

Revisión de tema

Efectos del aclaramiento dental sobre los tejidos periodontales. Revisión de la literatura.

Dental bleaching effects on periodontal tissues. Literature review.

Heberth ALDANA-SEPÚLVEDA¹, Juan-Carlos VIVAS-MONCAYO²

1. Odontólogo, Especialista en Periodoncia de la Universidad del Valle (Cali, Colombia), Magíster en Ciencias Odontológicas de la Universidad Complutense (Madrid, España). 2. Odontólogo, Especialista en Rehabilitación Oral de la Universidad del Valle (Cali, Colombia).

RESUMEN

Diversos estudios clínicos han evaluado la efectividad a corto y largo plazo de los agentes de aclaramiento dental a base de peróxido de hidrogeno (PH), igualmente sus efectos adversos sobre los tejidos duros y blandos, encontrando que la sensibilidad dental y gingival son los más frecuentes, y generalmente son efectos leves y de naturaleza transitoria. Sin embargo, estos estudios solo se basan en observaciones clínicas y percepción de los pacientes. El propósito de esta revisión de tema es describir, basado en la evidencia científica *in vitro* e *in vivo*, los principales efectos adversos generados por el PH sobre los tejidos periodontales y sus poblaciones celulares, extrayendo las principales relevancias clínicas que aporten al profesional consejos útiles a la hora de seleccionar y establecer protocolos de manejo clínico en los pacientes que demanden este tipo de tratamiento, procurando reducir injurias a los tejidos de soporte periodontal. Podemos concluir que el uso de estos agentes químicos, aunque siguen generando efectos inmediatos indeseables como la sensibilidad dental e irritación gingival,

y basados en la relación dosis-tiempo de exposición, constituyen un tratamiento seguro. No obstante, no se deben subestimar los efectos dañinos potenciales que puede llegar a producir su uso indebido, de allí la importancia de conocer su composición química y los efectos sobre las estructuras que se aplican, y partiendo siempre de una salud dental y periodontal para su aplicación.

Palabras claves: Blanqueamiento de Dientes, Peróxido de hidrógeno, periodonto, mucosa oral, enfermedades periodontales.

SUMMARY

Several clinical studies have evaluated the effectiveness of short and long term bleaches hydrogen peroxide (H₂O₂) agents, also its adverse effects on hard and soft tissues, finding that tooth and gingival sensitivity are the most frequent. However, these studies only based on clinical observations and perceptions of patients. The purpose of this review is to describe, based on scientific evidence *in vitro* and *in vivo*, the major side effects generated by H₂O₂ on periodontal tissues and cell populations, providing clinical relevance's to provide clinicians useful advice when selecting and establishing protocols to patients seeking this type of treatment, aiming at reducing injuries to periodontal tissue support. We conclude that the use of these chemicals, but still generate immediate undesirable

effects such as tooth sensitivity and gingival irritation, and based on the dose-exposure time relationship, it's a safe treatment. However, we should not underestimate the potential harmful effects that can produce their abuse or misuse, hence the importance of knowing their chemical composition and effects on structures that apply, and always from a dental and periodontal health for application.

Keywords: Tooth bleaching, hydrogen peroxide, periodontium, oral mucosa, periodontal disease

INTRODUCCIÓN

La principal indicación de los tratamientos estéticos de aclaramiento dental es el modificar los cambios de tonalidad que han sufrido los dientes por múltiples factores. Las causas de decoloración suelen ser diferentes y multifactoriales. Se han clasificado como extrínsecas, intrínsecas y decoloraciones internas.¹ La decoloración extrínseca se asocia al uso de té, café, tabaco, y vino tinto o algunos alimentos como los arándanos o verduras. Las manchas intrínsecas (manchas en dentina) pueden ser debidas a condiciones sistémicas, al uso de medicamentos después de que los dientes permanentes han erupcionado (por ejemplo, minociclina) o durante su desarrollo (tetraciclina), enfermedades de la infancia, infecciones o trauma en dientes primarios, mientras que el diente subyacente esta en

Recibido para publicación: Marzo 09 de 2016
Aceptado para publicación: Mayo 06 de 2016
Correspondencia:
H. Aldana, Universidad del Valle
heberth.aldana@correounivalle.edu.co



desarrollo, trauma a un diente permanente o cambios por envejecimiento natural y el acumulo de manchas que ha entrado en los dientes.

El peróxido de hidrogeno (H_2O_2) (PH) a diferentes concentraciones (10-32%) o el peróxido de Carbamida compuesto a su vez por PH y Urea a diferentes concentraciones (10-22%) son los agentes químicos disponibles en la actualidad para realizar los aclaramientos dentales externos, con técnica en consulta, en casa o técnica combinada. En el caso de aclaramientos internos, el agente químico de elección es el Perborato Sódico diluido en agua, o el mismo PH. Dependiendo del producto comercial empleado para aclaramiento en consulta, será el sistema de activación del producto, los ciclos y tiempo de exposición. Generalmente se emplea la activación por fuente de luz con la protección de los tejidos peri dentales con materiales acrílicos.²

Es importante considerar el empleo de otros materiales diferentes a los agentes químicos de aclaramiento, al momento de evaluar los efectos adversos sobre el periodonto, pues constituyen otras variables a considerar, por ejemplo el efecto de la radiación emitida por la foto activación, o el efecto del material acrílico empleado para el aislamiento de la encía, sobre las poblaciones celulares.

Existe evidencia *in vitro* de los efectos citotóxicos del PH sobre cultivos celulares, incluso del potencial cocarcinogénico en experimentación animal, encontrando en la producción de radicales libres en forma de especies reactivas de oxígeno que genera la reacción del H_2O_2 el principal promotor de estos efectos,³ sin embargo resulta difícil extrapolar esta información en humanos, debido a que poseemos sistemas de protección biológicos, como las barreras mucosas o la presencia de peroxidasas salivares que contrarrestan o casi anulan este fenómeno.⁴

El propósito de esta revisión de tema es determinar mediante una revisión crítica de la literatura los efectos biológicos y macroscópicos del aclaramiento dental sobre

los tejidos periodontales y la mucosa oral. La estrategia de búsqueda de esta revisión empleo bases de datos como PubMed-MEDLINE, Embase y Scopus, empleando palabras claves “Tooth Bleaching” OR “Hydrogen Peroxide” AND “Side Effects” AND “Cytotoxicity” AND “Periodontium” OR “Mouth Mucosa”. La búsqueda electrónica incluyó publicaciones en inglés, estudios en humanos y otros animales, así como estudios *in vitro* de los últimos 20 años.

AGENTES DE ACLARAMIENTO DENTAL Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

El agente activo de las preparaciones para aclaramiento dental es el peróxido de hidrogeno (PH),² por su composición, tres tipos de sistemas de aclaramiento son los más usados. Los sistemas de aclaramiento más fuertes se aplican sólo en la consulta con adecuada supervisión y a concentraciones entre 30-35%. Los sistemas para aclaramiento casero pueden usar geles estables de PH a concentraciones entre 3-10%, o generados desde geles estables de peróxido de Carbamida (PC) entre el 10-35%, que se descompone en urea, amoniaco, dióxido de carbono y PH (3,35% H_2O_2 desde PC 10%).

La liberación de PH desde PC puede prolongarse por la adición de polímeros de carboxipolimetileno.⁵ En el blanqueamiento interno el PH se produce desde el perborato sódico (PS), Cotton y Wilson 1972 describen muy bien estas reacciones químicas (Figura 1) en las que H_2O_2 actúa como un fuerte agente oxidante a través de la formación de radicales libres, especies reactivas de oxígeno, y aniones de peróxido de hidrogeno. Estas moléculas reactivas atacan las cadenas largas de las moléculas cromóforas de color oscuro, convirtiéndolas en moléculas más difusas, menos coloreadas y más pequeñas. El resultado del aclaramiento depende de la concentración del agente blanqueante, la capacidad del agente para penetrar moléculas cromóforas, y la duración y número de veces que el agente este en contacto con estas moléculas.⁶

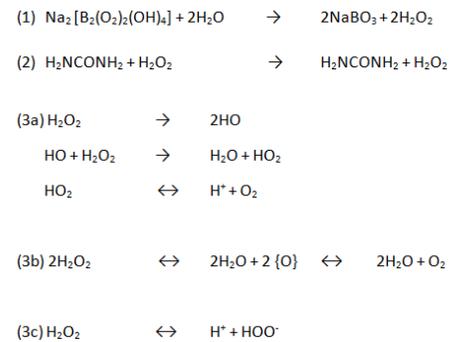


Figura 1. 1. Formación de PH desde PS; 2. PH desde PC; 3a. Formas de radicales libres de PH tipo hidroxilo, perhidroxilo y aniones superóxido; 3b. Moléculas reactivas de oxígeno que son inestables y transformadas a oxígeno; 3c. Aniones peróxido de hidrogeno.⁶

Los métodos de aclaramiento externo se dividen en protocolo en la consulta, en el que se aplica el agente blanqueador sobre la superficie dental, previa protección de los tejidos blandos con barreras físicas, como diques de goma para las mucosas y resina acrílica para las encías. El agente blanqueador se puede activar química o físicamente y usarse según indicaciones de la casa comercial en ciclo único (40 minutos) o varios ciclos (3 ciclos de 15-20 minutos). El protocolo de aclaramiento en casa, requiere de la elaboración de férulas blandas o rígidas a medida de los arcos dentales, que van a contener el material, y dependiendo de la concentración y de la casa comercial será el tiempo de aplicación por día. El protocolo más usado en la actualidad, debido a sus resultados de eficacia clínica es el combinado. En esta revisión nos centraremos en los efectos de los agentes blanqueadores empleados en estos dos protocolos sobre mucosa oral, encía y poblaciones celulares.

ANATOMIA PERIODONTAL: DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA Y MICROSCÓPICA DEL PERIODONTO

Se describen tres dimensiones fisiológicas del periodonto con gran significancia en odontología restauradora y estética,

la dimensión fisiológica superficial, que corresponde a la encía libre y adherida, la dimensión fisiológica crevicular, que corresponde al epitelio del surco, y la dimensión fisiológica subcrevicular, que corresponde al epitelio de unión y tejido conectivo supracrestal.⁷ El tejido conectivo supracrestal comprende las estructuras mesodérmicas de la encía, contiene fibras conectivas, que al anclarse en el cemento, forman la inserción conectiva. La pared blanda del surco gingival está cubierta hacia coronal por el epitelio del surco; y la pared apical o fondo del surco, se forma con la superficie coronal del epitelio de unión que une el tejido conectivo gingival con la superficie dental por medio de uniones relativamente débiles o hemidesmosomas, la lámina basal interna y polisacáridos. La principal célula constituyente de los epitelios orales y gingivales es el queratinocito, el epitelio de unión (EU) es un epitelio estratificado constituido por dos estratos, hacia coronal tiene un grosor de aproximadamente 15 capas celulares y se estrecha en dirección a la parte apical del tejido. La velocidad de recambio celular del EU es excepcionalmente rápida, casi el doble de la velocidad del epitelio oral gingival, todas estas células poseen un fenotipo distintivo que les permite cumplir funciones específicas en la defensa periodontal.⁸ El tejido conectivo gingival no es distinto de la piel, y está compuesto principalmente de colágeno, proteoglicanos, fibronectina, osteonectina, tenascina y elastina sintetizados por su principal célula, el fibroblasto.

Estos poseen una estructura y función compleja, es una célula dinámica, la cual ejerce funciones tisulares a nivel local y del sistema inmune. Así mismo, se conoce que los Fibroblastos no son homogéneos entre sí, sino que presentan diferencias en su morfología y función de acuerdo con la ubicación en la que se encuentren.⁹ La tasa de proliferación y confluencia de los fibroblastos gingivales es superior a la de los fibroblastos del ligamento periodontal, y depende de diferentes estímulos y podría explicarse por la diferencia de tamaño, teniendo los primeros mayor capacidad pro-

teica y de síntesis de ADN. Una desregulación en la síntesis de matriz extracelular puede llevar a un crecimiento excesivo o a destrucción de los tejidos, esto demuestra que son células muy sensibles a su entorno inmediato y responderán en función de los mensajes que reciban.¹⁰

PERÓXIDO DE HIDROGENO EN ODONTOLOGÍA. PRIMERAS EVALUACIONES DE LOS EFECTOS SOBRE LOS TEJIDOS BLANDOS Y LA SALUD GENERAL

El peróxido de hidrogeno se recomendó desde principios del siglo XX en el control de varias condiciones orales, como en el tratamiento de la GUN, mejorar el control de biopelícula bacteriana, e incluso como agente tópico en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Posee un efecto antimicrobiano a través de la liberación de oxígeno con efecto patogénico sobre especies bacterianas Gram positivas y Gram negativas, principalmente anaerobias. Se empleaba en concentraciones inferiores al 3% en medio líquido o en pastas dentales. En 1942 Orban reportó los primeros efectos sobre tejidos blandos, como el blanqueamiento de la encía inmediatamente después de su aplicación y vacuolización intercelular en el tejido inflamado, otros autores también han reportado efectos dañinos sobre tejidos gingivales y mucosa oral (Garguilo 1963, Branemark 1967). También son frecuentes la aparición de úlceras orales, en pacientes con antecedentes de enfermedades ulceroampollosas, después de realizar limpiezas o colutorios con este producto.¹¹ Estos reportes clínicos y la evidencia reunida sobre el posible efecto citogénico, mutación y muerte celular, suscitaron las primeras preocupaciones sobre la seguridad del uso de H₂O₂ como coadyuvante de procesos periodontales, y dando respuesta a esta pregunta, se desarrollaron algunos estudios en modelo animal para evaluar sus efectos.

Weitzman *et al* en 1986 evaluaron el efecto del PH tópico a concentraciones al 3% y 30% en el epitelio oral de roedores,

encontrando hiperqueratosis e hiperplasia escamosa en el 85% de las muestras con células hiper cromáticas y displasia leve en los tratados con 30% H₂O₂,¹² y aunque resulta difícil extrapolarlo en humanos, coincidía con resultados previos de Gargiulo *et al* que reportaron incremento en la actividad mitótica e hiperplasia en epitelios gingivales humanos tras la aplicación de 30% H₂O₂. La producción de radicales libres tras la reacción del H₂O₂ con los tejidos se ha asociado a muerte celular y riesgo de desarrollar cáncer en cavidad oral. A la primera cuestión, Simon *et al* en 1981 evaluaron la respuesta de cultivos de fibroblastos humanos a la exposición de radicales de O₂ con marcadores específicos de muerte celular y encontraron que el H₂O₂ es la especie de oxígeno que causa la muerte de fibroblastos humanos normales expuesto a una fuente externa de radicales de oxígeno, no obstante esta experimentación *in vitro* no considera los mecanismos protectores presentes en la saliva.¹³

Sobre la segunda preocupación, una amplia revisión realizada por Munro *et al* en 2006 sobre genotoxicidad y carcinogénesis de agentes blanqueantes concluyó que el uso de estos productos no representan un riesgo para desarrollar cáncer, ni siquiera en pacientes con factores de riesgo como consumo de alcohol y tabaco, sin embargo recomienda el uso a dosis-tiempo seguros 3. La agencia internacional de investigación en cáncer (IARC) llegó a la conclusión de que existe evidencia limitada en experimentación animal y evidencia insuficientes en seres humanos para la carcinogenicidad de peróxido de hidrógeno y se clasifica como producto químico en Grupo 3: no clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos.¹⁴ La ingesta accidental del agente blanqueante, asociada a mal uso del paciente o inadecuada supervisión del profesional, puede constituir un riesgo dada la toxicidad del PH, el trabajo de Cherry *et al* en 1993 evaluó la toxicidad del PC a concentraciones del 10%, 15% y 35% administrado vía oral (5gm/Kg peso) a ratas adultas hembras y encontraron depresión y dificultad respiratoria después de 2h de

la ingesta, hipotermia, pérdida reflejos, cierre ocular, hematuria e incontinencia. En 3/22 expuestas a PC 35% murieron a las 48h por hemorragia gástrica, y los animales que reciben PC 10-15% presentan los mismos síntomas pero con menor intensidad, concluyendo que la ingesta de estas presentaciones comerciales de PC en altas dosis desarrolla toxicidad aguda en este modelo animal.¹⁵

EFFECTOS DE AGENTES DE ACLARAMIENTO SOBRE TEJIDOS BLANDOS Y SUS POBLACIONES CELULARES. ESTUDIOS *IN VITRO*

En esta primera parte se evaluó la toxicidad de los agentes blanqueadores frente a la población de fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal humano. Cuatro estudios *in vitro* fueron incluidos, en el primero, Hanks *et al* 1993 determinaron la citotoxicidad de soluciones de PH (0 a 0,88 mmol/L que equivale a PH 3%) aplicadas directamente sobre cultivos celulares monocapa de fibroblastos gingivales, para ello midieron la respuesta de la succinyl deshidrogenasa (SDH) celular estableciendo la dosis inhibitoria del 50% de su actividad para determinar muerte celular, y encontraron que a mayor concentración y tiempo de exposición, era mayor la citotoxicidad en los fibroblastos, siendo la dosis inhibitoria del 50% SDH de 0,58 mmol/L.¹⁶ El segundo y tercer estudio es una serie de Tripton *et al* 1995 en el que determinaron los efectos del PC a concentraciones entre 0,0125% - 0,05% sobre los fibroblastos gingivales humanos evaluando su viabilidad/morfología, proliferación, y la producción de fibronectina y colágeno. Mediante microscopia determinaron que a concentraciones >0,05% después de 24 horas todas las células estaban muertas, a concentración 0,025% aparecían separadas y con daños en la membrana, solo a concentración <0,0125% aparecían normales, similar comportamiento tuvo la proliferación celular. Mediante ELISA midieron la producción de colágeno, todas las concentraciones tuvieron reducción significativa en la síntesis de colágeno frente

al grupo control, y respecto a la producción de fibronectina solo parecía no afectarse a concentraciones <0,0125%.¹⁷

En un intento de extrapolar estos resultados a las condiciones *in vivo*, incluyeron un medio con catalasa, simulando las enzimas presentes en cavidad oral, y encontraron que concentraciones de catalasa >20U/ml tenían un efecto protector de los fibroblastos inhibiendo la disminución en la síntesis de fibronectina y apareciendo células viables y de morfología normal. Pareciera indicar, que aunque existe evidencia de efectos adversos *in vitro*, factores protectores *in vivo* pueden reducirlos y hacerlo seguro a concentraciones adecuadas. En la segunda serie, el mismo grupo empleo en los cultivos expuestos a concentración de 0,05% PC, saliva humana, lactoperoxidasa salivar y mucina salivar para demostrar su efecto protector a los fibroblastos contra los agentes blanqueadores, hallaron que a concentraciones adecuadas estas enzimas eran capaces de proteger a los fibroblastos en su morfología y función.⁴

En el último estudio incluido, Kinomoto *et al* en 2001 evaluaron los efectos del blanqueamiento interno sobre la población de fibroblastos del ligamento periodontal, reportaron la citotoxicidad expresada por la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) por las células con ruptura de su membrana. Emplearon PS 2g/ml, PS 2g/ml mezclado con PH 30%, y PH 30% y encontraron que la citotoxicidad se influenciaba por la concentración del agente y el tiempo de incubación, siendo muy toxico la mezcla de PS con PH, y muy seguro el PS.¹⁸ Al demostrarse la penetración de estos agentes a través de los túbulos dentinales hacia el ligamento periodontal resulta fundamental el empleo de barreras internas que impidan este proceso.

El protocolo de blanqueamiento en la consulta puede requerir del empleo de foto activación, y este debe de ser un factor a tener en cuenta a la hora de evaluar efectos sobre los tejidos blandos, ya que el calor o radiación emitida por la lámpara

puede generar efectos citotóxicos sobre las poblaciones celulares, así Yoshida *et al* en 2013 preocupados por este tema, evaluaron los efectos de la irradiación producida por luz azul sobre cultivos de fibroblastos gingivales humanos, utilizando fuentes LED y Halógenas expuestas entre 1 y 5 minutos a una distancia de la fuente de 12mm. Midieron la tasa de proliferación y el estrés oxidativo (producción especies reactivas de oxígeno ROS), hallaron que tras exposición de 5 min con LED se tenía reducción significativa de la proliferación comparado a fuente halógena, en ambas fuentes se detectó daños en las mitocondrias después de 24 horas de ser expuestas y ambas fuentes comparadas a control no expuesto incrementaban la producción de ROS intracelular de manera significativa.¹⁹

Estos hallazgos son de relevancia y recomiendan aislar los tejidos blandos con resinas de color y grosor suficiente para reflejar la luz azul. Se puede ver resumido los principales detalles de estos trabajos en la Tabla 1 de extracción de datos.

EFFECTOS DE AGENTES DE ACLARAMIENTO SOBRE TEJIDOS BLANDOS Y SUS POBLACIONES CELULARES. ESTUDIOS *IN VIVO*

Si bien el objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos biológicos y macroscópicos del blanqueamiento dental sobre los tejidos periodontales, al realizar la búsqueda bibliográfica en base de datos, muy pocos fueron los artículos cuya variable principal de desenlace fuera esta, casi siempre se incluyen en variables de desenlace secundarias dentro de estudios clínicos de la efectividad del blanqueamiento dental, y basadas en evaluaciones macroscópicas clínicas, como la medición de índices periodontales o la percepción del paciente a la irritación de la encía.

En este primer apartado se revisaron algunos artículos relacionados con la evaluación clínica de los efectos secundarios de los agentes blanqueadores sobre la encía y la mucosa oral. La evaluación de estos efectos

Tabla 1. Efectos de agentes blanqueadores sobre tejidos blandos y sus poblaciones celulares. Estudios *in vitro*

Autor Año	Tipo estudio	Agente blanqueador	Tipo cultivo	Variables	Resultados
Hanks <i>et al</i> 1993	In vitro	H ₂ O ₂ 3% (0 a 0,88 mmol/L)	Balb/c 3T3 Fibroblastos (clone A31; American Type Culture Collection, Rockville)	Actividad de la Succinil deshidrogenasa SDH de cultivos fibroblásticos expuestos a H ₂ O ₂	A mayor concentración y tiempo de exposición al cultivo de H ₂ O ₂ , mayor citotoxicidad. (> SDH)
Tripton <i>et al</i> 1995	In vitro	Peróxido carbamida 0,05% - 0,025% - 0,0125%	Fibroblastos gingivales humanos	Cambios morfológicos Proliferación celular Producción fibronectina FN y colágeno tipo I, III y V Efecto protector catalasa	Concentraciones bajas de PC no exhibían cambios morfológicos. A mayor concentración se reducía proliferación y producción matriz extracelular. Concentraciones elevadas de catalasa permitían producción fibronectina
Tripton <i>et al</i> 1995	In vitro	Peróxido carbamida 0,05%	Fibroblastos gingivales humanos con adición de saliva, lactoperoxidasa LP, mucina	Morfología y viabilidad Proliferación Producción FN	A concentraciones adecuadas (saliva >4%, LP > 0.1 µM) tienen efecto protector de los fibroblastos
Kinomoto <i>et al</i> 2001	In vitro	Peróxido hidrogeno 30% Perborato sódico 2g/ml Perborato sódico 2g/ml en H ₂ O ₂	Células derivadas del ligamento periodontal humano	Actividad lactato deshidrogenasa LDH	La citotoxicidad se vio influenciada por concentración y tiempo de exposición al cultivo. Perborato sódico 2g/ml en H ₂ O ₂ mayor toxicidad. PS solo más seguro

SDH=Succinil deshidrogenasa; LDH=Lactato deshidrogenasa; FN=Fibronectina; LP=Lactoperoxidasa; PC=Peróxido carbamida; PS=Perborato sódico.

se enmarca como variables de desenlace secundarias dentro de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que miden la eficacia clínica y estabilidad de tratamientos de blanqueamiento dental, en estos estudios, mediante observación clínica reportaron la incidencia de lesiones en tejidos blandos o irritación en la encía, además, con el empleo de índices periodontales, determinaron el estado inflamatorio gingival y de presencia de biopelícula bacteriana. Los índices más empleados en estos casos fueron, el índice gingival descrito por Løe y Silness 1963, el índice de placa por Silness y Løe 1964, y el índice de sangrado al sondaje por Ainamo y Bay 1975 en el que se evalúa posterior de 10 segundos al sondaje, la presencia de sangrado, se registran el número de sitios y se expresa en porcentaje. Otros autores emplearon índices para evaluar la presencia de lesiones en mucosa oral como

la aparición de eritema o úlceras (Tabla 2). Al igual que estos índices basados en observación clínica, se evaluó la percepción del paciente, mediante encuestas o escalas de dolor, sobre la aparición de irritación gingival.²⁰⁻²²

Determinar los cambios en estos índices empezó a establecerse en estos estudios de blanqueamiento al notar que estos productos mejoraban el control de biopelícula bacteriana, y es que en la década de los setenta ya se investigaba el efecto de los peróxidos en el control de placa bacteriana e inflamación en los pacientes de mantenimiento periodontal. Shapiro *et al* en 1973 en un estudio doble ciego de casos y control evaluaron el efecto del peróxido de urea 11% en aplicaciones tópicas 2 veces/día durante seis meses en 80 pacientes, y encontraron que en el grupo test se producía

una disminución significativa en el índice de placa, con tendencia a mejorar el índice gingival y el recuento de cálculos.²³

Reinhardt *et al* en 1993 en un ECA doble ciego evaluaron la eficacia y efectos en tejidos blandos de diferentes productos de blanqueamiento en casa (PC) a dosis única o en tres dosis/día durante tres semanas.²⁴ No encontraron cambios estadísticamente significativos en línea base y a las tres semanas en el IG e IP, aunque en los grupos test existió una tendencia a una puntuación más baja. Respecto a la percepción de los pacientes de dolor en tejidos o cambios gingivales, el 32% reportó un poco de ardor o incomodidad transitoria de corta duración.

Leonard *et al* en 2001 en ECA evaluaron la seguridad del PC 10% empleado durante dos semanas, midiendo cambios en IG, IP,

índice de mucosas, a los 7, 14 días, y a los 3 y 6 meses de terminado el tratamiento. También midieron la percepción del paciente a la irritación gingival a los 7 y 14 días durante el tratamiento.²⁵ Este mismo grupo en 2002 evaluó los efectos del PC 16% considerando las mismas variables a los 7 y 14 días de tratamiento y a la semana de terminado el tratamiento. En este ECA doble ciego a boca partida se evaluó PC 10%, PC 16% y placebo, obteniendo similares resultados, a excepción de la percepción de irritación gingival que fue mayor en PC 16% ($P < 0,05$) comparado a PC 10% y placebo, adicionalmente los pacientes experimentales (PC 10-16%) experimentaban estas molestias por más días que los controles.²⁶

En los anteriores trabajos, los efectos sobre tejidos blandos eran variables secundarias dentro de estudios que evaluaban eficacia y seguridad clínica. El grupo de la Universidad de Arabia Saudí evaluó el efecto de PC 10% sobre la salud gingival como variable principal de desenlace, el diseño de las cubetas tenía la particularidad de alejarse ligeramente del margen gingival con diseño festoneado, el gel se usó durante 3 semanas entre 2-6 horas/día. En línea base y a las tres semanas de tratamiento se evaluó IG, IP, BOP, además de la percepción del paciente a sensibilidad dental e irritación gingival. Un total de muestra de 18 sujetos se incluyeron en el estudio, encontrando una reducción significativa en el sangrado al sondaje (1% - 37%, $p < 0,003$), índice de placa (4%-50%, $p < 0,000$), y el Índice gingival (2,5% - 34%, $p < 0,002$), sin reportar irritación gingival.²⁷

Matis *et al* en 2009 evaluaron el grado de cambio de color, efecto rebote y sensibilidad en dientes y encías asociados con el uso de blanqueamiento combinado. Asignaron dos grupos, tratados en consulta con PH 36%, a uno se le dio dosis única de 40 minutos y al otro grupo tres ciclos de 15 minutos, ambos grupos continuaron a boca partida aplicación de PC 15% durante 7 días con cubetas con reservorio recortadas ligeramente en contacto con el margen

Tabla 2. Índices periodontales

Escala	Índice Placa IP	Índice Gingival IG	Índice mucosa oral
0	No presencia PB	No inflamación	No evidencia anormalidad
1	PB adherida margen gingival y superficie dental adyacente solo detectable por instrumento.	Leve inflamación (sin sangrado)	Eritema sin ulceración
2	Moderada acumulación PB perceptible visualmente	Moderada inflamación (sangrado tardío)	Leve ulceración, mínima pérdida de integridad epitelial
3	Abundante acumulación PB en encía y superficie dental	Severa inflamación (sangrado espontaneo)	Ulceración, significativa y pérdida de tejido

gingival, usaban el lado contralateral sin producto. Entre otras variables, evaluaron el IG a los 4 y 7 días de tratamiento y a los 14 y 84 días desde el inicio del tratamiento. Emplearon escala analógica visual para determinar la sensibilidad gingival. No encontraron cambios significativos en el IG, sin embargo encontraron significancia respecto a sensibilidad gingival ($p=0.0029$) en el grupo de única dosis en consulta respecto al de tres ciclos.²⁸

Un último estudio de Firat *et al* en 2011, además de evaluar cambios en parámetros periodontales después del tratamiento con tres sistemas de blanqueamiento, midieron los niveles de biomarcadores inflamatorios en fluido crevicular. Para esto aleatorizaron una muestra de 30 sujetos sanos no fumadores en tres grupos, al G1 aplicaron PC 35% (*Opalescence, Ultradent*) aplicación con férulas blandas 30 minutos/día durante 2 semanas, al G2 PH 38% (*Opalescence Xtra Boost, Ultradent*) en dos ciclos de 15 minutos, y al G3 PH 35% (*Opalescence Xtra, Ultradent*) activado por luz LED en dos ciclos de 15 minutos. Tomaron medidas de color, parámetros periodontales (índice gingival IG, índice periodontal IP, y sangrado al sondaje BOP), y muestras del fluido crevicular para cuantificar por inmuno ensayo niveles de IL-1b e IL-10, antes T0, un día después de tratamiento

T1, y 15 días después del tratamiento T2. Las muestras del fluido crevicular se obtuvieron de surcos maxilares para evitar contaminación por saliva y siempre antes de tomar los parámetros periodontales. A nivel de parámetros periodontales, 15 días después de tratamiento encontraron disminución en el IG del G2 (0.09 +/- 0.1) que G1 y G3 ($p < 0,05$). El IP de G3 fue significativamente mayor (0,16 +/- 0,18) que el de G2 ($P < 0,05$). No encontraron cambios significativos entre grupos y el tiempo para BOP. El G3 los niveles de IL-1b eran mayores después de 15 días que en LB ($p < 0,05$), para G1 y G2 no encontraron diferencias significativas en el tiempo.

Lo anterior parece indicar que aunque la evaluación de color presento mejores resultados para el G3 (Delta E 5,59) con significancia estadística ($p < 0,05$), este método presenta los mayores niveles de inflamación clínica y niveles de biomarcadores inflamatorios en fluido crevicular.²⁹

Amplias discusiones se han establecido sobre estos hallazgos, la pregunta es si el producto en sí mismo favorece la mejora de estos índices por un efecto biológico, que a priori parece plausible, debido al efecto citotóxico sobre cultivos bacterianos, o es el denominado efecto Hawthorne el que lleva a los pacientes a mejorar sus niveles

Tabla 3. Efectos de agentes blanqueadores sobre tejidos blandos. Estudios *in vivo*

Autor Año	Tipo estudio	Tipo tratamiento	Protocolo blanqueamiento	Duración estudio	Variables	Resultados
Reinhardt <i>et al</i> 1993	ECA doble ciego	En casa	PC 10% toda noche PC 10% 3h/día	3 semanas 56 sujetos	Cambio color índice gingival IG índice de Placa IP Ardor gingival	No cambios significativos en los grupos de LB a 3 semanas. 32% reportaron ardor gingival
Leonard <i>et al</i> 2001	Casos y Control Longitudinal	En casa	PC 10% Durante 14 días	6 meses 51 sujetos	IG, IP, índice mucosa oral, irritación gingival Sensibilidad dental	No diferencias significativas entre los gpos en ninguno de los tiempos evaluados
Leonard <i>et al</i> 2002	ECA doble ciego a boca partida	En casa	PC 10% PC 16% Durante 14 noches (uso 8-10 horas)	2 semanas 20 mujeres	IG, IP, índice mucosa oral, irritación gingival Sensibilidad dental	No diferencias significativas entre los gpos, sin embargo PC 16% percibieron más irritación gingival
Almas y Al-Harbi 2003	Descriptivo	En casa	PC 10% 2-6h / día x 3 sem	3 semanas 18 sujetos	IG, IP, BOP Irritación gingival Sensibilidad dental	Reducción estadísticamente significativa en el sangrado al sondaje (1% - 37%, p <0,003), índice de placa (4% - 50%, p <0,000), y el Índice gingival (2,5% - 34%, p <0,002).
Matis <i>et al</i> 2009	ECA doble ciego	En casa En consulta	PH 36% tres ciclos 15 min y PH 36% única dosis 40 min PC 15% durante 7 días uso nocturno (para los dos grupos a boca partida Vs control sin agente)	3 meses 37 sujetos	Cambio color IG (4,7,14 y 84 días) Irritación gingival Sensibilidad dental	No recibir tratamiento con PC reduce la eficacia. No cambios significativos en IG Mayor sensibilidad e irritación en única sesión PH (p=0.0029)
Firat <i>et al</i> 2011	ECA	En consulta En casa	PC 35% 30min/día x 2 semanas. G1 PH 38% quimioactivado, 2 ciclos de 15 minutos. G2 PH 35% fotoactivado, 2 ciclos 15 minutos. G3	2 semanas 30 sujetos, tres grupos test	Cambio color Índices periodontales (IP, IG, BOP) Cuantificación IL-1b, IL-10 x ensayo enzimático inmunoabsorbente del fluido crevicular. T0 línea base, T1 1 día post tratamiento, T2 15 días posttto	Delta E >G3 (p<0,05) IG < en G2 Vs G1 y G3 (P<0,05) después de 15 días IP G3> Vs G2 después 15 días No diferencias BOP IL-1b en G3 después 15 días tratamiento > que LB (P<0,05) IL-10 no exhibió diferencia significativa entre grupos y tiempo

ECA=Ensayo clínico aleatorizado; LB=Línea base; PC=Peroxido carbamida; PH=Peroxido hidrogeno; IP=Índice de placa; IG=Índice gingival; BOP=Sangrado al sondaje.

de higiene oral por el simple hecho de estar en un estudio. Aunque pocos estudios reportan significancia estadística, en la gran mayoría se observa una tendencia a mejorar los niveles de IP. Respecto al IG, pareciera que el efecto irritante del contacto directo de los geles en sistemas en casa con la encía, no condicionara una respuesta inflamatoria, pues la tendencia de este índice es a no cambiar.

A la pregunta, si la susceptibilidad individual tiene algo que ver en este proceso,

el grupo de Leonard *et al* en 1997 intentó relacionar factores de riesgo previos a la instauración de estos tratamientos y posterior aparición de efectos adversos como sensibilidad dental y gingival. En una muestra de 64 sujetos tratados con PC 10% con y sin recambio al día del producto, estableció en línea base la presencia de factores de riesgo como características dentales (presencia de recesiones, restauración defectuosa, lesión abfractal, abrasión cemento esmalte) además de factores como edad, sexo, alergias, arco dental, solución

de blanqueamiento y número de veces de cambio de la solución, medidas al principio y al final del tratamiento. No encontraron relación entre todas las variables y la aparición de efectos adversos, a excepción del recambio de la solución. Es decir que la concentración del agente químico y el tiempo de exposición siguen primando a la hora de la aparición de efectos secundarios sobre los tejidos blandos. De particular interés resulta la confección de las cubetas para blanqueamientos en casa, en aquellos estudios en donde se realizó un diseño

Tabla 4. Efectos de agentes blanqueadores sobre tejidos blandos y sus poblaciones celulares. Estudios *in vivo*

Autor Año	Tipo estudio	Tipo tratamiento	Protocolo blanqueamiento	Duración estudio	Variables	Resultados
Da Costa <i>et al</i> 2002	Estudio histológico <i>in vivo</i>	En casa	PC 10% 8h/día x 5 semanas	5 semanas 11 mujeres Biopsia 2 semanas antes e inmediatamente después de 5 semanas.	Cambios morfológicos por histología Inmunohistoquímica establecer proliferación de antígeno nuclear celular.	PC capaz de generar cambios morfológicos en epitelio gingival e incrementar tasa proliferación de células epiteliales
Kirsten <i>et al</i> 2009	Estudio <i>in vivo</i> mediante citología	En casa	PC 16% 2h/día x 21 días Ferula con y sin reservorio para material (boca partida)	45 días 19 sujetos Citología antes, inmediatamente después, 30 y 45 días en ambos lados	Cambios morfológicos Función celular test papanicolau: (0) frotis insuficiente, (1) frotis normal, (2) frotis normal con cambios inflamatorios, (3) frotis displásicos, (4) frotis que sugiere cambios neoplásicos, y (5) frotis neoplásica Cambios inflamatorios: ausente (0 cél / campo), leves (de 1 a 5 cél / campo), moderada (6 a 20cél / campo) o grave (> 20 cél / campo) Tipo célula predominante	Presencia de reservorio resulta en incremento inflamación ($p < 0,0075$) Después de 45 días persiste inflamación moderada en reservorio
Klarik <i>et al</i> 2013	Estudio de genotoxicidad <i>in vivo</i> randomizado	En consulta	PH 25% activado luz PH 38% quimioactivado	72 horas 22 sujetos no fumadores Citología de encía y labio antes, inmediatamente después y a las 72h	Formación de micro núcleos MN	Ambos sistemas demostraron un incremento significativo en la expresión de MN y cariolisis, indicadores de muerte celular y genotoxicidad

PC=Peróxido carbamida; PH=Peróxido hidrogeno; MN=Micronúcleos.

conservador, alejando la terminación de la cubeta del margen gingival y recorte festoneado de los bordes, se observó una disminución en los efectos adversos. El uso o no de reservorio para el material, también parece influir en los resultados adversos, puesto que si se emplea el reservorio, una mayor cantidad del material entrara en contacto con los tejidos y aumentara la posibilidad de extrusión del material.³⁰ Se puede ver resumido los principales detalles de estos trabajos en la Tabla 3. En este segundo apartado de los efectos de agen-

tes blanqueadores sobre tejidos blandos y sus poblaciones celulares, se revisaron tres publicaciones *in vivo*, cuya variable principal es la evaluación histológica de los tejidos expuestos al producto, buscando cambios morfológicos, de proliferación celular y genotoxicidad. Da Costa *et al* en 2002 evaluaron el efecto del PC 10% con carbopol sobre el epitelio oral. Mediante microscopía observaron cambios morfológicos, y mediante inmunohistoquímica, la actividad proliferativa de los epitelios con la expresión del antígeno nuclear celular.

El producto se usó durante 5 semanas con cubetas fabricadas a medida con espaciador en caras vestibulares que permitiera retener la máxima cantidad del producto en contacto con el diente, igualmente se dejó reservorio de material en las caras palatinas de premolares, ya que las biopsias se tomarían de esta zona, dos semanas antes de iniciar el tratamiento, e inmediatamente finalizado después de 5 semanas. Demostraron que PC 10% es capaz de causar cambios morfológicos en el epitelio gingival, así como el aumento de la tasa de proliferación de

las células epiteliales de las capas basales y suprabasales, tanto en pacientes fumadores como no fumadores.³¹

El uso o no de reservorio para material mediante espaciadores en el momento de confección de las férulas y sus posibles efectos negativos, llevo a Kirtesen *et al* en 2009 a investigar si la presencia del reservorio en blanqueamiento en casa con PC 16% tenía efectos en la inflamación gingival.³² Estos investigadores realizaron estudio citológico y tinción papanicolau para el análisis morfológico. En un diseño a boca partida, aleatorizaron lado test y control (sin reservorio) y tomaron muestra citológica del margen gingival de cada lado, antes e inmediatamente después del blanqueamiento, y 30 y 45 días después de terminado. El diseño de la cubeta extendía la terminación 1mm más allá del margen gingival. En todos los tiempos hallaron incremento de células inflamatorias, este incremento fue significativo inmediatamente después en los diseños con reservorio ($P=0.00758$), después de 30 días, la intensidad de la inflamación era igual en ambos lados, pero después de 45 días solo persistía en las zonas con reservorio. Pudieron concluir que el PC 16% es capaz de causar cambios morfológicos en el epitelio gingival humano.

Otros autores tratando de confirmar o rebatir los hallazgos de efectos genotóxicos de los radicales libres sobre cultivos celulares, diseñaron un modelo para evaluarlo in vivo, mediante la determinación de formación de micronúcleos MN en las células epiteliales orales.³³ La expresión de MN se considera un biomarcador de la exposición a diversos agentes genotóxicos y se ha demostrado una correlación significativa con el riesgo de cáncer. En este trabajo Klarik *et al* en 2013 sobre 22 pacientes no fumadores aleatorizaron dos sistemas de blanqueamiento en consulta, PH 25% activado con luz (ZOOM2 Discus Dental, Culver City, CA, USA) y PH 38% quimioactivado (BOOST Ultradent Products, South Jordan, UT, USA). Se realizó colección de muestras celulares de encía y mucosa labial, mediante hisopos, antes e inmediatamente después

de terminado el tratamiento, y otra muestra 72h después de terminado. Después de 72 horas, ambos sistemas demostraron un incremento significativo en la expresión de MN, siendo mayor en epitelios orales que gingivales, sin embargo, aunque se puede concluir que bajo el diseño experimental de este estudio, ambos sistemas de PH demostraron potenciales efectos genotóxicos, parece que cambios tan pequeños no llegan a tener relevancia clínica. Se puede ver resumido los principales detalles de estos trabajos en la Tabla 4 de extracción de datos.

Es evidente que estos estudios in vivo demuestran cambios histológicos en las muestras celulares expuestas a PC y PH a diferentes concentraciones, sin embargo, el seguimiento a largo plazo, siempre ha demostrado efectos transitorios y reversibles de las posibles manifestaciones clínicas de estos cambios moleculares. La cavidad oral posee mecanismos de protección contra la muerte celular y cambios mutagénicos provocados por agentes externos, el sistema inmune adquirido realizan una exhaustiva vigilancia tumoral mediante Linfocitos T, y el sistema inmune innato con sus barreras mucosas epiteliales y peroxidasa salivares que inactivan las especies reductoras de oxígeno.

Lo importante es interpretar estos hallazgos enfocados al segmento de población con factores de riesgo asociado, como el consumo de tabaco y alcohol, o dietas asociadas a comorbilidades, también pacientes con antecedentes de desórdenes potencialmente malignos o enfermedades orales no tratadas, desde la caries hasta la enfermedad periodontal, en los que la aplicación de estos tratamientos puede resultar en la posibilidad de riesgo aumentado si antes no se controlan estos factores. Debe considerarse que los efectos genotóxicos o morfológicos no solo pueden asociarse a los agentes químicos, en el caso del blanqueamiento con fotoactivación, se ha demostrado que la radiación con luz azul también genera efectos sobre las células, y que las resinas empleadas para proteger

las encías también son capaces de generar radicales en el proceso de polimerización de los metacrilatos que las componen.

CONCLUSIONES

Estudios in vitro demuestran efectos citotóxicos y mutagénicos sobre cultivos celulares, no obstante resulta imposible afirmar que idéntica situación se reproduzca en humanos. Cuando se intentan reproducir el microambiente intraoral, con presencia de saliva y alguna de sus enzimas, y se reduce la concentración y tiempo de exposición del agente químico, se evidencia una reducción en los daños celulares.

En pacientes con salud bucodental sometidos a tratamiento de aclaramiento dental no se evidencia cambios significativos en índices periodontales. A nivel de tejidos blandos, la irritación gingival transitoria es el efecto adverso más reportado, sin que se produzcan daños irreversibles.

No existe reportes en la literatura de promoción de desórdenes potencialmente malignos o tumores asociados al uso de aclaramiento dental, sin embargo, estudios experimentales con pruebas histopatológicas sobre los que se basa esta revisión, concluyen que a corto plazo se producen cambios en la morfo fisiología de las células gingivales. Precisamente el corto plazo y la falta de evaluación en el tiempo, y la ausencia de manifestaciones clínicas adversa, podrían sugerir que los mecanismos de defensa del organismo son suficientes para controlarlos.

No existe evidencia que soporte efectos nocivos de los agentes de blanqueamiento dental sobre los tejidos blandos, siempre y cuando se parta de salud periodontal y se sigan protocolos estrictos de aplicación, reduciendo el trauma y la exposición no controlada de los tejidos blandos.

REFERENCIAS

1. Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: A review of the literature.

- Br Dent J. 2001;190(6):309-16.
2. Kwon SR, Ko SH, Greenwall LH, Goldstein RE and Haywood VB: Tooth whitening in esthetic dentistry: principles and techniques. Quintessence Publishing Co. 2009; 43(2):47.
 3. Munro IC., Williams GM., Heymann HO., Kroes R. Tooth whitening products and the risk of oral cancer. Food Chem Toxicol 2006; 44(3):301-15.
 4. Tripton DA, Braxton SD, Dabbous M. Role of Saliva and Salivary Components as Modulators of Bleaching Agent Toxicity to Human Gingival Fibroblasts In Vitro. J Periodontol 1995; 66(9):766-74.
 5. Marshall MV., Cancro LP., Fischman SL. Hydrogen Peroxide: A Review of Its use in Dentistry. J Periodontol 1995; 66 (9):786-796.
 6. Dahl JE, Pallesen U. Tooth bleaching - Critical Review of the Biological Aspects. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14(4):292-304.
 7. Maynard JG, Wilson RD. Physiologic Dimensions of the Periodontium Significant to the Restorative Dentist. J Periodontol 1979; 50(4):170-4.
 8. Pöllänen MT., Salonen JI., Uitto VJ. Estructura y función de la interfaz diente-epitelio sanos y enfermos Periodontology 2000, 2004 (Ed Esp); 6(1):12-31.
 9. Phipps RP, Borrelo MA, Blieden TM. Fibroblast heterogeneity in the periodontium and other tissues. J Periodontol Res. 1997; 32(1 Pt 2):159-65.
 10. Giannopolou, C. Functional characteristics of gingival and periodontal ligament fibroblast. J Dent Res 1996; 75(3): 895-902.
 11. Rees TD, Orth CF. Oral Ulcerations with Use of Hydrogen Peroxide. J Periodontol 1986; 57(11): 689-92.
 12. Weitzman SA, Weitberg AB, Stossel T., Schwartz J, Shklar G. Effects of Hydrogen Peroxide on Oral Carcinogenesis in Hamsters*. J Periodontol 1986; 57(11): 685-8.
 13. Simon RH, Scoggin CH, Patterson D. Hydrogen Peroxide Causes the Fatal Injury to Human Fibroblasts Exposed to Oxygen Radicals. J Biol Chem 1981; 256(14):7181-6.
 14. IARC (1999). International Agency on Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 71 (Lyon: IARC).
 15. Cherry DV, Bowers DE, Redmon AF. Acute Toxicological Effects of Ingested Tooth Whiteners in Female Rats. J Dent Res 1993; 72(9):1298-1303.
 16. Hanks GT, Fat JC, Watana JC, Corcoran JF. Cytotoxicity and Dentin Permeability of Carbamide Peroxide and Hydrogen Peroxide Vital Bleaching Materials, in vitro. J Dent Res 1993; 72(5): 931-8.
 17. Tripton DA, Braxton SD, Dabbous M. Effects of a Bleaching Agent on Human Gingival Fibroblasts. J Periodontol 1995; 66(1):7-13.
 18. Kinomoto Y, Carnes DL, Ebisu S. Cytotoxicity of Intracanal Bleaching Agents on Periodontal Ligament Cells In Vitro. J Endo 2001; 27(9):574-7.
 19. Yoshida A, *et al.* Reactive oxygen species production in mitochondria of human gingival fibroblast induced by blue light irradiation. J Photochem photobiol B Biol 2013; 129(5):1-5.
 20. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy – prevalence and severity. Acta Odont Scand 1963; 21(6):532-51.
 21. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odont Scand 1964;22(1):121.
 22. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J. 1975; 25(4):229-35.
 23. Shapiro WB, Kaslick RS, Chasen AI, Eisenberg R. The influence of urea peroxide gel on plaque, calculus and chronic gingival inflammation. J Periodontol 1973; 44(10):636-9.
 24. Reinhardt JW, Eivins SE, Swift EJ, Denehy GE. A clinical study of nightguard vital bleaching. Quintessence Int. 1993; 24(6):379-84.
 25. Leonard RH, Bentley C, Eagle JC, Garland GE, Knight MG, Phillips C. Nightguard Vital Bleaching: A Long-Term Study on Efficacy Shade Retention, Side Effects, and Patients' Perceptions J Esthet Restor Dent 2001; 13(6):357-69.
 26. Leonard RH, Garland GE, Eagle JC, Caplan DJ. Safety Issues When Using a 16% Carbamide Peroxide Whitening Solution. J Esthet Restor Dent 2002; 14(6): 358-67.
 27. Almas K, Al-Harbi M. The Effect of a 10% Carbamide Peroxide Home Bleaching System on the Gingival Health J Contemp Dent Pract 2003; (4)1:32-41.
 28. Matis BA, Cochran MA, Wang G, Eckert GJ. A clinical evaluation of two inoffice bleaching regimens with and without tray bleaching. Oper Dent 2009; 34(2):142-9.
 29. Firat E, Ercan E, Gurgan S, Yalcin Cakir F, Berker E. The Effect of Bleaching Systems on the Gingiva and the Levels of IL-1b and IL-10 in Gingival Crevicular Fluid. Oper Dent, 2011, 36(6):572-80.
 30. Leonard RH, Haywood DMD, Phillips C. Risk factors for developing tooth sensitivity and gingival irritation associated with night guard vital bleaching. Quintessence Int 1997; 28(8):527-34.
 31. DaCosta LC, DaCosta CC, Soria ML, Taga R. Effect of home bleaching and smoking on marginal gingival epithelium proliferation: a histologic study in women J Oral Pathol Med 2002; 31(8):473-80.
 32. Kirsten GA, Freire A, DeLima A, Ignácio SA, Souza EM. Effect of reservoirs on gingival inflammation after home dental bleaching Quintessence Int 2009; 40(3):195-202.
 33. Klarik E, Par M, Profeta I, Kopjar N, Rozgaj R, Kasuba V *et al.* Genotoxic Effect of Two Bleaching Agents on Oral Mucosa. Cancer Genomic Proteomic 2013; 10(5):209-16.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Aldana-Sepúlveda H, Vivas-Moncayo J-C. Efectos del aclaramiento dental sobre los tejidos periodontales. Revisión de la literatura. Rev. Estomatol. 2016; 24(1):42-51.