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010; 28(2):160-3.
- (16). Meinhof W, Girardi RM, Stracke A. Patient noncompliance in dermatomycosis. Results of a survey among dermatologists and general practitioners and patients. *Dermatologica.* 1984; 169 Suppl 1:57-66.
- (17). Gupta AK, Simpson F. Newly approved laser systems for onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012; 102(5):428-30.
- (18). Kozarev J, Vizintin Z. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. *Journal of the Laser and Health Academy.* 2010; 1:1:8.
- (19). Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2011; 13(1):2-5.
- (20). Trelles MA. La irradiación láser de baja intensidad no produce alteraciones sobre el Trichophyton mentagrophytes in vitro. Capítulo en Tesis Doctoral Efecto biológico del láser. Universidad de Sevilla. 1988; 92-7.
- (21). Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010; 100(3):166-77.
- (22). Landsman AS, Robbins AH. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure: some follow-up observations at 270 days. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012; 102(2):169-71.
- (23). Watanabe D, Kawamura CH, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* 2008; 144(1):19-21.
- (24). Sotiriou E, Koussidou-Eremonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by Trichophyton rubrum: Preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(2):216-7.
- (25). De Rosa FS, Tedesco AC, Lopez RF, Pierre MB, Lange N, Marchetti JM, et al. In vitro skin permeation and retention of 5-aminolevulinic acid ester derivatives for photodynamic therapy. *J Control Release.* 2003; 89(2):261-9.
- (26). Gilaberte Y, Aspiroz C, Martes MP, Alcalde V, Espinel-Ingroff A, Rezusta A. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3):669-71.
- (27). Smijs T, Dame Z, de Haas S, Aans JB, Pavel S, Sterenborg H. Photodynamic and nail penetration enhancing effects of novel multifunctional photosensitizers designed for the treatment of onychomycosis. *Photochem Photobiol.* 2013. [Epub ahead of print].