



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
www.actasdermo.org



## ARTÍCULO DE OPINIÓN

# Láseres ablativos fraccionados en onicomiosis

## Fractional Laser for Ablative Resurfacing in Onychomycosis

C. Gómez<sup>a,\*</sup> y E. Alberdi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química Física Blas Cabrera, CSIC, Madrid, España

<sup>b</sup> Clínica privada Dr. Alberdi, Madrid, España

La onicomiosis representa hasta el 50% de todas las patologías ungueales. Los fármacos antifúngicos tópicos y sistémicos constituyen el tratamiento de elección de esta enfermedad<sup>1</sup>. Cuando la infección afecta a más del 60% de la uña, es necesaria la prescripción de antimicóticos sistémicos, si bien, se ha comprobado que las tasas de curación solo alcanzan entre un 40 y 80% después de su administración continuada durante varios meses, no exenta de importantes efectos secundarios<sup>2</sup>. Por otra parte, la terapia tópica presenta un éxito limitado, debido principalmente a su escasa penetración a través de la placa ungueal<sup>2</sup>. La alta prevalencia de la enfermedad junto con la eficacia limitada de las terapias convencionales ha impulsado el desarrollo de nuevos enfoques para combatir la enfermedad con mayor efectividad.

Desde hace algo más de una década, se ha observado un incremento de los estudios clínicos empleando la radiación láser para el tratamiento de la onicomiosis. En general, estos estudios vienen a demostrar una menor efectividad de la radiación láser que la terapia oral pero exenta de cualquier tipo de toxicidad sistémica, por lo que puede ser una buena opción en el embarazo, lactancia, comorbilidad y senectud<sup>3</sup>. Siguiendo un orden creciente en efectividad, encontramos los desarrollados con el láser de diodo en el infrarrojo cercano combinando  $\lambda = 870/930 \text{ nm}$ <sup>4</sup>. Seguidamente, la radiación fundamental del láser de Nd:YAG (granate de itrio-aluminio dopado con neodimio) a  $\lambda = 1064 \text{ nm}$ , en su modo Q-switched, con un mecanismo de acción basado en la fototermolisis selectiva,

también muestra capacidad para inhibir el crecimiento del hongo<sup>5</sup>. Recientemente, las conclusiones de una revisión muestran al láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) no fraccionado como el más efectivo, pero con efectos térmicos secundarios impredecibles debido al difícil control de su penetración a lo largo de la uña afectada, lo que hace necesario la introducción de opciones menos invasivas<sup>6</sup>. Se han realizado estudios *in vitro* con láseres de femtosegundos, que son los que presentan una mayor selectividad para focalizar su energía y evitar daños colaterales en la estructura de la uña afectada, ofreciendo resultados muy prometedores, pero esta tecnología presenta una disponibilidad y un mantenimiento muy complicados en la clínica dermatológica<sup>7</sup>.

Existe un número razonable de estudios que avalan los beneficios generados por los láseres ablativos fraccionados (LAF) en el tratamiento de la onicomiosis, ya sean empleados de manera complementaria a la terapia antifúngica tópica convencional o a la terapia fotodinámica<sup>8–11</sup>.

Los LAF se han desarrollado en un intento de maximizar la seguridad del procedimiento ablativo preservando su efectividad. Su mecanismo de acción se desconoce en la onicomiosis, sin embargo, algunos autores hipotetizan que el proceso de ablación tisular induce efectos fungicidas directos<sup>12,13</sup>. El LAF, al vaporizar el tejido diana, provoca una remodelación difusa que inhibe el crecimiento fúngico del entorno<sup>12,13</sup>. Por otra parte, los hongos son extremadamente sensibles a temperaturas superiores a 55 °C; el efecto fototérmico del láser fraccionado puede aumentar la temperatura del tejido diana, jugando un papel directo en la destrucción de los hongos en la uña afectada tratada con dicha radiación láser. Recientemente se ha sugerido que también puede modular la respuesta inmune, mejorando eventualmente el pronóstico de la onicomiosis<sup>14</sup>. Por

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [c.gomez@iqf.csic.es](mailto:c.gomez@iqf.csic.es) (C. Gómez).



último, los múltiples canales originados como consecuencia de su efecto ablativo fraccionado incrementan el área de contacto entre la formulación tópica y la superficie de la uña, mejorando la penetración de los agentes tópicos antifúngicos o de los fotosensibilizadores a través de la lámina ungueal, para alcanzar la matriz o el lecho de la uña<sup>15</sup>. Ello trae consigo una mejora de la eficacia del tratamiento.

El conocimiento profundo de la estructura de la placa ungueal y las interacciones láser-tejido es fundamental para comprender los desafíos que plantean las uñas enfermas en los tratamientos basados en luz y en la administración tópica de fármacos. Existe un creciente interés por comprender el mecanismo de acción del LAF a nivel molecular y celular, y también en cómo interactúa con el tejido ungueal. Se trata de un proceso complejo debido al amplio rango terapéutico posible por el elevado número de parámetros a ajustar. Esta es la principal dificultad a la hora de diseñar protocolos efectivos. Por una parte, hay que tener en cuenta parámetros propios de la radiación láser: longitud de onda, potencia total, densidad de potencia, energía total, densidad de energía, parámetros de pulso (frecuencia y duración del pulso), grado de pixelación<sup>16</sup>. Además, existen otros parámetros relacionados con el tejido a tratar, dimensión del área del tejido afectada, número de sesiones aplicadas y frecuencia con las que se repiten las sesiones.

Los equipos de LAF actualmente empleados incluyen el granate de itrio-aluminio dopado con erbio (Er:YAG) ( $\lambda = 2940$  nm) y el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) ( $\lambda = 10.600$  nm). Ambos láseres emiten en el infrarrojo, sus longitudes de onda son absorbidas por el agua (cromóforo objetivo, que representa un 10-20% del contenido de la lámina ungueal) y empleados de forma ablativa fraccionada vaporizan canales microscópicos verticales, rodeados por un área de coagulación<sup>17</sup>. El láser de  $\text{CO}_2$ , por su longitud de onda de emisión, penetra más en el tejido, lo que permite mayor depósito de calor y mayor cantidad de tejido remodelado. Los láseres de Er:YAG emiten a una longitud de onda que se aproxima mucho al pico de absorción del agua —cromóforo objetivo— ( $\lambda \sim 3000$  nm). Parece que el láser de erbio tiene por ello un perfil de mayor seguridad debido a que casi toda la energía se absorbe en la epidermis y la dermis papilar, conduciendo a un mejor control de la profundidad ablacionada, mejor control del remodelado dérmico y disminución de la lesión térmica subyacente. En el campo de la onicomosis se necesitan más estudios para determinar cuál es más eficaz, si bien, hasta la fecha la mayoría de los estudios han sido llevados a cabo empleando láseres de  $\text{CO}_2$ , aunque este hecho puede correlacionarse con una mayor disponibilidad de este equipo en la clínica. En cualquier caso, debido a una mayor densidad de queratina y a un menor contenido de agua en las uñas en comparación con la piel, es necesario aplicar fluencias mayores con ambos tipos de láseres cuando tratamos específicamente la uña, para lograr una ablación efectiva.

La introducción de un agente queratolítico como la urea, aplicada en oclusión antes de la irradiación con LAF, incrementa el efecto ablativo y fungicida<sup>18</sup>. La urea, como agente higroscópico, ablanda la lámina ungueal y retiene el agua (cromóforo del LAF) en la profundidad, favoreciendo la ablación y la remodelación de la uña o parte de la uña afectada<sup>18</sup>.

La liberación de fármacos/fotosensibilizadores asistida por LAF tiene el potencial de mejorar el tratamiento de la onicomosis<sup>16</sup>. Con el fin de maximizar la vehiculización del fármaco, se pueden optimizar dos parámetros que controlan la eficacia del efecto fotoablativo: densidad y profundidad de la matriz de zonas de ablación. La densidad representa el área de uña ablacionada, la cual puede regularse por el número de canales generados por unidad de superficie de la uña. La profundidad representa la extensión de los canales a través de la uña, y es controlada principalmente por la longitud de onda aplicada, la potencia, densidad de potencia, la energía, la fluencia, la duración del pulso y el perfil del haz<sup>16</sup>.

El proceso de liberación de fármacos asistida por LAF también puede conllevar algunos riesgos. En primer lugar, los canales facilitan la comunicación con el sistema vascular del lecho ungueal, con lo que se produce una absorción sistémica y hay que considerar la potencial toxicidad sistémica de los fármacos aplicados tópicamente. Por otra parte, los LAF rompen la barrera ungueal, pudiendo introducir microorganismos patógenos que se encuentren en su superficie o en preparaciones tópicas no esterilizadas. Este tipo de administración únicamente debe ser considerada en entornos bien controlados, utilizando principios activos aptos para ser vehiculizados, en una concentración adecuada y en un vehículo estéril<sup>19</sup>. Siempre que se mantengan estas características farmacéuticas, el número de sesiones aplicadas se suele modular en función de la severidad de la onicomosis, controlando en todo momento el empleo de unos parámetros láser adecuados.

Es posible adaptar las terapias tópicas a enfermedades específicas de la piel, controlando y personalizando las interacciones láser-tejido con estos láseres. Los canales inducidos son lo suficientemente largos y anchos para distribuir no solo fármacos, sino también macromoléculas, nano- y micropartículas y células. Los canales se pueden rellenar activamente en toda su extensión con técnicas de presión físicas permitiendo la liberación sostenida del fármaco en el lecho ungueal<sup>20</sup>. La modalidad de administración de fármacos asistida por LAF representa un importante avance tecnológico, con potencial para convertirse en una tecnología con un amplio rango de aplicación, sirviendo para optimizar tratamientos tópicos para numerosos pacientes dermatológicos.

En base a todo lo anterior expuesto, podemos constatar que existe un conocimiento base para avalar los efectos beneficiosos de los LAF en el tratamiento de la onicomosis. Este conocimiento es conveniente trasladarlo a profesionales sanitarios para que puedan tener en cuenta esta novedosa tecnología en su práctica diaria; en particular en pacientes que no deseen o en los que esté contraindicada la terapia antifúngica oral, mucho más invasiva. Cabe matizar que los estudios publicados no son suficientes para establecer una posología general de dicha radiación láser por el elevado número de parámetros a tener en cuenta. Por consiguiente, debido al gran potencial que presenta esta tecnología, se necesita aumentar la cantidad y sistematización de la investigación clínica en este campo, para en primer lugar clarificar el mecanismo de acción por el cual los LAF presentan potencial antimicótico y, a continuación, delimitar los parámetros láser óptimos para llevar a cabo el

proceso curativo de la onicomycosis cuando complementan a la terapia tópica y fotodinámica.

## Financiación

Los autores quieren agradecer a la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual (España) la concesión de una ayuda y al Ministerio de Ciencia e Innovación de España la concesión de un Proyecto de Investigación (Ref.: PID2020-114755GB-C31) que sirven de apoyo a la investigación que realizamos.

## Bibliografía

1. Baran R, Gupta AK, Pierard GE. Pharmacotherapy of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:609–24 <https://doi.org/10.1517/14656566.6.4.609>
2. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther*. 2012;25:582–93 <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x>
3. Ricardo JW, Lipner SR. Safety of current therapies for onychomycosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:1395–408 <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1829592>
4. 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;100:166–77 <https://doi.org/10.7547/1000166>
5. Zalacain A, Merlos A, Planell E, Cantadori EG, Vinuesa T, Viñas M. Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. *Lasers Med Sci*. 2018;33:927–33 <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2198-6>
6. Ma W, Si C, Kasyanju Carrero LM, Liu HF, Yin XF, Liu J, et al. Laser treatment for onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e17948 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017948>
7. Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, Palhan M, Lewis A, Enk CD. Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochem Photobiol*. 2010;86:476–9 <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00672.x>
8. Zaki AM, Abdo HM, Ebadah MA, Ibrahim SM. Fractional CO<sub>2</sub> laser plus topical antifungal versus fractional CO<sub>2</sub> laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13155 <https://doi.org/10.1111/dht.13155>
9. Ranjan E, Arora S, Sharma N. Fractional CO<sub>2</sub> laser with topical 1% terbinafine cream versus oral itraconazole in the management of onychomycosis: A randomized controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89:47–53 <https://doi.org/10.25259/IJDVL.98.2021>
10. Abdallah M, Abu-Ghali MM, El-Sayed MT, Soltan MY. Fractional CO<sub>2</sub>-assisted photodynamic therapy improves the clinical outcome and patient's satisfaction in toenail onychomycosis treatment: an intra-patient comparative single-center study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:542–9 <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1771252>
11. Sobhy N, Talla Eweed H, Omar SS. Fractional CO<sub>2</sub> laser-assisted methylene blue photodynamic therapy is a potential alternative therapy for onychomycosis in the era of antifungal resistance. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;40:103149 <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103149>
12. Lim EH, Kim H, Park Y-O, Lee Y, Seo Y-J, Kim C-D, et al. Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:918–23 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.893>
13. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci*. 2017;32:469–74 <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2110-9>
14. Guan XH, Xu TH, Chen X, Mu QS, Suo JF, Xu RX, et al. Fractionated carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) laser treatment contributes to trans-nail penetration of rhodamine B and changes of cytokine microenvironment. *Lasers Med Sci*. 2021;36:1619–23 <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03232-7>
15. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CV. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg*. 2009;35:1445–61 <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01258.x>
16. Taudorf EH, Haak CS, Erlendsson AM, Philipsen PA, Anderson R, Paasch U, et al. Fractional ablative erbium YAG laser: histological characterization of relationships between laser settings and micropore dimensions. *Lasers Surg Med*. 2014;46:281–9 <https://doi.org/10.1002/lsm.22228>
17. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Laser Surg Med*. 2004;34:426–38 <https://doi.org/10.1002/lsm.20048>
18. Arora S, Ranjan E. Urea occlusion prior to single session fractional CO<sub>2</sub> laser as a treatment in onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86:331–3 <https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL.742.19>
19. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:981–1004 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.008>
20. Erlendsson AM, Doukas AG, Farinelli WA, Bhayana B, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted drug delivery: Active filling of laser channels with pressure and vacuum alteration. *Lasers Surg Med*. 2016;48:116–24 <https://doi.org/10.1002/lsm.22374>