

Tratamiento láser en onicomicosis

Laser treatment in onychomycosis

Nadia Janette Rodríguez Zendejas¹, Ramón Felipe Fernández Martínez², Alfonsina Ávila Romay³, Roberto Arenas⁴

¹ Residente de tercer año, Servicio de Dermatología, Hospital "Dr. Manuel Gea González", México, DF

² Médico adscrito, Servicio de Micología, Hospital "Dr. Manuel Gea González", México, DF

³ Directora, Clínica Médica Integral, Hospital Médica Sur, México, DF

⁴ Dermatólogo y micólogo, jefe de la Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

Fecha de aceptación: noviembre, 2013

RESUMEN

Las altas temperaturas del láser brindan el potencial de tratar micosis debido a que inhiben el crecimiento de los hongos, y ocasionan daño y muerte de los mismos.

Dada la escasez de investigaciones en esta área, se llevó a cabo un estudio descriptivo, abierto, cuasi-experimental, prospectivo y longitudinal para evaluar el tratamiento con láser en una población de pacientes con onicomicosis.

PALABRAS CLAVE: Onicomicosis, tratamiento con láser.

ABSTRACT

The high temperatures achieved by lasers could potentially eradicate mycoses by inhibiting growth, damaging and killing fungi.

Given the paucity of research in this area, the authors designed and conducted a descriptive, open, quasi-experimental, prospective and longitudinal study to evaluate laser treatment in a population of patients with onychomycosis.

KEYWORDS: Onychomycosis, laser treatment.

Introducción

Las onicomicosis son infecciones fúngicas de la uña causadas por dermatofitos, levaduras o mohos y se consideran las onicopatías más frecuentes.¹ Los agentes más comúnmente aislados entre los dermatofitos son *T. rubrum* (85%), *T. mentagrophytes* (10%) y en casos excepcionales *T. tonsurans*, *M. gypseum* y *M. canis*.²

Estas afecciones predominan en individuos de entre 30 y 60 años de edad, y guardan una proporción hombres-mujeres de 1.5:1.¹ Se calcula que la prevalencia global es mayor a 10-30% de la población.³

Los factores predisponentes incluyen edad avanzada, diabetes, obesidad y tabaquismo;³ antecedentes de tiña, uso de calzado plástico y cerrado y/o baños comunitarios; y grupos especiales como militares, obreros y deportistas. También se ha sugerido cierta susceptibilidad genética y algunos casos han sido relacionados con HLA específicos.¹

Las manifestaciones de onicomicosis incluyen opacidad ungueal, estrías longitudinales, cambio de coloración (amarillo, marrón o grisáceo), paquioniquia, onicolisis y superficie irregular de la lámina ungueal.^{1,3}

La clasificación clínica de onicomicosis incluye: onicomicosis subungueal distal y lateral (OSDL), onicomicosis blanca superficial (OBS), onicomicosis subungueal proximal (OSP), onicomicosis distrófica total (ODT) y onicomicosis candidásica,⁴ aunque existen algunas variantes que incorporan la forma *endonyx*, que corresponde a la afección media y distal de la uña.¹

Hace poco se desarrolló el Índice de Severidad de Onicomicosis (*Onychomycosis Severity Index*; OSI), el cual se obtiene multiplicando el porcentaje del área afectada (puntaje de 0-5) por el puntaje de la proximidad a la matriz (1-5), añadiendo 10 puntos para estrías longitudinales, parches (dermatofitoma) o hiperqueratosis subungueal mayor de 2 mm. El resultado permite clasificar la afección como: leve (un puntaje 1-5), moderado (6-15) y severo (16-35).⁵

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 po-

CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas ■ rarenas98@hotmail.com

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F. Teléfono: (55) 4000 3058.

tencial o intensidad con las emisiones láser. 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.⁶

Existe creciente interés en la fototermólisis para el tratamiento local de infecciones bacterianas y fúngicas.⁷ 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).^{8,9}

Los pulsos de los sistemas láser tipo Q-switched Nd:YAG duran nanosegundos (ns) y generan emisiones de mayor potencia que los láseres Nd:YAG convencionales.^{4,5} Los hongos son sensibles a temperaturas superiores a 55 °C, de modo que la absorción de la energía láser conduce al calentamiento sostenido del micelio y resulta en un efecto fungicida.^{10,11}

El calentamiento del tejido a temperaturas superiores a 40 °C ocasiona dolor y necrosis, por lo que el formato de energía debe ser pulsado para que se disipe el calor o bien, habrá de utilizarse un nivel de energía moderado para no dañar los tejidos.¹² Se ha sugerido que el efecto también tiene relación con el pigmento del hongo más que con el calor, y apunta a que melanina (con 1064 nm) y xantomegnina (con 532 nm) pudieran ser los cromóforos causantes del efecto de termólisis.⁴ Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo preciso.

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, por lo que el realizar un estudio con un láser tipo Q-switched Nd:YAG 1064 nm –con mayor potencia, utilizando una metodología adecuada con control micológico y OSI como parámetro objetivo– podría sentar las bases para establecer la eficacia de este tratamiento y valorarlo como una opción terapéutica más.

Material y métodos

La Sección de Micología, División de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” llevó a cabo un estudio descriptivo, abierto, cuasi-experimental, prospectivo y longitudinal que incluyó pacientes con OSD (onicomicosis subungueal distal) y ODT (onicomicosis distrófica total), que reunieran los siguientes criterios de inclusión:

1. individuos de ambos géneros y mayores de 18 años
2. diagnóstico de onicomiosis

3. afección del primer dedo de cualquier pie corroborado mediante examen directo con KOH y/o negro de clorazol
4. disposición a someterse a terapia con láser Q-Switched Nd:YAG 1064 nm.

Los criterios de exclusión incluyeron:

1. administración de antifúngicos sistémicos en los seis meses previos o tópicos en los dos meses previos
2. administración de isotretinoína VO en los seis meses previos
3. antecedentes de tratamiento láser en uñas
4. uso de vasodilatadores orales
5. individuos con hematomas o nevos ungueales, psoriasis, liquen plano, gestación, cicatrices queloides o cualquier condición que pudiera modificar la coloración del plato ungueal
6. pacientes con patología ungueal diferente a onicomiosis.
7. individuos que hubieran requerido de antimicóticos por otras causas
8. candidatos que no pudieran acudir a revisión

El estudio se llevó a cabo con apego a las guías de ética dictadas en la declaración de Helsinki de 1975 y respaldadas por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Una vez seleccionados los candidatos, se procedió a informarles sobre las características del estudio, solicitando su consentimiento informado. Los datos personales quedaron asentados en la hoja de inclusión al protocolo, donde también se indicó la clasificación clínica de onicomiosis (OSD u ODT) y el valor OSI.

En cada caso, se hicieron fotografías clínicas y dermoscópicas de las uñas afectadas antes de aplicar el tratamiento con láser Q-Switched Nd:YAG 1064 nm, en ciclo horizontal seguido de ciclo vertical y nivel de potencia 3 –correspondiente a fluencia de 11.8 J/cm² y spot de 2.5 mm de diámetro–, con una duración de pulso de 9 ns. Luego de la aplicación, se documentaron los efectos secundarios inmediatos y el dolor referido. Los pacientes recibieron citas 3 y 6 meses posteriores a la aplicación para nuevo examen directo, documentación fotográfica y valoración general.

Las imágenes clínicas se hicieron con la cámara de teléfono móvil iPhone 4 y también las dermoscopia, utilizando un adaptador específico para el dermoscopio DermLite Hybrid.

La curación se consideró completa cuando los pacientes presentaban menos de 10% de afectación ungueal, exa-

men directo negativo y mejoría clínica con disminución de OSI.

OSD fue clasificado ulteriormente en distal y lateral, pura y/o con presencia de estrías. Se creó una variable de Eficacia Clínica (EC) la cual representó el porcentaje de disminución de OSI utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Eficacia clínica (\%)} = \frac{100 \cdot (\text{OSI inicial} - \text{OSI final})}{\text{Calificación OSI inicial}}$$

La estadística descriptiva comprendió medidas de tendencia central y dispersión, rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, utilizando el paquete SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 19.

Resultados

La población consistió de 67 pacientes, 58% mujeres y 42% hombres. La edad media fue de 50.7 años (rango: 20-86 años) y 8 años como media de evolución de la onicomicosis, con 37 casos diagnosticados como OSD y 30 como ODT.

Del total, 60% no consumía medicamentos y el restante 40% utilizaba analgésicos, antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antibióticos (la mayoría, con polifarmacia).

De los individuos con OSD, 18 padecían la forma pura, 17 presentaban estrías y 10 fueron diagnosticados con OSDL –en algunos casos, con doble patrón.

Para evaluar la mejoría terapéutica global, se calculó la media de la calificación OSI que, inicialmente, fue de 24; 21 a 3 meses; y 18 a 6 meses.

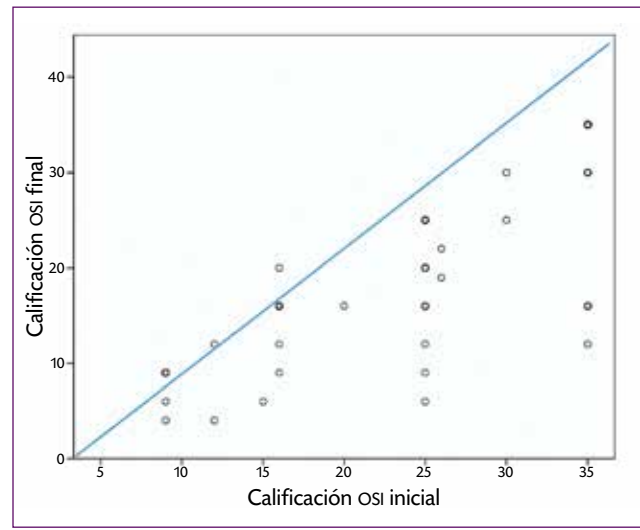


Figura 1. Gráfica de dispersión al finalizar el estudio.

También se realizaron gráficas de dispersión de OSI inicial y final; los pacientes por abajo de la diagonal presentaron mejoría (Figura 1).

En el grupo de OSD se observó que 51% y 44% no mostraron cambios OSI a 3 y 6 meses; 35% y 52% tuvieron mejoría; y se observó deterioro en 14% y 4% de los casos. El grupo ODT no mostró cambios de OSI en 40% y 39% de los pacientes; hubo mejoría en 56% y 61% a los 3 y 6 meses, respectivamente; con deterioro en 4% sólo a 3 meses.

La Figura 2 muestra la eficacia clínica (porcentaje de disminución OSI) por tipo de onicomicosis a 3 y 6 meses de tratamiento.

En términos generales, se puede afirmar que hubo mejoría clínica manifestado como reducción de OSI en 55%

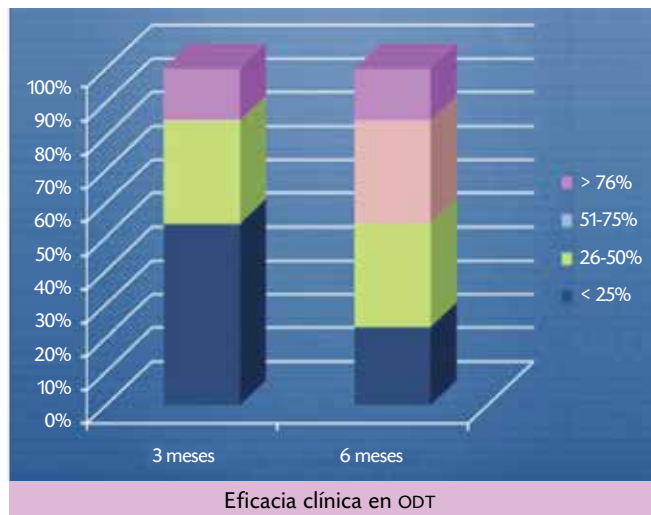
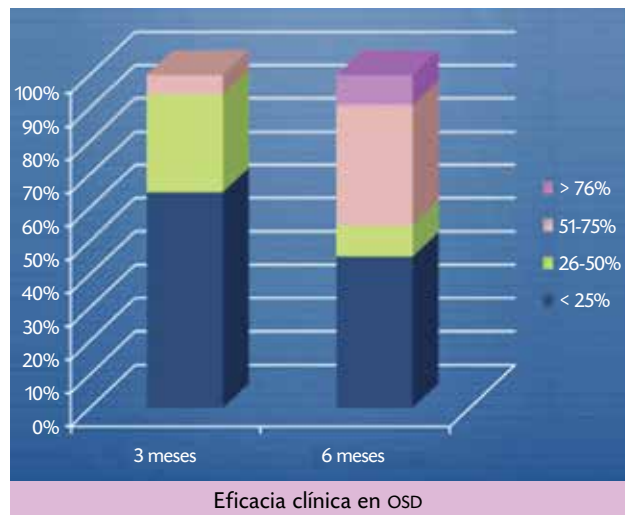


Figura 2. Gráficas sobre la eficacia clínica.



Figura 3. Mejoría clínica.

de los pacientes, lo cual representó una eficacia clínica de, aproximadamente, 30% posterior el tratamiento (Figura 3).

El grado de mejoría en cada variedad de onicomicosis no fue significativamente distinto entre los dos grupos. Sin embargo, aun con la mejoría clínica, los exámenes directos con KOH permanecieron positivos en 95% (n= 64) y se hicieron negativos en 5% (n= 3), lo que se corresponde con los pacientes que reunieron los criterios para determinar curación.

En general, los efectos secundarios observados incluyeron: discromía y onicolisis (3%), fisuras (6%), onicosis (34%), líneas de Beau (40%), dolor leve durante la aplicación (24%) y moderado-severo (9%) (Figura 4).

Discusión

El tratamiento convencional para onicomicosis consiste de antimicóticos tópicos, sistémicos, avulsión química y/o quirúrgica, con lo que se obtienen tasa de curación de 25 a 50%,¹³ y recurrencias de 10-53%.¹⁴ De los tratamientos sugeridos, el que ha mostrado mayor eficacia es el sistémico; sin embargo, como conlleva una alta incidencia de efectos adversos, se están buscando nuevas terapias menos invasivas y más eficaces.

Son pocas las investigaciones publicadas que han utilizado el láser Nd:YAG 1064 nm para el tratamiento de onicomicosis, y los autores han descrito diferentes resultados, esquemas de tratamiento, fluencias y spots.^{7,10,15,16}

En 2003, Meral *et al.* señalaron su uso para erradicar *Candida albicans* en cultivos,¹¹ en tanto que, en 2008, Vural *et al.* observaron que inhibía el crecimiento de *T. rubrum* en cultivos irradiados con 4-8 J/cm² utilizando el láser Q-Switched Nd:YAG 1064 nm, y 8 J/cm² con láser Q-Switched Nd:YAG de 532 nm.¹⁵

En 2010, Kozarev *et al.* realizaron un estudio con 72 pacientes con onicomicosis corroborada mediante cultivo, obteniendo una prueba micológica negativa en 98% de la población al cabo de 3 meses. Si bien la infección persistió en 4.2% de la población, la prueba se volvió negativa a los 6 meses de seguimiento.¹⁶

En 2012, Hochman realizó un estudio con ocho pacientes aplicando láser con pulso de 0.65 ms, spot 2 mm y fluencia 223 J/cm². El tratamiento de tres sesiones, a lo largo de 3 semanas, produjo cultivos negativos a partir de la segunda o tercera sesión.⁸

En el mismo año, Zhang *et al.* llevaron a un ensayo con 33 pacientes y un total de 154 uñas afectadas. Los voluntarios fueron separados aleatoriamente en 2 grupos. El primero, integrado por 15 individuos, fue tratado una vez a la semana durante seis semanas con láser pulsado Nd:YAG, fluencia 240 a 324 J/cm², duración de 30 ms, spot



Figura 4. Efectos Secundarios: A) Fisura; B) Onicosis; C) Onicolisis; D) Línea de Beau

3mm y 1 Hz de frecuencia, mientras que el segundo grupo, de 17 individuos, recibió una sesión semanal durante 8 semanas con el mismo esquema terapéutico. Aunque los autores observaron mejoría clínica en ambos grupos y sin diferencia entre ellos, el examen directo fue positivo en el 21% del total de los pacientes al finalizar el estudio.¹⁶

Kalokasidis y su equipo trataron 131 pacientes con onicomicosis de predominio subungueal distal y *T. rubrum* como principal agente etiológico. En la primera sesión aplicaron un ciclo de láser Q-Switched Nd:YAG a 1064 nm y un mes después, en una segunda cita, aplicaron un ciclo de 322 nm. En ambos casos, utilizaron fluencias de 14 J/cm², spot 2.5 mm y 9 nanosegundos. En sus resultados, los autores informaron que un alto porcentaje de la población refirió discreto dolor, pero se obtuvo curación micológica en 95% de los casos, con mejor respuesta terapéutica en mujeres menores de 30 años.¹⁷

En abril 2013, Carney y colaboradores 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 voluntarios con láser el Nd:YAG 1064nm en fluencia de 16 J/cm², duración de pulso de 0.3 ms, spot 5 mm, con sesiones en las semanas 0, 1, 2, 3 y 7, y cálculo OSI para determinar el resultado clínico. Los autores concluyeron que, para conseguir efecto fungicida *in vitro*, *T. rubrum* requería de una temperatura de 50°C durante 15 minutos. Sin embargo, la aplicación *in vitro* de la terapia láser sólo alcanza una tem-

peratura de 40°C, lo cual limita el efecto fungicida. En la clínica se observó que, de los 14 pacientes incluidos, 8 presentaron mejoría clínica sin remisión micológica —un resultado semejante al nuestro.¹⁸

En nuestro estudio, 55% de los pacientes obtuvo mejoría clínica, mas no se alcanzó la curación micológica en alto porcentaje de la población; tal vez porque, para lograr el efecto fungicida, se requiere de una temperatura más elevada y constante o un cambio más profundo del microambiente, pero sin ocasionar daños en los tejidos.

Con la información obtenida, sólo podemos concluir que la terapia láser es cuestionable pues son muchos los parámetros que pueden afectar a su eficacia. A la fecha, la FDA estadounidense sólo ha autorizado el uso del láser para mejorar temporalmente las uñas en casos de onicomicosis; es decir, sólo con fines estéticos, lo cual difiere de la eficacia médica comprobada con los antimicóticos tópicos y orales.¹⁹

En resumen, no hay una terapia láser definida y aún se desconoce su mecanismo de acción en las uñas. Quizás el uso de un queratolítico pueda crear un medio más propicio para la aplicación del láser, favoreciendo su penetración y de ese modo, produciendo mejores resultados; o bien, tal vez deba utilizarse el láser como componente de una terapia combinada que incremente su eficacia y ocasione un mínimo de resultados adversos.

La limitante del presente estudio es que abarcó una población reducida, de modo que ensayos posteriores podrían aportar más información sobre esta alternativa terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas R. *Micología médica ilustrada*, 4ª ed, Mc Graw Hill. 2011: 64.
2. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 3ª ed, Mc Graw Hill. 2010: 8, 59.
3. Gupta AK, Simpson FC. "New therapeutic options for Onychomycosis. Expert Opin." *Pharmacother*. 2012; 13(8): 1131-1142.
4. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. "Guidelines for treatment of onychomycosis." *Br J Dermatol* 2003; 148: 402-410.
5. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, et al. "A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index." *Arch Dermatol*. 2011; 147(11): 1277-1282.
6. Vélez Gonzalez M, Rugau I, Mas J, Trelles MA. "Fundamentos físicos de la emisión luminica: láser y otros sistemas." En *Láser en Dermatología y Dermocosmética*. México. Libros Princeps. Biblioteca Aula Médica Ediciones. 2008:37-48.
7. Hochman LG. "Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65. milisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser." *J Cosmet Laser Ther*. 2011; 13(1): 2-5.
8. Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, Palhan M, Lewis A, Enk C.D. "Direct Antifungal effect of Femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis." *Photochem Photobiol*. 2010; 86(2): 476-479.
9. Bergman A, Casadevall A. "Mammalian endothermy optimally restricts fungi and metabolic costs." *MBio*. 2010; 1(5): 1-2.
10. Vural E, Winfield H. "The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth." *Lasers Med Sci*. 2008; 23: 349-353.
11. FDA 510 (k) Summary K110370. Q-Clear, Light Age, Inc. 2011.
12. Hashimoto T, Blumenthal HJ. "Survival and resistance of *Trichophyton mentagrophytes* arthrospores." *Appl Environ Microbiol*. 1978; 35(2): 274-277.
13. Marchetti A, Piech CT, McGhan WF, Neugut AJ, Smith BT. "Pharmacoeconomic analysis of oral therapies for onychomycosis: a U.S. model." *Clin Ther*. 1996; 18: 757-777.
14. Scher R, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay R, Joseph W, Tosti A, et al. Onychomycosis: Diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 939-946.
15. Zhang R, Wang D, Zhuo F, Duan X, Zhang X, Zhao J. "Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis." *Chin Med J* 2012; 125(18): 3288-3291.
16. Kozarev J, Vižintin Z. "Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis." *J LAHA* 2010; 1: 1-8.
17. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli M-G, Richert B, Fritz K. "The Effect of Q-Switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm Laser in the Treatment of Onychomycosis In Vivo" *Dermatology Research and Practice* 2013: 1-20.
18. 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.
19. Gupta AK, Paquet M, Simpson F. "Therapies for the treatment of onychomycosis." *Clin Dermatol*. 2013; 31: 544-554.