



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA RESTAURADORA
ÁREA DE OPERATORIA DENTAL
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL

“Evaluación de los niveles de IL-1 β en el Fluido gingival crevicular durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario con peróxido de hidrogeno al 35% o peróxido de carbamida al 37%”

Carla Francisca Mayer Soto.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE CIRUJANO DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Cristian Bersezio Miranda.

TUTORES ASOCIADOS:

Dr. Eduardo Fernández Godoy.

Dr. Rolando Vernal Astudillo.

Adscrito a Proyecto PRI-ODO N° 03/016

Santiago – Chile

2017



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA RESTAURADORA
ÁREA DE OPERATORIA DENTAL
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL

“Evaluación de los niveles de IL-1 β en el Fluido gingival crevicular durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario con peróxido de hidrogeno al 35% o peróxido de carbamida al 37%”

Carla Francisca Mayer Soto.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE CIRUJANO DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Cristian Bersezio Miranda.

TUTORES ASOCIADOS:

Dr. Eduardo Fernández Godoy.

Dr. Rolando Vernal Astudillo.

Adscrito a Proyecto PRI-ODO N° 03/016

Santiago – Chile

2017

Agradecimientos

A mis padres Carla y Leonel, quienes me enseñaron que todo se puede lograr con esfuerzo, gracias por todo su apoyo y ayuda ya que sin ellos nada de esto habría sido posible, gracias en particular a mi madre quien lo ha dado todo.

A mi familia en general quienes han sido un pilar fundamental durante mi vida y durante mi proceso educacional.

A mis amigas y amigos de antaño, quienes me han acompañado durante muchos años y durante las distintas etapas de mi vida, y a los que tuve la suerte de conocer y de disfrutar durante este periodo.

A ti, Vicente, gracias por el apoyo incondicional, por todo el amor, por todos los consejos y por todas las palabras de aliento durante estos últimos años.

A todo el equipo de investigación, en especial a mis tutores, por la disposición, la paciencia y la guía durante el desarrollo de este trabajo.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	12
HIPÓTESIS	25
OBJETIVO GENERAL.....	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	25
METODOLOGÍA	26
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	49
ANEXOS	59

RESUMEN

Introducción: Para eliminar las tinciones intrínsecas, se requieren químicos como el peróxido de hidrógeno que penetran el esmalte y la dentina y decoloran o solubilizan los cromóforos. Se han descrito efectos adversos asociados al blanqueamiento intracoronario, estos efectos se explican por la toxicidad del peróxido de hidrógeno y su alta difusión entre las estructuras dentarias. Diversos autores sugieren que esto podría generar algún tipo de respuesta inflamatoria al difundir y alcanzar los tejidos periodontales. El presente estudio de seguimiento evaluó la respuesta tisular frente al uso de dos agentes blanqueadores, mediante la cuantificación de los niveles de la citoquina IL-1 β hasta 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario.

Materiales y métodos: Se incluyeron 46 dientes tratados endodónticamente, y con blanqueamiento intracoronario realizado, en pacientes mayores de 18 años que participaron voluntariamente de un estudio anterior titulado “Efecto del blanqueamiento intra coronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular”. Los pacientes que participaron del estudio anterior posteriormente de firmar el consentimiento informado, y tener sus fichas clínicas completas, fueron divididos al azar en dos grupos (G1 y G2), y sometidos a la técnica de Walking bleach para el blanqueamiento intracoronario, en donde se utilizaron dos geles distintos, Peróxido de Hidrógeno al 35% (en el G1) o Peróxido de Carbamida al 37% (en el G2), dicho tratamiento fue realizado en 4 sesiones separadas de una semana. Para este estudio de seguimiento, se incluyeron distintas sesiones de control, posterior a procedimiento explicado anteriormente, para evaluar los niveles existentes de IL-1 β mediante obtención de muestras de fluido gingival crevicular (FGC) en 6 sitios por diente, a los 3 meses, 6 meses y 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario. Todas las mediciones fueron realizadas por un odontólogo entrenado. Se cuantificaron los niveles de proteínas totales usando el método de Bradford[®] y a partir de 100 μ L de muestra eluída se midieron los niveles de IL-1 β mediante ELISA (Quantikine[®]; R&D Systems Inc.).

Resultados: Los niveles de IL-1 β aumentaron significativamente respecto a los niveles obtenidos previos al blanqueamiento en todos los tiempos evaluados, 3 meses, 6 meses y 1 año, en ambos grupos ($p < 0,05$). No hay diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de IL-1 β al comparar los grupos G1 Y G2 ($p > 0,05$).

Conclusiones: Los niveles de IL-1 β aumentan en ambos grupos posterior al blanqueamiento intracoronario y hasta el año post-blanqueamiento. Los niveles de IL-1 β alcanzados en el presente estudio son compatibles con inflamación.

INTRODUCCION

La estética dental es un tema que está enmarcado dentro del contexto histórico y temporal de la humanidad. Los arquetipos de belleza sufren cambios que van directamente enlazados con la cultura de los pueblos e involucran diversas áreas del bienestar personal. Una de estas áreas es la sonrisa y sus implicancias fisiológicas, psicológicas y sociales, donde la región oral juega un papel importante cuando nos expresamos y comunicamos con otras personas (Eli y cols., 2001).

Un estudio que evaluó el impacto de los dientes en la satisfacción estética personal encontró que las variables dentales (incluyendo el color del diente) eran más importantes que las variables ortodóncicas, lo que sugiere que la apariencia de los dientes fue un factor más contribuyente a una sonrisa estética que su posición dentro del arco (Neumann y cols., 1989). En otro estudio, de 254 pacientes, se encontró que la apariencia de la dentición era más importante para las mujeres que para los hombres y que la estética de la dentición era más importante para los pacientes más jóvenes (Vallittu y cols., 1996).

En general, las personas relacionan una sonrisa atractiva con dientes muy blancos. Es por esto que uno de los factores más determinantes en la apariencia dental es el color. Dientes blancos se han correlacionado positivamente con mayor capacidad de competencia social, habilidades intelectuales y mejores relaciones de pareja (Tin-oo y cols., 2011).

Se ha mencionado también que la decoloración o el oscurecimiento de un diente unitario en el sector anterior, genera una insatisfacción mayor que el oscurecimiento generalizado de los dientes, ya que atrae más la atención del observador generando una mayor inconformidad a la persona (Samorodnitzky-Naveh y cols., 2007; Kershaw y cols., 2008).

El color dentario es producto de una combinación de tinciones intrínsecas o naturales del diente y la presencia de pigmentaciones extrínsecas. El color como tal del diente, se asocia fuertemente a la dentina y su capacidad de reflejar y absorber la luz (Joiner, 2006).

Existen diversos factores que pueden provocar un cambio en el color de los dientes. Se han descrito principalmente dos tipos de tinciones o pigmentaciones, las que son usualmente clasificadas según su ubicación en la estructura dentaria (Watts y Addy, 2001; Minoux y Serfaty, 2008; Sulieman, 2008).

Los métodos disponibles para manejar los dientes decolorados van desde la eliminación de manchas superficiales o remoción mecánica, blanqueamiento dental o remoción química y técnicas para camuflar la decoloración subyacente, utilizando carillas y coronas. El uso de una variedad de técnicas de blanqueamiento ha atraído el mayor interés de la profesión dental debido a que estas técnicas son menos invasivas y relativamente sencillas de llevar a cabo (Kwon, 2011).

Los sistemas de blanqueamiento contemporáneos se basan principalmente en peróxido de hidrógeno o uno de sus precursores, el peróxido de carbamida, y se usan a menudo en combinación con un agente activador tal como calor o luz. Los agentes blanqueadores se pueden aplicar externamente a los dientes (blanqueamiento vital), o internamente dentro de la cámara pulpar (blanqueamiento no vital) (Gambarini y cols., 2004, Haywood y cols., 1991). Ambas técnicas apuntan a blanquear los cromógenos dentro de la dentina, cambiando así el color del cuerpo del diente.

Las decoloraciones internas presentan la indicación primaria para blanqueamiento intracameral en dientes endodónticamente tratados (Dahl y Pallesen, 2003). Para eliminar tinciones intrínsecas, se requieren químicos como el peróxido de hidrógeno ya que penetran el esmalte y la dentina y decoloran o solubilizan los cromóforos (Tredwin y cols., 2006).

Se han descrito efectos adversos asociados al blanqueamiento dental, tales como sensibilidad dentinaria en el caso de los blanqueamientos extracoronarios, producto de la irritación de la pulpa dental, irritación en mucosas intraorales al entrar directamente en contacto el peróxido de hidrógeno y reabsorción cervical externa en blanqueamientos intracoronarios. Estos efectos se explican por la toxicidad del peróxido de hidrógeno y su alta difusión entre las estructuras dentarias, por lo que diversos autores sugieren que podría generar algún tipo de respuesta inflamatoria al difundir y alcanzar los tejidos periodontales (Kihn, 2007).

Al revisar la literatura, en un estudio con dientes de animales, se concluyó que la concentración del peróxido de hidrogeno influye en el daño al tejido pulpar. Mientras que las concentraciones más bajas causan inflamación, proliferación celular y apoptosis en tejidos, las concentraciones más altas conducen a necrosis de tejido, demostrándose que el daño se repara posteriormente. Sin embargo, el uso de altas concentraciones de peróxido de hidrogeno podría mantener un efecto apoptótico prolongado, efecto que podría indicar un probable envejecimiento anticipado del tejido pulpar, disminuyendo su capacidad para responder a nuevos agresores (Francine y cols., 2017).

También en estudios anteriores (Sáez, "Efecto del blanqueamiento intracoronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular" , trabajo de investigación para obtener título de cirujano dentista, 2016), se concluyó que posterior al blanqueamiento intracoronario los niveles alcanzados de citoquinas como la IL-1 β obtenidos del fluido gingival crevicular (FGC) eran compatibles con niveles detectables en procesos inflamatorios a nivel periodontal, después de 1 mes posterior a 4 sesiones de blanqueamiento intracoronario, incluso en ausencia del agente blanqueador intracameral.

El FGC puede considerarse entre los métodos de investigación más no traumáticos utilizados para proporcionar información sobre las condiciones del tejido periodontal, incluyendo el estado del tejido conectivo y el grado de destrucción de los tejidos duros (Bostanci y cols., 2007). La severidad de la inflamación del tejido periodontal puede estimarse midiendo indicadores proinflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α que tienen un papel importante en la patogénesis de las enfermedades periodontales (Genco, 1992).

Una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias (como IL-1 β y TNF- α) en el FGC aumenta la inflamación periodontal al inducir un estado de estrés oxidativo en los tejidos periodontales (Baltacioglu y cols., 2014; Ren y cols., 2009; Akram y cols., 2016).

Actualmente no existen estudios de seguimiento de los niveles de citoquinas proinflamatorias presentes en el FGC posterior al blanqueamiento intracoronario, aunque ya se haya determinado que la IL-1 β aumentaba hasta el mes posterior al

blanqueamiento intracoronario, no existe bibliografía con respecto a los niveles de IL-1 β a lo largo del tiempo posteriores al tratamiento. Al respecto, la literatura solo describe que los niveles de IL-1 β en tejidos sometidos a una noxa, como lo es la placa bacteriana en la periodontitis, siguen aumentando hasta 4 semanas post tratamiento periodontal, registrando un descenso hacia los 3 meses finalizada la terapia (Alexander y cols., 1996), dicho descenso podría explicarse por la limitación a la agresión que ejercen las defensas del huésped (Kenneth y cols.,2002).

El objetivo de este estudio fue cuantificar los niveles de IL-1 β en el FGC durante el seguimiento de un año posterior al blanqueamiento intracoronario, comparando el efecto de dos geles distintos, de Peróxido de Hidrógeno al 35% y Peróxido de Carbamida al 37% utilizados durante el tratamiento, considerando que podría generarse una respuesta crónica de los tejidos, similar a lo que ocurre en respuesta a la placa bacteriana en las enfermedades periodontales en el tiempo.

MARCO TEÓRICO

Estética dental

La importancia de una agradable apariencia física es una característica de la sociedad moderna. Durante las interacciones interpersonales las primeras características que se observan son los ojos y la boca de otras personas; Por lo tanto, el tercio inferior de la cara es un aspecto muy importante (Havens y cols., 2010).

En este contexto, en el mundo de hoy, tan consciente de la importancia de la estética y la imagen, los dientes blancos, bien formados y bien alineados constituyen el estándar de la belleza. En este ideal, los dientes que se ajustan a los estándares de la belleza no sólo son considerados estéticamente agradables, sino que también son un indicador de salud, higiene y estatus económico y cultural, además de desempeñar un papel claro en la autoestima, las relaciones sociales y la sexualidad del individuo (Labajo y cols., 2010).

La estética se ha convertido en un aspecto importante de la odontología. Hasta hace casi dos décadas, los médicos consideraban que la estética era mucho menos importante que la función, la estructura y la biología. Hoy en día, sin embargo, si un plan de tratamiento no incluye una visión clara de su impacto estético en el paciente, el resultado podría ser desastroso (Spear y cols., 2016).

Entre los parámetros dentales que se consideran factores clave en la estética de la sonrisa (tamaño, textura, contornos y posición de los dientes individuales), se reconoció que las propiedades ópticas de la estructura del diente eran extremadamente importantes (Lasserre y cols., 2011).

En diversos estudios se ha afirmado que el color de los dientes se considera un criterio dominante para una fisonomía armoniosa, por otra parte, existen estudios que indican diferencias en la percepción del tono dental deseable entre pacientes y

dentistas, y entre sujetos de diferentes edades, con sujetos más jóvenes indicando una clara preferencia por dientes más blancos (Rosenstiel y Rashid, 2002).

Color

La apariencia de la dentición es motivo de preocupación para un gran número de personas que buscan tratamiento dental en donde el color de los dientes es de particular importancia cosmética.

Una comprensión básica de los elementos del color del diente es importante para muchos aspectos de la odontología restauradora. Los dientes se componen típicamente de un número de colores y ocurre una gradación del color en un diente individual del margen gingival al borde incisal del diente. El margen gingival tiene a menudo un aspecto más oscuro debido a la aproximación cercana de la dentina debajo del esmalte. En la mayoría de las personas, los dientes caninos son más oscuros que los incisivos centrales y laterales, y los más jóvenes tienen dientes más claros, particularmente en la dentición primaria (Watts y Addy, 2001).

La ciencia del color es importante en la odontología con respecto a la percepción y descripción del color y esto puede mejorarse con el entrenamiento (Bergen, 1975). Las condiciones de visión son extremadamente importantes y variables tales como la fuente de luz, la hora del día, las condiciones circundantes y el ángulo del diente visto puede afectar el color del diente aparente.

La apariencia de los dientes depende de sus propiedades absorbentes o reflejantes de la luz y es influenciada por todas las estructuras que componen el diente, incluyendo el esmalte, la dentina y la pulpa. Cualquier cambio en estas estructuras durante la formación o durante el desarrollo y post-erupción puede causar un cambio en las propiedades de transmisión de la luz y por lo tanto la decoloración (Munther y Sulieman, 2008).

Históricamente, el cambio de coloración de los dientes se ha clasificado de acuerdo con la ubicación del mismo (Addy y Moran, 1995).

1. **Decoloración extrínseca:** La decoloración extrínseca está fuera de la sustancia dental y se encuentra en la superficie del diente o en la película

adquirida (Watts y Addy, 2001). Se puede dividir en dos categorías principales, tinción directa, originada por compuestos incorporados en la película y que producen una mancha como resultado del color básico de los cromógenos (fuentes dietéticas como el té o café, masticar tabaco, especias, verduras e ingerir vino tinto) (Munther y Sulieman, 2008), y tinción indirecta, en donde ocurre una interacción química en la superficie del diente con otro compuesto que produce la mancha (antisépticos catiónicos como clorhexidina, hexetidina, cloruro de cetilpiridinio y otros enjuagues bucales) (Munther y Sulieman, 2008).

- **Decoloración intrínseca:** A diferencia de las decoloraciones extrínsecas que ocurren en las superficies de los dientes, las manchas intrínsecas son atribuibles a la incorporación de materiales cromogénicos en el esmalte y la dentina antes de la erupción o después de la erupción. Ejemplo de factores pre-eruptivos, las manchas de fluorosis dental, manchas de tetraciclina, defectos de desarrollo heredados del esmalte o dentina sin características sistémicas y trastornos hematológicos. Ejemplos de factores posteruptivos, las manchas intrínsecas que resultan de necrosis pulpar, iatrogenia y envejecimiento (Faiez y cols., 1999).

El diagnóstico correcto de la causa de la decoloración es importante ya que, invariablemente, tiene un efecto profundo en los resultados del tratamiento (Watts y Addy, 2001). La profilaxis y el pulido de los dientes pueden remover varias de las coloraciones extrínsecas, sin embargo para aquellas coloraciones que persisten (excepto por iones metálicos) e intrínsecas, se pueden intentar diversas técnicas de blanqueamiento (Dahl y Pallesen, 2003; Attin y cols., 2003).

Blanqueamiento Dental

El blanqueamiento dentario se considera el procedimiento estético menos invasivo para los dientes con cambio de coloración y el tipo de tratamiento más buscado entre los pacientes (American Academy of Pediatric Dentistry Policy on dental bleaching for child and adolescent patients. Pediatric Dentistry, 2008). En las

últimas décadas, el interés en blanquear los dientes ha ido creciendo, ya que se considera el procedimiento más fácil y rentable para tratar la decoloración de los dientes (Klaric y cols., 2016).

El blanqueamiento como tal se define como el proceso a través del cual los cromógenos presentes en la superficie dental son degradados de forma química mediante un proceso oxidativo (Suliman, 2008). Se describió por primera vez en 1864 por Truman, en dientes no-vitales, quien utilizó medicamentos como el cloro, hipoclorito de sodio, perborato de sodio y peróxido de hidrogeno, de manera aislada y combinados, con y sin activación de calor (Truman, 1864).

Las manchas de los dientes consisten en compuestos que tienen color o tonos más oscuros llamados cromógenos que se acumulan en el diente (intrínseco) o sobre el diente (extrínseco). Los cromógenos se dividen en dos categorías: compuestos orgánicos grandes que tienen enlaces dobles conjugados en su estructura química como se muestra en la Figura 1a; y compuestos que contienen metales. El blanqueamiento de los compuestos orgánicos por peróxido de hidrógeno implica una reacción de este con los enlaces dobles para oxidar el doble enlace como se muestra en la figura 1b. Esto hace que el cromógeno se convierta en un compuesto de color más claro. El blanqueamiento de los compuestos metálicos es mucho más difícil para ello existen mejores opciones estéticas como las carillas y coronas. Hay algunos productos profesionales que contienen hipoclorito de sodio (NaOCl) que reacciona con los dobles enlaces del cromógeno de la misma manera que el peróxido, como se muestra en la Fig. 1c. (Carey, 2014).

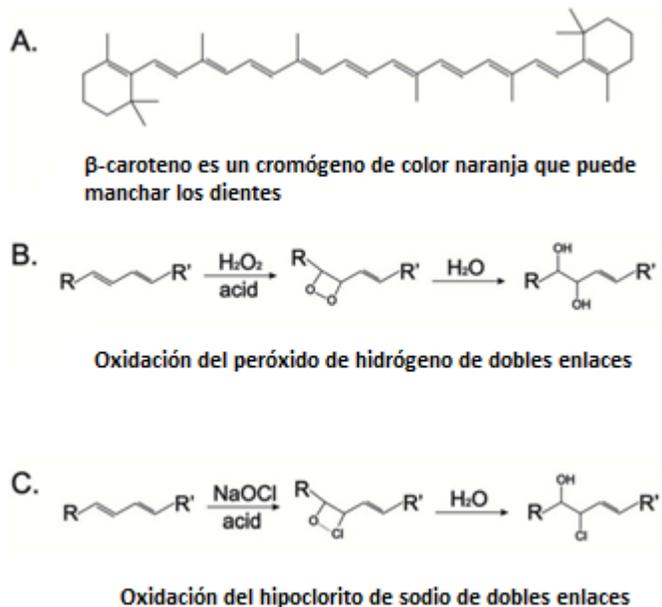


Figura 1.

Figura 1: Química del blanqueamiento de cromógenos. **A.** El β -caroteno es un ejemplo de un cromógeno orgánico con muchos dobles enlaces conjugados; **B.** Reacción química del peróxido de hidrógeno con un doble enlace cromógeno; y **C.** Reacción química del hipoclorito de sodio con un doble enlace cromógeno.

El blanqueamiento dental se puede lograr mediante la eliminación física de la mancha o mediante una reacción química para aligerar el color del diente (el blanqueamiento se define aquí como la degradación química de los cromógenos). El ingrediente activo en la mayoría de los productos blanqueadores es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que se suministra como peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida. El peróxido de carbamida es un complejo estable que se descompone en contacto con el agua para liberar peróxido de hidrógeno. Debido a que el peróxido de carbamida libera peróxido de hidrógeno, la química del blanqueamiento dental se basa en la química del peróxido de hidrógeno (Carey, 2014).

Agentes blanqueadores

Actualmente existen variados agentes blanqueadores, pero los más utilizados son el peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y el perborato de sodio; estos dos últimos actúan como precursores del primero (Bertone y Zaiden, 2008).

El peróxido de hidrógeno puede aplicarse directamente o puede producirse en una reacción química a partir del perborato sódico o peróxido de carbamida (Budavari y cols., 1989) (Figura 2). El peróxido de hidrógeno actúa como un fuerte agente oxidante a través de la formación de radicales libres (Gregus y Klaassen, 1995), moléculas de oxígeno reactivo y aniones de peróxido de hidrógeno (Cotton y Wilkinson, 1972) (Figura 2). Estas moléculas reactivas alteran las moléculas de cromóforo de color oscuro de cadena larga y las dividen en moléculas más pequeñas, menos coloreadas y más difusibles.

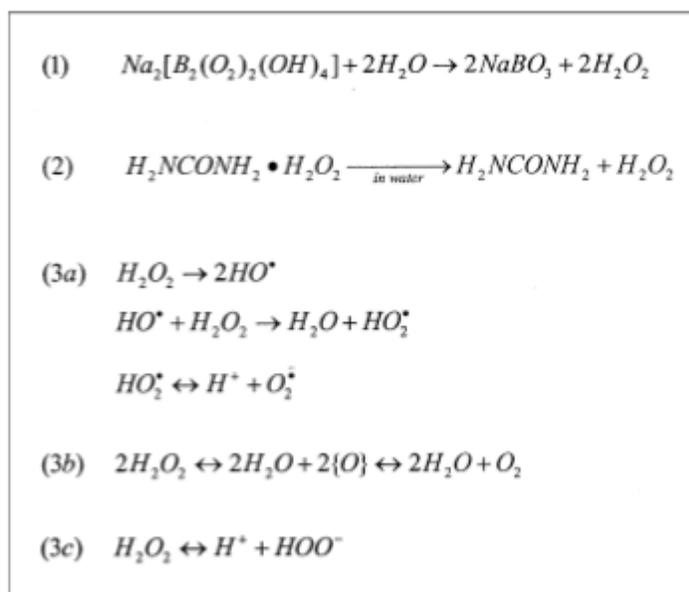


Figura 2.

Figura 2 (Dahl y Pallesen, 2003):

(1) Formación de peróxido de hidrógeno a partir de perborato de sodio.

(2) Formación de peróxido de hidrógeno a partir de peróxido de carbamida.

(3) Descomposición del peróxido de hidrógeno, formación de radicales libres como hidroxilo y aniones superóxido (3a), moléculas de oxígeno reactivas inestables y oxígeno (3b), aniones de peróxido de hidrógeno (3c).

- **Peróxido de hidrogeno:** Puede ser encontrado en bajas o altas concentraciones de 5 a 35%, según su forma de uso. Posee una gran capacidad blanqueadora debido a su alto potencial oxido-reductor. Por su bajo peso molecular, puede penetrar en la dentina rompiendo los dobles enlaces de los compuestos orgánicos e inorgánicos dentro de los túbulos dentinarios. El desglose de peróxido de hidrógeno en oxígeno activo es acelerado por la aplicación de calor, la adición de hidróxido de sodio, o de luz (Chen y cols., 1993). Se presenta en forma de gel (Dahl y Pallesen, 2003).
- **Peróxido de carbamida:** Se puede encontrar en presentaciones con concentraciones de 10 a 37%. Presenta una capacidad blanqueadora igual al peróxido de hidrógeno, y también se presenta en forma de gel (Dahl y Pallesen, 2003). El peróxido de carbamida también produce urea (Budavari y cols., 1989) que teóricamente puede descomponerse adicionalmente a dióxido de carbono y amoníaco. No está claro, sin embargo, cuánto amoníaco se forma durante el blanqueamiento dental con peróxido de carbamida. El alto pH del amoníaco facilita el procedimiento de blanqueamiento (Sun, 2000). Esto puede explicarse por el hecho de que en una solución básica se requiere menor energía de activación para la formación de radicales libres a partir de peróxido de hidrógeno y la velocidad de reacción es mayor, dando como resultado un rendimiento mejorado en comparación con un entorno ácido (Cotton y Wilkinson, 1972).
- **Perborato de sodio:** El perborato sódico es estable cuando está en forma de polvo seco, pero en presencia de ácido, aire húmedo o agua se descompone para formar metaborato, peróxido de hidrógeno y oxígeno. El peróxido de hidrógeno mezclado con perborato sódico potencia su efecto y se cree que produce un mejor efecto blanqueador. (Nutting y Poe, 1967; Rotstein, 2001).

Blanqueamiento en dientes no vitales

El blanqueamiento dental es de gran importancia en estética dental. En los dientes no vitales descoloridos, el procedimiento de blanqueamiento intracoronario es ampliamente utilizado porque es eficiente, relativamente simple, presenta bajo costo y conserva el tejido duro dental en comparación con el tratamiento protésico (Ari y Üngör, 2002).

La decoloración de los dientes no vitales puede deberse a factores extrínsecos o intrínsecos (Plotino y cols., 2008). Los principales factores intrínsecos son la hemorragia pulpar, la descomposición de la pulpa, las bacterias y sus productos, la tetraciclina, la necrosis pulpar, los medicamentos intracanales, algunos materiales de relleno endodónticos, restauraciones metálicas, entre otros. (Assis y Albuquerque, 1999; Plotino y cols., 2008).

Los agentes blanqueadores intracoronales más comúnmente utilizados son peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y perborato sódico (Lim y cols., 2004; Vachon y cols., 1998; Yui y cols., 2008).

Existen variadas técnicas de blanqueamiento en dientes no vitales, entre ellas, encontramos la técnica *walking bleach*, *walking bleach modificada*, *power bleaching* e *inside/outside bleaching* (Alqahtani, 2014).

- ***Walking bleach***: Esta técnica consiste en aplicar el agente blanqueador en presencia de humedad, dentro de la cámara pulpar del diente afectado, para posteriormente ser sellado con una restauración temporal, repitiéndose el mismo procedimiento a intervalos regulares para lograr los resultados esperados (Alqahtani, 2014).
- ***Walking bleach modificada***: Es la modificación de la técnica anterior, se fundamenta en dejar una combinación de peróxido de hidrógeno al 30% y perborato de sodio en la cámara pulpar, sellado con un material temporal durante una semana (Suliman, 2008).

- ***Inside/outside***: Es una combinación de blanqueamiento intracoronario con la técnica de blanqueamiento extracoronario en casa (Algahtani, 2014).
- ***Power bleaching***: En esta técnica, se coloca el agente blanqueador en el espacio cameral y se activa mediante luz o calor, mantenida por cinco minutos, esperando la misma cantidad de tiempo hasta que se enfríe y se retire el gel. Usándose la técnica walking bleach de manera adicional a intervalos regulares. (Sulieman, 2008).

Sin embargo, basado en la literatura, el uso de la técnica termocatalítica (power bleaching) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de reabsorciones cervicales, por lo que no se recomienda su uso hoy en día (Baratieri y cols., 1995).

Blanqueamiento y sus efectos adversos

Entre los efectos localizados están los que afectan a los tejidos blandos y duros, en el primer caso, producto de la irritación química de las mucosas, generalmente de carácter leve y transitorio (Sato y cols., 2013). En los tejidos duros, se ha reportado que la utilización de los agentes blanqueadores altera la dureza del esmalte y dentina, provocando un aumento de la microporosidad y ligera erosión (Albers, 1991; Hegedus y cols., 1999). Además, se han reportado efectos en las propiedades mecánicas y en la resistencia de unión de los materiales restauradores posterior al tratamiento (Titley y cols., 1992).

Si bien el blanqueamiento es una alternativa de tratamiento considerada segura y conservadora, cabe mencionar que puede tener efectos adversos, como por ejemplo, la sensibilidad dentinaria en el caso de los blanqueamientos extracoronarios, o reabsorción cervical externa cuando se trata de blanqueamientos intracoronarios (Kihn, 2007; Plotino y cols., 2008).

La etiología de las reabsorciones radiculares ha sido ampliamente explicada. La incidencia mencionada en la literatura varía mucho, del 1% al 13% (Harrington y Natkin, 1979; Lado y cols., 1983; Cvek y Lindwall, 1985; Latcham, 1986; Heitersay y cols., 1994). La recomendación general hoy es no utilizar calor al aplicar el agente blanqueador y así renunciar a su activación termocatalítica, porque el calor puede

dañar el tejido periodontal y conducir a una reabsorción en la superficie de la raíz (Friedman, 1997; Attin y cols., 2003).

Se ha descrito que existe un aumento de los niveles de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y catepsina B (ambas involucradas en procesos de reabsorción ósea), en dientes sometidos a blanqueamiento extracoronario empleando peróxido de hidrógeno, lo que indicaría que éste altera las propiedades estructurales y bioquímicas de los tejidos dentales duros y blandos (Lado y cols., 1983).

La respuesta inflamatoria causada por agresores químicos involucra eventos no específicos que incluyen fenómenos exudativos vasculares e infiltración de células inflamatorias como mastocitos y macrófagos. Estas células desempeñan un papel importante en la defensa de la pulpa dental, pero también participan en la degradación de la matriz extracelular, neovascularización, reclutamiento celular y reparación (Jontell y cols., 1998; Koh y DiPietro, 2011; Wisithphrom y cols., 2007). Sin embargo, los mastocitos son responsables de la secreción de histamina, un vasodilatador que participa en los primeros eventos inflamatorios contra la agresión (Abbas y Lichtman, 2014; Bruno y cols., 2010; Freitas y cols., 2007).

Caracterización del proceso inflamatorio

Cualquier proceso inflamatorio se desencadena por una respuesta inmune innata la cual estimula una respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta inmune más específica, especializada y adaptada cumple un papel protector, cuyo objetivo primordial es eliminar el agente agresor para que los tejidos reparen; sin embargo, cuando el estímulo no logra ser controlado, esta inflamación tendrá un carácter destructivo. La misma situación ocurre a nivel periodontal cuando un agente extraño entra en contacto con el organismo. Estas entidades pueden ser virus, bacterias, trauma, calor, frío, ácidos, necrosis, etc., todas van a causar lo mismo, daño tisular, lo cual provocará la liberación de mediadores de la inflamación y, finalmente, inflamación (Botero, 2009).

Primeramente, ante el estímulo, se modifica el calibre de los vasos produciéndose una vasodilatación, junto con ello existe extravasación de plasma y proteínas, además de migración de leucocitos al foco inflamatorio, principalmente neutrófilos y macrófagos. Esto, a nivel periodontal, se traducirá en un aumento del fluido gingival crevicular (FGC).

El FGC es un transudado de tejidos intersticiales producidos por un gradiente osmótico (Barbieri y cols., 2013; Perinetti y cols., 2013), esta compuesto de moléculas de sangre, tejido del huésped, placa bacteriana, electrolitos, proteínas, moléculas pequeñas, citoquinas, anticuerpos, enzimas y antígenos bacterianos (Uitto, 2003; Khiste y cols., 2011). Este fluido preinflamatorio inicial, bajo estimulación, se convierte en un exudado inflamatorio (Uitto, 2003).

Además de los componentes de la respuesta inmune adquirida, como los anticuerpos, un amplio perfil de mediadores inflamatorios o inmunes y citoquinas, incluidas prostaglandinas, leucotrienos, interleuquinas ((IL)-1 β , IL-6, IL-8), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y otros mediadores y citoquinas inflamatorias o inmunes, pueden medirse en FGC en procesos inflamatorios (Ebersole y cols., 1993; Honig y cols., 1989; Offenbacher y cols., 1993; Tonetti y cols., 1993). Se espera que estos componentes contribuyan a la regulación inmune, o la desregulación, en este entorno local.

IL-1 β

Hay dos formas principales de IL-1, la IL-1 α e IL-1 β , las dos formas son bioquímicamente distintas, pero están relacionadas estructuralmente. Entre ellas se tienen un 26% de homología y son codificadas por genes separados, localizados en el cromosoma 2. Sin embargo, IL-1 α e IL-1 β se unen a los mismos receptores de superficie celular y cumplen las mismas funciones biológicas (Sims y Smith, 2010).

Los niveles circulantes de IL-1 β se elevan en variadas patologías y junto con los niveles elevados de TNF- α e IL-6, se correlacionan con la severidad de algunas patologías debido a su alta actividad proinflamatoria. La producción de IL-1 β en los

tejidos contribuye a efectos locales como la fibrosis, rompimiento de tejidos de matriz o quimiotaxis de células inflamatorias (Botero, 2009).

La IL-1 β es una citoquina altamente potente asociada a la reabsorción ósea y es responsable en mayor parte de la actividad del conocido anteriormente factor activador de osteoclastos, o RANKL (Dewhirst y cols., 1985). La IL-1 β se produce en grandes cantidades por macrófagos en respuesta a una variedad de estímulos, incluidos componentes bacterianos tales como lipopolisacáridos (LPS) (Burchett y cols., 1988).

Los lipopolisacáridos (LPS) de las paredes celulares de las bacterias Gram-negativas inducen a monocitos y macrófagos a liberar citoquinas (mediadores proinflamatorios) IL-1 y TNF- α . Estos mediadores posteriormente estimulan a fibroblastos, por ejemplo, para producir prostaglandinas (PGE₂) y metaloproteinasas de matriz (MMPs). Las PGE₂ y las MMPs favorecen la reabsorción del hueso alveolar y la destrucción de matriz extracelular (Dayer y cols., 1985; Brenner y cols., 1989).

Numerosos artículos han demostrado una clara asociación entre el estado periodontal del paciente y una mayor concentración de IL-1 β en el fluido crevicular. Stashenko y cols. (1991), tomaron muestras de IL-1 β en tres zonas diferentes; con actividad de la enfermedad, con inactividad de la enfermedad y lugares sanos, todas estas muestras se tomaron de 12 pacientes con enfermedad periodontal. Observaron que, en las zonas con actividad de la enfermedad, la concentración de IL-1 β aislada era significativamente mayor al de las zonas sanas.

La citoquina IL-1 β ejerce otras actividades biológicas consistentes con su papel potencial como mediador local de destrucción tisular en la periodontitis humana. Estos incluyen la inhibición de la formación ósea (Stashenko y cols., 1987; Nguyen et al. 1990), la estimulación de la prostaglandina y la síntesis de tromboxano (Tatakis, 1988), la estimulación de colagenasas y la producción de proteasas (Mizel y cols., 1981; Saklatvala y cols., 1985) la potenciación de la degranulación de neutrófilos y la producción de superóxido (Dinarello, 1989), el aumento de la adhesión de los leucocitos endoteliales (Bevilacqua y cols., 1987) y la estimulación de la proliferación de fibroblastos y queratinocitos (Schmidt y cols., 1982).

Por lo tanto, considerando que el blanqueamiento intracoronario se realiza con gran frecuencia en la actualidad y que estudios previos (Sáez, "Efecto del blanqueamiento intracoronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular" , trabajo de investigación para obtener título de cirujano dentista, 2016), se ha demostrado que los niveles de IL-1 β obtenidos después de 1 mes del blanqueamiento intracoronario del fluido gingival crevicular (FGC) son compatibles con niveles detectados en procesos inflamatorios periodontales. Se hace necesario evaluar si los niveles de IL-1 β obtenidos del FGC posteriores al blanqueamiento intracoronario se mantienen elevados por períodos más prolongados.

HIPÓTESIS

H1: Los niveles de la citoquina IL-1 β en el fluido gingival crevicular disminuyen a los niveles basales previo al blanqueamiento intracoronario con Peróxido de Hidrógeno al 35% o Peróxido de Carbamida al 37%, durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario.

H2: No existen diferencias de los niveles de IL-1 β al comparar los dos geles blanqueadores de peróxido de Hidrogeno al 35% y Peróxido de Carbamida al 37%, durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular, 3 meses, 6 meses y 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario con peróxido de Hidrogeno al 35% o Peróxido de Carbamida al 37%.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de IL-1 β , tres meses, 6 meses y un año después de realizado el blanqueamiento intracoronario con peróxido de Hidrogeno al 35%, comparándolos con los niveles obtenidos previo al blanqueamiento.
- Determinar los niveles de IL-1 β , tres meses, 6 meses y un año después de realizado el blanqueamiento intracoronario con Peróxido de Carbamida al 37%, comparándolos con los niveles obtenidos previo al blanqueamiento.
- Evaluar si existen diferencias de los niveles de IL-1 β , al usar los dos geles blanqueadores de peróxido de Hidrogeno al 35% y Peróxido de Carbamida al 37% durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico aleatorio prospectivo controlado. El estudio se realizará siguiendo las recomendaciones de CONSORT, respetando los principios de la convención de Helsinki, aprobado por el comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile en el acta nº 2016/04.

DESCRIPCION DE LA MUESTRA

Selección de la muestra

Se incluyeron en el presente estudio pacientes mayores de 18 años que participaron voluntariamente de un estudio anterior titulado “Efecto del blanqueamiento intracoronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular” y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes que participaron del estudio anterior posteriormente de firmar el consentimiento informado (Anexo 1), y de tener sus fichas clínicas completas, fueron divididos al azar en dos grupos (G1 y G2), y sometidos a la técnica de *Walking bleach* para el blanqueamiento intracoronario. Dicho tratamiento fue realizado en 4 sesiones separadas de una semana, en la que se utilizaron dos geles distintos, Peróxido de Hidrógeno al 35% (en el G1) y Peróxido de Carbamida al 37% (en el G2). Paralelamente, durante el blanqueamiento intracoronario y hasta un mes posterior a él, fueron tomadas muestras de FGC en 6 sitios del diente blanqueado, para evaluar los niveles de IL-1 β existentes, todas las mediciones fueron tomadas por un odontólogo entrenado.

Los criterios de inclusión y exclusión que se consideraron para el presente estudio se detallan a continuación:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Pacientes mayores de 18 años, hombres o mujeres, con uno o más dientes no-vitales, que tenían y/o presentaban:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blanqueamiento intracoronario terminado (técnica Walking bleach 4 sesiones) con peróxido de hidrogeno al 35% o peróxido de carbamida al 37%. • Control del primer mes posterior al blanqueamiento realizado. • Endodoncia en óptimas condiciones, ello incluía: <ul style="list-style-type: none"> - Diente asintomático (silencio clínico). - Relleno endodóntico homogéneo y de adecuada extensión. - Tejidos periapicales indemnes y/o sin evidencia de lesión apical activa. - Integridad de la restauración definitiva posterior al tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cáncer o con patologías periodontales. • Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia posterior al blanqueamiento intracoronario. • Pacientes que una vez examinados clínica y radiográficamente presentaron caries, lesiones periapicales, reabsorciones dentarias externas o internas y/o enfermedad periodontal posterior al blanqueamiento intracoronario. • Pacientes en tratamiento de ortodoncia con aparatos fijos posterior al blanqueamiento intracoronario. • Pacientes con fractura coronaria o traumatismo posterior al blanqueamiento intracoronario. • Pacientes que hayan tenido molestias y/o sintomatología dolorosa posterior al blanqueamiento intracoronario. • Pacientes que se hayan realizado otro blanqueamiento posterior al realizado para el estudio.

	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que se hayan realizado una nueva restauración posterior a la restauración realizada para el estudio.
--	--

Tamaño de la muestra

Se incluyeron en el presente estudio 46 dientes tratados endodónticamente, y con blanqueamiento intracoronario realizado en 43 pacientes que participaron voluntariamente de un estudio anterior “Efecto del blanqueamiento intracoronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular”, que además cumplieron con la sesión de control del primer mes posterior al blanqueamiento.

PROCEDIMIENTO

Los dientes seleccionados para este estudio fueron sometidos a un procedimiento de blanqueamiento intra coronario previo detallado a continuación:

Selección de casos

Por cada paciente se completó una ficha clínica (Anexo 2) con antecedentes generales, historia odontológica, hábitos, historia médica, y examen clínico, posteriormente previo al inicio de blanqueamiento intracoronario, se realizó una profilaxis dental para remover las tinciones extrínsecas existentes.

Aleatoriamente se distribuyó la cantidad de dientes (n=50) en dos grupos distintos, utilizando el programa Microsoft Office Excel 2011, siendo diferenciados solo por el tipo de agente blanqueador utilizado.

- G1: Dientes blanqueados con Peróxido de Hidrógeno al 35% (Opalescence Endo, Ultradent, USA).
- G2: Dientes Blanqueados con Peróxido de Carbamida al 37% (Whiteness Super-Endo, FGM, Brasil).

Por lo tanto, en el G1, el “n” inicial de dientes correspondió a 25, y en el G2, el “n” inicial correspondió a 25.

La aplicación de los agentes blanqueadores se llevó a cabo según las instrucciones del fabricante. El procedimiento se realizó en cuatro sesiones con la técnica Walking bleach, con una semana de diferencia entre cada sesión.

Los criterios de inclusión y exclusión que los pacientes debieron cumplir para el estudio anterior al presente estudio de seguimiento fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión iniciales	Criterios de Exclusión iniciales
<p>Pacientes mayores de 18 años, hombres o mujeres, con uno o más dientes no-vitales, que tenían y/o presentaban:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de endodoncia en óptimas condiciones, ello incluía: <ul style="list-style-type: none"> - Diente asintomático (silencio clínico). - Relleno endodóntico homogéneo y de adecuada extensión. - Tejidos periapicales indemnes y/o sin evidencia de lesión apical activa. - Integridad del doble sellado. • Tono dentario A2 o mayor (escala Vita Classical), determinado por el espectrofotómetro Vita EasyShade. • Restauración que no se extendía más allá de 1/3 de la cara vestibular del diente a tratar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cáncer o con patologías periodontales. • Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. • Pacientes con hipoplasias del esmalte, con dientes manchados por tetraciclina o fluorosis. • Pacientes en tratamiento de ortodoncia con aparatos fijos. • Pacientes que una vez examinados clínica y radiográficamente presentaran caries, lesiones periapicales, reabsorciones dentarias externas o internas y/o enfermedad periodontal. Serían excluidos y derivados para tratamiento. • Se consideraron reportados todos los voluntarios que fueron examinados y no calificaron dentro de los criterios de inclusión.

Preparación previa al blanqueamiento

Con el tratamiento endodóntico en óptimas condiciones, evaluado clínica y radiográficamente, se procedió a remover 3 mm del sellado endodóntico desde límite amelo-cementario, para posteriormente ser sellado 2 mm utilizando como material de obturación vidrio ionómero mejorado con resina (Riva light cure HV, cápsulas, SDI, Australia). Finalmente, se chequeó el procedimiento con radiografía de control.

Cuatro sesiones de Blanqueamiento intracoronario

Se aplicó el agente blanqueador por grupo y según las instrucciones del fabricante (Opalescence Endo, Ultradent, USA y Whiteness Super-Endo, FGM, Brasil). Se dejó el agente blanqueador intracameralmente en presencia de humedad (Walking Bleach), siendo sellado con una obturación temporal (Fermin, Detax, Alemania) entre cada sesión.

Quinta sesión

Se lavó la cavidad de acceso con abundante agua durante 1 minuto y se realizó una obturación temporal (Fermin, Detax, Alemania) dejándose 7 días previo a la realización de la obturación definitiva.

Sesión final

En todos los dientes tratados se realizó la restauración definitiva con resina compuesta (Brilliant NG, Coltene Whaledent, Suiza), y su sistema adhesivo monofrasco (OneCoat Bond SL, Coltene Whaledent, Suiza), de acuerdo al protocolo de adhesión. Finalmente se realizó el pulido de la restauración.

Controles

Se realizaron controles para evaluar los niveles de IL-1 β en el FGC durante las 4 sesiones de blanqueamiento intracoronario y posterior al blanqueamiento intracoronario, distribuidos de la siguiente manera:

- Controles durante las 4 sesiones de blanqueamiento (por semana).
- Control 1 semana post restauración.
- Control del primer mes (sesión de control que debió ser realizada en los pacientes para ser considerados en el presente estudio).

Para este estudio de seguimiento, se incluyeron distintas sesiones de control posterior a procedimiento explicado anteriormente para evaluar los niveles de IL-1 β en el FGC distribuidas de la siguiente forma:

- Control del tercer mes posterior al blanqueamiento intracoronario.
- Control de los seis meses posterior al blanqueamiento intracoronario.
- Control de los 12 meses posterior al blanqueamiento intracoronario.

Cuantificación de los niveles de IL-1 β en FGC

Obtención de las muestras de FGC

En cada diente tratado, se obtuvieron muestras de FGC de 6 sitios periodontales, estos son: mesio-vestibular, medio-vestibular, disto-vestibular, mesio-palatino/mesio-lingual, medio-palatino/medio-lingual y disto-palatino/disto-lingual. La toma de muestra se realizó en los siguientes tiempos: al tercer mes finalizado el tratamiento, al sexto mes finalizado el tratamiento y al año después de haber finalizado el blanqueamiento intra coronario. Para ello, se utilizaron tiras de papel absorbente Periopaper[®] (OraFlow Inc., New York, NY, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la toma de muestras, los dientes fueron aislados del medio oral de forma relativa utilizando tómulas de algodón, se eliminó la placa bacteriana supra-gingival con una cureta Gracey 3/4 y se secó suavemente la superficie dentaria con aire de la jeringa triple, empleándose esta de forma perpendicular al eje mayor de la corona clínica del diente. Posteriormente, las tiras de papel se introdujeron en el surco gingivo-dentario seleccionado hasta obtener una leve resistencia tisular y se mantuvieron en posición durante 30 segundos.

Luego, cada tira de papel fue depositada de manera individual en tubos eppendorf® estériles debidamente rotulados, los cuales fueron transportados inmediatamente al Laboratorio de Biología Periodontal para ser almacenados a -80°C hasta realizar el proceso de elusión centrífuga. Las tiras de papel contaminadas con saliva o sangre fueron descartadas.

Rotulado de Muestras

Para etiquetar las muestras, se utilizó una serie de 3 cifras. Para ello, existió un código de paciente, cuya cifra varió entre 1 y 50 según el orden cronológico en el cual había sido ingresado cada participante al estudio; un código de tiempo que osciló entre 8 y 10, donde 8 correspondió al tercer mes después de realizado el blanqueamiento, donde 9 correspondió al sexto mes después de realizado el blanqueamiento, y 10 al control después del primer año una vez finalizado el tratamiento. El tercer código calificó el sitio periodontal de donde fue obtenida la muestra, siendo de la siguiente forma: (1) mesio-vestibular, (2) medio-vestibular, (3) disto-vestibular, (4) mesio-palatino/mesio-lingual, (5) medio-palatino/medio-lingual y (6) disto-palatino/disto-lingual. Para el análisis de las muestras en el laboratorio, estos códigos fueron transformados por el encargado de su recepción, por lo que tanto el analista como el estadístico fueron ciegos.

Elusión centrífuga

Las tiras de papel fueron sometidas a un protocolo estandarizado de elusión centrífuga para conseguir las proteínas totales obtenidas del FGC. Con tal objetivo, las tiras de papel fueron incubadas durante 30 minutos a 4°C en 60 µl de buffer de elusión que contenía Tris HCl 0,5 M (pH 7,5), NaCl 2 M, CaCl₂ 250 mM y Triton X-100 al 25% (Fluka, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Switzerland) y luego se centrifugaron a 6.000 xg durante 15 minutos a 4°C. El proceso se repitió 2 veces y los 240 µl de muestra eluída se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

Cuantificación de IL-1 β mediante ELISA

Se cuantificaron los niveles de proteínas totales usando el método de Bradford[®] (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) y a partir de 100 μ L de muestra eluída se midieron los niveles de IL-1 β mediante ELISA (Quantikine[®]; R&D Systems Inc.) siguiendo el protocolo del fabricante. La absorbancia se midió a 450 nm con una corrección a 620 nm usando un lector de placas automatizado (ELx800 Universal Microplate Reader, Bio-Tek Instruments Inc., Winooski, VT, USA). La concentración de IL-1 β en cada muestra se calculó mediante la ecuación de la recta de 4 grados.

Análisis Estadístico

Se analizó la distribución de los datos mediante el test de Shapiro-Wilk, donde se obtuvo una distribución no homogénea, por lo que en este estudio se utilizó estadística no paramétrica y la mediana como medida de tendencia central. Los niveles de IL-1 β fueron expresados como pg/ μ L mediana (min-max) y se analizaron estadísticamente utilizando el software SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Las diferencias se analizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney y Wilcoxon y los datos se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 46 dientes blanqueados en el estudio anterior al presente estudio de seguimiento, estudio denominado “Efecto del blanqueamiento intracoronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular”, los 46 dientes blanqueados considerados para el presente estudio además cumplieron con todos los controles hasta el primer mes después de realizado el blanqueamiento intracoronario, formando parte del "n" inicial, como se refleja en el diagrama de flujo de cada fase del estudio (Fig. 3).

Por lo tanto, en este estudio finalmente participaron 43 pacientes, de los cuales 17 fueron hombres (39,5%) y 26 fueron mujeres (60,5%). A 3 pacientes se les trataron dos dientes, mientras que a los 40 restantes solo uno. Por lo que en el análisis se incluyeron 46 dientes con blanqueamiento intracoronario terminado y controlado hasta el primer mes posterior al tratamiento.

Los grupos G1: Peróxido de hidrógeno y G2: Peróxido de carbamida, quedaron con un "n" final de 23 dientes cada uno, conformados como se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los participantes de cada grupo.

	G1	G2
N° de Hombres	9 (42,9%)	8 (36,3%)
N° de Mujeres	12 (57,1%)	14 (63,63%)
Mínimo Edad (años)	19	20
Máximo Edad (años)	65	65
Media Edad \pm DS	30,31 \pm 11,84	31,04 \pm 11,46



CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT 2010 Diagrama de Flujo

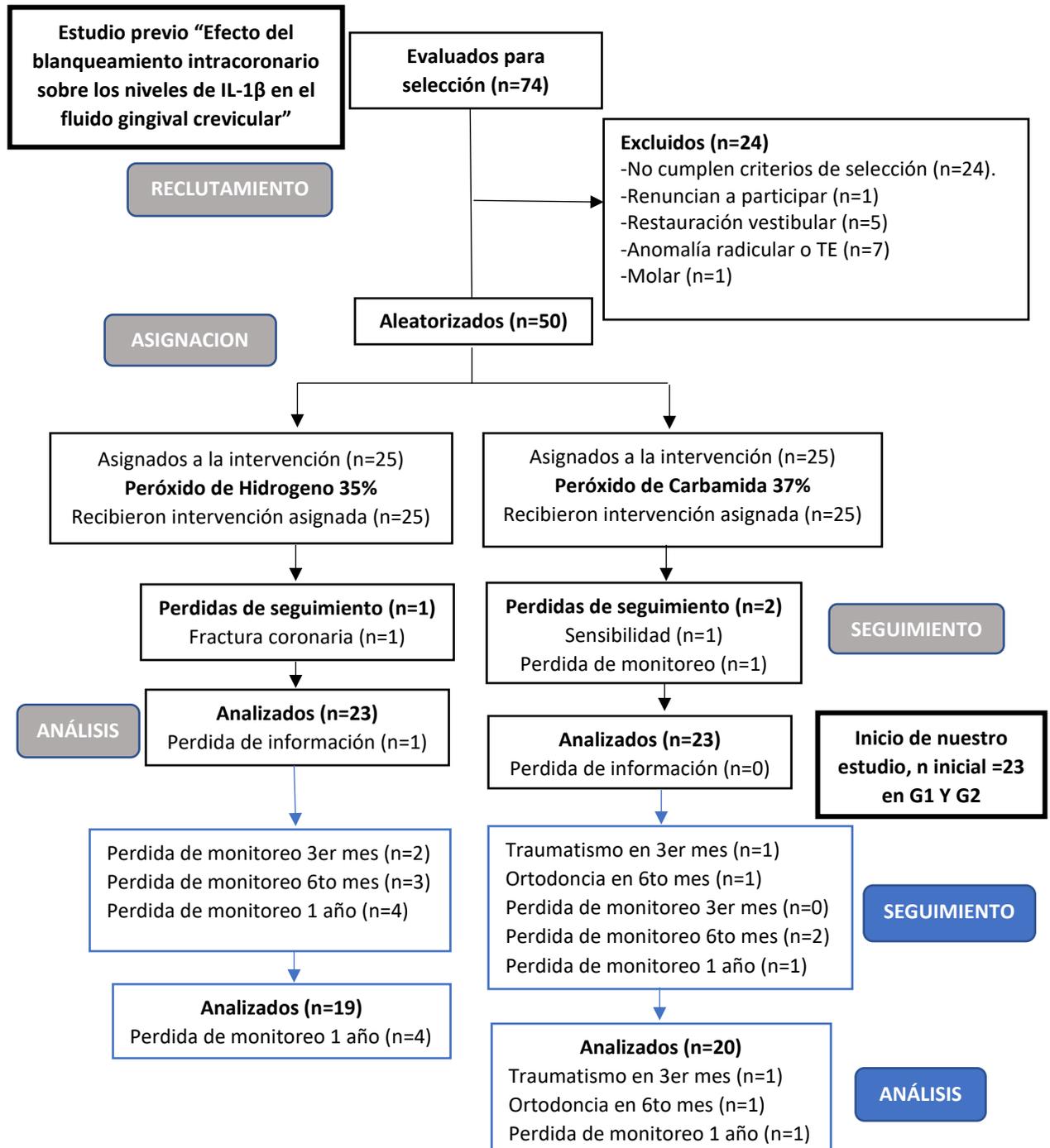


Figura 3. Diagrama de Flujo del estudio.

Cuantificación de IL-1 β en el FGC

La cuantificación de los niveles de IL-1 β se llevó a cabo mediante el test ELISA. De un total de 276 sitios analizados, en un 0,72% no fue posible la detección de la citoquina.

Debido a la distribución no homogénea de los datos iniciales en los grupos, ya que se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ellos a través de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, se utilizaron medidas no paramétricas de comparación y la mediana como medida de tendencia central. Los datos fueron expresados en mediana (min-max) y valores delta, para contrastar los resultados obtenidos en G1 y G2.

1. Niveles basales de IL-1 β en FGC previo a la realización del blanqueamiento intracoronario.

En el grupo G1, la mediana de IL-1 β obtenida fue de 95,06 pg/ μ L, mientras que para G2 la mediana fue de 101,57 pg/ μ L (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles basales de mediana detectados en la muestra.

Grupo	IL-1 β pg/ μ L mediana (min - max)
G1	95,06 (20,67 - 281,85)
G2	101,57 (30,65 - 279,54)

2. Niveles de IL-1 β después de ser realizado el blanqueamiento intracoronario, 1 mes post tratamiento, 3 meses post tratamiento, 6 meses post tratamiento y 1 año post tratamiento.

Se obtuvo que los niveles de IL-1 β en ambos grupos fueron aumentando gradualmente hasta el sexto mes al ser comparados con el baseline, como se muestra en la tabla 3 y en el Gráfico 1 y 2, y que comenzaron a estabilizarse en el control del año post tratamiento.

Tabla 3. Niveles de IL-1 β una vez realizado el blanqueamiento con control al mes, tres meses, seis meses y un año post tratamiento.

IL-1 β (pg/ μ L)						
	G1			G2		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
Baseline	95,06	20,67	281,85	101,57	30,65	279,54
Control 1 mes	157,87	51,51	388,29	183,56	61,93	391,12
Control 3^{er} mes	166,65	68,67	405,82	196,82	70,89	435,21
Control 6^o mes	172,71	69,42	407,82	200,07	71,53	438,04
Control 1^{er} año	171,78	69,18	405,61	195,34	70,58	435,21

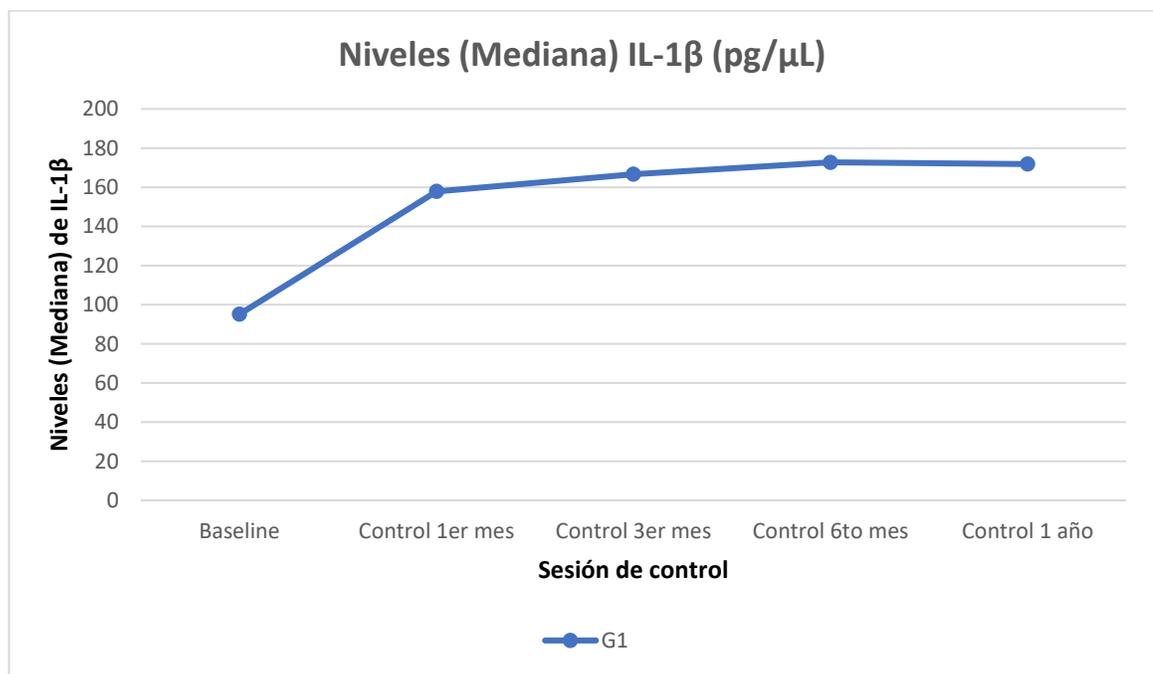


Gráfico descriptivo de los valores de IL-1 β posterior a cada sesión en G1.

Gráfico 1. Niveles IL-1 β (pg/ μ L) de G1 (Mediana).

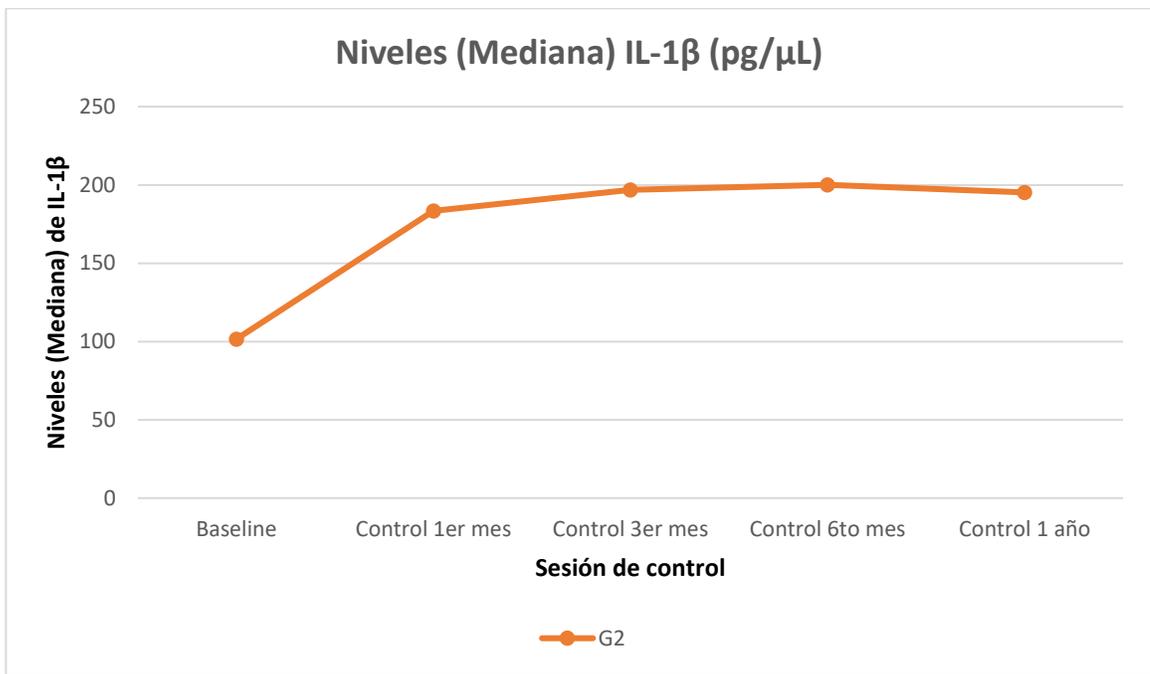


Gráfico descriptivo de los valores de IL-1β posterior a cada sesión en G2.

Gráfico 2. Niveles IL-1β (pg/μL) de G2 (Mediana).

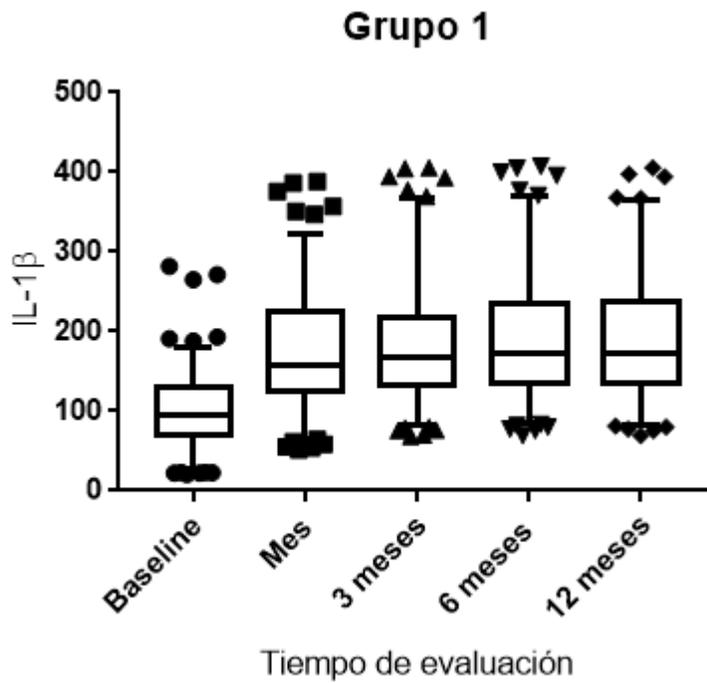


Gráfico 3. Distribución de los Niveles de IL-1β (pg/μL) en G1.

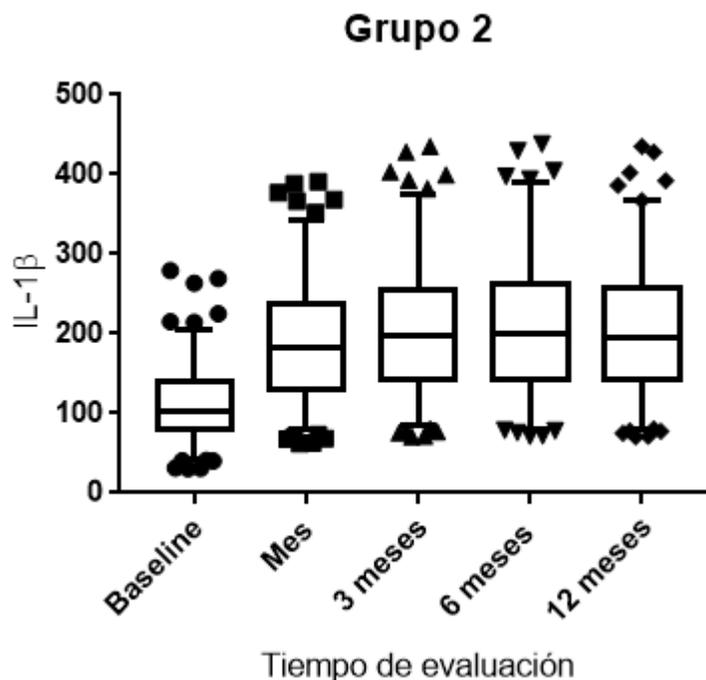


Gráfico 4. Distribución de los Niveles de IL-1 β (pg/ μ L) en G2.

3. Comparación de los niveles de IL-1 β entre ambos grupos. Valores delta.

Se detectó que los niveles de IL-1 β tanto como para G1 como para G2 aumentaron de forma gradual al ser comparados los datos de cada control (control de 3^{er} mes y del 6^o mes) *versus* el baseline, también se detectó que los niveles de IL-1 β tanto como para G1 como para G2 se comenzaron a estabilizar en el control del año posterior al blanqueamiento. Los valores delta corresponden a los siguientes tiempos: delta 1 (mes post trat - baseline), delta 2 (3^{er} mes post trat - baseline), delta 3 (6^o mes post trat - baseline), delta 4 (1^{er} año post trat - baseline).

En ambos grupos se observó un aumento de los niveles de IL-1 β , donde el G1 se obtuvo una diferencia de 83,08 pg/ μ L entre las medianas del baseline y 1^{er} año post tratamiento, mientras que en G2 esta diferencia correspondió a 83,86 pg/ μ L. Al comparar los datos de G1 y G2 según prueba U de Mann-Whitney, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Niveles de IL-1 β . Valores delta.

Mediana (min-max) IL-1 β (pg/μL)			
	G1	G2	U Mann-Whitney
Delta 1 (mes post trat – baseline).	73,73 * (21,79 - 160,38)	63,38 * (18,32 - 198)	0,284
Delta 2 (3^{er} mes post trat – baseline).	82,32 * (30,35 - 207,26)	83,30 * (22,59 - 209,77)	0,792
Delta 3 (6^o mes post trat – baseline).	86,2 * (34,16 - 212,07)	87,82 * (23,79 - 208,65)	0,620
Delta 4 (1^{er} año post trat – baseline).	83,08 * (30,26 - 209,49)	83,86 * (23,4 - 206,56)	0,793

* Valores estadísticamente significativos a nivel intragrupal ($p < 0.05$) según prueba de Wilcoxon.

DISCUSIÓN

Existe poca información con respecto a los efectos adversos del blanqueamiento intracoronario, un estudio reciente determinó la presencia de inflamación en el fluido crevicular durante el tratamiento y 1 mes posterior a él, pero actualmente no existen estudios a largo plazo que evalúen el proceso inflamatorio generado por este tratamiento cada vez más solicitado por los pacientes.

En este estudio se evaluaron los niveles de IL-1 β en el FGC, durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario realizado con dos agentes blanqueadores, peróxido de hidrógeno al 35% o peróxido de carbamida al 37%, con las hipótesis de que los niveles de la citoquina IL-1 β en el fluido gingival crevicular disminuían durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario, hipótesis que no se cumplió en este estudio, y con la hipótesis de que no existían diferencias de los niveles de IL-1 β al comparar los dos geles blanqueadores distintos, hipótesis que se cumplió en el estudio.

Para ello, en este estudio se cuantificaron los niveles de IL-1 β a partir de las muestras obtenidas de FGC procesadas mediante el test de ELISA de 43 pacientes que participaron de un estudio anterior “Efecto del blanqueamiento intra coronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular”, que correspondieron a un total de 46 dientes tratados endodónticamente sometidos a blanqueamiento intracoronario mediante la técnica Walking bleach, para ello fueron divididos aleatoriamente en dos grupos diferenciados por el agente blanqueador utilizado, peróxido de hidrógeno al 35% (G1) o peróxido de carbamida al 37% (G2).

La detección basal previa al blanqueamiento intracoronario de IL-1 β en el FGC fue posible en un 99,2% de la muestra (solo en un 0,72% no fue posible la detección de la citoquina) y la mediana de concentración de IL-1 β para la muestra basal fue de 95,06 pg/mL para G1 y 101,57 pg/mL para G2. En nuestro estudio los datos fueron expresados en mediana debido a la distribución no homogénea de los datos iniciales en los grupos, por lo tanto, se utilizaron medidas no paramétricas de comparación y la mediana como medida de tendencia central.

Los resultados obtenidos durante este estudio de seguimiento indicaron que los niveles de IL-1 β aumentaron gradualmente y significativamente luego de ser realizado el blanqueamiento intracoronario hasta los 6 meses post tratamiento, tanto como para G1 como para G2, alcanzando grandes concentraciones en el FGC incluso en ausencia de los agentes blanqueadores en la cámara pulpar. Si bien los niveles en ambos grupos comenzaron a estabilizarse durante al control del año posterior al blanqueamiento, estos niveles siguieron siendo significativamente mayores que los niveles existentes previo al blanqueamiento intracoronario, obteniéndose finalmente valores de mediana de concentración de IL-1 β para la muestra del año de 171,78 pg/mL para G1 y 195,34 pg/mL para G2.

Los niveles de IL-1 β están presentes en pacientes periodontalmente sanos y periodontalmente enfermos. Un estudio de Wu y cols del año 2004 determino que los niveles para periodonto sano fueron en promedio de 61.89 ± 20.7 pg/ μ L y para pacientes con periodontitis este valor fue de 224 ± 87 pg/ μ L , otro estudio del año 2003 determino que los niveles de IL-1 β en pacientes periodontalmente sanos variaban entre 9 y 18 pg/mL, que en pacientes con signos inflamatorios pero sin pérdida de inserción clínica los niveles de IL-1 β variaban entre 20 pg/mL y 132 pg/mL y que en pacientes con enfermedad periodontal avanzada con signos de inflamación y con pérdida de inserción clínica los valores de IL-1 β variaban entre 102 pg/mL y 890 pg/mL (Faizuddin y cols., 2003). La variabilidad de estos resultados podría estar dada por la diferencia de los estudios, la metodología empleada o tipo de muestra evaluada.

Por lo tanto, de lo anterior podemos concluir que los niveles alcanzados en los controles posteriores al blanqueamiento intracoronario durante el seguimiento de 1 año, son compatibles con aquellos niveles detectados en inflamación gingival según la evidencia, es necesario destacar que los procesos inflamatorios periodontales se desarrollan mediante la sincronía de diversas moléculas inflamatorias, y que los niveles de todas estas moléculas son distintos para cada paciente, diente y sitio evaluado. Estudios indican que los niveles de mediadores inflamatorios del FGC son impulsados por una variedad de determinantes genéticos y exposiciones ambientales en diferentes poblaciones (Zhong y cols., 2007). Otros estudios recientes también señalan que las enfermedades periodontales podrían estar

correlacionadas con diversas enfermedades sistémicas, incluidos los resultados adversos del embarazo, diabetes, enfermedad coronaria, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad respiratoria (Cetinkaya y cols., 2013).

A medida que la inflamación persiste, pasando de un estado agudo a uno crónico, se involucran procesos moleculares y celulares adicionales. Cuando la agresión se controla, la inflamación disminuirá y se reparará el tejido. Cuando estas condiciones no se cumplen, la inflamación persiste en un auto-mantenimiento del estado crónico, y puede conducir a enfermedades crónicas como la periodontitis, sin embargo, se reconoce que no todas las personas son igualmente susceptibles al desarrollo de esta.

La literatura describe que los niveles de IL-1 β en tejidos sometidos a una noxa, como lo es la placa bacteriana en la periodontitis, siguen aumentando hasta 4 semanas post tratamiento periodontal, registrando un descenso hacia los 3 meses finalizada la terapia. Otros estudios en animales señalan que diversos mediadores inflamatorios aumentan hasta los 6 meses en tejidos periodontales y comienzan a estabilizarse llegando a los 12 meses luego de ser controlada la noxa (Alexander y cols., 1996).

En nuestro estudio, la inflamación se mantiene durante el seguimiento de 1 año posterior al blanqueamiento intracoronario incluso sin nuevas exposiciones al agente blanqueador, por lo tanto la agresión generada sigue sin ser controlada incluso hasta 1 año después del tratamiento, ello se podría atribuir a diversos factores que no pueden ser controlados (control de placa, tabaco, factores sistémicos y genéticos), a la exposición repetida del agente blanqueador de alta concentración durante el tratamiento, al estado no vital del diente que puede influir en la reacción biológica del diente contra la noxa e incluso al espacio biológico reducido en el que se genera el proceso inflamatorio, impidiendo por lo tanto intervenciones coadyuvantes de parte del profesional que puedan ayudar a regular este estado inflamatorio que se mantiene en el tiempo.

Debido a que en nuestro estudio la caracterización de los grupos G1 y G2 previo al tratamiento no fue homogénea en cuanto a la detección de la citoquina, para poder establecer la influencia de los dos agentes blanqueadores, peróxido de hidrógeno y

peróxido de carbamida en el aumento de la concentración de IL-1 β en el FGC, se utilizaron las medianas de los valores delta, comparando los controles de 3 meses, 6 meses y 1 año post blanqueamiento con el baseline. Al contrastar los valores obtenidos de ambos grupos con la prueba U de Mann-Whitney, se estableció que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, en cuanto a los niveles de IL-1 β detectados en FGC, en todos los tiempos estudiados, por lo tanto, ambos agentes blanqueadores tenían un efecto similar en la expresión de la citoquina.

El ingrediente activo en la mayoría de los productos blanqueadores es el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) que se suministra como peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida. Se ha establecido que el peróxido de hidrogeno modula una gran cantidad de respuestas celulares, que varían con el tipo de célula y las condiciones del tratamiento (Kim y cols., 2000; Chen y cols., 2001). Aunque se ha informado que el peróxido de hidrogeno induce apoptosis en fibroblastos gingivales humanos y juega un papel importante en el tejido periodontal y la destrucción del hueso alveolar, el mecanismo molecular de la inducción sigue sin estar claro.

El peróxido de carbamida al 37%, se disocia para formar peróxido de hidrógeno y urea, en presencia de humedad en aproximadamente 3,5 partes de H_2O_2 y 6,5 partes de urea. Por lo que el porcentaje con agente activo al utilizar peróxido de carbamida 37% es menor que al emplear peróxido de hidrógeno al 35%. Según estudios los resultados estéticos obtenidos con el gel de peróxido de carbamida 37% en la técnica Walking bleach son aceptables y su uso como agente blanqueador intracoronal parece combinar la eficacia del peróxido de hidrógeno al 35% con la seguridad de otros agentes blanqueadores como el perborato de sodio (Madhu y cols., 2013).

La penetración de los agentes blanqueadores se ve afectada por diversos factores, incluidas las características del tejido dental, el pH, la concentración, los ingredientes activos, el tiempo de contacto de los agentes blanqueadores y la aplicación de calor durante el proceso de blanqueamiento (Weiger y cols., 1994; Rotstein y cols., 1992; Rotstein y cols., 1991; Cooper y cols., 1992; Hanks y cols., 1993). Otros factores incluyen la morfología de la unión cemento esmalte, la edad del paciente y los defectos del cemento (Rotstein y cols., 1991). En un estudio in

in vitro del año 2013 se demostró que una mayor concentración de peróxido de hidrógeno de los agentes blanqueadores daba como resultado niveles más altos de penetración del peróxido, el estudio también encontró una correlación entre la concentración y la penetración de peróxido, con niveles más bajos de penetración de peróxido encontrados en agentes blanqueadores con menor porcentaje de peróxido de hidrógeno (Madhu y cols., 2013).

De esto se puede desprender que era esperable que el peróxido de carbamida al contener menor porcentaje de agente activo generara menores niveles de la citoquina IL-1 β detectada en el FGC debido a la menor penetración del mismo siendo más seguro, obteniéndose resultados tan eficaces como los del peróxido de hidrogeno en cuanto al resultado estético. Esto no se cumplió en nuestro estudio ya que los niveles de inflamación obtenidos no tuvieron diferencias significativas al comparar ambos grupos blanqueados en todos los tiempos evaluados, cumpliéndose nuestra hipótesis propuesta. Esto se podría atribuir a que es la presencia del peróxido de hidrogeno lo que provocaría la inflamación más que la concentración de el en las zonas extra radiculares, o a que desde cierto porcentaje de concentración del peróxido de hidrogeno, aproximadamente del 10%, se generen procesos inflamatorios similares a los procesos inflamatorios generados por agentes blanqueadores con porcentajes de concentración mayor de peróxido de hidrogeno.

Existen estudios que reportan cambios en el pH extraradicular asociados al blanqueamiento intracoronario con distintos agentes blanqueadores (Lee y cols., 2004). El organismo en respuesta a los cambios generados por estos agresores químicos involucra eventos no específicos que incluyen fenómenos exudativos vasculares e infiltración de células inflamatorias como mastocitos y macrófagos, células que participan en los primeros eventos inflamatorios contra la agresión y que posteriormente estimularán una respuesta adaptativa que involucre un amplio perfil de mediadores inflamatorios contribuyendo a la regulación o desregulación del entorno local.

Un estudio de Cakir del año 2011 indicó que el uso de la técnica Walking bleach implica un riesgo para el desarrollo de resorción cervical externa, esto podría ser un

efecto adverso del proceso inflamatorio sostenido en el tiempo que existe en nuestro estudio, atribuyendo esto principalmente a una respuesta al propio tejido que se reconoce como ajeno, generada por este estado inflamatorio constante en la zona radicular externa.

En nuestro estudio determinamos que la citoquina IL-1 β aumenta hasta el año posterior al blanqueamiento intracoronario, incrementando incluso al doble de los niveles basales detectados, esta diferencia es significativa al ser comparada con los niveles iniciales del marcador, incluso en ausencia del agente blanqueador al interior de la cámara pulpar, el que solo estuvo presente durante las sesiones de tratamiento. Para poder explicar este fenómeno proponemos que, debido a las repetidas exposiciones al agente durante el tratamiento, a la presencia de dientes no vitales que contrarresten la noxa y a la dificultad en la eliminación del agente en un espacio de difícil acceso, podría mantenerse este estado crónico de inflamación, pero se hacen necesarios más estudios para determinar este mecanismo molecular con precisión. Se especula también que los niveles de la citoquina deberían disminuir alcanzándose los niveles obtenidos previo al blanqueamiento, por lo que se hace necesario un nuevo seguimiento de dos años.

Pese a los resultados obtenidos en nuestro estudio, el blanqueamiento como alternativa de tratamiento sigue siendo la mejor opción frente a otros tratamientos, previa indicación de este debemos estudiar detenidamente e indicar solo en casos aptos para su realización, evitando su uso en pacientes con enfermedad periodontal ya que podría aumentar la inflamación por la acción del blanqueador, agravando la enfermedad, al igual que en pacientes con antecedentes de reabsorción radicular. Un antecedente relevante de mencionar es que los agentes blanqueadores no son sustancias inocuas para nuestro organismo, sino que son sustancias que pueden generar procesos inflamatorios que alteren el medio y que pueden permanecer durante el tiempo, aunque esto no signifique enfermedad, ya que el proceso inflamatorio como tal no solo depende de una molécula, sino que, de una interacción de variadas cadenas moleculares, así como también de otros factores. En el mercado existen numerosos agentes blanqueadores y se describen variadas técnicas que en combinación disminuyen la exposición al agente oxidante, pudiendo probablemente disminuir el estado inflamatorio generado en el FGC y por lo tanto

su permanencia en el tiempo, tema que sería novedoso de estudiar en futuras investigaciones.

Dentro de las limitaciones de este estudio, destacamos la dificultad del seguimiento de los pacientes en el tiempo, el difícil control de variables como la higiene oral y el consumo de tabaco, la susceptibilidad individual, los polimorfismos genéticos, etc. Se hace necesario para estudios posteriores controlar más factores que en este estudio no pudieron ser controlados en totalidad y que en alguna probabilidad pueden haber afectado los niveles de IL-1 β en el FCG durante el presente estudio, se hace necesario también para estudios posteriores cuantificar los niveles de IL-1 β previo al tratamiento de endodoncia ya que en este estudio esto no pudo ser realizado, también considerar un grupo control que en este estudio no fue considerado y finalmente determinar con mayor precisión el mecanismo molecular producido tomando en consideración otros marcadores proinflamatorios y/o de destrucción ósea involucrados en el desarrollo de las enfermedades periodontales.

Dentro de las ventajas de este estudio es necesario destacar que es un estudio pionero dada la poca información existente acerca del tema y novedoso que puede dar paso a nuevas investigaciones, ya que nos muestra una asociación evidente entre el blanqueamiento intracoronario y un proceso inflamatorio ocurrido en el FGC.

CONCLUSIONES

- El blanqueamiento intracoronario utilizando la técnica Walking bleach con peróxido de hidrógeno al 35% o peróxido de carbamida al 37% genera un aumento significativo de los niveles de la citoquina IL-1 β en el FGC hasta 1 año posterior al blanqueamiento en ambos grupos de estudio.
- No hay diferencia entre ambos grupos de estudio G1 y G2, sobre los niveles de la citoquina IL-1 β detectada en el FGC.
- Los niveles de IL-1 β en el presente estudio, son compatibles con los niveles detectados en procesos inflamatorios a nivel periodontal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas y Lichtman (2014). Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders.
- Addy y Moran (1995). Mechanisms of stain formation on teeth, in particular associated with metal ions and antiseptics. *Advances in dental research*; 9: 450-456.
- Akram, Abduljabbar, Abu Hassan, Javed y Vohra (2016). Cytokine profile in chronic periodontitis patients with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. *Disease Markers* p. 4801418.
- Albers (1991). Home bleaching. *ADEPT Report* 2(1) 9-17 30.
- Alexander, Martin, King, Powel, Caves y Cohen (1996). Interleukin 1-beta, prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *Journal of Periodontology*; 67: 755-762.
- Alqahtani (2014). Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. *The Saudi Dental Journal*, 26(2), 33–46.
- American Academy of Pediatric Dentistry Policy on dental bleaching for child and adolescent patients. *Pediatric Dentistry* (2008); 30(7 Suppl):61–3.
- Ari y Üngör (2002). In vitro comparison of different types of sodium perborate used for intracoronal bleaching of discoloured teeth. *International Endodontic Journal*; 35:433-6.
- Assis y Albuquerque (1999). Bleaching of non-vital teeth for the technique walking bleach. *Revista do CROMG*; 5:31-7.
- Attin, Paqué, Ajam y Lennon (2003). Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. *International Endodontic Journal*, 36(5), 313–329.
- Baratieri, Ritter, Monteiro, de Andrada y Vieira (1995). Nonvital tooth bleaching: guidelines for the clinician. *Quintessence International* 26:597–608.

Barbieri, Solano, Alarcon, Vernal, Rios-Lugo, Sanz et al. (2013). Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist* -, 83:63-9. 2.

Bergen (1975). Dentists color matching skills. MSc Thesis. University of California Los Angeles.

Bertone y Zaiden (2008). Blanqueamiento dentario. Aplicaciones clínicas. *Revista de la Facultad de Odontología (UBA)*. 23: 19-25.

Bevilacqua, Pober, Wheeler, Mendrick, Cotran y Gimbrone (1987) Interleukin-1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *The Journal of Clinical Investigation* 16, 2003-2011.

Bostanci, İlgenli y cols. (2007). Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 34, no. 5, pp. 370–376.

Botero (2009). Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: Desde la salud hasta la enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*. 1(1): 122-128.

Brenner, O'Hara, Angel, Chojkier y Karin (1989). Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor-alpha. *Nature*, 337: 661–663.

Bruno, Silva, Silva, Batista, Alencar y Estrela (2010). Characterization of inflammatory cell infiltrate in human dental pulpitis. *International Endodontic Journal*; 43:1013-2.

Budavari, O'Neil, Smith y Heckelman (1989). *The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc.

Burchett, Weaver, Westall, Larsen, Kronheim y Wilson (1988) Regulation of tumor necrosis factor/cachectin and IL-1 secretion in human mononuclear phagocytes. *Journal of Immunology* 140, 3473-3481.

Cakir, Korkmaz, Firat, Oztas y Gurgan (2011). Chemical Analysis of Enamel and Dentin Following the Application of Three Different At-home Bleaching Systems, *Operative Dentistry*. Sep-Oct;36(5):529-36.

Carey (2014). Tooth whitening: what we now know. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2014 Jun;14 Suppl:70-6.

Cooper, Bokmeyer y Bowles (1992). Penetration of the pulp chamber by carbamide peroxide bleaching agents. *Journal of Endodontics*;18(7):315-7.

Cotton y Wilkinson (1972). Oxygen. In: *Advances in inorganic chemistry*. A comprehensive text. New York: Interscience Publisher, pp. 403-420.

Cvek y Lindwall (1985): External root resorption following bleaching of pulpless teeth with oxygen peroxide. *Endodontics & Dental Traumatology* 1: 56–60.

Chen, Vita, Berk y Keaney (2001). c-Jun N-terminal kinase activation by hydrogen peroxide in endothelial cells involves SRC dependent epidermal growth factor receptor transactivation. *The Journal of Biological Chemistry*; 276:16045–50.

Dahl y Pallesen (2003). Tooth Bleaching—a Critical Review of the Biological Aspects. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(4), 292–304.

Dayer, Beutler y Cerami (1985). Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *Journal of Experimental Medicine*, 162: 2163–2168.

Dewhirst, Stashenko, Mole y Tsurumachi (1985) Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: Identity with interleukin 1 β . *Journal of Immunology* 135, 2562-2568.

Dinareello (1989) Interleukin-1 and its biologically-related cytokines. *Advances in Immunology* 44, 153-205.

Ebersole, Singer, Steffensen, Filloon y Kornman (1993). Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis, and periodontitis sites. *Journal of Periodontal Research*: 28: 543–546.

Eli, Bar-Tal y Kostovetzki (2001). At first glance: social meanings of dental appearance. *Journal of Public Health Dentistry*, 61(3), 150–154.

Esra Baltacıoğlu Malike Aslan Kehribar, Pınar Yuva, Ahmet Alver, Özlem Saraç Atagün, Erdem Karabulut y Ferda Alev Akalın (2014). Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis”. *Journal of Periodontology* 85, pp. 317–326.

Faiez (1999). Dental Discoloration: An Overview. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* Volume 11, Issue 6, Version of Record online: 1 jul 2007.

Faizuddin, Bharathi y Rohini (2003). Estimation of interleukin-1b levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*; 38; 111–114.

Freitas, Novaretti, Rodini, Batista y Lara (2007). Mast cells and lymphocyte subsets in pulps from healthy and carious human teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*;103: e95-102.

Gambarini, Testarelli, De Luca y Dolci (2004), Efficacy and safety assessment of a new liquid tooth whitening gel containing 5.9% hydrogen peroxide. *American Journal of Dentistry*: 17: 75–79.

Genco (1992). Host responses in periodontal diseases: current concepts, *Journal of Periodontology*, vol. 63, no. 4, pp. 338–355.

Gregus y Klaassen (1995). Mechanisms of toxicity. In: Cassarett and Doull's *Toxicology, the basic science of poisons*. Klaassen CD, editor. New York: McGraw-Hill Companies Inc., pp 35-7.

Hanks, Fat, Wataha y Corcoran (1993). Cytotoxicity and dentin permeability of carbamide peroxide and hydrogen peroxide vital bleaching materials, invitro. *Journal of Dental Research*; 72(5):931-8.

Harrington y Natkin (1979): External root resorption associated with bleaching of pulpless teeth. *Journal of Endodontics* 5: 344–48.

Havens, McNamara, Sigler y Baccetti. (2010). The role of the posed smile in overall facial esthetics. *The Angle Orthodontist*, 80, pp. 322-328.

Haywood, Leech, Heymann, Crumple y Bruggers (1991), Nightguard vital bleaching: effects of varying pH solutions on enamel surface texture and colour change. *Quintessence International*: 22: 775–782.

Hegedus, Bistey, Flora-Nagy, Keszthelyi y Jenei (1999). An atomic force microscopy study on the effect of bleaching agents on enamel Surface. *Journal of Dentistry*.; 27:509–515.

Heithersay, Dahlstrom y Marin (1994): Incidence of invasive cervical resorption in bleached root-filled teeth. *Australian Dental Journal J* 39: 82–87.

Honig, Rordorf, Siegmund, Wiedemann y Erard (1989). Increased IL-1b concentration in gingival tissues of periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*: 24: 362–367.

Joiner (2006). The bleaching of teeth: a review of the literature. *Journal of Dentistry*. 34(7):412-9.

Jontell, Okiji, Dahlgren y Bergenholtz (1998). Immune defense mechanisms of the dental pulp. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*; 9:179-200.

Kenneth, Miyasaki, Rusell, Nisengard y Kinder (2002). *Periodontología clínica novena edición, Carranza. Capítulo 7, inmunidad e inflamación: conceptos básicos.*

Kershaw, Newton y Williams (2008). The influence of tooth colour on the perceptions of personal characteristics among female dental patients: comparisons of unmodified, decayed and 'whitened' teeth. *British Dental Journal* 204(5): E9; discussion 256-257.

Khiste, Ranganath, Nichani y Rajani (2011). Critical analysis of biomarkers in the current periodontal practice. *Journal of Indian Society of Periodontology*; 15:104-10.

Kihn, P. W. (2007). Vital tooth whitening. *Dental Clinics of North America*, 51(2), 319–331.

Kim, Lee, Park ES, Suh, Park SJ, Chung, Kwon, Kim, Ro y Shong (2000). Role of peroxiredoxins in regulating intracellular hydrogen peroxide and hydrogen peroxide-induced apoptosis in thyroid cells. *The Journal of Biological Chemistry*; 275:18266–70.

Klaric, Simenc, Rakic, Skenderovic, Sever y Tarle (2016). Effects of bleaching agent on physical and aesthetic properties of restorative materials. *Dental Materials Journal*; 35(5): 788–795.

Koh y DiPietro (2011). Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Reviews in Molecular Medicine*;13: e23.

Kwon (2011). Whitening the single discolored tooth. *Dental Clinics of North America*. Apr;55(2):229-39.

Labajo, Perea, Sánchez y Robledo (2010). Dental aesthetics as an expression of culture and ritual. *British Dental Journal* 208, 77 – 80.

Lado, Stanley y Weisman (1983). Cervical resorption in bleached teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* 55:78–80.

Latcham (1986): Postbleaching cervical resorption. *Journal of Endodontics* 12: 262–265.

Latcham (1991): Management of a patient with postbleaching cervical resorption. A clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry* 65: 603–605.

Lasserre, Pop-Ciutrla y Colosi (2011). A comparison between a new visual method of colour matching by intraoral camera and conventional visual and spectrometric methods. *Journal of Dentistry*, 39 (Suppl. 3) pp. e29-e36.

Lee G. P, Lee M. Y, Lum, Poh y Lim (2004). Extraradicular diffusion of hydrogen peroxide and pH changes associated with intracoronal bleaching of discoloured teeth using different bleaching agents. *International Endodontic Journal*, 37(7), 500–506.

Lim, Lum, Poh, Lee y Lim (2004). An in vitro comparison of the bleaching efficacy of 35% carbamide peroxide with established intracoronal bleaching agents. *International Endodontic Journal*; 37:483-8.

Madhu, Hegde, Mathew, Lata y Bhandi (2013). Comparison of Radicular Peroxide Leakage from four Commonly used Bleaching agents following Intracoronaral Bleaching in Endodontically treated teeth - An In Vitro Study. *Journal of International Oral Health*. Aug;5(4):49-55. Epub Aug 28.

Mildri Saez (2016), "Efecto del blanqueamiento intracoronario sobre los niveles de IL-1 β en el fluido gingival crevicular" trabajo de investigación para obtener título de cirujano dentista.

Minoux y Serfaty (2008). Vital tooth bleaching: biologic adverse effects-a review. *Quintessence International* (Berlin, Germany: 1985), 39(8), p.645–659.

Mizel, Dayer, Krane y Mergenhagen (1981) Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activating factor (interleukin 1). *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 78, 2474-2477.

Munther y Sulieman (2008). An overview of tooth-bleaching techniques: chemistry, safety and efficacy. *Periodontology* 2000, Vol. 48, 148–169.

Neumann, Christensen y Cavanaugh (1989). Dental eshetic satisfaction in adults. *The Journal of the American Dental Association*: 118: 565–570.

Nguyen, Dewhirst, Hauschka y Stashenko (1991) interleukin 1 β stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Interleukin Research*, in press.

Nutting y Poe (1967). Chemical bleaching of discoloured endodontically treated teeth. *Dental Clinics of North America*: Nov: 655–662.

Offenbacher, Heasman y Collins (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease. *Journal of Periodontology*; 64: 432–444.

Perinetti, Primožic, Castaldo, Di Lenarda y Contardo (2013). Is gingival crevicular fluid volume sensitive to orthodontic tooth movement? A systematic review of split-mouth longitudinal studies. *Orthodontics & Craniofacial Research*; 16:1-19.

Plotino, Buono, Grande, Pameijer y Somma. (2008) Nonvital tooth bleaching: a review of the literature and clinical procedures. *Journal of Endodontics*; 34(4):394-407.

Ren, Fu, Deng, Qi y Jin (2009), Advanced glycation end products inhibit the expression of collagens type I and III by human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 80, pp. 1166–1173.

Rosenstiel y Rashid (2002), Public preferences for anterior tooth variations: a web-based study. *Journal of Esthet and Restorative Dentistry* 14, pp. 97-106.

Rotstein, Torek y Misgav (1991). Effect of cementum defects on radicular penetration of 30% H₂O₂ during intracoronar bleaching. *Journal of Endodontics*; 39:17(5);230-3.

Rotstein, Zysking, Lewinstein y Bamberger (1992). Effect of different protective base materials on hydrogen peroxide leakage during intracoronar bleaching in vitro. *Journal of Endodontics*; 18(3):114-7.

Rotstein (2001). Intra-coronar bleaching of non-vital teeth. In: Greenwall L, editor. *Bleaching techniques in restorative dentistry*. London: Martin Dunitz: 159–163.

Saklatvala, Sarsfield y Townsend (1985) Pig interleukin-I. Purification of two immunologically different leukocyte proteins that cause cartilage resorption, lymphocyte activation, and fever. *Journal of Experimental Medicine* 162, 1208-1222.

Sato, Rodriguez, Garcia, Vidal, Pashley, Tjäderhane y Tersariol (2013). Tooth bleaching increases dentinal protease activity. *Journal of Dental Research*, 92(2), 187–192.

Schmidt, Mizel, Cohen y Green (1982) Interleukin 1: A potential regulator of fibroblast proliferation. *Journal of Immunology* 128, 2177-2182.

Sims y Smith (2010) The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology* 10(2):89-102.

Spear, Kokich y Mathews (2006). Interdisciplinary management of anterior dental esthetics. *The Journal of the American Dental Association*; 137(2):160-9.

Stashenko, Dewhirst, Peros, Kent y Ago (1987) Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *Journal of Immunology* 138, 1464-1468.

Stashenko, Dewhirst, Rooney, Desjardins y Heeley (1987) Interleukin 1 β is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research* 2, 559-565.

Stashenko, Fujiyoshi, Obernesser, Prostack, Haffajee y Socransky (1991). Levels of interleukin 1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*; 18: 548-54.

Suliman (2008). An overview of tooth-bleaching techniques: chemistry, safety and efficacy. *Journal of Periodontology*, 48, p.148–169.

Sun (2000). The role of lasers in cosmetic dentistry. *Dental Clinics of North America* Am 44:831-850.

Tatakis, Schneeberger y Dziak (1988) Recombinant interleukin-1 stimulates prostaglandin E2 production by osteoblastic cells: synergy with parathyroid hormone. *Calcified Tissue International* 42, 358-361.

Tin-Oo, SaddkiN y Hassan (2011). Factors influencing patient satisfaction with dental appearance and treatments they desire to improve aesthetics. *BMC Oral Health*, 11:6.

Titley, Torneck y Ruse. The effect of carbamide-peroxide gel on the shear bond strength of a microfil resin to bovine enamel. *Journal of Dental Research*. 1992;71:20–24.

Tonetti, Freiburghaus, Lang y Bickel (1993). Detection of interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *Journal of Periodontal Research* 28: 511–513.

Tredwin, Naik, Lewis y Scully (2006). Hydrogen peroxide tooth-whitening (bleaching) products: review of adverse effects and safety issues. *British Dental Journal* 200(7): 371-376.

Truman (1864). Bleaching of non-vital discoloured anterior teeth. *Dent Times* 1:69–72.

Uitto (2003). Gingival crevice fluid—an introduction. *Periodontology* 2000;31:9-11.4.

Vachon, Vanek y Friedman. (1998). Internal bleaching with 10% carbamide peroxide in vitro. *Practical Procedures & Aesthetic Dentistry*; 10:1145-8.

Vallittu, Vallittu y Lassila. (1996). Dental aesthetics – a survey of attitudes in different groups of patients. *Journal of Dentistry*: 24: 335–338.

Watts y Addy (2001). Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *British Dental Journal*, 190(6), p.309–316.

Weiger, Kuhn y Lost (1994). Radicular penetration of hydrogen peroxide during intracoronal bleaching with various forms of sodium perborate. *International Endodontic Journal*; 27(6): 313-7.

Wisithphrom, Murray y Windsor (2007). Interleukin-1 a alters the expression of matrix metalloproteinases and collagen degradation by pulp fibroblast. *Journal of Endodontics*. 32:186-92.

Wu, Tan, Zhang, Meng y Guo (2004). Interleukin-1beta and IL-1 receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid and their relationship to clinical indices of periodontitis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Sep;35(5):683-6.

Yui, Rodrigues, Mancini, Balducci y Gonçalves (2008). Ex vivo evaluation of the effectiveness of bleaching agents on the shade alteration of blood-stained teeth. *International Endodontic Journal* 2008; 41:485-92.

Zhong, Slade, Beck y Offenbacher (2007). Gingival crevicular fluid interleukin-1b, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. *Journal of Clinical Periodontology*; 34: 285–293.

ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento Informado Para Participación en Proyecto de Investigación dirigido a Adultos Voluntarios



Consentimiento Informado Para Participación en Proyecto de Investigación dirigido a Adultos Voluntarios

Título del Protocolo: Niveles de RANKL-OPG extraradicular y Efectividad del Blanqueamiento Intracoronario en Dientes No Vitales

Principal:

Sede de Estudio: Facultad de Odontología, Universidad de Chile – Sergio Livingstone 943 – Independencia, Santiago.

Nombre del Participante:

.....
.....

Este documento de Consentimiento Informado se aplicará a Adulto Voluntario, y consta de dos partes:

- Información (proporciona información sobre el estudio para usted).
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar).

Ud. recibirá una copia completa del Documento de Consentimiento Informado.

Mi nombre es Dr. Cristian Bersezio M. y soy académico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Estoy realizando una investigación de la cual le proporcionaré información y a la que lo invitaré a participar. No tiene que decidir hoy si lo hará o no. Antes de tomar su decisión puede hablar acerca de la investigación con cualquier persona de su confianza. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado y puede que contenga términos que usted no comprenda, por lo que siéntase con la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude aclarar sus dudas al respecto.

Una vez aclarada todas sus consultas y después que haya comprendido los

objetivos de la Investigación y si desea participar, se le solicitará que firme este formulario.

Los aspectos de este formulario tratan los siguientes temas: Justificación de la Investigación, Objetivo, Beneficios, Tipo de Intervención y procedimiento, Riesgos, Confidencialidad y Difusión de datos, Criterios para selección de los participantes en el estudio y Aclaraciones.

Justificación de la Investigación

El blanqueamiento intracoronario con Peróxido de Hidrógeno, Peróxido de Carbamida y Perborato de Sodio, es un procedimiento mínimamente invasivo para solucionar problemas estéticos de dientes tratados endodónticamente. Se ha dejado de lado las altas concentraciones de Peróxido de Hidrógeno y la técnica Termocatálitica, factores reportados en la literatura como predisponentes para la Reabsorción Cervical Externa (3,9%). Actualmente no se sabe la real incidencia de estos, como factores predisponentes para la Reabsorción Cervical Externa y la eficacia de las concentraciones menores de Peróxido de Hidrógeno

Objetivo

La presente investigación tiene por objetivo evaluar los niveles marcadores de destrucción ósea involucrados en la reabsorción cervical externa y la efectividad del blanqueamiento Intracoronario de tres agentes blanqueadores

Beneficios

Los pacientes en el estudio recibirán el tratamiento para blanqueamiento de sus dientes en forma gratuita, además se realizará la restauración definitiva de la pieza en base a Resina Compuesta también de forma gratuita. Se les dará toda la información sobre cualquier tipo de problema, posibilidad de tratamiento, derivación y seguimiento de un tratamiento apropiado por los investigadores. Los individuos no deben tener ningún gasto efectivamente. Para el tratamiento de los efectos adversos graves (ardor encías y reabsorción radicular) los costos están previstos en el presupuesto del proyecto y son responsabilidad de los investigadores.

Tipo de Intervención y Procedimiento

Este estudio será realizado bajo las recomendaciones internacionales para estudios clínicos. Se incluirán 75 dientes con endodoncia con cambio de coloración de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, explicados más adelante. Se conformarán aleatoriamente tres grupos de estudio según el agente blanqueador utilizado (n=25): G1= Peróxido de Hidrógeno al 35%, G2= Peróxido de Carbamida al 37%, G3= Perborato de Sodio.

La aplicación de los agentes blanqueadores se realizará según las instrucciones de los fabricantes, en 4 sesiones con una técnica ambulatoria.

Dos evaluadores calibrados registrarán el color de los dientes al inicio del tratamiento, inmediatamente después de la primera y segunda sesión de

blanqueamiento, una semana, un mes y 3 meses después de finalizado el tratamiento. La evaluación del color se llevará a cabo con la escala Vita Clásica y el espectrofotómetro Vita EasyShade.

La evaluación de los marcadores de destrucción ósea será mediante muestras de fluido gingival recolectada de los dientes blanqueados con tiritas de papel, en los mismos tiempos que los registros de color y serán analizados los niveles de las proteínas RANKL y OPG a través de espectrofotometría.

Se realizará el análisis estadístico ciego, de homogeneidad y normalidad de los datos para determinar si los resultados son paramétricos o no paramétricos, posteriormente se definirá que test se utilizará para el análisis estadístico.

Riesgos

El uso de cualquier agente químico que se utiliza para el blanqueamiento de diente tratado endodónticamente puede producir efectos adversos inmediato como ardor de las encías, en caso de que estas entren en contacto con el agente blanqueador. Como efecto a largo plazo se ha reportado la reabsorción cervical externa (factor predisponente en el 3,9% de las reabsorciones radiculares), generalmente asociada a una técnica termocatalítica y altas concentraciones de Peróxido de Hidrógeno, técnica no utilizada en este estudio. Después de la notificación de cualquier efecto adverso con el gel blanqueador será inmediatamente suspendido hasta que se resuelva el problema. Además, se mantendrán controles en el tiempo para ver si hay algún caso de Reabsorción Radicular.

Criterios para selección de los participantes en el estudio

Criterio de inclusión: Se incluirán pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que presenten una o más piezas no-vital, cuya restauración no abarque la cara vestibular, tratamiento de endodoncia este en buenas condiciones, sin lesión apical, sin experiencia previa de blanqueamiento dentario y con tono dentario A2 según la escala Vita Classical o mayor, determinado por el espectrofotómetro Vita EasyShade.

Criterios de Exclusión: Serán excluidos pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con hipoplasias del esmalte, con dientes manchados por tetraciclina o fluorosis, en tratamiento de ortodoncia con aparatos fijos, pacientes con cáncer o con patologías periodontales. También serán excluidos y derivados para tratamiento aquellos voluntarios que al ser examinados clínica y radiográficamente presenten caries, lesiones periapicales, reabsorciones dentarias externas o internas y/o enfermedad periodontal

Confidencialidad y difusión de datos.

La información obtenida de la Investigación, respecto de la identificación de participantes, será mantenida con estricta confidencialidad por el investigador. El nombre y datos personales de usted serán codificados para el uso en este estudio y no serán identificados públicamente. Los resultados emanados de este estudio

podrán ser publicados en revistas científicas.

Aclaraciones

- La participación es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la intervención.
- Si usted decide puede retirarse cuando lo desee.
- No tendrá que efectuar gasto alguno como consecuencia del estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- Usted podrá solicitar información actualizada sobre el estudio, al investigador responsable.
- La información obtenida de la Investigación, respecto de la identificación de pacientes, será mantenida con estricta confidencialidad por los investigadores.
- Si considera que no existen dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa al documento.

Carta de Consentimiento Informado

A través de la presente, declaro y manifiesto, libre y espontáneamente y en consecuencia acepto que:

1. He leído y comprendido la información anteriormente entregada y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria.
2. Tengo conocimiento del procedimiento a realizar.
3. Conozco los beneficios de participar en la Investigación.
4. El procedimiento no tiene riesgo alguno para mi salud.
5. Además de esta información que he recibido, seré informado(a) en cada momento y al requerimiento de la evolución de mi proceso, de manera verbal y/o escrita si fuera necesaria y al criterio del investigador.
6. Autorizo a usar mi caso para investigación y para ser usado como material audiovisual en clases, protegiendo mi identidad.
7. En caso de cualquier duda puede acudir a Dr. Cristian Bersezio M, Área de Operatoria Dental los días Lunes y Martes de 8 a 13 horas o Miércoles de 14 a 19 horas o vía telefónica al 9-0784113o dirigirse a la Dra. María Angélica Torres, Presidente del Comité Ético Científico, Facultad de Odontología, Universidad de Chile al correo electrónico cec.fouch@odontologia.uchile.cl.

Doy mi consentimiento al investigador y al resto de colaboradores, a realizar el procedimiento pertinente, PUESTO QUE SE QUE ES POR MI PROPIO INTERÉS.

Nombre del
participante: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Sección a llenar por el Investigador Principal

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normativa vigente para la realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

Nombre del Investigador Principal:

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del Director del establecimiento donde realiza la investigación o de su representante

Firma: _____

Fecha: _____

ANEXO 2: Ficha Clínica Pacientes Blanqueamiento Intracoronario

Nombre:

Edad: Sexo: F () M () Fuma: SI () NO ()

Dirección:

Teléfono:

E-mail:

HISTORIA ODONTOLÓGICA

¿Ha tenido sensibilidad dentaria? SI () NO ()

¿Sus encías sangran con facilidad? SI () NO ()

¿Tiene tratamiento endodóntico en algún diente? SI () NO ()

¿Tiene restauraciones en los dientes anteriores? SI () NO ()

¿Tiene prótesis dental? SI () NO ()

¿Ha hecho algún clareamiento anteriormente? SI () NO ()

FUMADORES

¿Hace cuánto tiempo fuma? _____ ¿Cuántos cigarros fuma en promedio por día?

HISTORIA MÉDICA

¿Usa algún medicamento? SI () NO ()

¿Cuál? _____

¿Está en tratamiento médico en este momento? SI () NO ()

MUJERES

¿Está Embarazada en estos momentos? SI () NO ()

¿Está amamantando? SI () NO ()

EXAMEN CLÍNICO

Presencia de lesiones de caries: SI () NO ()

¿Qué dientes? _____

Presencia de Enfermedad Periodontal: NO () Gingivitis () Periodontitis ()

Piezas con Endodoncia para Blanqueamiento Intracoronario

Pieza con Cambio de Coloración: _____ Color: _____

Sintomatología: SI () NO ()

Obs: _____

Percusión horizontal: Asintomática () Sintomática ()

Percusión vertical: Asintomática () Sintomática ()

Lesión Apical: SI () NO ()

Relleno Endodontico: Adecuado () Deficientes ()

Cara vestibular libre de Obturación: Si () NO ()

Paciente cumple con los requisitos de inclusión: SI () NO ()

Motivo del

rechazo: _____

Fecha de Evaluación: _____

ANEXO 3: Acta de aprobación de protocolo de investigación



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

COMITÉ ÉTICO
CIENTÍFICO

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Ed 29/01/2016

Dr. Eduardo Fernández Pdtte./ Dr. Marco Comejo / Dr. Rodrigo Cabello/ Dr. Mauricio Baeza/ Sra. Paulina Navarrete/ Sr. Roberto La Rosa

ACTA N°: 2

1. Acta De Aprobación De Protocolo De Estudio N° 2016/04
2. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Dr. Eduardo Fernández Godoy Presidente CEC	Sra. Paulina Navarrete Secretaria Ejecutiva CEC	Sr. Roberto La Rosa Miembro permanente CEC
Dr. Rodrigo Cabello Ibacache Miembro permanente CEC	Dr. Marco Comejo Ovalle Miembro permanente CEC	Dr. Mauricio Baeza Paredes Miembro permanente CEC
Dr. Alfredo Molina Miembro Alterno CEC	Dra. Patricia Hernández Miembro Alterno CEC	Dra. Paola Llanos Miembro Alterno CEC

3. Fecha d Aprobación: 29 de Enero de 2016
4. Título completo del proyecto: "Niveles de RANKL-OPG extraradicular y Efectividad del Blanqueamiento Intracoronario en Dientes No Vitales"
5. Investigador responsable: Cristian Bersezio Miranda
6. Institución Patrocinante: Universidad de Chile
7. Documentación Revisada:
 - Proyecto
 - Consentimiento Informado (CI)
 - Currículo del investigador responsable y Coinvestigadores
 - Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación.
 - Carta de aceptación de la autoridad administrativa de la Clínica Odontológica donde se realizará el estudio.

8.- **Carácter de la población:** Los sujetos que serán invitados a participar de este estudio pertenecen a la población consultante de la Clínica Odontológica de la FOUCH.

9.- Fundamentación de la aprobación

En los últimos años la demanda por odontología estética ha aumentado enormemente y dentro de los aspectos más considerados por la población se encuentra el color de los dientes. La decoloración o el oscurecimiento de una pieza unitaria en el sector anterior, genera una insatisfacción mayor que el oscurecimiento generalizado de los dientes, ya que atrae más la atención del observador generando una mayor inconformidad a la persona. El color del diente se ve determinado por las propiedades de la dentina y del esmalte dentario y se ve modificado por el efecto combinado de coloraciones extrínsecas e intrínsecas.

El blanqueamiento de dientes tratados con endodoncia o no-vitales, que presentan alguna alteración de color, es una alternativa conservadora para mejorar la estética, en comparación con tratamientos más invasivos, tales como la colocación de coronas o carillas. Los agentes blanqueadores comúnmente usados para el blanqueamiento de dientes no-vitales son peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y perborato sódico.

El blanqueamiento es un procedimiento seguro y conservador, pero no deja de tener posibles efectos adversos, tanto localizados como sistémicos. Dentro de los efectos localizados están los que afectan a los tejidos blandos y duros, entre los más comunes se encuentra la sensibilidad dentaria además se han reportado efecto en las propiedades mecánicas y en la resistencia de unión de los materiales restauradores. Otro efecto adverso reportado en los tratamientos de blanqueamiento de dientes no-vitales es la reabsorción radicular externa, que es una respuesta inflamatoria que puede ocurrir en la región cervical externa de las raíces, generalmente asociado al blanqueamiento con altas concentraciones de Peróxido de Hidrógeno en combinación con calor en una técnica termocatalítica. El proceso de la reabsorción envuelve una compleja interacción entre células inflamatorias, células reabsortivas y las estructuras de los tejidos duros. Las células responsables de la reabsorción del tejido duro dental son los odontoclastos, estas son células multinucleares cuya morfología y mecanismo de acción son similares a los osteoclastos. Actúan como macrófagos específicos, como células inflamatorias especializadas en todo tipo de reabsorción dentaria. Aparecen sobre las estructuras mineralizadas de los dientes definitivos solamente en condiciones patológicas.

Se ha reportado que la regulación del proceso de reabsorción de los tejidos dentarios esta mediado por el sistema RANK-RANKL-OPG similares al de la fisiopatología ósea. Este sistema de señales se basa en que el RANKL induce la activación del receptor RANK, constituyendo un sistema de segundo mensajero, el RANK provoca la activación de la diferenciación osteoclastica, la OPG funciona como un factor inhibidor de la osteoclastogénesis, actúa como un receptor señuelo neutralizando el RANKL. Por lo que se propone evaluar el efecto del blanqueamiento intracoronario en los niveles de marcadores de destrucción ósea como es el sistema RANK-RANKL-OPG, en diferentes tiempos (previamente al blanqueamiento, luego de las sesiones y

controles), además de evaluar su eficacia como agentes blanqueadores en un contexto de un trabajo clínico randomizado.

Los miembros del Comité declararon que uno de sus miembros tiene conflicto de interés, por lo que no ha participado de la evaluación.

Los antecedentes curriculares del Investigador Principal garantizan la ejecución del Ensayo Clínico dentro de los marcos éticamente aceptables.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Aprueba por unanimidad de sus miembros el estudio: "Niveles de RANKL-OPG extraradicular y Efectividad del Blanqueamiento Intracoronario en Dientes No Vitales"; bajo la conducción de Cristian Bersezio Miranda del Depto. Odontología Restauradora, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

El Dr. Bersezio asume el compromiso de enviar a este Comité cualquier enmienda realizada durante la ejecución del protocolo y una copia del Informe final de resultados. Este Comité se reserva el derecho de monitorear este proyecto si lo considera necesario y el investigador deberá, bajo mutuo acuerdo, presentar los antecedentes solicitados.

Dicho estudio se llevará a cabo en la clínica odontológica, dependiente de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, bajo la supervisión de Cristian Bersezio como Investigador Principal.


Dr. Eduardo Fernández Godoy
Presidente Comité Ético Científico



C/C.

Investigador Principal.

Secretaría C.E.C.