

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOXÍA

Curso académico 2019 / 2020

Eficacia del láser combinado con antifúngicos tópicos para el tratamiento de la onicomycosis

Rafael Boullón García

Director(es): Prof. Dr. Daniel López López

AGRADECIMIENTOS

A toda la gente que me apoyó a lo largo de este trabajo. A mi familia. A los amigos de la universidad y de mi infancia por ayudarnos y trabajar conjuntamente. A Natalia. Y por último a mi tutor, gracias por ayudarme a realizar este trabajo. Gracias a todos.

ÍNDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	4
2. RESUMO ESTRUCTURADO.....	5
3. ABSTRACT.....	6
4. INTRODUCCIÓN.....	7
5. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO.....	8
6. METODOLOGÍA.....	9
6.1. Criterios de selección.....	10
6.1.1. Criterios de inclusión.....	10
6.1.2. Criterios de exclusión.....	10
6.2. Estrategia de búsqueda.....	11
6.3. Diagrama de flujo	12
7. RESULTADOS	13
7.1. Niveles de evidencia y grados de recomendación.....	13
7.2. Extracción de datos.....	15
8. DISCUSIÓN.....	18
9. CONCLUSIONES.....	21
10. BIBLIOGRAFÍA.....	22

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Las onicomicosis son las infecciones fúngicas causadas principalmente por hongos dermatofitos en las uñas. El tratamiento de esta patología hasta el momento ha sido convencional, pero sus reacciones adversas y contraindicaciones en los antifúngicos sistémicos y la baja tasa de curación asociada a los antifúngicos tópicos, implica el nacimiento de la necesidad de conocer un tratamiento alternativo eficaz sin reacciones adversas ni contraindicaciones.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es investigar sobre que terapia combinada de láser con antifúngico tópico tiene mayor eficacia clínica y micológica sin evaluar mecanismos de acción ni formas de administrar la terapia.

Metodología: Se realizó una búsqueda en la base de datos de ciencias de la salud llamada Pubmed desde enero de 2020 hasta marzo del mismo año. Los principales límites usados fueron: artículos de revistas publicadas desde enero de 2016 hasta la actualidad, escritos en inglés y que no fuesen revisiones.

Resultados: Después de analizar los 12 artículos más ajustados para esta revisión, la bibliografía en la cuál se obtuvieron mejores resultados fue la terapia con láser Nd:YAG de 1064-nm combinado con efinaconazol.

Conclusiones: Después de analizar los diferentes tipos de terapia combinada de esta revisión sistemática, se puede afirmar que es un método eficaz para el tratamiento de la onicomicosis y la terapia que mejores resultados ha dado ha sido con láser Nd:YAG de 1064-nm combinado con efinaconazol.

2. RESUMO ESTRUCTURADO

Introdución: As onicomiosis son as infeccións fúnxicas causadas principalmente por fungos dermatofitos nas unllas. O tratamento de esta patoloxía ata o momento foi convencional, pero as súas reaccións adversas e contraindicacións nos antifúnxicos sistémicos e a baixa tasa de curación asociada aos antifúnxicos tópicos, implica o nacemento da necesidade de coñecer un tratamento alternativo eficaz sin reaccións adversas nin contraindicacións.

Obxectivo: O obxectivo de esta revisión é investigar sobre que terapia combinada de láser con antifúnxico tópico ten maior eficacia clínica e micolóxica sin evaluar mecanismos de acción nin formas de administrar a terapia.

Metodoloxía: Realizouse unha búsqueda na base de datos de ciencias da saúde chamada Pubmed dende xaneiro de 2020 ata marzo do mesmo ano. Os principais límites empregados foron: artigos de revistas publicados dende xaneiro de 2016 ata a actualidade, escritos en inglés e que non fosen revisións.

Resultados: Despois de analizar os 12 artigos máis axustados para esta revisión, a bibliografía na cal se obtiveron mellores resultados foi a terapia con láser Nd:YAG de 1064-nm combinado con efinaconazol.

Conclusións: Despois de analizar os diferentes tipos de terapia combinada de esta revisión sistemática, pódese afirmar que é un método eficaz para o tratamento da onicomiosis e a terapia que mellores resultados obtivo foi con láser Nd:YAG de 1064-nm combinado con efinaconazol.

3. ABSTRACT

Introduction: Onychomycosis are fungal infections caused mainly by dermatophyte nail fungus. The treatment of this pathology so far has been conventional, but its adverse reactions and contraindications in systemic antifungals and the low cure rate associated with topical antifungals, implies the need to know an effective alternative treatment without adverse reactions or contraindications.

Objective: The objective of this review is to investigate which combined laser therapy with topical antifungal has greater clinical and mycological efficacy without evaluating mechanisms of action or ways of administering the therapy.

Methodology: A search of the Pubmed health sciences database was performed from January 2020 to March of the same year. The main limits used were: journal articles published from January 2016 to the present, written in English and not being reviews.

Results: After reviewing the 12 best-fit articles for this review, the best-performing literature was 1064-nm Nd: YAG laser therapy combined with efinaconazole.

Conclusions: After analyzing the different types of combined therapy from this systematic review, it can be affirmed that it is an effective method for the treatment of onychomycosis and the therapy that has given better results has been with 1064-nm Nd: YAG laser combined with efinaconazole.

4. INTRODUCCIÓN

La onicomicosis es una infección fúngica de las uñas causada principalmente por hongos dermatofitos que afecta entre un 4 y un 8 % a la población adulta global (1) y que constituye el 50% de las enfermedades totales de las uñas (2). Etiológicamente son los *Trichophyton rubrum* y *trichophyton mentagrophytes* los agentes causales más prevalentes (entre el 80 y el 90 % de todos los casos). De las infecciones producidas por otro tipo de agentes destacan los mohos y levaduras no dermatofitos. De estos últimos es la *Cándida albicans* la responsable de la mayor parte de infecciones causadas por levaduras. Constituye un 70% (3). Las características principales de estas infecciones son el engrosamiento de la región subungueal, la paraqueratosis focal, la hiperqueratosis subungueal con onicolisis, y, en infecciones de estadio avanzado, llegando incluso a la destrucción total de la placa ungueal (1).

Referente al tratamiento de estas infecciones, los antimicóticos orales han sido por ahora el tratamiento que mayor éxito han tenido (4). En cambio, estos medicamentos sistémicos como el fluconazol, el itraconazol y la terbinafina se asocian a efectos secundarios como la hepatotoxicidad y las interacciones sistémicas. Esto implica que los antifúngicos sistémicos tengan un uso limitado en personas con comorbilidades (3). Otro tipo de tratamiento ha sido la terapia con agentes antimicóticos tópicos. Esta tiene tasas de curación menores debido a la baja capacidad del medicamento de penetrar en la placa de la uña y como consecuencia no alcanzan suficientemente el lecho ungueal (4).

Otra terapia alternativa a las anteriores es la terapia con láser. Existen diversos tipos de láser. Los láseres de CO₂ por ejemplo, constituyen un método ablativo. Es el sistema de laserterapia más antiguo usado para la onicomicosis. Al ser un sistema ablativo se puede usar como tratamiento primario o como complemento para un uso concomitante con antifúngicos tópicos. Estos provocan un medio de penetración sobre la uña para alcanzar el lecho ungueal (5).

También existe la terapia con láser no ablativo. Esta terapia se introdujo en 2010 cuando la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la utilización del láser Nd:YAG de 1.064 nm para el uso terapéutico de la onicomicosis. No obstante, el

modo de acción de este tipo de terapia no ablativa sigue sin estar perfectamente claro. La hipótesis actual es la producción de termólisis selectiva de los pigmentos de los dermatofitos con la generación de más de 50°C. Este calentamiento provoca la destrucción de los patógenos y la consecuente erradicación de la infección. Otra hipótesis alternativa es que esta terapia provoca un calentamiento de tejidos con aumento posterior de la circulación y posterior cura inmunológica (1).

Por lo tanto, ante las dichas desventajas de los tratamientos tradicionales para este tipo de patología que son la baja penetración de los antifúngicos tópicos y las contraindicaciones, interacciones y efectos adversos de los antifúngicos orales, nos encontramos ante un reto sanitario a la hora de tratar estas infecciones ungueales. Por este contexto se analizará tras una revisión sistemática la eficacia del tratamiento combinado de láser con antifúngicos tópicos (3).

5. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO

Sabiendo que la onicomycosis es una de las patologías más prevalentes en podología y que existen diferentes terapias para combatirla, se plantea la siguiente cuestión:

¿Qué tipo de terapia combinada de láser con antifúngicos tópicos tiene la mayor eficacia para la onicomycosis?

La necesidad de responder esta pregunta reside en que los tratamientos convencionales tienen numerosas contraindicaciones, reacciones adversas y eficacia reducida, por lo que se plantea la eficacia de otros tratamientos y terapias como la estudiada en esta revisión.

6. METODOLOGÍA

Tras haber establecido la pregunta de estudio se realizó una búsqueda bibliográfica para abarcar nuestro tema de interés con publicaciones de calidad. Esta revisión se ha realizado bajo las pautas y criterios establecidos por la normativa de la Facultad de Enfermería y Podología de la Universidade da Coruña (UDC).

La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos Pubmed desde enero de 2020 hasta Marzo del mismo año. En ella se emplearon los términos *Medical Subject Headings* (MESH) mediante los cuales se obtuvieron palabras clave para esta revisión. Estas palabras son: “onychomycosis”, “lasers”, “laser therapy” y “antifungal agents”. También se incluyeron palabras que estuviesen incluidas en el título y en el resumen, debido a que, al ser publicaciones recientes, existía la posibilidad de que estas publicaciones no tuvieran asignadas aún los términos Mesh. Las palabras para este apartado son: “onychomycosis”, “onychomycoses”, “toenail”, “nail fungus”, “nail fungal infections”, “nail fungal infection”, “laser”, “topical”, “ciclopirox”, “amorolfine”, “lacquer”, “cream” y “antifungal”. Además, para centrar la búsqueda, se usaron los operadores booleanos “AND” y “OR”. También se usó el operador booleano “NOT” para cribar las revisiones como estilo de publicación. No se emplearon revisiones debido a que al ser un tema de estudio reciente existía la posibilidad de que usasen como contenido del estudio algunas de las publicaciones utilizadas en esta revisión.

La búsqueda de estas publicaciones que tiene como objeto obtener datos con la mayor relevancia posible, se ha fundamentado en la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Esta es la “utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” según David Sackett (6).

Para evaluar los grados de recomendación y la evidencia de los artículos seleccionados existen diferentes escalas muy similares entre sí. Entre todas estas se ha usado la escala *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF). En esta escala se evalúa la calidad de la evidencia de una forma más

elaborada que no tiene en cuenta únicamente el diseño de los estudios. En ella, se realizan análisis de coste-efectividad y los grados de recomendación se establecen a partir de la calidad de la evidencia y del beneficio neto (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada (6).

6.1. Criterios de selección.

A la hora de seleccionar las publicaciones científicas de la base de datos Pubmed, se han seguido unas directrices que se describirán a continuación.

6.1.1. Criterios de inclusión.

- Publicaciones con tema principal: Tratamiento de onicomicosis con láser y antifúngicos tópicos.
- Publicaciones desde el 2016 hasta la actualidad.
- Tratamiento con todo tipo de antifúngicos tópicos.
- Tratamiento con todo tipo de láser.
- Tratamiento para todo tipo de onicomicosis.
- Publicaciones redactadas en inglés.
- Estudios de investigación, preferiblemente ensayos clínicos.

6.1.2. Criterios de exclusión.

- Publicaciones que no tienen como tema principal el tratamiento de la onicomicosis con láser y antifúngicos tópicos.
- Publicaciones que usen como tratamiento solamente antifúngicos tópicos o solamente láser.

- Publicaciones que usen de tratamiento los antifúngicos sistémicos.
- Publicaciones anteriores a 2016.
- Solamente uñas de las manos.
- Publicaciones redactadas en idiomas diferentes al inglés.
- Publicaciones tipo revisión.
- Neonatos.

6.2. Estrategia de búsqueda

Establecidos así los criterios de exclusión y de inclusión, elegidas las palabras relevantes, se procedió a realizar la búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed y en ella se han encontrado resultados relevantes para poder realizar este trabajo.

El límite empleado fue que las publicaciones fuesen artículos de revistas científicas. A continuación, se muestra la Tabla I. Esta presenta la estrategia de búsqueda empleada en la base de datos dicha anteriormente.

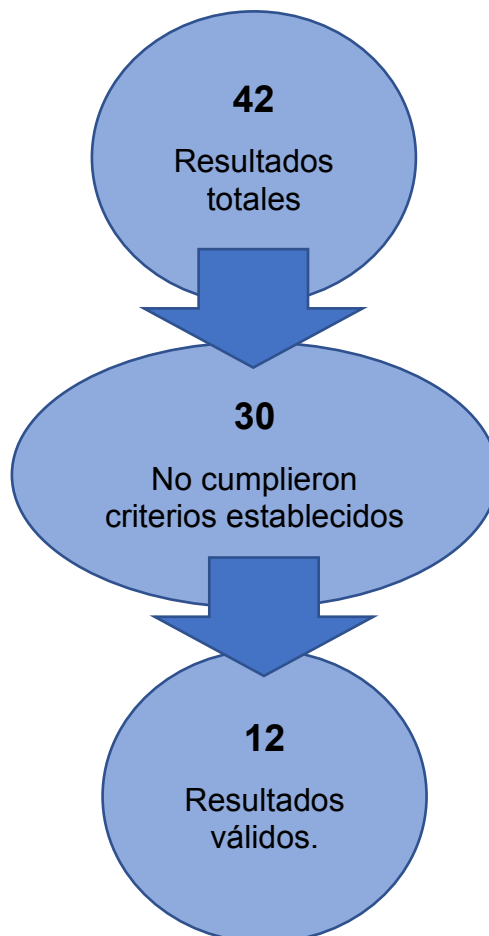
Tabla I: Estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	Límites	Total
(((((((((((((((("onychomycosis"[Title/Abstract]) OR "onychomycoses"[Title/Abstract]) OR "toenail"[Title/Abstract]) OR "nail fungus"[Title/Abstract]) OR "nail fungal infection"[Title/Abstract]) OR "nail fungal infections"[Title/Abstract])) OR "Onychomycosis"[Mesh])) AND ((("laser"[Title/Abstract]) OR "Lasers"[Mesh]) OR "Laser Therapy"[Mesh])) AND (((((((("topical"[Title/Abstract]) OR "ciclopirox"[Title/Abstract]) OR "amorolfine"[Title/Abstract]) OR "lacquer"[Title/Abstract]) OR "cream"[Title/Abstract]) OR "antifungal"[Title/Abstract])) OR "Antifungal Agents"[Mesh])))) AND	Art. de rev.	42

("2016/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) NOT "review"[Publication Type]))		
---	--	--

Después de realizar la búsqueda se obtuvieron un total de 42 resultados los cuales de entre todos ellos se han reducido a 12 después de haber aplicado los criterios de inclusión y de exclusión en dos momentos antes de proceder a leer la publicación entera. Primero se aplicaron al título. Si pasaban la primera fase, se procedía a ser aplicados al resumen. Si los criterios se ajustaban a esta segunda fase, se procedería a la lectura de la publicación. De esta forma, han sido 12 los artículos válidos que han superado las dos fases.

6.3. Diagrama de flujo



7. RESULTADOS

7.1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Analizadas ya las publicaciones con las que se procede a realizar esta revisión sistemática, se han obtenido los siguientes resultados en relación a los niveles de evidencia y grados de recomendación, según la escala USPSTF; estos datos aparecen reflejados en la tabla II.

Tabla II: Niveles de evidencia y grados de recomendación.

ARTÍCULO	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Laser-assisted Photodynamic Therapy or Laser assisted Amorolfine Lacquer Delivery for Treatment of Toenail Onychomycosis: An Open-label Comparative Study.	Estudio comparativo abierto	56	II- 1	D
Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	9	I	A
Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis.	Ensayo clínico	75	II- 1	B
Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: a single-center, retrospective analysis in 56 patients.	Estudio de casos y controles	56	II- 2	C
	Ensayo clínico	30	II- 1	B

The efficacy of fractional carbon dioxide (CO2) laser combined with terbinafine hydrochloride 1% cream for the treatment of onychomycosis.				
Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	128	I	B
Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	30	I	B
A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	56	I	B
The efficacy of fractional carbon dioxide (CO2) laser combined with luliconazole 1% cream for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	60	I	B
Fractional carbon dioxide laser assisted delivery of topical tazarotene versus topical tioconazole in the treatment of onychomycosis.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	102	I	A
Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064-Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	60	I	B
Fractional CO2 laser plus topical antifungal versus fractional CO2 laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis.	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	120	I	A

7.2. Extracción de datos

Analizadas ya las publicaciones expuestas anteriormente, se han obtenido los siguientes resultados en relación a la efectividad de la terapia estudiada en cada uno de ellos; estos datos aparecen reflejados en la tabla III.

Tabla III: Resumen de las tasas de eficacia de cada estudio.

ARTÍCULO	TRATAMIENTO	MEJORÍA CLÍNICA	CURACIÓN MICOLÓGICA	¿RECOMENDADO?
Laser-assisted Photodynamic Therapy or Laser-assisted Amorolfine Lacquer Delivery for Treatment of Toenail Onychomycosis: An Open-label Comparative Study.	LÁSER CO2 + AMOROLFINA	Similar a micológica	- 50% (3º mes) - 16% (9º mes)	NO
Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer.	LÁSER ER:YAG DE 2940-NM + AMOROLFINA	- 90%	- 70% 12ª semana - 75% (24ª semana)	SÍ
Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis.	LÁSER FRACCIONADO DE CO2 + TERBINAFINA	- 33,3% COMPLETA - 40% SIGNIFICATIVA	<u>PRUEBA KOH</u> - 94,66% (3º mes) - 84% (6º mes) <u>CULTIVO NEGATIVO</u> - 92% (3º mes) - 80% (6º mes)	SÍ

Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: a single-center, retrospective analysis in 56 patients.	LÁSER ND:YAG 1064-NM + AMOROLFINA/ CICLOPIROX	- 69%	CULTIVO NEGATIVO -86%	SÍ
The efficacy of fractional carbon dioxide (CO2) laser combined with terbinafine hydrochloride 1% cream for the treatment of onychomycosis.	LÁSER CO2 FRACCIONADO + TERBINAFINA	-63,52% (1º mes) -68,55% (3º mes)	-77,42% (1º mes) -74,19% (3º mes)	SÍ
Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis.	LASER ND:YAG DE 1064 NM + AMOROLFINA		-71,9% (16 semanas)	SÍ
Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis.	LÁSERND:YAG DE 1064-NM + EFINACONAZOL		CULTIVO NEGATIVO -100% (semana 48 y 52). PRUEBA KOH NEG. -90% (semana 48) -92% semana 52	SÍ
A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis.	LÁSER ND:YAG DE 1064 NM + NAFTIFINA	-73,2% (12ª semana) -71,8% (24ª semana)	-22,5% (24ª semana)	SÍ
The efficacy of fractional carbon dioxide (CO2) laser combined with luliconazole 1% cream for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial.	LÁSER DE CO2 FRACCIONADO + LULICONAZOL	- 69,6% (3 meses) - 73% (6 meses)	- 57,4%	SÍ

Fractional carbon dioxide laser assisted delivery of topical tazarotene versus topical tioconazole in the treatment of onychomycosis.	LÁSER FRACCIONADO DE CO2 + TAZAROTENO TÓPICO/ TIOCONAZOL	G. A -35,3% (completa) -33,3% (significativa) G. B -33,3% (completa) -21,6% (significativa)	GRUPO A 91,7%. GRUPO B 78,3%	SÍ
Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064-Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment.	LÁSER ND:YAG 1064-NM + AMOROLFINA	- 30%	- 65%	SÍ
Fractional CO2 laser plus topical antifungal versus fractional CO2 laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis.	LÁSER FRACCIONADO DE CO2 + TIOCCONAZOL	- 55%	- 80%	SÍ

8. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión es analizar la bibliografía existente desde el 2016 hasta marzo del 2020, acerca de las diferentes opciones de tratamiento para la onicomicosis con láser y antimicóticos tópicos y su respectiva efectividad.

Tras analizar los artículos en los que se basa esta revisión, se han encontrado varias opciones de esta terapia. Los tipos de láser más usados en estos estudios son Nd:YAG de 1064 nm y el láser de CO2 fraccionado. Por otra parte, el antifúngico tópico más usado en estos estudios es la amorolfina.

El estudio que mejores resultados obtuvo fue el de Bonhert et al.(4) Este estudio fue el único estudio que investigó sobre la terapia combinada usando como antimicótico tópico el efinazol. Los resultados fueron cercanos al 100% de efectividad del tratamiento concluyendo que la terapia combinada con Nd: YAG de 1064 nm y efinaconazol, es un método eficaz y tiene menor tasa de recaída que el uso de efinaconazol sólo y en un corto periodo de tiempo.

La segunda terapia combinada que obtuvo mejores resultados fue con láser de CO2 fraccionado y antifúngico tópico terbinafina. Fueron dos publicaciones las que estudiaron su eficacia, la primera de Bhatta et al. (3) con tasas cercanas al 90% realizando dos controles a los 3 y a los 6 meses con pruebas de cultivo y de examen directo de KOH; y la de Shi et al.(7), obteniendo tasas de éxito significativas. También se realizaron dos controles al mes y a los 3 meses de finalizar el tratamiento, pero las tasas sólo se evaluaron a partir de cultivo negativo.

Tanto Bhatta et al. como Shi et al. concluyeron en que la terapia estudiada es un método seguro y eficaz para tratar la onicomicosis.

Por otra parte, el siguiente estudio con mayores tasas de éxito fue el de Abd El-Aal et al. (8). El objeto de estudio fue la terapia combinada con láser CO2 combinado con tazaroteno tópico frente a la terapia con el mismo láser, pero con tioconazol. Se evaluaron las tasas de éxito un mes después de haber finalizado el tratamiento únicamente con examen directo de KOH. El tratamiento

combinado con tazaroteno obtuvo unas tasas cercanas al 90% mientras que la terapia combinada con tioconazol obtuvo unas tasas de éxito cercanas al 80%.

De esta forma, otros autores que investigaron acerca de la terapia combinada de láser de CO₂ fraccionado con tioconazol fueron, Zaki et al.(5), en cuyo estudio las tasas que se obtuvieron fueron de 80% un mes después de haber finalizado el estudio y únicamente con examen directo de KOH. Por lo tanto, ambos estudios, siguiendo un patrón similar analizando los resultados obtenidos, obtuvieron tasas de éxito relevantes y similares.

Finalmente, tanto Zaki et al. como Abd El-Aal et al. concluyeron que la terapia combinada es eficaz y segura para el tratamiento de la onicomicosis.

Otro estudio con resultados cercanos al 75% fue el de Zhang et al. (9). Fue la única bibliografía estudiada en esta revisión cuyo objeto de estudio fue la eficacia del láser Er:YAG de 2940-nm combinado con amorolfina. Esto implica que faltaría mayor información acerca de la eficacia de este tipo de láser combinado también con otros antifúngicos tópicos, con mayor número de pacientes estudiados, para comparar los resultados obtenidos y de esta forma, obtener mayor evidencia de su eficacia frente a la onicomicosis.

Otros estudios con limitaciones similares al anterior, fueron los que tuvieron como objeto de estudio la terapia combinada de láser Nd:YAG de 1064 nm con nafitifina (2) y la terapia combinada de láser de CO₂ fraccionado con luliconazol (10).

La primera de ellas fue estudiada en el artículo de Kim et al. (2) en la cuál lo comparó también con la terapia con láser y con antimicótico tópico usados de manera independiente. Los resultados no fueron superiores al 25% ni a las 12 ni a las 24 semanas de iniciar el tratamiento. Concluyeron en su estudio, que la terapia combinada puede proteger y mejorar las sobreinfecciones, recaídas y/o nuevas infecciones. No obstante, las tasas de éxito obtenidas en este estudio fueron las más bajas de la bibliografía estudiada.

La segunda fue estudiada en el artículo de Zhou et al. (10) con tasas de éxito cercanas al 60%. Este comparó también el éxito de la terapia combinada frente al tratamiento con sólo láser. Se evaluaron estas tasas a los 3 meses de finalizar

el tratamiento tomando como referencia que el examen micológico fuese negativo. Concluyeron en el estudio que la terapia combinada de láser de CO₂ fraccionado con luliconazol es una terapia segura y eficaz frente a la onicomicosis.

La terapia combinada más estudiada en las publicaciones de esta revisión fue la de láser Nd:YAG de 1064 nm con amorolfina. En todas ellas las tasas de éxito fueron cercanas al 70% (11, 12, 1).

Park et al. (11) estudiaron la eficacia a las 16 semanas de tratamiento comparándola con la eficacia de amorolfina usada solamente, concluyendo que la terapia combinada es una terapia que se debería de tener en cuenta como tratamiento alternativo para las onicomicosis debido a que es eficaz y segura.

Por otra parte, Bunyaratavej et al. (12) estudiaron la eficacia de la misma terapia combinada comparándola también con la amorolfina, y con el láser usados de manera independiente. En este caso, los resultados obtenidos fueron similares entre la terapia combinada y la amorolfina usada únicamente, por lo que concluyeron que el láser puede que no al tratar la onicomicosis.

Finalmente, los siguientes autores que estudiaron la terapia combinada de láser Nd:YAG de 1064 nm combinado con amorolfina fueron Weber et al. (1). Este comparó a eficacia de la terapia combinada frente a la eficacia del láser sólo. Cabe destacar que no todos los pacientes que fueron tratados con la terapia combinada usaron amorolfina. Algunos usaron ciclopirox. Siendo este dato la principal limitación de este artículo. Las tasas de éxito fueron similares a las de las publicaciones anteriores. Concluyeron en su estudio que el láser incrementa las tasas de éxito del tratamiento.

Otra terapia combinada usando amorolfina fue la estudiada por Koren et al. (13), pero en este caso con láser de CO₂ fraccionado comparándola frente a la terapia fotodinámica asistida por láser. En este caso los autores ponen en cuestión ambas terapias debido a que el éxito obtenido no fue mayor del 25% en ninguna de las dos terapias a los 3 y a los 9 meses de tratamiento.

Las principales limitaciones que se han encontrado en la bibliografía analizada han sido, por una parte, el tiempo en el que se han evaluado los tratamientos, y,

por otra parte, el bajo número de participantes en la mayoría de los ensayos. Todo esto pudo haber influido en los resultados.

Otra limitación para esta revisión es que, al ser una terapia reciente, se necesitan más ensayos clínicos controlados y aleatorizados para obtener resultados de mayor evidencia. Por otra parte, la mayor limitación teniendo en cuenta la planteada anteriormente, es la falta de estudios con objetivos y criterios de inclusión y exclusión más concretos. (Por ejemplo, evaluar cada tipo de onicomicosis de manera separada o evaluar el modo de administración de los láseres para saber de qué manera es más efectivo, evaluar cuál es el láser con mayor eficacia, evaluar cuál es el tratamiento tópico más eficaz, etc.).

Para concluir, la mayoría de los autores reflejan la necesidad de que exista más bibliografía de calidad sobre esta terapia, comparando el grupo experimental con grupos de control durante un tiempo y número de pacientes considerables. No obstante, la mayoría de los autores, reflejan que la terapia de láser en combinación con antifúngicos tópicos es una terapia eficaz para el tratamiento de la onicomicosis.

9. CONCLUSIONES

Después de analizar los diferentes tipos de terapia combinada de esta revisión sistemática, se puede afirmar que es un método eficaz para el tratamiento de la onicomicosis y la terapia que mejores resultados ha dado ha sido con láser Nd:YAG de 1064-nm combinado con efinaconazol.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Weber GC, Firouzi P, Baran AM, Bölke E, Schrumpf H, Bühren BA, et al. Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: A single-center, retrospective analysis in 56 patients. *Eur J Med Res* [Internet]. 2018;23(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0340-y>
2. Kim TI, Shin MK, Jeong KH, Suh DH, Lee SJ, Oh IH, et al. A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. *Mycoses*. 2016;59(12):803–10.
3. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;74(5):916–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.002>
4. Bonhert K, Dorizas A, Sadick NS. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2019;21(3):179–83. Available from: <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1502451>
5. Zaki AM, Abdo HM, Ebadah MA, Ibrahim SM. Fractional CO₂ laser plus topical antifungal versus fractional CO₂ laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther*. 2020;33(1).
6. Caldrony RD. The periodic health examination. *Hosp Pract*. 1987;22(7):189–236.
7. Shi J, Li J, Huang H, Permatasari F, Liu J, Xu Y, et al. The efficacy of fractional carbon dioxide (CO₂) laser combined with terbinafine hydrochloride 1% cream for the treatment of onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(6):353–9.
8. Abd El-Aal EB, Abdo HM, Ibrahim SM, Eldestawy MT. Fractional carbon dioxide laser assisted delivery of topical tazarotene versus topical

- tioconazole in the treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019;30(3):277–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2018.1509046>
9. Zhang J, Lu S, Huang H, Li X, Cai W, Ma J, et al. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer. *Lasers Med Sci*. 2016;31(7):1391–6.
 10. Zhou BR, Lu Y, Permatasari F, Huang H, Li J, Liu J, et al. The efficacy of fractional carbon dioxide (CO₂) laser combined with luliconazole 1% cream for the treatment of onychomycosis A randomized, controlled trial. *Med (United States)*. 2016;95(44).
 11. Park KY, Suh JH, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy with short-pulsed 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser and amorolfine nail lacquer for onychomycosis. *Ann Dermatol*. 2017;29(6):699–705.
 12. Bunyaratavej S, Wanitphakdeedecha R, Ungaksornpairote C, Kobwanthanakun W, Chanyachailert P, Nokdhes YN, et al. Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064-Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2020;(December):1–6.
 13. Koren A, Salameh F, Sprecher E, Artzi O. Laser-assisted photodynamic therapy or laser-assisted amorolfine lacquer delivery for treatment of toenail onychomycosis: An open-label comparative study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):467–8.

ANEXOS

Anexo I

PUBLICACIÓN	TÍTULO	RESUMEN
Laser-assisted Photodynamic Therapy or Laser-assisted Amorolfine Lacquer Delivery for Treatment of Toenail Onychomycosis: An Open-label Comparative Study.	SÍ	SÍ
Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer.	SÍ	SÍ
Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis.	SÍ	SÍ
Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: a single-center, retrospective analysis in 56 patients.	SÍ	SÍ
The efficacy of fractional carbon dioxide (CO2) laser combined with terbinafine hydrochloride 1% cream for the treatment of onychomycosis.	SÍ	SÍ
Fractional carbon dioxide laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis.	NO (SÓLO MANOS)	
The Energy Density and Treatment Times Are the Main Factors That Affect the Efficacy of Long-Pulsed 1,064-nm Nd:YAG Laser Treatment for Onychomycosis Caused by Trichophyton rubrum.	NO (SÓLO LASER)	
Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis.	SÍ	SÍ
Onychomycosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention.	SÍ	NO (SÓLO LASER)
Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis.	SÍ	SÍ
[Effect of 0.9-ms 1064-nm Nd:YAG laser combined with itraconazole for treatment of toenail onychomycosis].	NO (TRATAMIENTO ORAL)	
A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis.	SÍ	SÍ

The efficacy of fractional carbon dioxide (CO2) laser combined with luliconazole 1% cream for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial.	SÍ	SÍ
Optimized Ciclopirox-Based Eudragit RLPO Nail Lacquer: Effect of Endopeptidase Enzyme as Permeation Enhancer on Transungual Drug Delivery and Efficiency Against Onychomycosis.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
How effective is efinaconazole in the management of onychomycosis?	NO (SÓLO TÓPICO)	
Fractional carbon dioxide laser assisted delivery of topical tazarotene versus topical tioconazole in the treatment of onychomycosis.	SÍ	SÍ
Long-Pulsed 1064-nm Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis.	NO (SÓLO LÁSER)	
The Effect of Long-Pulsed Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis.	NO (SÓLO LÁSER)	
Laser treatment of onychomycosis due to Neoscytalidium dimidiatum: An open prospective study.	NO (SÓLO LÁSER)	
Self-controlled Study of Onychomycosis Treated with Long-pulsed Nd:YAG 1064-nm Laser Combined with Itraconazole.	NO (TRATAMIENTO ORAL)	
1340nm LASER THERAPY FOR ONYCHOMYCOSIS: Negative Results of Prospective Treatment of 72 Toenails and a Literature Review.	NO (SÓLO LASER)	
Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064-Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment.	SÍ	SÍ
Cross-Linked Fluorescent Supramolecular Nanoparticles for Intradermal Controlled Release of Antifungal Drug-A Therapeutic Approach for Onychomycosis.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Potential of Chemical and Physical Enhancers for Transungual Delivery of Amorolfine Hydrochloride.	SÍ	NO (TEMA PRINCIPAL)
Combined long-pulsed Nd-Yag laser and itraconazole versus itraconazole alone in the treatment of onychomycosis nails.	NO (TRATAMIENTO ORAL)	
Distal and lateral subungual onychomycosis of the finger nail in a neonate: a rare case.	NO (NEONATO)	
Precise laser poration to control drug delivery into and through human nail.	NO (SÓLO LÁSER)	
Enhancement of tioconazole unguial delivery: Combining nanocapsule formulation and nail poration approaches.	NO (SÓLO TRATAMIENTO TÓPICO)	
Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients.	NO (SÓLO LÁSER)	

Nail debridement after ablative fractional laser treatment and occlusive dressing with urea 20% cream: An alternative to nail extraction.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Effect of 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser on invasiveness and innate immune response in keratinocytes infected with <i>Candida albicans</i> .	NO (SÓLO LÁSER)	
Onychomycosis Unresponsive to Antifungals: Etiology and Treatment with a New Direct Technique.	SÍ	NO (TEMA PRINCIPAL)
Terbinafine Hydrochloride Trans-ungual Delivery via Nanovesicular Systems: In Vitro Characterization and Ex Vivo Evaluation.	NO (SÓLO TÓPICO)	
Genetic diversity of <i>Aspergillus</i> species isolated from onychomycosis and <i>Aspergillus hongkongensis</i> sp. nov., with implications to antifungal susceptibility testing.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Fractional CO2 laser plus topical antifungal versus fractional CO2 laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis.	SÍ	SÍ
Clinical retrospective analysis of long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser in the treatment of onychomycosis and its effect on the ultrastructure of fungus pathogen.	NO (SÓLO LÁSER)	
New therapeutic options in the management of superficial fungal diseases.	SÍ	NO (TEMA PRINCIPAL)
Chemical Peeling as an Innovative Treatment Alternative to Oral Antifungals for Onychomycosis in Special Circumstances.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Antifungal Susceptibility of <i>Candida</i> Species Isolated from Horticulturists with Onychomycosis in Piauí, Brazil.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Antimicrobial photodynamic therapy with phenothiazinium photosensitizers in non-vertebrate model <i>Galleria mellonella</i> infected with <i>Fusarium keratoplasticum</i> and <i>Fusarium moniliforme</i> .	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Fabrication of Dissolvable Microneedle Patches Using an Innovative Laser-Cut Mould Design to Shortlist Potentially Transungual Delivery Systems: In Vitro Evaluation.	NO (TEMA PRINCIPAL)	
Onychomycosis caused by <i>Trichosporon mucoides</i> .	NO (TEMA PRINCIPAL)	