

Terapia fotodinámica en odontología: principio físico y aplicaciones recientes.

Photodynamic Therapy in Dentistry: Physical Principle and Recent Applications.

Midian Clara Castillo Pedraza¹  Jorge Homero Wilches Visbal¹  Diana Luz Escobar Ospino¹  Andrés Felipe Barros Cano¹  José María García Díaz² 

RESUMEN

Introducción: En las últimas décadas la terapia fotodinámica (TFD) se ha empleado en el tratamiento de carcinomas orales y/o de cabeza y cuello, así como en enfermedades endodónticas o periodontales. En la TFD, un fármaco sensible a la luz, después de irradiarse, libera oxígeno singlete y radicales libres, provocando subsecuentemente la muerte de células cancerosas o bacterias. El objetivo del estudio fue realizar una revisión actual sobre la efectividad de la TFD en endodoncia y periodoncia. Asimismo, se explora su uso en cánceres orales y de cabeza y cuello. **Disertación:** Se ejecutó una búsqueda bibliográfica en Scielo, Science Direct, PubMed & Redalyc de documentos publicados entre 2016 y 2021. Se seleccionaron 22 artículos de un total de 50 arrojados en la búsqueda. Se excluyeron tipologías no revisadas por pares y aquellos con ámbito de aplicación diferente a endodoncia, periodoncia o cánceres orales/ de cabeza y cuello. Se encontró que la TFD (con luz led entre 630 y 660 nm con potencias superiores a 100 mW) es efectiva como complemento al desbridamiento convencional en endodoncia y como coadyuvante al alisado y raspado radicular en periodoncia, eliminando el complejo bacteriano y aliviando el dolor. También mostró ser eficaz en tumores malignos y/o metastáticos orales, como coadyuvante a la cirugía y agentes de inmunoterapia, con luz láser o led y fluencias desde 20 J/cm². Reflexiones finales: el uso de la TFD en odontología es prometedor, aunque se necesitan más estudios y la estandarización de protocolos de ejecución.

Palabras clave: terapia fotodinámica, fotosensibilizador, endodoncia, periodoncia, cancer oral, cabeza y cuello.

ABSTRACT

Introduction: In recent decades, photodynamic therapy (PDT) has been used in the treatment of oral and / or head and neck carcinomas, as well as endodontic or periodontal diseases. In PDT, a light-sensitive drug when irradiated releases singlet oxygen and free radicals that cause the death of cancer cells or bacteria. Objective: was to carry out a current review on the effectiveness of PDT in endodontics and periodontics. Likewise, its use in oral and head and neck cancers is explored. **Dissertation:** a bibliographic search was carried out in Scielo, Science Direct, PubMed & Redalyc of documents published between 2016 and 2021. 22 articles were selected from a total of 50 found in the search. Non-peer-reviewed typologies and those with scope other than endodontics, periodontics, or oral / head and neck cancers were excluded. PDT (with LED light between 630 and 660 nm with powers greater than 100 mW) was found to be effective as a complement to conventional debridement in endodontics and as an adjunct to smoothing and root scaling in periodontics, eliminating the bacterial complex and relieving pain. It was also shown to be effective in oral malignant and / or metastatic tumors, as an adjunct to surgery and immunotherapy agents, with laser or LED light and fluences from 20 J/cm². Final reflexions: the use of PDT in dentistry is promising, although more studies and the standardization of execution protocols are needed.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, endodontics, periodontics, oral and head and neck cancer.

INTRODUCCIÓN

En la microbiota oral confluyen cientos de especies de microorganismos y, entre ellos, las bacterias. Cuando estas invaden la pulpa, debido a la extensión de una caries y/o por restauraciones desadaptadas, pueden inducir la aparición de enfermedades periodontales, endodónticas, entre otras (1).

Usualmente, la periodontitis se trata con el raspado y alisado radicular de forma mecánica para eliminar los depósitos bacterianos, cálculo y cemento contaminados con bacterias. Este abordaje tiene limitaciones que obedecen a la compleja anatomía del diente, concavidades o tamaño y geometría de los instrumentos (2). La endodontitis es tratada con agrandamiento del foramen o soluciones concentradas de hipoclorito de sodio. No obstante, la existencia de resorción radicular irregular, la resistencia microbiana, el movimiento del paciente durante el acceso al canal y la irritación de la solución, demanda alternativas más efectivas, entre las que está la terapia fotodinámica (TFD) (3,4).

Tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados, inoperables o sobre los cuales no es viable realizar

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta Colombia.

²Facultad de Ingeniería, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

Autor de correspondencia: Jorge Homero Wilches Visbal 

E-mail: jhwilchev@gmail.com

Recibido: 05-10-2021

Aprobado: 15-05-2022

administraciones recurrentes de radioterapia o quimioterapia, han venido siendo abordados con TFD, considerándose tan eficaz como la resección quirúrgica primaria. También se ha visto buenos resultados en lesiones orales premalignas (5).

La terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento que utiliza luz para inactivar células, microorganismos o moléculas. En 1904, Van Tappenier fue el primero en acuñar el término fotodinámica, refiriéndolo a reacciones químicas dependientes de oxígeno que causaban inactivación bacteriana. Décadas después fue introducida para tratamiento del cáncer en combinación con la cirugía ya que, a diferencia de la radioterapia o quimioterapia, no conllevaba efectos secundarios. A finales del siglo XX, la Agencia Americana de Drogas y Alimentos (en inglés US Food and Drug Administration) aprobó por primera vez su uso para lidiar con lesiones precancerosas (6). En las últimas dos décadas, tanto la TFD contra el cáncer como la terapia fotodinámica antimicrobiana (TFDa), entendida como la modalidad terapéutica dedicada a eliminar efectivamente aglomerados de bacterias en biopelículas, han mostrado un rápido desarrollo. La TFD es modulada a través de una luz intensa combinada con fotosensibilizadores (FS) no tóxicos en presencia del oxígeno (7).

La finalidad de este trabajo fue revisar los principios físicos de la terapia fotodinámica y los últimos avances de la TFD en odontología.

Métodos. Se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scielo, Science direct, PubMed & Redalyc, combinando las palabras claves en español (e inglés): terapia fotodinámica (photodynamyc therapy), odontología (dentistry), endodoncia (endodontic), periodoncia (periodontic), cáncer (cancer) y física (physics), mediante operadores booleanos AND y OR. Se excluyeron trabajos con aplicaciones por fuera de las ciencias de la salud y tipologías no revisadas por pares. Se garantizó que al menos el 90% de los artículos hayan sido publicados en los últimos 5 años (2016 – 2021). La búsqueda de información científica se llevó a cabo del 1 de septiembre al 1 de octubre de 2021, a través de las palabras claves mencionadas. Se revisaron 50 artículos, de los cuales se escogieron 22 por cumplir con los objetivos de la revisión.

Principios físicos de la terapia fotodinámica La TFD y TFDa se basan en la irradiación con luz visible de baja energía (4,8) o laser de bajo nivel (3) a determinada longitud de onda que sea capaz de excitar a un fotosensibilizador (ej. tinte no tóxico), previamente colocado en el sitio de interés (célula o tejido específico).(4,9) Un FS ideal es una sustancia pura y estable a temperatura ambiente; con muy baja toxicidad en la oscuridad; citotóxica en presencia de luz y que exhiba una óptima absorción, distribución, metabolismo y excreción.(7)

La absorción óptima del fotosensibilizador debería suceder a longitudes de onda de 600 – 800 nm que penetran profundamente en los tejidos, producir oxígeno singlete y otras especies reactivas de oxígeno (ERO), altamente

selectivo, económico y comercialmente accesible (7). Existen varias familias de FS: tintes o fenotiazinas, clorinas, porfirinas, xantenos y monoterpenos; los cuales se pueden aplicar de manera tópica o por inyección intravenosa (6).

Los FS más empleados en endodoncia son las fenotiazinas como el azul de toluidina y el azul de metileno, cuya franja de absorción se encuentra entre 600 y 660 nm (9) entre otros (10). Ultimamente se ha explorado la combinación con nanomateriales que facilitan la solubilidad en agua y captación celular.(11) En periodoncia, pueden emplearse los derivados de la porfirina (620 – 650 nm), fenotiazina, cianina (600 – 805 nm), fitoterápicos (550 – 700 nm) entre otros.(2) Para el cáncer oral o de cabeza y cuello los FS más empleados son derivados de la porfirina.

En la Figura 1 se resume esquemáticamente el mecanismo de acción de la TFD o TFDa sobre bacterias o células defectuosas (tumoraes) (7,10,11).

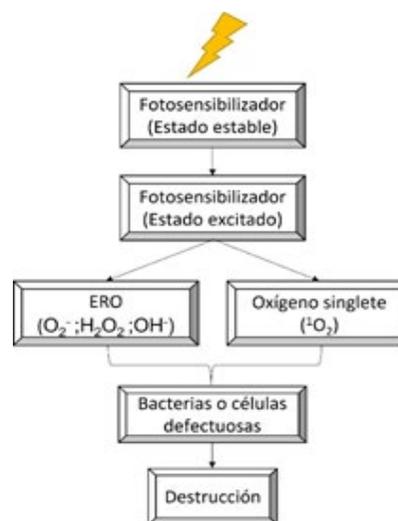


Fig. 1. Mecanismo de acción de la TFD o la TFDa: el FS, absorbido por células tumorales o bacterias, pasa del estado estable (0FS) al excitado cuando irradiado con luz a determinada longitud de onda y luego de singlete a triplete (1FS a 3FS) por cruce intersistema. Posteriormente, el 3FS interactúa con moléculas del medio intercambiando electrones o hidrógenos para generar ERO (reacción I) o con moléculas de oxígeno en estado estable (3O \rightarrow 2) para producir 1O \rightarrow 2 (reacción II). Ambas reacciones pueden ocurrir simultáneamente y llevan a la muerte bacteriana (TFDa) de células tumorales o colapso vascular (TFD) (12).

En la TFDa o TFD las ERO o los 1O \rightarrow 2 pueden causar daños en las estructuras plasmáticas, inhibición de enzimas, peroxidación lipídica, aglutinación de proteínas o modificación del ADN, que finalmente lleva a la muerte de los microorganismos o células defectuosas (7) por apoptosis o necrosis(5). La efectividad de la TFDa depende del tipo y concentración de FS y la clase de microorganismo (bacterias gran positivas/negativas o, hongos o virus), siendo mayor en gram positivas (7).

Terapia fotodinámica en endodoncia. El éxito de la TFD depende de la eliminación completa del contenido microbiano, lo que representa un reto clínico debido a la

compleja morfología de los conductos y la capacidad de los microorganismos de localizarse en zonas inaccesibles a la instrumentación e irrigación y de adaptarse a condiciones extremas de pH y baja presión de oxígeno (13).

En endodoncia, la TFD junto con FS como el azul de metileno, el azul de toluidina, la curcumina (CR) y la indocianina verde, ha sido propuesta como coadyuvante en el proceso de desinfección de canales radiculares. Estudios in vitro, ex vivo e in vivo han examinado la eficacia de la terapia bajo diferentes concentraciones de FS, tiempos de exposición y fuentes de luz (9).

Mozayani y otros (14), en un estudio in vitro realizado en 54 órganos dentarios unirradiculares, compararon la eficacia de TFD con 0,5 mg/ml de azul de toluidina, azul de metileno y curcumina usando luz led roja (630 nm y 2000 – 4000 mW/cm²) aplicada durante 60 s con el fin de desinfectar conductos infectados con *Enterococcus Faecalis*. Los órganos dentarios se dividieron aleatoriamente en 5 grupos: i) hipoclorito de sodio o NaOCl (grupo control); ii) TFD + NaOCl+ AT; TFD + NaOCl + AM; TFD + NaOCl + CR. Los resultados reportaron disminución del 99% de conteo de unidades formadoras de colonias con relación al grupo control. Concluyeron que, a pesar de ciertas limitaciones, administrar TFD + azul de toluidina adicional a irrigación con NaOCl incrementó la eficacia de este último contra la *E.Faecalis*.

García y otros (15), en un ensayo clínico aleatorizado en 32 dientes, estudiaron la cicatrización de lesiones periapicales y el efecto sobre la microbiota al emplear TFD (láser diodo de 660nm y potencia de 100mW) – AM durante 5 minutos. Los dientes fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos: control (desbridamiento convencional (DBC)) y experimental (TFD + DBC). Los resultados arrojaron mejor cicatrización de lesiones periapicales, según el índice periapical (IPA), luego de seis meses para el grupo experimental respecto al de control. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el recuento de especies microbianas entre ambos grupos. Concluyeron que aplicar TFD como complemento mejoró la cicatrización periapical después de 6 meses.

Pourhajibagher y otros (16), en un metaanálisis sobre la eficacia de la TFDa como complemento al DBC en pacientes con infecciones endodónticas, encontraron que en 10 análisis de sensibilidad sobre ensayos clínicos aleatorizados realizada se reportaron beneficios en la TFDa + DBC. La mayoría de los estudios aplicó láser diodo en el rango de 635 a 801 nm, con diámetro de la fibra entre 200 y 1000 μ m y potencia de 40 a 220 mW. Vieron que el uso de diferentes tiempos de exposición a la luz y concentraciones de FS genera variación en los resultados por lo que sugirieron la implementación de protocolos estandarizados que permitan realizar comparaciones. Concluyeron que hubo una reducción de la carga microbiana como producto del uso complementario de la TFD y que se necesita una estandarización de los parámetros de la TFDa.

Terapia fotodinámica en periodoncia. La enfermedad periodontal se caracteriza por la pérdida progresiva de hueso alveolar inducida por inflamación. Aunque el raspado y alisado radicular (RAR) es el tratamiento de elección en pacientes que presentan periodontitis crónica, no siempre elimina completamente los patógenos que inducen la aparición de la periodontitis. Adicionalmente, el aumento de citocinas proinflamatorias derivadas de macrófagos del tejido gingival favorece el progreso y gravedad de la enfermedad; el bloqueo de citocinas reduce la resorción ósea alveolar (17).

Jiang y otros (18), encontraron que la TFD, mediada por azul de metileno (AM-TFD en inglés), y el RAR debieron emplearse simultáneamente para reducir la inflamación de los tejidos pulpaes y la inhibición de la absorción ósea, en ratas. La reducción se logró aplicando 10 μ M de AM y 40 J/cm² con láser diodo de luz roja (660 nm) a 300 mW de potencia, lo que llevó a maximizar la apoptosis de macrófagos sobre-infiltrados in vitro e in vivo. Concluyeron que la AM-TFD puede aliviar la periodontitis, al promover la apoptosis de macrófagos y destruir la microbiota bacteriana relacionada con esta enfermedad.

Ohba y otros (19), examinaron la seguridad y eficacia a corto plazo de la TFDa en la periimplantitis mediante la evaluación del volumen de secreción de pus.

Se reclutaron pacientes con secreción de pus en bolsa periimplantaria asignándose cada uno, aleatoriamente, a dos grupos: grupo control (irrigado con solución salina) y grupo experimental (solución salina + TFDa (LED de 630 nm) + azul de toluidina (AT)). Después de 7 días de tratamiento, observaron que la secreción de pus cayó en el 58% de pacientes del grupo experimental contra 15% de disminución en el grupo control. Concluyeron que la TFDa – AT es una alternativa relativamente eficaz a corto plazo y sin efectos secundarios contra la periimplantitis.

Sculean y otros (20), con el propósito de zanjar los resultados contradictorios sobre el uso de TFDa en infecciones periodontales y periimplantarias, llevó a cabo una revisión narrativa sobre la evidencia actual de los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) y metaanálisis que evaluaron el beneficio clínico o microbiológico potencial de la TFD en la terapia periodontal y periimplantaria no quirúrgica. Encontraron que aplicar TFD + RAR en pacientes con periodontitis leve o moderada trae mejoras clínicas (ganancia de inserción clínica, menor sangrado y mayor profundidad del sondaje) que solo usando RAR. En pacientes diagnosticados con periodontitis agresiva (en inglés diagnosis of aggressive periodontitis (AgP)), aunque se reportaron mejoras clínicas con TFD, aún no se puede indicar como substitutivo de los antibióticos sistémicos como metronidazol o amoxicilina. La TFD parece prometedora para lidiar con bolsas periodontales residuales moderadas durante la terapia de mantenimiento. Por último, aunque los

estudios eran limitados, la TFD es una interesante alternativa para pacientes con enfermedades sistémicas como la diabetes, al no ser invasiva y como reductor a corto plazo de enfermedades periimplantarias como la periimplantitis o la mucositis periimplantaria.

Terapia fotodinámica en tumores de cabeza y cuello. El cáncer de cabeza y cuello se considera un problema de salud pública debido a sus altas tasas de mortalidad y morbilidad, ubicándose actualmente como el sexto cáncer más común y el octavo más letal del mundo (21). Estos tumores malignos son abordados con cirugía, quimioterapia, radioterapia o combinación de estas (5). Cuando no es posible utilizar las opciones convencionales o por la recurrencia usual de estos tumores (21), la TFD surge como una alternativa al no existir resistencia tisular o límites de dosis por su uso, de que es posible irradiar el tumor de manera directa y a su alta sensibilidad y especificidad por células tumorales (5,12). La TFD ha mostrado ser tan efectiva como las terapias convencionales para tumores de células escamosas de cabeza y cuello, en estadios tempranos (5).

Lambert y otros (21) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo que tuvo por finalidad analizar los resultados de la aplicación de la TFD con termoporfín sobre 26 pacientes belgas con carcinoma oral inoperable, sus eventos adversos y toxicidad. Los pacientes recibieron TFD, consecutivamente, durante 17 años (2002 – 2019). Para ser incluidos en el estudio, se consideraron aquellos con tumor primario nuevo o recurrente o que no podían ser sometidos a las técnicas convencionales de tratamiento. Se obtuvo una respuesta tumoral completa después de la TFD en 77% de los pacientes. La tasa libre de recurrencia, a los seis meses, 1 año y 2 años de ejecutada la terapia, fue de 61%, 49% y 33%, respectivamente. La mediana de supervivencia de la enfermedad fue superior a 30 meses. Los eventos adversos reportados fueron dolor y edema fascial. Más del 75% de los pacientes tratados no sufrieron alteraciones en la deglución o la vía aérea superior. Concluyeron que la TFD es una alternativa valiosa para pacientes con cáncer oral no operable al mostrar un control tumoral duradero y baja toxicidad.

Van Doeveren y otros (22), al aplicar TFD (luz LED roja, 652 nm, 20 J/cm² y 100 mW/cm²) con 0,15 mg/kg de metatetrahidroxifenilclorina como adyuvante a la cirugía en 54 pacientes con márgenes de resección positivos no elegibles para RT o QT, encontraron que la tasa libre de enfermedad a 2 años fue 28%, siendo significativamente mejor cuando la TFD se ejecutó 6 semanas después de la cirugía. Concluyeron que La TFD es un coadyuvante efectivo después de cirugías de tumores malignos con márgenes de resección positivos.

Santos L y otros (5) llevaron a cabo una combinación de TFD + redaporfín seguido de un agente de inmunoterapia denominado nivolumab sobre un paciente portugués de

62 años con carcinoma metastásico de células escamosas de cabeza y cuello que ya había sido tratado con cirugía y radioterapia. Inicialmente, el paciente fue sometido a una sesión exploratoria de irradiación, sobre una fracción del tumor (1 cm de diámetro en su superficie), con láser de 749 nm y densidad de energía de 50 J/cm², previa administración de 75 mg/kg de redaporfín. 72 h después constataron la aparición de necrosis de la zona irradiada y 5 días después, su desprendimiento, sin efecto secundario alguno. Con esto, pasaron a irradiar una zona mayor (3,2 cm) en 4 puntos diferentes del tumor. Después de 19 meses de seguimiento mostraron que la TFD había logrado un control tumoral aceptable. Finalmente, al combinar con nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas), alcanzaron un control tumoral completo sin progresión después de 33 ciclos de aplicación. Concluyeron que TFD + redaporfín + nivolumab parece ser una estrategia prometedora en carcinomas metastásicos de cabeza y cuello resistentes, al mejorar los resultados y prolongar la supervivencia.

Reflexiones finales. La terapia fotodinámica antimicrobiana induce la muerte de bacterias por apoptosis o necrosis derivada de la oxidación de las estructuras biológicas inducida por especies reactivas de oxígeno u oxígeno singlete. Cuando aplicada al cáncer, la muerte sobreviene por afectación directa de las células tumorales o indirectamente por colapso de la vascularización tumoral, por el mismo mecanismo.

En endodoncia, el uso de complementar la TFD al desbridamiento convencional o a la irrigación con hipoclorito de sodio mostró mayor reducción de la carga microbiana que sin su aplicación. No obstante, los parámetros de irradiación o la concentración del fotosensibilizador pueden variar de acuerdo con la situación.

En periodoncia, la TFD como coadyuvante al raspado y alisado radicular parece reducir la inflamación asociada a la periodontitis y la periimplantitis, tanto por inducción de apoptosis como por muerte del complejo bacteriano. Aunque se necesitan más estudios, la TDF se muestra como una alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedades sistémicas por no ser invasiva.

En cáncer oral o de cabeza y cuello, la TFD aplicada con clorinas o porfirinas mostró un control tumoral duradero y baja toxicidad en carcinomas orales inoperables. También fue efectiva y de control duradero como terapia complementaria a cirugía para tumores malignos de cabeza y cuello con márgenes de resección positivos. Asimismo, junto con agentes de inmunoterapia, es útil para lidiar con tumores metastásicos de cabeza y cuello de alta resistencia a la radiación ionizante.

Falta estandarizar protocolos de irradiación y concentración del fotosensibilizador que permitan universalizar su aplicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:883-893. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332217350990>
2. Cid M F, Jara J J, Huerta C L, Oliva M P. Eficacia de Terapia Fotodinámica como Complemento de Terapia Convencional Periodontal Versus Terapia Convencional en el Tratamiento de Pacientes Adultos con Periodontitis Crónica: Una Revisión Sistemática con Metaanálisis. *Int J Odontostomatol.* 2016;10(2):315-23. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2016000200020&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Yoshinari FMS, Pereira KFS, Beraldo DZ, Silva JCL da, Zafalon EJ, Silva PG da. Influence of Photodynamic Therapy in the Control of Postoperative Pain in Endodontic Treatment: A Cross-Sectional Randomized Clinical Trial. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2019;19(1):1-8. Disponible en: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/pboci/article/view/4369/pdf>
4. Fernandes ML da MF, Maia CA, Santos AMC, Vilela CR, Araujo FR, Mohallen M de L, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Endodontic Treatment of Deciduous Teeth: In Vivo Pilot Study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2020;20. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-46322020000100398&tlng=en
5. Santos LL, Oliveira J, Monteiro E, Santos J, Sarmiento C. Treatment of Head and Neck Cancer with Photodynamic Therapy with Redaporfin: A Clinical Case Report. *Case Rep Oncol.* 2018;11(3):769-776. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/493423>
6. Andreadis D, Pavlou A-M, Sotiriou E, Vrani F, Ioannides D, Kolokotronis A. Utility of photodynamic therapy for the management of oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Transl Res Oral Oncol.* 2016;1:2057178X1666916. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2057178X16669161>
7. Carrera ET, Dias HB, Corbi SCT, Marcantonio RAC, Bernardi ACA, Bagnato VS, et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser Phys.* 2016;26(12):123001. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1054-660X/26/12/123001>
8. Lima SP, Sousa ET de, Melo MO, Silva MS. Photodynamic therapy as an aiding in the endodontic treatment: case report. *RGO - Rev Gaúcha Odontol.* 2019;67. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372019000100808&tlng=en
9. Plotino G, Grande NM, Mercade M. Photodynamic therapy in endodontics. *Int Endod J.* 2019;52(6):760-74. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iej.13057>
10. Alfidous RA, Garcia IM, Balhaddad AA, Collares FM, Martinho FC, Melo MAS. Advancing Photodynamic Therapy for Endodontic Disinfection with Nanoparticles: Present Evidence and Upcoming Approaches. *Appl Sci.* 2021;11(11):4759. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/11/4759>
11. Hong EJ, Choi DG, Shim MS. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials. *Acta Pharm Sin B.* 2016;6(4):297-307. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383515300915>
12. Saini R, Lee N, Liu K, Poh C. Prospects in the Application of Photodynamic Therapy in Oral Cancer and Premalignant Lesions. *Cancers (Basel).* 2016;8(9):83. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6694/8/9/83>
13. Siqueira JF, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. *J Endod.* 2008;34(11):1291-1301.e3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099239908006869>
14. Mozayeni MA, Vatandoost F, Asnaashari M, Shokri M, Azari-Marhabi S, Asnaashari N. Comparing the Efficacy of Toluidine Blue, Methylene Blue and Curcumin in Photodynamic Therapy Against *Enterococcus faecalis*. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(Suppl 1):S49-54. Disponible en: <https://journals.sbm.ac.ir/jlms/article/view/32796>
15. De Miranda RG, Colombo APV. Clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy on primary endodontic infections: a 6-month randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2018;22(4):1751-1761. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00784-017-2270-4>
16. Pourhajibagher M, Bahador A. Adjunctive antimicrobial photodynamic therapy to conventional chemo-mechanical debridement of infected root canal systems: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;26:19-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S157210001830396X>
17. Sima C, Glogauer M. Macrophage subsets and osteoimmunology: tuning of the immunological recognition and effector systems that maintain alveolar bone. *Periodontol* 2000. 2013;63(1):80-101. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12032>
18. Jiang C, Yang W, Wang C, Qin W, Ming J, Zhang M, et al. Methylene Blue-Mediated Photodynamic Therapy Induces Macrophage Apoptosis via ROS and Reduces Bone Resorption in Periodontitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1-15. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/1529520/>
19. Ohba S, Sato M, Noda S, Yamamoto H, Egahira K, Asahina I. Assessment of safety and efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for peri-implant disease. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;31:101936. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100020302908>
20. Sculean A, Deppe H, Miron R, Schwarz F, Romanos G, Cosgarea R. Effectiveness of Photodynamic Therapy in the Treatment of Periodontal and Peri-Implant Diseases. En: *Monographs in Oral Science.* 2021. p. 133-143. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/510189>
21. Lambert A, Nees L, Nuyts S, Clement P, Meulemans J, Delaere P, et al. Photodynamic Therapy as an Alternative Therapeutic Tool in Functionally Inoperable Oral and Oropharyngeal Carcinoma: A Single Tertiary Center Retrospective Cohort Analysis. *Front Oncol.* 2021;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.626394/full>
22. Van Doeveren TEM, Karakullukçu MB, van Veen RLP, Lopez-Yurda M, Schreuder WH, Tan IB. Adjuvant photodynamic therapy in head and neck cancer after tumor-positive resection margins. *Laryngoscope.* 2018;128(3):657-663. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.26792>