

SPECIAL COMMUNICATION

Laser therapy in onychomycosis scientific evidence

Evidencia Científica De La Laserterapia En Onicomicosis

Emmanuel Navarro Flores ^{1*}.

¹Grado de Podología, Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández.

*Correspondencia: Emmanuel Navarro Flores. Facultat d'infermeria i podologia. Universitat de València. Calle Jaume Roig S/N 46010, Valencia, España. emnaflo@uv.es

Abstract

Objective: In recent years it has expanded laser treatment as an adjunct treatment of onychomycosis. There are different publications, relating to different types of laser for the treatment of onychomycosis, contain various efficacy results. This paper lists the results obtained in different studies to determine the efficacy of this therapy. To determine the efficacy of laser therapy in cases of nail fungal infections. Set the level of scientific evidence of laser treatment in fungal nail infections.

Methods: A revision work is done by literature search biomedical databases PubMed, Scopus, Embase and Web de Science® (WOS) using the keywords "laser, nail, mycosis and treatment". 50 results. those studies employing laser treatment of onychomycosis were included. Published during the last 5 years excluding those who did not meet that requirement.

Results: Initially 390 results related to laser treatment of onychomycosis of the feet are obtained; both neodymium and CO2 laser diode. In the last five years, only 121 results were obtained. Finally they chose 50 studies, of which 20 were clinical trials, 16 experimental studies and 14 reviews with results proven in vitro and application guidelines varied effectiveness of disparate treatment.

Conclusions: more clinical trials is needed, with a larger population of study to determine appropriate manner from the point of view of scientific evidence if there is a correlation between the use of laser and improved symptoms in treatment of onychomycosis, respect of antifungal topical or systemic treatments existing.

Key Words: Laser, onychomycosis, nail.

Resumen

Objetivo: En los últimos años se ha extendido el tratamiento con láser como complemento del tratamiento de la onicomicosis. Existen diferentes publicaciones en relación a los distintos tipos de láser para el tratamiento de las onicomicosis, que contienen diversos resultados de eficacia. El presente trabajo recopila los resultados obtenidos en diferentes estudios con el fin de determinar la eficacia de esta terapia. Determinar la eficacia del tratamiento con laserterapia en casos de infecciones micóticas ungueales. Establecer el nivel de evidencia científica del tratamiento láser en infecciones fúngicas de las uñas.

Método: Se realiza un trabajo de revisión mediante búsqueda bibliográfica en las bases de datos biomédicas PubMed, Scopus, Web de Science® (WOS) y Embase empleando las palabras clave "láser, nail, mycosis y treatment". Se obtienen 50 resultados. Se incluyeron aquellos estudios que empleaban el láser para el tratamiento de onicomicosis, publicados durante los últimos 5 años, excluyendo aquellos que no cumplían tal requisito.

Resultados: En un principio se obtienen 390 resultados relacionados con el tratamiento con láser de onicomicosis de los pies; tanto para láser CO₂ neodimio como de diodo. De los últimos cinco años, solamente se obtuvieron 121 resultados. Finalmente se escogieron 50 en estudios, de los cuales 20 eran ensayos clínicos, 16 estudios experimentales, y 14 revisiones con resultados de eficacia demostrada in vitro y pautas de aplicación variadas con efectividad de tratamiento dispar.

Conclusiones: Se necesita mayor número de ensayos clínicos, con una población de estudio mayor que determinen de manera adecuada, desde el punto de vista de la evidencia científica, si existe correlación entre el empleo de láser y la mejoría de los síntomas en tratamiento de onicomicosis, respecto de los tratamientos antifúngicos existentes tópicos o sistémicos.

Palabras Clave: Láser, onicomicosis, uñas.

Recibido: 1 Septiembre 2016; Acept: 06 Noviembre 2016.

Conflictos de Interés
Ninguno Declarado.

Fuentes de Financiación
Ninguno Declarado.

Introducción

En los últimos tiempos, el empleo de láser en tratamiento de afecciones cutáneas se ha extendido también a la onicomicosis. Los resultados obtenidos con beneficios cosméticos del láser han sido aplicados a nivel dérmico, para por ejemplo cicatrización de heridas (1), y lo han convertido en una alternativa complementaria para el tratamiento de la onicomicosis (2). A esto ha contribuido que es una patología de elevada curación lenta que además, en ocasiones, al realizar tratamientos inadecuados o poco eficaces, puede tener consecuencias estéticas relacionadas con el aspecto y el crecimiento normal de las uñas (3). Se han estudiado muchas modalidades de tratamiento de la onicomicosis: lacas, ungüentos tópicos, antimicóticos orales, avulsión quirúrgica y química de las uñas y láseres. Debido a su naturaleza mínimamente invasiva y el potencial para restaurar el crecimiento de uñas con relativamente pocas sesiones, los láseres se han convertido en una opción popular para el tratamiento de la onicomicosis (4).

El empleo de terapia láser no es novedoso. Desde los años 80 (5) han sido empleados para tratamientos de afecciones relacionadas con los pies, pero en los últimos tiempos ha ido en aumento, sobre todo para tratamiento de onicomicosis (6) junto con otro tipo de tratamientos distintos de los farmacológicos.

La aplicación de láser con objetivos terapéuticos no es más que la amplificación de una señal de luz, y se fundamenta en concentrar la energía generada por haces de luz (fotones), en un punto determinado (7). Este efecto provoca una elevación de la temperatura debido a la captación del tejido donde se aplica, en función de parámetros como son el contenido en agua de la zona o la pigmentación de la misma.

Dependiendo de la cantidad de energía liberada y de la captación que se produzca en la zona de aplicación, tendrá uno u otro efecto terapéutico. (7,8) Por ejemplo, el láser se puede emplear tanto para cicatrización de heridas tras una cirugía (9) mejorando la estética de la cicatriz como para la disminución de inflamación de tejidos osteoarticulares (10); dichas aplicaciones terapéuticas presentan una contrastada evidencia científica (11).

La eficacia de la laserterapia para el tratamiento de úlceras de pie diabético (12) ha sido ampliamente estudiada, así como el tratamiento de fascitis plantares, (13)obteniendo unos resultados ciertamente beneficiosos. Del mismo modo, ha sido empleado para tratamiento de lesiones queratósicas como son las verrugas plantares (14).

El láser tiene efecto fungicida in vitro, dicho efecto basado en la capacidad de elevación de temperatura por concentración de energía que se produce en las hifas, circunstancia que ha sido demostrada científicamente in vitro y llevaría a las destrucción de las mismas (7,8, 15–17). No obstante, y posiblemente como consecuencia de la variabilidad humana, dicha eficacia no ha podido ser demostrada al menos con una rotundidad válida desde el punto de vista científico con ensayos clínicos para tratamiento en humanos en tratamiento de onicomicosis, según han postulado algunos autores (2,18–24).

Recordemos que las infecciones fúngicas, especialmente en las uñas, están determinadas por una serie de factores como son la presencia de un determinado tipo de agente fúngico, cuya variabilidad en su género (dermatofitos, mohos y levaduras), condiciona en ocasiones el abanico terapéutico para el tratamiento de dicha infección (7). Si bien la mayoría de las onicomicosis están producidas por dermatofitos.

Además existen diferentes tipos de tecnología láser con diferentes aplicaciones. Se clasifica en láser de baja potencia *LLT: low lighth therapy*, generalmente de diodo y láser de alta potencia Nd YAG: *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*, de neodimio.

En función de su longitud de onda y su tecnología los láser tienen diferentes aplicaciones y resultados para el tratamiento de onicomicosis (2,4,25) lo que complica la existencia de una pauta homogénea de aplicación y, por tanto, la posibilidad de validación científica de tratamiento protocolizado para onicomicosis. En este sentido, habría que tener en cuenta en este sentido las diferencias entre los láser de luz pulsada, como el de 1.064 nanómetros (nm) de longitud de onda de neodimio, o el de 980 nm de diodo (2,4); ya que los dos, el neodimio y diodo, son los más más extendidos para el tratamiento de onicomicosis. Pero con pautas de aplicación que se asignan con parámetros no homogéneos.

Así mismo, se han presentado en los últimos tiempos otras alternativas al láser como tratamiento de la onicomicosis, como son la terapia ultravioleta que posee efecto bactericida, o la terapia fotodinámica, así como los láser de CO₂ que sí se han demostrado como eficaces para el tratamiento de la onicomicosis (2,4).

Por ello, los objetivos planteados están relacionados a determinar la eficacia del tratamiento con laserterapia en casos de infecciones micóticas ungueales. Así como, establecer el nivel de evidencia científica del tratamiento láser en infecciones fúngicas de las uñas.

La hipótesis establecida es que la laserterapia presenta una eficacia como complemento al tratamiento de onicomicosis.

Metodología

El presente trabajo es un estudio revisión bibliográfica. Se realizó búsqueda en las bases de datos, ISI; PubMed, Scopus, Embase y Cochrane; en todas se utilizaron los mismos criterios de búsqueda por las palabras clave *laser, nail, mycosis, treatment*. La fecha de la búsqueda se realizó desde el 10 julio de 2016 al 10 de agosto de 2016. Obteniendo 50 resultados acordes con los criterios de inclusión y exclusión.

Los descriptores y operadores booleanos utilizados fueron los siguientes: &, AND, OR y O.

Se obtienen los siguientes resultados.

Para lo cual se siguió la metodología que sugerimos en el diagrama de flujo de búsqueda

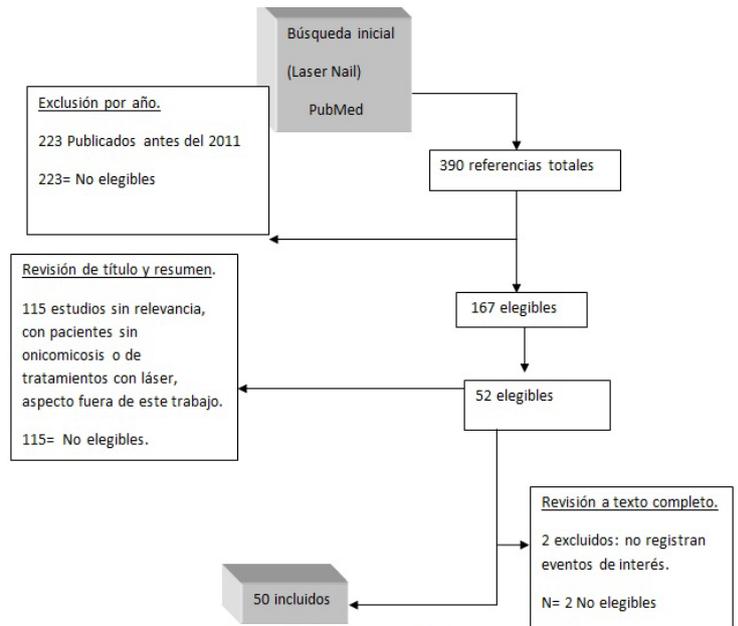


Figura 1. Diagrama de flujo en la base de datos PubMed.

Se incluyeron estudios de pacientes con onicomiosis que hacían alusión al tratamiento de la misma, mediante la aplicación de láser. Se excluyeron aquellos cuyo objeto de estudio no era el tratamiento de la onicomiosis con láser.

Se excluyeron artículos anteriores al año 2011.

El periodo de búsqueda se circunscribió a los últimos 5 años.

Los artículos que se incluyeron fueron: revisiones bibliográficas, ensayos clínicos aleatorizados, y estudios experimentales.

Resultados

De los 390 resultados obtenidos en un inicio, 223 eran anteriores al periodo de búsqueda. 167 no se referían a la laserterapia, no eran sobre tratamiento de onicomiosis o eran casos clínicos. De los 115 estudios originales restantes, 52 eran ex vivo o en estudios in vitro; 20 eran ensayos clínicos y 16 eran series de casos y 14 eran revisiones.

Además, si subclasificamos por tipos de láser los resultados, obtuvimos sobre láser de neodimio de 1064 nm 16 estudios; en cuanto a láser de diodo, cinco estudios; y sobre láser de CO₂, seis estudios.

Los que comparaban entre los distintos tipos de láser fueron tres estudios.

Resultados de los láser de CO₂

Nos encontramos un estudio reciente de Oliveira (6) en 30 pacientes con láser CO₂ de 10.600nm combinado con terapia fotodinámica en el que, además, se empleó un cuestionario de satisfacción con el fin de valorar visualmente la división por cuadrantes de afección de la uña para determinar su mejoría, que mostró resultados discretos especialmente por lo reducido del tamaño muestral. Por otro lado, encontramos una revisión de Bhatta (26) en la que se evalúan

diferentes tipos de tratamiento para onicomiosis, al comparar láser de diodo, neodimio y CO₂, junto con sus pautas de administración, tiempos y energía liberada y en la que concluye que podría ser un tratamiento válido, pero por otro, lado indican que no existe evidencia científica rotunda.

En la revisión de Ledon (4) se obtienen registros desde los láser de CO₂ a la terapia ultravioleta comparando principalmente resultados in vitro con diferentes tipos de láser, igualmente con resultados positivos, que demuestran su eficacia dado que emplean cultivos microbiológicos para corroborar sus resultados. Además en función de los parámetros estadísticos empleados para su metodología, pueden concluir que son estadísticamente significativos al mostrar valores inferiores $p < 0.005$ demostrando que es eficaz especialmente para la tratamiento en dermatofitosis.

De la misma manera, para resultados de láser en CO₂, nos encontramos el estudio de Lim (27) realizado con un tamaño muestral discreto de 30 pacientes para tratamiento en la uña del dedo gordo y en el que combina tratamiento tópico con láser durante cuatro sesiones de frecuencia semanal con resultados satisfactorios. No obstante los resultados son discretos y su tamaño muestral muy reducido.

Resultados de las revisiones

Si tenemos en cuenta los resultados de la revisión de Gupta (24) para diferentes tipos de tratamientos para onicomiosis no se puede concluir que el láser sea un tratamiento eficaz.

Por otro lado, Bhatta (26) cuantifica con diferentes tipos de hongos, principalmente dermatofitos y cándida, determinando pautas de aplicación para cada uno de ellos para láser de CO₂. De acuerdo con sus resultados, podría ser eficaz especialmente en las infecciones por cándida, dado que realiza un seguimiento, aunque sin grupo control, durante tres meses y cuantifica sus resultados además mediante fotografía con cultivo microbiológico.

El trabajo de Vila (7) acerca de un estudio in vitro donde, se comparan microscópicamente dos tipos de hifas así como diferentes láser, se observa una discreta mejoría en el crecimiento de las hifas en el laboratorio, no se pudo concluir que el tratamiento ex vivo sea válido, debido a la variabilidad humana, motivo que explicaría por qué se podría deber entre otros motivos dicha mejoría.

Ortiz (22) habla de diferentes sistemas de láser de neodimio y de diodo en comparación con otras terapias como la fotodinámica o el ultravioleta en los que no se puede concluir que sea una alternativa eficaz dado que las muestras de los estudios consultados son pequeñas.

En cambio, Nenoff (8) trata cuestiones a cerca del protocolo de aplicación de los diferentes tipos de láser, en las que hace referencia a los efectos in vitro de la terapia láser contrastados con un elevado porcentaje de eficacia para los distintos tipos de hongos que provocan onicomiasis. Según estos estudios in vitro y ensayos clínicos, la elevación de la temperatura in vitro inhibe el crecimiento de las hifas, y la captación de energía por parte de éstas, va en función de la longitud de onda aplicada.

Paasch (28) describe los efectos de los diferentes tipos de radiaciones sobre los diferentes tipos de hongos in vitro, especialmente dermatofitos y compara sus diferentes sistemas de tecnología, diodo y neodimio con el fin de determinar en diferentes dermatofitos y mohos la cantidad exacta de energía expresada en kilojulios/segundo (KJ/s) y los efectos de las diferentes longitudes de onda 835 nm y 1064 nm.

Por otro lado, la revisión de Gupta (17) aporta resultados de diferentes tratamientos que ante la falta de concreción en cuanto a las directrices, intenta aunar las pautas para el tratamiento láser en función de la diferente tecnología, aunque otra vez sin resultados homogéneos ni concluyentes para los diferentes ensayos clínicos que contiene.

Resultados láser de neodimio ensayos clínicos

Yang (29) en su ensayo dividió las muestras en dos grupos de población, mayores y menores de 60 años, en función de una escala de riesgo, en 104 pacientes para tratamiento de uñas de hallux con unos resultados positivos, aunque habría que tomar con cautela el resultado mismo, dado que el grado de aleatorización presentaba importantes sesgos.

En el caso del estudio de Helou, (18) se compararon el láser de neodimio con la terapia fotodinámica en un estudio en 30 pacientes.

Aportando resultados favorables, si bien se puede deducir que el tamaño muestral es muy reducido y se trata de un serie de casos, en lugar de un ensayo clínico.

Nijenhuis-Rosien (30) realiza un estudio en diabéticos a doble ciego que evalúa aspectos relacionados con la calidad de vida de paciente así como otros aspectos relacionados con el aspecto de las uñas a lo largo de un año. Así mismo, relacionan parámetros como la Reacción de cadena de polimerasa (PCR), para evaluar la eficacia del tratamiento, y también los relacionados con la enfermedad vascular periférica. Se empleó pautas de aplicación 1064 nm, a una superficie 3mm, con una energía liberada 20 J/cm² (Julios /centímetro cuadrado) y mostró resultados estadísticamente significativos, a diferencia de la mayoría de los estudios consultados, debido a la metodológica aplicada en dicho ensayo con seguimiento de los sujetos a lo largo del tiempo y un aceptable tamaño muestral.

Renner (31) realiza un estudio prospectivo de casos y control en el que algunos individuos recibían tratamiento antifúngico complementario y los otros no, con una pauta de 1.064 nm de longitud de onda y energía liberada 5.1 J/cm², los autores consideraban sus resultados aceptables pero presenta poca validez desde el punto de vista científico, al tratarse de una muestra relativamente reducida teniendo en cuenta los datos de incidencia y prevalencia de la enfermedad a tratar.

Li (32) en cambio, compara dos grupos sin diferencias significativas, entre uñas de las manos y uñas de los pies, sus resultados, por tanto, no deberían ser considerados debido al déficit metodológico del trabajo. En esa misma línea otros autores como Suga (19) exponen algunos casos de mejoría con láser de 1.064 nanómetros sin un grado de aleatorización o control adecuado, por lo que nuevamente sus resultados no deberían ser considerados como válidos desde el punto de vista de la validez científica. En consonancia, con la comparación entre manos y pies Moon (33) realiza un ensayo clínico con una pauta de láser de 1.064 nm eficaz especialmente en uñas de las manos, cuyos resultados debido a las condiciones de la localización de la infección no podría extrapolar su eficacia a las uñas de los pies.

Continuando con la línea de muestras poco representativas y nos encontramos el estudio de Mordon (20) en el que se abordan diferentes métodos de tratamiento para onicomicosis, entre otros la terapia láser en la línea de Noguchi (35) con un estudio de pequeña muestra, 12 pacientes en los que presentan una mejoría notable en cuatro semanas de aplicación láser de neodimio en onicomicosis.

En cambio, tenemos otras líneas de investigación para aplicación láser de neodimio en las que los resultados mediante ensayo clínico aleatorizado determinan que presentaría eficacia como es el caso de Hollmig (34) o mediante la comparación in vivo y ex vivo que llevaron a cabo para las diferentes familias de hongos, en el caso del estudio de Carney (36) en el que se obtuvieron resultados dispares. Por otro lado Hees (23) en su estudio piloto, con muestra de 10 pacientes, concluye que la elevación de la temperatura junto un tratamiento antimicótico ha resultado efectiva para la muestra seleccionada, si bien observamos a pesar de ser de los que más ampliamente haya sido estudiado que la aplicación de láser de neodimio que sus resultados deben ser tomados con cautela.

Discusión

En el tratamiento de la onicomicosis al tratarse de una patología que produce alteraciones en el aspecto de las uñas y frecuente, se han empleado distintos tipos de tratamientos, tópicos, sistémicos y en la actualidad terapias con láser, fotodinámicas, así como ultravioleta (4, 6,7).

Existen disparidad de resultados en cuanto a la eficacia se refiere que varían desde porcentajes de mejora muy elevados como es el caso de los ensayos de Lin o Renner (31,27) entre otros.

Puede ser debido a la presencia de sesgos tales como la selección de tamaños muestrales demasiado pequeños, sobre todo si se tienen en cuenta los datos de epidemiología de la onicomicosis o el empleo de diferente tipo de tecnología láser o bien con longitudes de onda diferentes, tal como se deduce de lo ampliamente publicado en diferentes estudios (4,8,27). Dicha variabilidad en cuanto a tratamientos y resultados se debe al empleo tanto de láser de alta potencia con luz pulsada y neodimio, a láser de CO₂ así como láser de diodo o terapia fotodinámica o de ultravioleta, que también han sido empleados para el tratamiento de la onicomicosis (4,6,7).

Además intervine como variable la diversidad en los diferentes agentes patógenos, dado que en función del tipo de onicomicosis que se trate será producida por un agente causal distinto y, por tanto, el poder de captación de la señal calorífica del láser. También puede variar en cuanto a factores como por ejemplo la pigmentación de la piel (2,8).

En sentido positivo encontramos algunos estudios con rigor científico pleno como es el caso del estudio a doble ciego y retrospectivo donde se hallaron resultados muy positivos, realizado por Renner (31).

Si bien por otro lado encontramos otros en los que las muestras seleccionadas son de 10 sujetos como el caso del estudio de Hess (37) o Noguchi (35) y en ambos casos para láser de 1064 nm que presentaban buenos resultados o bien en los que el seguimiento ha sido deficiente (26) como el caso de Bhata; pero en este último para el láser de Co₂ sí que obtiene resultados estadísticamente significativos y define adecuadamente la metodología empleada en el ensayo.

Por último, en cuanto a las revisiones encontramos casos la como la de Ortiz (22) en la cual expone que, debido a las limitaciones metodológicas no se pudo concluir que el láser sea una terapia eficaz para el tratamiento de la onicomosis, principalmente por el déficit metodológico existente en los diferentes ensayos, o la de Gupta (38) en la que se aglutinan las diferentes pautas empleadas para el tratamiento y que se constatan disparidad de resultados o por último la de Ledon (4) en la que se comparan los resultados in vitro e in vivo y los resultados de eficacia del láser con otros tipos de terapias como la fotodinámica.

Las limitaciones al examinar el actual nivel de evidencia en terapia láser para onicomosis es que esta revisión incluye publicaciones indexadas en las bases de datos (Web de Science®, PubMed, Scopus y Embase) y no puede cubrir todas las publicaciones existentes. Además en algunas ocasiones es difícil determinar objetivamente sus orígenes, la revisión por pares o si existen conflictos de

intereses, pues muchos de los estudios incluyen nombres de casas comerciales. Cabe matizar que sólo se incluyeron estudios en inglés y no se encontraron metaanálisis.

Conclusiones

A la vista de los resultados existe la necesidad de seguir investigando en ensayos clínicos de tamaño muestral amplio que determinen de manera adecuada si la terapia láser puede ser considerada como una alternativa eficaz y complementaria al tratamiento de onicomosis.

Del mismo modo, se hace necesaria la realización de trabajos in vitro y desarrollo de ensayos clínicos más concretos que determinen las pautas de aplicación al existir déficit metodológico.

Finalmente, sería imperioso la realización de estudios prospectivos que determinen las indicaciones concretas de cada tipo de láser, pues existen sesgos a la hora de realización de los mismos.

Referencias

1. Tchanque-Fossuo CN, Ho D, Dahle SE, Koo E, Li C-S, Isseroff RR, et al. A systematic review of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* 2016;24(2):418-26.
2. Bhatta AK, Huang X, Keyal U, Zhao JJ. Laser treatment for onychomycosis: A review. *Mycoses.* 2014;57(12):734-40.
3. Piraccini BM, Gianni C. Update on the management of onychomycosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148(6):633-8.
4. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. *Lasers Med Sci.* 2014;29(2):823-9.
5. Apfelberg DB, Rothermel E, Widtfeldt A, Maser MR, Lash H. Preliminary report on use of carbon dioxide laser in podiatry. *J Am Podiatry Assoc.* 1984;74(10):509-13.
6. de Oliveira GB, Antonio JR, Antonio CR, Tomé FA. The association of fractional CO₂ laser 10.600nm and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):468-71.
7. Vila TVM, Rozental S, de Sá Guimarães CMD. A new model of in vitro fungal biofilms formed on human nail fragments allows reliable testing of laser and light therapies against onychomycosis. *Lasers Med Sci.* 2015;30(3):1031-9.
8. Nenoff P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. *JDDG - J Ger Soc Dermatol.* 2014;12(1):33-8.
9. Suzuki R, Takakuda K. Wound healing efficacy of a 660-nm diode laser in a rat incisional wound model. *Lasers Med Sci.* 2016;
10. Yu H, Randhawa K, Côté P, Optima Collaboration null. The Effectiveness of Physical Agents for Lower-Limb Soft Tissue Injuries: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46(7):523-54.
11. Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, Groenier KH, Bilo HJG, Landman GWD. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: Study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). *Trials* [Internet]. 2015;16(1). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603464798>
12. Tchanque-Fossuo CN, Ho D, Dahle SE, Koo E, Isseroff RR, Jagdeo J. Low-level Light Therapy for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Review of Clinical Experiences. *J Drugs Dermatol JDD.* 2016;15(7):843-8.
13. Macias DM, Coughlin MJ, Zang K, Stevens FR, Jastifer JR, Doty JF. Low-Level Laser Therapy at 635 nm for Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Placebo-Controlled, Randomized Study. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* 2015;54(5):768-72.
14. Smith EA, Patel SB, Whiteley MS. Evaluating the success of Nd: YAG laser ablation in the treatment of recalcitrant verruca plantaris and a cautionary note about local anaesthesia on the plantar aspect of the foot. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015;29(3):463-7.
15. Paasch U, Nenoff P. Efficacy of laser light to eradicate dermatophytes and yeasts in vitro. *Mycoses.* 2013;56((Paasch U.) Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Abteilung Laser und Kosmetik, Leipzig, Germany):12.
16. 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(4):578-82.
17. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2013;31(5):544-54.
18. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd: YAG laser device efficacy on onychomycosis: A case series of 30 patients. *Mycoses.* 2016;59(1):7-11.
19. Suga Y, Kimura U, Hiruma M. Can persistent toenail fungus be successfully treated with a laser? *Jpn J Med Mycol.* 2014;55(2):J65-71.

20. Mordon SR, Betrouni N, Trelles MA, Leclère FM. New treatment options for onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(6):306-10.
21. Lim E-H, 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.* mayo de 2014;70(5):918-23.
22. Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med.* 2014;46(2):117-24.
23. Hees H, Jäger MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: A clinical pilot study. *JDDG - J Ger Soc Dermatol.* 2014;12(4):322-30.
24. Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(8):1131-42.
25. Noal SB. Los diferentes tipos de láser y sus aplicaciones en podología. *Rev Int Cienc Podol.* 2016;10(2):62-9.
26. 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.* 2016;74(5):916-23.
27. Lim E-H, Kim H-R, 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(5):918-23.
28. Paasch U, Mock A, Grunewald S, Bodendorf MO, Kendler M, Seitz A-T, et al. Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeasts in vitro. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2013;29(6):544-50.
29. Yang Y-M, Zhou S-T, Hu Y-X, Mao Z-H, Wu Z, Han X, et al. [Efficacy and safety of long pulse 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of onychomycosis of the toenails]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016;36(5):693-6.
30. Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, Groenier KH, Bilo HJG, Landman GWD. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). *Trials.* 2015;16:108.
31. Renner R, Grüßer K, Sticherling M. 1,064-nm diode laser therapy of onychomycosis: Results of a prospective open treatment of 82 toenails. *Dermatology.* 2015;230(2):128-34.
32. Li Y, Yu S, Xu J, Zhang R, Zhao J. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. *J Drugs Dermatol JDD.* 2014;13(10):1258-63.
33. Moon SH, Hur H, Oh YJ, Choi KH, Kim JE, Ko JY, et al. Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2014;16(4):165-70.
34. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):911-7.
35. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Jpn J Med Mycol.* 2013;54(4):333-9.
36. 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(4):578-82.
37. Hees H, Jäger MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd: YAG laser: A clinical pilot study. *JDDG - J Ger Soc Dermatol* [Internet]. 2014;((Hees H., info@rauln.de; Jäger M.W.; Raulin C.) Laserklinik Karlsruhe). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53059541>
38. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2013;31(5):544-54.