

**Antioxidantes naturales para restaurar la
resistencia de unión inmediata a esmalte
blanqueado:
Revisión sistemática y meta-análisis**

Dra. Juana Rodríguez Barragué

Tutor: Prof. Dr. Marcel Skuras

Carrera de Especialización en Odontología Restauradora Integral
Escuela de Graduados – Facultad de Odontología
Universidad de la República

Uruguay, 2021

SUMARIO

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS	4
4. ANTECEDENTES.....	5
4.1. Color dentario	5
4.2. Coloraciones dentarias	6
4.2.1. Intrínsecas.....	6
4.2.2. Extrínsecas.....	7
4.3. Blanqueamiento Dental	7
4.3.1. Principales agentes blanqueadores.....	8
4.3.2. Estrategias de Blanqueamiento	9
4.3.3. Efectos secundarios	11
4.4. Antioxidantes	15
4.4.1. Antioxidantes sintéticos	16
4.4.2. Antioxidantes naturales	17
5. METODOLOGÍA.....	18
5.1. Estrategia de búsqueda.....	18
5.2. Criterios de inclusión y exclusión	19
5.3. Selección de estudios.....	20
5.4. Extracción de datos	20
5.5. Riesgo de Sesgo	21
5.6. Análisis estadístico	22
6. RESULTADOS	22
6.1. Selección de estudios.....	22
6.2. Características de los estudios incluidos	23
6.3. Evaluación del riesgo de sesgo	31
6.4. Meta análisis	32
7. DISCUSIÓN.....	38
8. CONCLUSIÓN.....	42
9. REFERENCIAS	43
10. ANEXOS.....	48

1. RESUMEN

Introducción: el blanqueamiento dental con peróxidos provoca una disminución de la resistencia de unión inmediata de los materiales resinosos al esmalte ya que permanecen radicales libres que interfieren con su adecuada polimerización. Una estrategia propuesta para poder realizar restauraciones adheridas inmediatamente posteriores al blanqueamiento es el uso de antioxidantes para consumir estos radicales. **Objetivo:** evaluar el potencial de los antioxidantes naturales para revertir el efecto negativo del blanqueamiento sobre la adhesión de materiales resinosos a esmalte a través de una revisión sistemática de la literatura con meta análisis. **Metodología:** se realizó una búsqueda bibliográfica hasta noviembre de 2019 en 7 bases de datos (PubMed, Scopus, BVS, Scielo, Epistemonikos, Google Scholar y Capes). Solo se incluyeron estudios *in vitro* en esmalte humano blanqueado con peróxidos que utilizaron antioxidantes de origen natural previo a la restauración adherida. Los meta-análisis se realizaron utilizando el programa RevMan 5.3.5 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Los análisis se llevaron a cabo utilizando un modelo de efectos aleatorios con un nivel de significancia establecido en $p < 0.05$. **Resultados:** Un total de 24 estudios fueron incluidos en el meta-análisis. Tanto el blanqueamiento en consultorio ($p < 0.0001$) como el domiciliario ($p < 0.001$) disminuyeron la resistencia adhesiva inmediata. Comparado con la resistencia de unión al esmalte blanqueado, todos los antioxidantes mejoraron los valores, pero solo el extracto de semillas de uva y el licopeno fueron capaces de restaurarlos al nivel del esmalte no blanqueado ($p > 0.05$). **Conclusiones:** La evidencia *in vitro* sugiere que la resistencia de unión inmediata post-blanqueamiento puede ser mejorada con el uso de antioxidantes de origen natural, especialmente con extractos de semillas de uva y licopeno, pero se requieren estudios con bajo riesgo de sesgo para sacar conclusiones significativas.

Palabras clave: Blanqueamiento dental, Antioxidantes, Adhesión dental, Resistencia al corte.

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la demanda por tratamientos estéticos está en auge y las coloraciones dentarias son una de las principales causas de disconformidad de los pacientes con su sonrisa(1). Los odontólogos cuentan con una amplia gama de estrategias para responder a esta demanda, entre las cuales se destaca el blanqueamiento dental vital por ser conservador, bien aceptado y seguro(2).

La popularidad que ha ganado este tratamiento obliga al clínico a conocer en profundidad los agentes blanqueadores y sus efectos e interacciones, y a los investigadores a buscar formas de minimizar los riesgos y problemas asociados a su uso.

Los agentes blanqueadores comúnmente contienen peróxido de hidrógeno como ingrediente activo. Éste actúa como un potente oxidante capaz de romper las moléculas cromóforas que causan la coloración(3). Desafortunadamente, puede tener efectos secundarios sobre los tejidos periodontales, la pulpa dental y la superficie del esmalte(4).

Uno de los inconvenientes que se ha reportado es la disminución de la resistencia adhesiva inmediata de materiales resinosos al esmalte blanqueado, debido principalmente a la permanencia de moléculas de oxígeno que interfieren con la polimerización de los adhesivos, problema que se revierte en un plazo de 24h a 3 semanas(5).

Ya que el blanqueamiento dental en muchos casos requiere ser complementado con tratamientos restauradores adhesivos(6) o se realiza previo al cementado adhesivo de brackets(7), se ha sugerido que la espera debería ser de por lo menos siete días para realizar este tipo de restauraciones(8). Los plazos mencionados para lograr una adhesión confiable no siempre son viables, por lo que surge el interés en el uso de antioxidantes para intentar revertir este efecto secundario del agente blanqueador y poder realizar procedimientos adhesivos en forma inmediata luego del blanqueamiento dental(9).

El ascorbato de sodio es un antioxidante sintético que ha sido ampliamente estudiado para mejorar la unión adhesiva al esmalte blanqueado(10). No obstante su vida útil es reducida y se ha demostrado mutagénico para las células somáticas de los mamíferos(11), por lo que se han buscado más recientemente alternativas naturales que no impliquen citotoxicidad, sean de fácil obtención, económicamente accesibles y tengan mayor vida útil(12).

Existe una variedad de antioxidantes naturales que han sido estudiados *in vitro* como tratamiento post blanqueamiento como el alfa tocoferol, extracto de semillas de uva,

licopeno, aloe vera, extracto de corteza de pino, extracto de cáscara de granada, extracto de té, entre otros(6). Se evidencia una gran heterogeneidad en la metodología en los estudios, ya que los autores comparan distintos compuestos, en concentraciones diferentes y tiempos de aplicación variables, lo que dificulta concluir sobre la efectividad de los tratamientos propuestos. A esto se suma que las diferencias en las estrategias de blanqueamiento utilizadas también pueden afectar el resultado del tratamiento posterior con antioxidantes(13).

Por lo antedicho es que surge el interés en realizar una revisión sistemática de la literatura existente sobre el uso de antioxidantes naturales para revertir el efecto que los agentes blanqueadores tienen sobre la resistencia de unión de materiales resinosos al esmalte dental, con un análisis cuantitativo de los resultados de los diferentes estudios.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

1) Determinar el potencial de los antioxidantes para revertir el efecto negativo del blanqueamiento sobre la adhesión de materiales resinosos a esmalte a través de una revisión sistemática de la literatura con meta análisis.

Objetivos específicos

1) Identificar los antioxidantes de origen natural y sus mecanismos de acción mediante una revisión sistemática.

2) Evaluar el efecto negativo inmediato del blanqueamiento sobre la resistencia adhesiva a esmalte blanqueado.

3) Analizar la capacidad de los diferentes antioxidantes para mejorar la resistencia de unión inmediata posterior al blanqueamiento a través de un meta-análisis.

4. ANTECEDENTES

4.1. Color dentario

El color de un objeto depende de la longitud de onda de la luz que refleja desde su superficie. Cuando la luz alcanza los ojos, su energía es absorbida por los fotoreceptores de la retina y convertida en una señal a ser interpretada por el cerebro(1). El color de los dientes está determinado por cómo la luz es absorbida, dispersada y reflejada en las estructuras que lo conforman. La dentina, a pesar de no estar en la superficie, tiene un rol importante ya que el esmalte al ser traslúcido no bloquea su color totalmente(14). La luz sigue caminos irregulares a través del esmalte antes de emerger a la superficie de incidencia y alcanzar el ojo del observador(1).

Cada pieza individual tiene además un gradiente de color gingivo-incisal, donde en la parte gingival tiene una apariencia más oscura debido a la proximidad de la dentina debajo de una capa más fina de esmalte, que va en aumento hacia incisal. Asimismo, el canino suele verse más oscuro que los incisivos por su mayor volumen total de dentina(15).

Los dientes tienden a oscurecerse fisiológicamente por la edad, por factores como el desgaste gradual del esmalte que permite una influencia más predominante de la dentina y la deposición de dentina secundaria, que es más oscura y opaca(16).

Por otra parte, el color está influenciado por pigmentos extrínsecos que se depositan en la película adquirida y la superficie del esmalte, relacionados al consumo de alimentos coloreados, tabaco, entre otros(1,16).

Un color puede definirse según el Sistema de Munsell en 3 dimensiones: la tonalidad, que distingue entre diferentes familias de colores como rojos o azules; el valor, que refiere a la cantidad de blanco o negro; y el croma, que es el nivel de saturación o intensidad del color(17).

La luz se compone de ondas de diferente longitud, y la misma pieza vista en diferentes condiciones puede exhibir un color distinto, fenómeno denominado metamerismo. Por lo tanto, las condiciones lumínicas de visualización son también factores a considerar. Variables como la fuente de luz, la hora del día, las condiciones del ambiente, el ángulo desde el que se observa, modifican la percepción del color. Por ejemplo, mientras la luz incandescente acentúa los rojos y amarillos, la fluorescente acentúa los azules y verdes. Todo lo anterior resulta en que la percepción del color sea muy subjetiva(15). En efecto, la habilidad de identificación del color puede ser mejorada con entrenamiento y experiencia(18).

4.2. Coloraciones dentarias

Existen diferentes tipos de alteraciones del color dentario, con diferentes causas y que responden en distinta medida y velocidad al blanqueamiento, por lo que su diagnóstico certero es esencial para predecir la eficacia del tratamiento blanqueador(16). Se pueden clasificar según su localización y origen en intrínsecas y extrínsecas.

4.2.1. Intrínsecas

Localizadas dentro de los tejidos duros, resultan de alteraciones en su formación, composición y estructura asociadas a diversas condiciones sistémicas, así como a causas locales (tabla 1).

Tabla 1- Etiología de las coloraciones dentarias intrínsecas, modificado de Watts & Addy 2001		
Causas generales	Enfermedades sistémicas	Alteraciones metabólicas: Alcaptonuria, Raquitismo, Porfiria eritropoyética
		Alteraciones endócrinas: Pseudo hipoparatiroidismo
		Alteraciones hepáticas: Hiperbilirrubinemia congénita
	Ingestión de sustancias	Tetraciclina
		Fluorosis
	Malformaciones dentales	Dentinogénesis imperfecta
		Amelogénesis imperfecta
		Hipoplasia de esmalte
		Displasias dentinarias
	Causas locales	Procesos pulpares
Fisiológicos: Envejecimiento		
Patologías dentales: Caries		
Materiales: Amalgama, yodoformo, MTA		

Las coloraciones intrínsecas no pueden ser removidas por profilaxis, pero pueden reducirse mediante el blanqueamiento con agentes que penetran el esmalte y la dentina para oxidar las moléculas cromógenas. Las manchas amarillas suelen responder más rápido al tratamiento, las marrones responden moderadamente, y las azules y grisáceas son las más resistentes(16).

4.2.2. Extrínsecas

Resultan de la acumulación de sustancias orgánicas cromógenas en la superficie dentaria, mayormente en la película adquirida. Su etiología es principalmente el consumo de alimentos y bebidas coloreadas, el consumo de tabaco, y la pobre higiene oral. Estas coloraciones son fácilmente removidas por medios mecánicos como la profilaxis dental, aunque con el tiempo pueden internalizarse a través de defectos estructurales o dentina expuesta y volverse más oscuras y resistentes, pero aun suelen responder bien al blanqueamiento(16,19).

También se describen tinciones extrínsecas asociadas a la exposición ocupacional a sales metálicas y al consumo de medicamentos que las contienen, que a diferencia de los cromógenos orgánicos antes mencionados, no son tan sensibles al blanqueamiento(15).

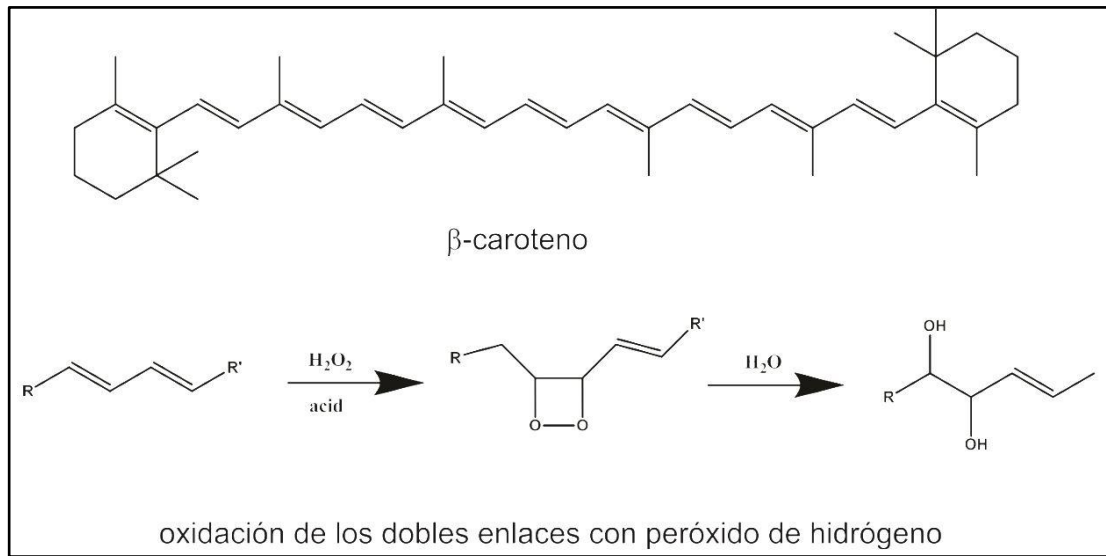
4.3. Blanqueamiento Dental

El aclaramiento dental es todo aquel proceso o técnica capaz de aclarar el color dentario, ya sea mediante procedimientos físicos y/o químicos. Se entiende por blanqueamiento dental a aquellas técnicas de aclaramiento químico con agentes oxidantes(20).

La teoría más aceptada es que el blanqueamiento actúa mediante la degradación química de las grandes moléculas cromógenas orgánicas presentes en las estructuras dentales. Éstas presentan dobles enlaces conjugados en su estructura, que son oxidados por los agentes químicos blanqueadores para lograr moléculas más pequeñas y menos coloreadas (Figura 1). La naturaleza molecular exacta de los cromógenos localizados en los tejidos dentarios no es conocida, por lo que el mecanismo de acción de los oxidantes sobre ellas solo se puede extrapolar de su mecanismo de acción general(5).

El ingrediente activo en la mayoría de los productos blanqueadores es el peróxido de hidrógeno, que se puede presentar como tal o en forma de precursores que lo liberan, entre los que destaca el peróxido de carbamida(20).

Figura 1.



4.3.1. Principales agentes blanqueadores

4.3.1.1. Peróxido de Hidrógeno

Es un agente oxidante que, al ser aplicado sobre la superficie dentaria, sufre una disociación iónica produciendo potentes radicales libres como el hidroxilo (HO), perhidroxilo (HOO), aniones perhidroxilo (HOO⁻), aniones superóxido (OO⁻) y oxígeno naciente; capaces de oxidar las moléculas cromógenas. Tienen un bajo peso molecular, de 30 a 34g/mol(21) por lo que pueden penetrar en la estructura dentaria a través de las regiones inter prismáticas del esmalte y porosidades, alcanzando la dentina(2,3,9,16,22,23).

Estos radicales son extremadamente reactivos ya que presentan uno o más electrones no apareados en su órbita atómica, lo que los hace inestables y tendientes a tomar un electrón de algún elemento adyacente para estabilizarse. Los dobles enlaces de carbono, nitrógeno y oxígeno de los cromógenos son donadores de electrones y, por lo tanto, el blanco de acción del peróxido. Al alterar la conjugación de electrones de estos enlaces, los radicales cambian la absorción de energía del espectro visible de la molécula provocando su aclaramiento(5).

El peróxido de hidrógeno tiene una buena capacidad de difusión en el esmalte y la matriz orgánica dentinaria debido a su bajo peso molecular(4). Su tiempo de acción es de aproximadamente 30 a 60 minutos(24).

4.3.1.2. *Peróxido de carbamida*

Es un complejo estable que, en contacto con agua, libera peróxido de hidrógeno(20). Químicamente, está compuesto por 3.5 partes de peróxido de hidrógeno y 6.5 partes de urea, por lo que un gel blanqueador de carbamida al 10% resulta ser un peróxido de hidrógeno al 3,5%, que es el verdadero ingrediente activo(19,25).

Por otra parte, la urea puede descomponerse en dióxido de carbono y amoníaco. Aunque no está claro qué cantidad de amoníaco se puede formar, se ha comprobado que el pH se eleva en la cubeta y la saliva luego de la aplicación de peróxido de carbamida, y este pH alcalino favorece el blanqueamiento. Esto se debe a que, en una solución básica, se requiere menor energía para formación de radicales libres a partir del peróxido de hidrógeno y la tasa de reacción es más alta(5,26).

El tiempo de actividad del peróxido de carbamida es mucho mayor al del peróxido de hidrógeno, de 2 a 10 horas(24). Esto se debe a una liberación más lenta del principio activo(27).

4.3.2. *Estrategias de Blanqueamiento*

El blanqueamiento puede ser realizado en dientes vitales y endodóticamente tratados. Cuando se trata de piezas vitales, la aplicación de los blanqueadores es siempre externa, logrando el efecto por difusión a través del esmalte hacia la dentina, o bien a nivel superficial. En los dientes endodóticamente tratados sucede que, además del blanqueamiento externo, se pueden colocar los agentes oxidantes directamente en la cámara pulpar, técnica denominada blanqueamiento interno.

4.3.2.1. *Blanqueamiento en dientes endodóticamente tratados*

Se han descrito diferentes estrategias, entre las que destacan la colocación de agentes blanqueadores a cámara cerrada, donde se deja el agente blanqueador sellado con una obturación temporaria y se renueva semanalmente hasta lograr el aclaramiento; técnicas a cámara abierta, donde se utilizan agentes de menor concentración, que el paciente aplica diariamente en la cámara sin obturar, y cubetas individualizadas para mantenerlos en el sitio de acción y evitar su barrido e ingestión; y combinaciones de blanqueamiento interno con blanqueamiento externo(16).

En todos los casos es de extrema importancia el examen clínico y radiográfico previo, ya que son requisitos la salud periodontal y el correcto sellado endodóptico(26), y la

preparación de la cavidad mediante la remoción de gutapercha y colocación de una base de ionómero de vidrio 2mm apical al límite amelo-cementario(24).

4.3.2.2. *Blanqueamiento en dientes vitales*

Existen tres enfoques de tratamiento en dientes vitales: la aplicación domiciliaria de productos de baja concentración supervisada por el profesional, la aplicación profesional en la consulta de productos de alta concentración, y el uso de productos de venta libre que contienen cantidades muy pequeñas de agente blanqueador(5). Éstos últimos no serán considerados como tratamiento odontológico por no intervenir un profesional.

4.3.2.2.1. *Domiciliario*

Hacia finales de la década de 1960, un ortodoncista observó que el peróxido de carbamida al 10% provocaba el aclaramiento dentario, tras prescribirlo como un antiséptico para utilizar con cubeta con el objetivo de tratar la gingivitis. Mas de 20 años después, en 1989, Haywood y Heymann publicaron la técnica de blanqueamiento domiciliario nocturno con cubeta que está vigente hasta la fecha(25,26).

Esta técnica consiste en aplicar un gel de peróxido de carbamida en una cubeta fabricada a medida para el paciente, que se usa habitualmente en la noche y por al menos 2 semanas. La concentración del peróxido es baja, generalmente de 10 o 15%, lo que corresponde a una concentración de 3 a 5% de peróxido de hidrógeno(5). Es descrita como la técnica más estudiada, segura, con efecto más duradero, con menores efectos adversos, menor tiempo de sillón, y mejor costo-beneficio. Sin embargo, tiene también desventajas como son la dependencia del compromiso del paciente y una alta tasa de abandono del tratamiento(16,24). Respecto a su efectividad, puede demorar más en apreciarse el aclaramiento, pero todas las modalidades de tratamiento eventualmente alcanzan el grado de blanqueamiento máximo que los dientes permitan(24).

4.3.2.2.2. *En consultorio*

Esta técnica utiliza una concentración alta de peróxido de hidrógeno, entre 25 y 40%, en un tiempo de aplicación corto, de 20 a 60 minutos. El gel blanqueador es aplicado por el profesional directamente sobre el esmalte, previa protección de los tejidos blandos. Al utilizar un agente concentrado se producen más radicales libres,

provocando un efecto blanqueador más rápido, pero aumentando también los efectos secundarios(5,16).

Se ha demostrado en un estudio *in vitro* que la mayor concentración del peróxido de hidrógeno no produce un mayor aclaramiento final, pero sí se relaciona a un descenso del pH durante la aplicación, con las consecuencias que ello implica para la integridad superficial del esmalte(28,29). En relación a lo antedicho, los agentes blanqueadores más concentrados pueden causar desmineralización y deshidratación del esmalte, dando un aspecto falso de mayor aclaramiento que rebota rápidamente(24).

A pesar de las ventajas del tratamiento domiciliario, la modalidad de blanqueamiento en el consultorio sigue siendo muy utilizada. Algunas de las razones descritas son que los pacientes demandan resultados más rápidos o se rehúsan a utilizar cubetas, y por motivos meramente comerciales(30,31). De todas formas, para lograr el efecto máximo de blanqueamiento suelen necesitarse un promedio de 3 sesiones de tratamiento en consultorio, o alguna combinación con técnicas domiciliarias para completar el proceso. Si el paciente opta por realizar solo sesiones en consultorio, las mismas deberían espaciarse 1 semana para permitir la recuperación pulpar(24), por lo que la rapidez de esta técnica se puede considerar relativa.

Algunos sistemas de blanqueamiento en consultorio sugieren la activación física del peróxido de hidrógeno con luz o calor, como una forma de disociar más rápidamente el agente blanqueador, actuando como catalizadores que proveen energía para la reacción. Sin embargo, se ha demostrado que no mejora el grado de blanqueamiento ni la duración del efecto y se relaciona a un aumento de la sensibilidad y otros efectos secundarios, por lo que se desaconseja su uso(20,32).

4.3.3. Efectos secundarios

4.3.3.1. Sistémicos

La toxicidad del peróxido de hidrógeno se relaciona a su capacidad de producir radicales libres que son capaces de oxidar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, con potenciales consecuencias patológicas asociadas a enfermedades degenerativas y envejecimiento. El organismo humano tiene mecanismos de defensa naturales a nivel celular y tisular para prevenir el daño oxidativo, como las enzimas catalasa y peroxidasa que metabolizan el peróxido y se encuentran, por ejemplo, en la saliva(25).

Estudios en animales han demostrado un ligero potencial carcinogénico local, con la exposición a altas dosis por intervalos sostenidos. Sin embargo, parece improbable que con la exposición mínima que resulta del uso adecuado de los agentes blanqueadores, se pueda potenciar el riesgo de cáncer en personas sin otros factores preexistentes(26).

A nivel sistémico, para los tratamientos con cubeta que son los de más alto riesgo de ingestión del peróxido, se recomienda utilizar agentes de baja concentración, no sobrecargar las cubetas, remover los excesos de material y tratar un maxilar a la vez(26). Los tratamientos domiciliarios son seguros porque utilizan cantidades limitadas de peróxidos de baja concentración, también lo son los tratamientos en consultorio con agentes concentrados ya que son supervisados por el profesional. La toxicidad sistémica aparece con la ingestión de grandes cantidades de peróxidos concentrados, como puede suceder en casos de ingestión accidental por niños(5).

4.3.3.2. *Locales*

4.3.3.2.1. *Sensibilidad*

La sensibilidad dental es un efecto secundario frecuente del blanqueamiento vital. El mecanismo por el cual se produce no ha podido ser completamente establecido. Se ha propuesto que el movimiento de líquido dentro de los túbulos dentinarios podría ser la causa(19). Se ha comprobado en estudios *in vitro* que el peróxido de hidrógeno, tanto en alta como en baja concentración, en unos 5 a 15 minutos penetra el esmalte, la dentina y la pulpa dental, produciendo una pulpitis reversible(30). Histológicamente se puede observar en el tejido pulpar una vasodilatación moderada y aspiración de cuerpos de odontoblastos dentro de los túbulos dentinarios, así como un aumento del número de macrófagos, mayor degradación de colágeno e infiltrado inflamatorio(33). Por otro lado, la síntesis proteica y el metabolismo de glucosa son los principales procesos metabólicos pulpares, y las enzimas que intervienen en ellos se han demostrado sensibles al peróxido(29). Clínicamente, los tratamientos domiciliarios provocan menos sensibilidad dental que los de consultorio, y entre los últimos los que utilizan calor son los más agresivos. Las piezas que presentan restauraciones previas tienen más riesgo de manifestar sensibilidad, y el grado de ésta es mayor. Se describe un pico de sensibilidad en torno al tercer día de exposición al blanqueamiento, probablemente asociado a una saturación máxima de oxígeno dentro de la cámara pulpar. En todos los casos la sensibilidad es reversible, cesando al finalizar el tratamiento o poco tiempo después(5,20,25,26).

4.3.3.2.2. *Irritación de tejidos blandos*

El peróxido de hidrógeno en una concentración de 30 a 35% resulta cáustico para las membranas mucosas y puede causar quemaduras en el tejido gingival. En estudios en animales se ha constatado que incluso en concentraciones de 1% produce daño epitelial e inflamación del tejido conectivo subepitelial. Por lo tanto, se recomienda evitar o minimizar todo contacto del peróxido con los tejidos blandos(26,29).

4.3.3.2.3. *Alteración de los tejidos duros*

Aunque existen reportes contradictorios sobre este punto, diversos estudios dan cuenta de alteraciones morfológicas ligeras del esmalte luego de ser blanqueado, especialmente con el uso de altas concentraciones de peróxido. Estos defectos incluyen rugosidad superficial, aumento de la porosidad y pérdida de la capa de esmalte aprismático superficial. Por otro lado, hay estudios que indican una disminución de la micro-dureza superficial relacionada a la pérdida de mineral, que se puede asociar al pH de algunos geles blanqueadores(16,28).

Algunas propiedades mecánicas de la dentina podrían verse afectadas por los peróxidos según estudios, como la micro-dureza, resistencia flexural y módulo elástico. No está claro si este efecto se debe a la alteración en la composición mineral del tejido, o en el componente orgánico. Los resultados contradictorios y la falta de estandarización en los estudios referidos a la afectación de los tejidos duros dentarios dificultan obtener datos concluyentes(5,16,26,28).

4.3.3.2.4. *Efectos sobre las restauraciones pre-existentes*

Existe evidencia *in vitro* de un aumento en la liberación de mercurio de las amalgamas dentales expuestas a peróxidos, que varía entre 4 a 30 veces dependiendo del tipo de amalgama y agente blanqueador. Los agentes blanqueadores pueden aumentar además la solubilidad de ionómeros de vidrio y otros cementos(26).

Las restauraciones de resina compuesta preexistentes pueden sufrir alteraciones en su superficie, como aumento de la rugosidad, aparición de micro fracturas, ablandamiento y cambios de color, que se podrían asociar a la alteración de su matriz orgánica. También se ha descrito el aumento de la microfiltración marginal. Sobre estos efectos secundarios existen resultados contradictorios, con variaciones según los materiales y agentes utilizados. Se sugiere realizar un pulido de las restauraciones preexistentes luego del blanqueamiento, para evitar su tendencia a la

retención de placa y a la pigmentación asociados al posible aumento de la rugosidad superficial(16).

4.3.3.2.5. *Efectos sobre la adhesión posterior al blanqueamiento*

Por último, un efecto secundario que ha sido ampliamente documentado y que es de especial interés para este trabajo, es la afectación de los valores de resistencia adhesiva de las resinas compuestas al esmalte blanqueado. Esto se debe a las alteraciones de la superficie del esmalte(3,12), y principalmente al hecho de que el agente blanqueador deja una capa residual de oxígeno libre que inhibe la polimerización del agente adhesivo, terminando prematuramente las cadenas poliméricas(6,10) e interfiriendo con su infiltración en el esmalte, dando lugar a tags resinosos defectuosos, de menor extensión, dispersos, pobremente definidos, estructuralmente incompletos o completamente ausentes(9,11,13,34–36). También ha sido demostrado que el oxígeno residual puede quedar atrapado durante la polimerización y llevar a la formación de burbujas en la capa adhesiva(4,23).

Durante el proceso de blanqueamiento con peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo en la matriz de apatita son sustituidos por iones peróxido, resultando en la formación de apatita rica en peróxido(2,11,37). La dentina y el fluido dentinario pueden actuar como reservorios de radicales libres de oxígeno y peróxido, que pueden persistir hasta que son removidos por la microcirculación pulpar o liberados más tarde por medio de difusión superficial(38).

La disminución en la resistencia de la unión adhesiva es temporal(3,9). Para superar este problema, el procedimiento adhesivo debe ser dilatado por un período que varía según los diferentes autores desde 24hr a 4 semanas, ya que durante este plazo los iones de peróxido se descomponen y son sustituidos por radicales hidroxilo que se reincorporan a la matriz de hidroxiapatita, resultando en la eliminación de los cambios estructurales(2,9,11–13,22,23,35–37)

Como alternativa, diferentes métodos han sido propuestos para mejorar la resistencia de unión inmediatamente posterior al blanqueamiento, entre ellos el tratamiento de la superficie adamantina blanqueada con alcohol, el uso de solventes orgánicos en los adhesivos, la remoción de la capa más externa del esmalte y la aplicación de sustancias antioxidantes sintéticas o naturales(2,23,35,36,39).

4.4. Antioxidantes

Se denomina antioxidantes a aquellas moléculas que son capaces de inhibir la oxidación de otras moléculas mediante la cesión de electrones a los radicales libres para neutralizarlos(40).

Los radicales libres en el organismo causan reacciones en cadena que provocan daño y muerte celular, asociadas a una serie de patologías degenerativas. Los más dañinos son los radicales de oxígeno, denominados Especies de Oxígeno Reactivo (ROS por su sigla en inglés). Cuando los ROS superan la capacidad antioxidante, se habla de estrés oxidativo(40).

En el organismo existen antioxidantes endógenos producidos por las propias células, como el superóxido dismutasa, que son en su mayoría enzimáticos y actúan de forma preventiva, más tempranamente evitando la formación de radicales. Las vitaminas C, E, carotenoides y flavonoides, entre otros, son antioxidantes exógenos no enzimáticos que se obtienen de la dieta y actúan mayormente de forma interceptiva en las reacciones en cadena, captando los radicales reactivos(29). Estudios epidemiológicos demuestran que su consumo tiene efectos protectores frente a las enfermedades sistémicas mencionadas(41).

Más recientemente, estudios han demostrado que el uso de antioxidantes a nivel local, como el ascorbato de sodio, α -tocoferol y proantocianidinas, puede mejorar los efectos dañinos causados por los radicales libres luego del blanqueamiento dental y aumentar la resistencia adhesiva de las resinas(42).

El precursor del uso de antioxidantes para este fin fue Rotstein, quien en 1993 utilizó la enzima catalasa aplicada durante 3 minutos luego del blanqueamiento interno en un intento por eliminar los efectos adversos del oxígeno residual(43).

Más de 20 años después, en una revisión sistemática sobre este uso de los antioxidantes se concluyó que el tratamiento con los mismos, independientemente de su tipo, forma, concentración y tiempo de aplicación, puede ser considerado adecuado para mejorar la resistencia al cizallamiento al diente blanqueado; y que la aplicación del tratamiento antioxidante puede resultar en un efecto casi tan favorable como la postergación de la adhesión durante por lo menos una semana post-blanqueamiento(6).

4.4.1. Antioxidantes sintéticos

El ascorbato de sodio es el antioxidante sintético más estudiado. Es una sal de sodio neutra derivada del ácido ascórbico que presenta baja toxicidad, comúnmente utilizada en la industria alimenticia como agente antioxidante(44,45).

Este compuesto es capaz de actuar como agente quelante de radicales libres en los sistemas biológicos, ayudando a neutralizar y revertir los efectos oxidantes de los agentes blanqueadores. También es posible que, mediante la restauración del potencial redox alterado del sustrato oxidado, el ascorbato de sodio permita la correcta polimerización del adhesivo y por lo tanto, revierta el compromiso en la adhesión(46,47).

El ascorbato de sodio se puede utilizar en forma de solución o gel, y ha sido probado en diversas concentraciones y tiempos de aplicación, presentando resultados contradictorios respecto al protocolo de uso más adecuado pero consistentes en lo que refiere a la mejora en los valores de resistencia adhesiva inmediata post-blanqueamiento(6).

Kimyai y col. estudiaron la aplicación de ascorbato de sodio 10% en solución y gel, y no encontraron diferencias relacionadas al vehículo, concluyendo que con ambas presentaciones aplicadas durante 3 horas se puede revertir la pérdida de resistencia adhesiva tanto en blanqueamiento externo como interno(46,48). En otro estudio probaron la solución al 10% y el hidrogel al 10 y al 20% durante 3 horas sobre esmalte blanqueado, resultando en que las tres formas de aplicación mejoraron la resistencia adhesiva sin diferencias entre los grupos(49).

El tiempo de aplicación de 3 horas en estos estudios se basó en un estudio de Lai y col. que concluye que el antioxidante debe ser utilizado por al menos 1/3 del tiempo de aplicación del agente blanqueador(44). Sin embargo, Bulut y col. en dos estudios *in vitro* utilizaron con éxito la solución de ascorbato de sodio 10% aplicada durante solamente 10 minutos, a pesar de haber aplicado el agente blanqueador por tiempos prolongados(50,51). En el mismo sentido, Lima y col. probaron aplicar una solución de ascorbato de sodio durante 1 minuto y encontraron valores de resistencia adhesiva similares al grupo control(10).

Por otra parte, Kaya y col. estudiaron el efecto del ascorbato de sodio al 10% en gel, aplicado durante lapsos de 10, 60, 120, 240 y 480 minutos. La resistencia adhesiva aumentó significativamente a partir de 60 minutos, siendo los mejores resultados a partir de 120 minutos, lo que se puede relacionar al vehículo utilizado que implica una liberación más lenta pero prolongada(52).

Respecto a la concentración del agente antioxidante, Turkun y col. evaluaron la forma de hidrogel al 2.5%, 5% y 10%, concluyendo que las concentraciones inferiores al 10% no son efectivas para revertir el compromiso de la resistencia adhesiva(53). Dabas y col. por otra parte, no encontraron diferencia entre utilizar el hidrogel al 10% y al 20%, siendo ambos efectivos para restaurar la resistencia adhesiva a partir de los 60 minutos de aplicación(54).

En la bibliografía consultada no se encontraron meta-análisis de estudios *in vitro* sobre este agente antioxidante, pero parece concluirse que el ascorbato de sodio es efectivo para mejorar la adhesión inmediata luego del blanqueamiento. No obstante su vida útil es reducida y se ha demostrado mutagénico para las células somáticas de los mamíferos(11,37), por lo que se han buscado alternativas naturales que no impliquen citotoxicidad, sean de fácil obtención, económicamente accesibles y tengan mayor vida útil(12).

4.4.2. Antioxidantes naturales

Más recientemente, distintos antioxidantes naturales han sido estudiados para aumentar la resistencia de unión al esmalte blanqueado, como el extracto de semillas de uva(23), té verde (55), α -tocoferol(56), entre otros.

Entre los agentes antioxidantes de origen natural, los complejos de proantocianidina oligomérica han recibido especial atención. Son una clase de bioflavonoides polifenólicos que tienen gran capacidad de quelación de radicales libres. Pertenecen al grupo de los taninos condensados, con un peso molecular de entre 500 y 3000 g/mol. Son estructuras altamente hidroxiladas que pueden formar complejos insolubles con proteínas y carbohidratos. Este tipo de compuestos tienen una alta especificidad por radicales libres de hidroxilo, y posee múltiples sitios de unión a éstos, lo que le da alta actividad quelante en comparación con otros antioxidantes de menor peso molecular(2,3,39,57). Además del peso molecular, la diferente composición fenólica de los extractos naturales guarda relación con su capacidad captadora de radicales libres(22).

Se ha descrito en estudios que su potencia antioxidante es 20 veces mayor que la de la vitamina E, de la que deriva el α -tocoferol, y 50 veces mayor que la de la vitamina C, de la que deriva el ascorbato de sodio(3,11,23,39). También tienen propiedades antibacterianas, antivirales, antiinflamatorias, antialérgicas, anti carcinogénicas, anti mutagénicas y acción vasodilatadora. Estos complejos se encuentran presentes en frutas y verduras como en el extracto de semillas de uva, extracto de corteza de pino, arándanos, corteza de limonero, hojas de árbol de

avellanas, extracto de cáscara de pomelo y hojas secas de té verde *Camellia Sinensis*(3,4,11,22,37,39). Su uso clínico es viable ya que son antioxidantes naturales que forman parte de la dieta y de la composición de suplementos dietarios (3,4,11,23,57).

El objetivo de este trabajo es la identificación, comparación, análisis y meta-análisis de los resultados de los estudios existentes sobre el efecto que tiene la aplicación de estos antioxidantes de origen natural en la resistencia de unión de materiales resinosos a esmalte blanqueado, ya que no se encontraron en la bibliografía consultada revisiones sistemáticas sobre el tema que permitan sacar conclusiones más amplias sobre su uso.

5. METODOLOGÍA

5.1. Estrategia de búsqueda

La revisión realizada es de tipo sistemática y sigue las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)(58).

Para identificar los estudios a ser incluidos en este trabajo se revisaron 5 bases de datos electrónicas Pubmed, Scopus, BVS, Scielo y Epistemonikos; y las fuentes de literatura gris Google Scholar y directorio de tesis Capes. Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron vocabulario controlado (descriptores indexados en los tesauros MeSH y DeCS) así como vocabulario libre (tabla 2).

La búsqueda se realizó hasta el 22 de noviembre de 2019, sin restricciones por tipo de estudio o idioma.

Tabla 2- Estrategias de búsqueda			
	Base de datos	Estrategia	Resultados
BASES DE DATOS	PUBMED	((("antioxidants"[Pharmacological Action] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[All Fields] OR "antioxidant"[All Fields]) AND bond[All Fields] AND bleached[All Fields] AND ("dental enamel"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "enamel"[All Fields]) OR "dental enamel"[All Fields] OR "enamel"[All Fields])) OR ((antioxidant* OR "Antioxidants"[Mesh]) (bleached* OR bleaching OR "Tooth Bleaching"[Mesh]) enamel* (natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit* OR peel OR herbal OR biologic* OR "plant extracts"[All fields] OR "Guava seed" OR "seed extract" OR "Grape seed extract"[Mesh] OR "Plant Bark" OR Pomegranate OR "pine bark"))) AND ((natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit* OR peel OR herbal OR biologic* OR "plant extracts"[All fields] OR "Guava seed" OR "seed extract" OR	24

		"Grape seed extract"[Mesh] OR "Plant Bark" OR tea OR Pomegranate OR "pine bark" OR ((natural OR herbal) antioxidant*))	
	SCOPUS	ALL (antioxidant AND bond AND bleached AND enamel) AND ALL (natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit OR peel OR herbal OR "plant extracts" OR "Guava seed" OR "seed extract" OR "Grape seed extract" OR "Plant Bark" OR pomegranate OR tea OR "pine bark" OR (natural OR herbal))	74
	BVS	tw:(tw:(antioxidant AND bond AND bleached AND enamel) AND tw:(natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit OR peel OR herbal OR "plant extracts" OR "Guava seed" OR "seed extract" OR "Grape seed extract" OR "Plant Bark" OR pomegranate OR "pine bark" OR natural OR herbal OR tea)) AND (db:("BBO" OR "LILACS"))	5
	SCIELO	tw:(antioxidant AND bond AND bleached AND enamel) AND tw:(natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit OR peel OR herbal OR "plant extracts" OR "Guava seed" OR "seed extract" OR "Grape seed extract" OR "Plant Bark" OR pomegranate OR "pine bark" OR (natural OR herbal))	1
	EPISTEMONIKOS	antioxidant bond bleached enamel (natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit OR peel OR herbal OR "plant extracts" OR "Guava seed" OR "seed extract" OR "Grape seed extract" OR "Plant Bark" OR pomegranate OR "pine bark" OR natural OR herbal) Limite: 10 años	259 (primeros 50 resultados)
LITERATURA GRIS	GOOGLE SCHOLAR	antioxidant bond bleached enamel (natural OR aloe OR seed OR grape OR fruit OR peel OR herbal OR "plant extracts" OR "Guava seed" OR "seed extract" OR "Grape seed extract" OR "Plant Bark" OR pomegranate OR "pine bark" OR natural) Limite: 10 años	2010 (primeros 100 resultados)
	Directorio de Tesis CAPES (Brasil)	antioxidant AND bond AND bleached AND enamel	4

5.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de elegibilidad fueron formulados de acuerdo al formato PICOS recomendado por la colaboración Cochrane en su Manual para revisiones sistemáticas(59), donde P (*population*) refiere al tipo de participantes, IC (*intervention-control*) refiere a la intervención de interés y con qué se va a comparar, O (*outcome*) al desenlace y S (*study design*) al tipo de estudio (tabla 3).

Tabla 3- Criterios de elegibilidad		
Criterios de inclusión		Criterios de exclusión
P	Esmalte humano(60)	Esmalte no humano, dentina
	Blanqueado con peróxidos	Blanqueamiento láser u otros
	Blanqueamiento vital en consultorio o domiciliario	Blanqueamiento interno
I	Uso de antioxidantes naturales	Antioxidantes sintéticos

	Restauración inmediata con resina compuesta	Cementado de brackets u otros
C	Grupo control positivo y/o negativo (no blanqueado o blanqueado sin antioxidante)	Ausencia de control
O	Prueba de resistencia adhesiva: micro-cizallamiento o micro-tracción	Otras variables
S	Estudios <i>in vitro</i>	Otros estudios
	Idiomas inglés, español y portugués	Otros idiomas

Se incluyeron los estudios que analizan la resistencia de unión inmediata a esmalte humano blanqueado tratado con antioxidantes de origen natural. Aquellos artículos que estudian otras intervenciones pero que contienen grupos experimentales que cumplen con los criterios antedichos también fueron incluidos.

Los estudios originales que no reportan grupo control positivo fueron incluidos para el análisis cualitativo pero excluidos para el meta-análisis.

5.3. Selección de estudios

El proceso de selección se esquematizó en un diagrama de flujo de acuerdo a la declaración PRISMA(58). Todos los estudios recuperados fueron ingresados al programa de gestión de referencias bibliográficas Mendeley Desktop 1.19.4, donde se realizó la eliminación de duplicados. Luego, los estudios potencialmente relevantes fueron identificados, mediante lectura del título y resumen, y se procedió a su lectura a texto completo. Aquellos estudios cuyo título y resumen contenían información insuficiente para evaluar su elegibilidad, también se incluyeron para la lectura de texto completo. Los que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron descartados.

5.4. Extracción de datos

La información relevante fue extraída utilizando un formulario estandarizado en el programa Excel 2016 (Microsoft; Redmond, WA, USA), como se detalla en la Tabla 1 de Anexos. Se obtuvieron datos demográficos (país y año de publicación), el número de especímenes total y de cada grupo, la técnica y agente de blanqueamiento utilizados, la técnica y agente antioxidante testado, la técnica,

materiales adhesivos y restauradores empleados, los resultados promedio y desviación estándar de los grupos de interés, los desenlaces no incluidos para este trabajo y las conclusiones respecto a los grupos de interés.

De los estudios que incluían grupos con variables ajenas a los objetivos de este trabajo, solo fueron extraídos los resultados (promedio y desviación estándar) de los grupos de interés. Esto explica que para algunos estudios no coincida en el formulario el número de grupos reportado en la columna “especímenes” con el número de grupos incluido en la columna “resultado primario”.

5.5. Riesgo de Sesgo

El análisis de la calidad metodológica de cada estudio fue realizado según métodos basados y adaptados de revisiones sistemáticas previas de estudios *in vitro*(61–63). Los parámetros revisados para determinar el riesgo de sesgo fueron la aleatorización de los dientes, el uso de dientes sanos, especímenes de similares dimensiones, el cálculo del tamaño de los grupos, los procedimientos realizados por el mismo operador y el cegamiento del operador de la máquina de testeo. Si los autores lo reportaron, el estudio tuvo positivo (Y, yes) en ese parámetro; si la información no fue reportada se asignó la letra N para negativo.

Un séptimo parámetro fue incluido para el análisis de riesgo de sesgo, el coeficiente de variación (CV). Este coeficiente fue determinado para cada estudio calculando el promedio de los coeficientes de cada uno de sus grupos experimentales, que se obtuvieron mediante la fórmula

$$CV = (\text{promedio} / \text{desviación estándar}) \times 100$$

El coeficiente resultante de cada estudio fue clasificado en bajo, medio, alto o muy alto(64,65) como se detalla en la tabla 2 de Anexos. Los artículos con coeficiente de variación bajo o medio se consideraron de bajo riesgo de sesgo para este parámetro (Y), mientras los que tuvieron alto o muy alto CV se consideraron de alto riesgo y se les asignó negativo (N).

Tomando en cuenta entonces los siete parámetros mencionados, aquellos estudios que tuvieron positivo en 1 a 3 ítems fueron clasificados como de alto riesgo de sesgo, 4 a 5 como riesgo medio y 6 a 7 como riesgo de sesgo bajo.

5.6. Análisis estadístico

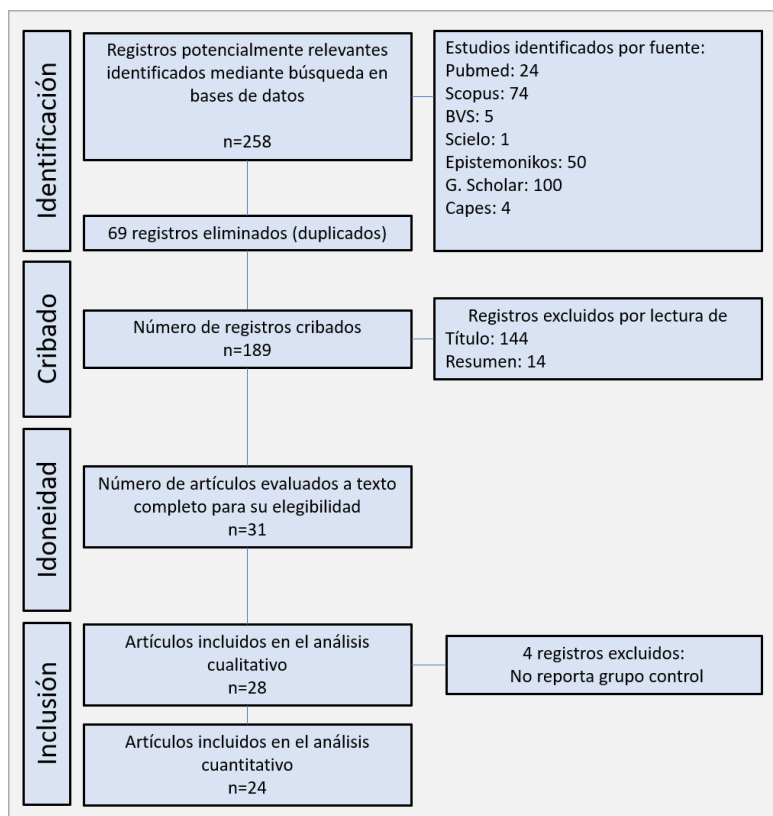
Los metaanálisis se realizaron usando el programa Review Manager versión 5.3.5 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). Los análisis se llevaron a cabo utilizando un modelo de efectos aleatorios, y se obtuvieron estimaciones de efectos agrupados comparando la diferencia de medias estandarizada entre los valores de resistencia de unión obtenidos para el grupo control negativo (sin blanqueamiento y sin antioxidante) y los diferentes grupos experimentales (con blanqueamiento y con aplicación de antioxidante). Un segundo análisis complementario fue realizado comparando los valores de resistencia de unión entre el grupo control positivo (con blanqueamiento y sin antioxidante) y los diferentes grupos experimentales. Para todas las comparaciones, se realizaron subgrupos dependiendo del tipo de blanqueamiento que fue realizado, *in office* o *at home*. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. La heterogeneidad estadística del efecto del tratamiento entre los estudios se evaluó mediante la prueba Cochran Q y la prueba de inconsistencia I^2 .

6. RESULTADOS

6.1. Selección de estudios

El proceso de selección de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática y meta análisis se resume en la Figura 2. De la búsqueda en todas las fuentes se obtuvieron 258 resultados, que se redujeron a 189 estudios luego de eliminar los duplicados. Se descartaron 144 estudios por lectura de título y 14 por lectura de resumen, permaneciendo 31 estudios para su evaluación a texto completo. De los últimos, 3 artículos fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión(19,29,66), quedando 28 artículos para incluir en el análisis cualitativo. De éstos, cuatro no presentan grupo control(13,35,67,68), por lo que se reducen a 24 los estudios a ser incluidos en el meta-análisis(2,9,70–79,12,80–83,22,23,36,37,39,57,69).

Figura 2. Diagrama de Flujo (PRISMA)



6.2. Características de los estudios incluidos

Los datos obtenidos de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 4. Los 28 estudios fueron publicados entre los años 2011 y 2019 en idioma inglés y fueron estudios *in vitro* (2,9,57,67–75,12,76–83,13,22,23,35–37,39). De éstos, 4(13,35,67,68) no incluyeron grupo control sin blanqueamiento, por lo que no permitieron evaluar si los tratamientos antioxidantes restauraron la resistencia de unión al nivel basal. Todos los estudios *in vitro* evaluaron la resistencia de unión al micro cizallamiento, a excepción de 3 estudios(9,36,70) que experimentaron con micro tracción.

Respecto al tratamiento blanqueador, 19 estudios simularon un tratamiento en consultorio: 15(12,22,77–81,23,36,37,57,67,72–74) utilizaron peróxido de hidrógeno en alta concentración y 4(2,71,82,83) utilizaron peróxido de carbamida en alta concentración. Los artículos que simularon un tratamiento domiciliario fueron 9(9,35,39,68–70,75,76), y lo hicieron con peróxido de carbamida en baja concentración. Un solo estudio(13) incluyó ambas modalidades de blanqueamiento.

Fueron evaluados un total de 19 antioxidantes naturales en los estudios *in vitro*: extracto de semillas de uva(2,12,69,71,77,78,80,81,13,22,23,35,37,39,57,67), té verde(9,13,35,68–70,72,73,76,77), alfa-tocoferol(69,72,74,77,78,80,83), aloe vera(35,71,72,82), extracto de cáscara de granada(22,35,67), licopeno(2,77), corteza de pino(22,37), galato de epigallocatecina(12,79), pelargonidina(36), malvidina(36), extracto de semillas de guava(78), superóxido dismutasa(83), salvia(12), extracto de boniato(81), té blanco(73), hesperidina(74), extracto de romero(75) y extracto de *pedicularis*(75). La mayoría de los artículos evaluaron como referencia al ascorbato de sodio como antioxidante sintético, con excepción de 6(13,22,68,79–81).

Tabla 4- Cuadro de datos

Datos estudio	Especímenes (por grupo)	Blanqueamiento (tiempo)	Antioxidante (tiempo)	Restauración	Resultado	Resultado Secundario	Conclusión
Abraham, S 2013 India	80 (n=10)	P. Hidrógeno 38% 10min	Proantocianidina 5% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 20s 1: Prime and Bond NT 2: Xeno V Resina** (cilindro 3x3)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 1: 20.65±1.03 Control s/a 1: 12.02±1.29 Proanto. 1: 22.91±3.70 A. de Na 1: 15.04±1.12 Control s/b 2: 13.07±0.74 Control s/a 2: 7.13±0.82 Proanto. 2: 11.60±1.85 A. de Na 2: 8.43±1.72	Comparación ente adhesivos de 5ta y 7ma generación	El extracto de semillas de uva restauró la resistencia adhesiva (RA) a valores de control. El Ascorbato de Sodio la mejoró. La adhesión fue mejor con adhesivos de 5ta generación.
Arumugam, MT 2014 India	100 (n control=20) (n expe. = 10)	P. Carbamida 35% 30min	Proantocianidina 6.5% Lycopeno 5% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adhesivo** Resina** (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 46.94±0.36 Control s/a 27.08±1.15 Proanto. 34.70±0.59 Lycopeno 31.74±0.48 A. Na 40.33±0.98	Evalúa espera de 2 semanas post blanqueamiento y post antioxidantes	Todos los antioxidantes mejoraron la RA, ninguno la revirtió. El ascorbato de sodio fue el más efectivo, con diferencia significativa respecto a los naturales. Entre los naturales no hubo diferencia estadística.
Bansal, M 2019 India	120 (n=20)	P. Carbamida 15% 8h/7d con cubeta	Té verde 10% Proantocianidina 5% Alfa tocoferol 10% Ascorbato de Na 10% 10min reapplicando c/min	Ac. Fosfórico 37% 30s Prime and Bond NT ESTHET.X HD (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 91.72±5.08 Control s/a 31.90±3.83 Té verde 81.2±4.64 Proanto. 75.87±4.5 Alfa tocoferol 64.36±4.07 Ascorbato de Na 61.71±2.94	Determinación del porcentaje de actividad antioxidante	Todos los antioxidantes mejoraron la RA, ninguno la revirtió. El té verde fue el más efectivo, con diferencia significativa respecto a los otros, seguido de la proantocianidina. A mayor % de actividad antioxidante, mayor RA.
Berger, SB 2013 Brasil	42 (n=7)	P. Carbamida 10% 6h/14d con cubeta	Gel de té verde 10% Gel Ascorbato de Na 10% 1hr con cubeta	Ac. Fosfórico 35% t** Adper Singe Bond 2 Filtek Z350 (corte bastones 1mm)	Micro tracción en Mpa Control s/b 33.2±5.8 Control s/a 22.6±5.5 Té verde 31.6±3.8 Ascorbato de Na 30.0±5.2	Tipo de falla Prueba de antioxidante en especímenes no blanqueados	El té verde fue el antioxidante más efectivo. Ambos antioxidantes restauraron la RA a valores de control.
Da Silva, JMG 2011 Brasil	30 (n=5)	P. Hidrógeno 38% 3 x 15min	Pelargonidina 200µg/ml Malvidina 200µg/ml Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 35% 30s Adper Singe Bond Plus Filtek Z350 (corte bastones 1mm)	Micro tracción en Mpa Control s/b 30.95±11.97 Control s/a 14.10±4.45 Pelargonidina 22.81±6 Malvidina 13.25±6.02 Ascorbato de Na 30.34±8.73	Tipo de falla Evalúa espera de 7 días post blanqueamiento.	El ascorbato de sodio restauró la RA a valores de control. La pelargonidina mejoró, pero no fue capaz de revertir. La Malvidina no fue efectiva.

Datos estudio	Especímenes (por grupo)	Blanqueamiento (tiempo)	Antioxidante (tiempo)	Restauración	Resultado	Resultado Secundario	Conclusión
De Carvalho, H 2016 Brasil	80 (n=10)	P. Carbamida 10% 6h/14d con cubeta	Té verde 10, 20 y 30% A. de Na 10, 20 y 30% 1hr con cubeta	Ac. Fosfórico 35% 30s Adper Singe Bond 2 Filtek Z350XT (cilindro 2x1)	Micro cizallamiento Mpa Control s/b 20.22±3.68 Control s/a 13.15±2.89 Té verde 10% 19.65±4.02 Té verde 20% 17.02±7.8 Té verde 30% 13.33±5.4 A. Na 10% 19.58±4.94 A. de Na 20% 18.15±5.40 A. de Na 30% 14.39±4.97	Determinación del porcentaje de actividad antioxidante	El aumento en la concentración de los antioxidantes disminuyó su efectividad para revertir la pérdida de RA. Considerando los antioxidantes al 10% ambos restauraron la RA al valor de control.
Dhingra, A 2017 India	70 (n=10)	P. Hidrógeno 37.5% 3 x 8min	Extracto semilla uva 6.5% Alfa tocoferol 25% Té verde 5% Lycopeno 5% Ascorbato de Na 10% TIEMPO 10 MIN	Ac. Fosfórico 37% 15s Adhesivo** Resina** (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 19.30±1.81 Control s/a 7.83±2.21 Ext. semilla uva 17.01±2.32 Alfa tocoferol 14.9±2.58 Té verde 13.72±4.16 Lycopeno 11.79±3.03 Ascorbato de Na 13.4±2.15	Evalúa espera de 2 semanas post blanqueamiento y post antioxidantes	Todos los antioxidantes mejoraron la RA, pero solo el extracto de semilla de uva la restauró a nivel del control.
Gogia, H 2018 India	80 (n=10)	P. Hidrógeno 37.5% 4 x 8min	Ext. semilla guava 10% Extracto semilla uva 10% Alfa tocoferol 10% Ascorbato de Na 10% 10 y 120min reaplicando c/10	Adhesión** Filtek Z350XT (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 77.75±3.11 Control s/a 43.63±3.11 Guava 10min 74.63±2.45 Guava 120min 77±2.67 Uva 10min 64.75±2.12 Uva 120min 76.75±1.75 A.t. 10min 55.13±1.81 A.t. 120min 75.88±3.04 A. de Na 10 min 54.88±2.75 A. de Na 120min 74.13±2.95	Al utilizar los antioxidantes por 10 minutos, solo el extracto de semilla de guava restauró la RA al nivel de control. Los otros antioxidantes la mejoraron, pero no revirtieron (uva>alfa tocoferol>ascorbato de sodio). Al utilizarlos durante 120 minutos, todos restauraron la RA.
Kadiyala, A 2015 India	50 (n=10)	P. Carbamida 35% 30min	Extracto de Aloe Vera %** Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Single Bond 2 Filtek Z250XT (cilindro 4x4)	Micro cizallamiento Mpa Control s/b 19.08±3.07 Control s/a 11.6±2.63 Aloe Vera 16.26±2.55 Ascorbato de Na 16.04±2.65	Evalúa espera de 2 semanas post blanqueamiento	Ambos antioxidantes mejoraron la RA a niveles estadísticamente similares al grupo control.

Datos estudio	Especímenes (por grupo)	Blanqueamiento (tiempo)	Antioxidante (tiempo)	Restauración	Resultado	Resultado Secundario	Conclusión
Kavitha, M 2016 India	60 (n=10)	P. Carbamida 35% 30min	Superóxido dismutasa Alfa tocoferol 10% Ascorbato de Na 10% 10 min	Ac. Fosfórico 34% 30s Magic Bond Filtek P60 (cilindro 0.7x1)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 23±4.31 Control s/a 16.54±3.31 SOD 22.10±4.06 Alfa tocoferol 17.17±3.69 Ascorbato de Na 21.39±3.46	Evalúa espera de 1 semana post blanqueamiento	El superóxido dismutasa es la más efectiva para revertir la pérdida de resistencia de unión (RU) inmediata, seguida del ascorbato de sodio. El alfa tocoferol mejoró la RU pero en mucho menor medida.
Khamverdi, Z 2013 Irán	90 (n=10)	P. Hidrógeno 40% 10min	Galato de Epigallocatecina 600µmol Galato de Epigallocatecina 800µmol Galato de Epigallocatecina 1000µmol 10min y 20 min	Ac. Fosfórico 37% 30s Adper Single Bond Plus Filtek Z250 (cilindro 4x6)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 12.98±3.28 Control s/a 5.18±1.04 EGCG 600 10min 9.55±1.68 EGCG 600 20min 11.49±3.28 EGCG 800 10min 11.03±3.40 EGCG 800 20min 12.15±2.37 EGCG 1000 10min 12.12±1.22 EGCG 1000 20min 12.09±1.24	Tipo de falla Evalúa espera de 1 semana post blanqueamiento	El Galato de Epigallocatecina restauró la RU, independientemente de la concentración y tiempo de aplicación.
Khamverdi, Z 2016 Irán	90 (n=15)	P. Hidrógeno 40% 3x15min	Ext. semilla de uva 5% Salvia 10% EGCG 1000µmol Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 30s Adper Single Bond Plus Filtek Z250 (cilindro 4x5)	Micro cizallamiento Mpa Control s/b 22.61±3.29 Control s/a 5.78±1.8 Semilla de uva 20.71±2.15 Salvia 20.31±2.38 EGCG 20.07±1.45 Ascorbato de Na 20.35±2.89	Tipo de falla	Todos los antioxidantes probados restauraron la RU a valores de control, sin diferencia significativa entre ellos.
Lokhande, P 2019 India	60 (n=15)	P. Hidrógeno 38% 10min	Proantocianidina 5% Alfa tocoferol 30% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek SupremeXT (cilindro 2x2)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 24.47±1.41 Control s/a 9.89±0.93 Proantocianidina 22.01±0.97 Alfa tocoferol 18.12±0.91	El extracto de semillas de uva restauró la RU a valores de control. El Alfa tocoferol la mejoró, pero no revirtió.
Manoharan, S 2016 India	80 (n=20)	P. Carbamida 15% 8h/5d con cubeta	Proantocianidina 5% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 35% 15s Adper Single Bond 2 Filtek Z350XT (cilindro 2x2)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 24.04±0.55 Control s/a 15.34±1.24 Proantocianidina 31.17±1.52 Ascorbato de Na 26.98±1.51	La proantocianidina restauró la RU y la mejoró significativamente respecto al control. El ascorbato de sodio también restauró la RU, aunque resultó menos efectivo que la proantocianidina.

Datos estudio	Especímenes (por grupo)	Blanqueamiento (tiempo)	Antioxidante (tiempo)	Restauración	Resultado	Resultado Secundario	Conclusión
Mohan, M 2017 India	40 (n=10)	P. Hidrógeno 30% TIEMPO**	Ext. semilla de uva 10% Ext. cáscara granada 10% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 35% 15s Adper Single Bond Filtek Z100 (cilindro 5x2)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/a 2.589±1.417 Semillas de uva 11.309±1.339 C. de granada 9.899±1.429 Ascorbato de Na 9.038±1.237	No se puede saber si revierte porque no tiene grupo control sin blanqueamiento . Los tres antioxidantes mejoraron la RU, siendo el extracto de semillas de uva el más efectivo seguido del extracto de cáscara de granada.
Mukka, P 2016 India	50 (n=10)	P. Hidrógeno 40% 10min	Ext. corteza de pino 5% Ext. semilla de uva 5% Ext. cáscara granada 5% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek Z350XT (cilindro 3X5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 60.181±1.202 Control s/a 23.501±2.4 Corteza de pino 50.07±1.746 Semillas de uva 47.992±1.192 C. de granada 32.008±1.457	Ninguno de los antioxidantes restauró la RU a nivel del control. Todos mejoraron la RU, siendo el extracto de corteza de pino el más efectivo, seguido por el ext. de semilla de uva.
Nair, M 2016 India	90 (n=15)	P. Hidrógeno 30% TIEMPO**	Extracto semilla uva 5% Extracto de boniato 2% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek Z250 (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 15.6±5.18 Control s/a 8.53±4.43 Semilla de uva 19.14±8.2 Boniato 13.75±4.8	Prueba ag. blanqueador con antioxidante incluido Evalúa esmalte post blanqueamiento	El extracto de semilla de uva, como un paso separado del blanqueamiento, restaura la RU al valor de control y lo supera. El extracto de boniato mejora la RU, pero no revierte.
Nair, R 2019 India	90 (n=10)	P. Carbamida 35% 30min	Proantocianidina 6.5% Aloe Vera 50% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adhesivo** Filtek Z350XT dimensión?	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 3.34±0.89 Control s/a 1.91±0.31 Proantocianidina 4.27±1.86 Aloe Vera 3.03±0.34 Ascorbato de Na 2.52±0.32	Evalúa espera de 2 semanas post blanqueamiento y post antioxidantes	Todos los antioxidantes restauraron la RU, solo la proantocianidina la mejoró respecto al control. El menos efectivo fue el ascorbato de sodio.
Nari-Ratih, D 2019 India	70 (n=10)	P. Hidrógeno 40% Según indicación fabricante	Alfa tocoferol 10% Té verde 10% Aloe 10% Ascorbato de Na 10% 10min reapplicando c/min	Ac. Fosfórico 37% 20s XP Bond, Densply CERAM X DUO (cilindro 3x4)	Micro cizallamiento en Mpa control s/b 19.43±1.72 control s/a 9.5±1.53 Alfa tocoferol 18.21±1.43 Té verde 15.55±1.33 Aloe Vera 15.43±2.22 Ascorbato de Na 16.57±1.57	Evalúa espera de 2 semanas post blanqueamiento Tipo de falla	Todos los antioxidantes mejoraron la RU, sin diferencia significativa entre ellos. Ninguno fue capaz de restaurarla a nivel del control.

Datos estudio	Especímenes (por grupo)	Blanqueamiento (tiempo)	Antioxidante (tiempo)	Restauración	Resultado	Resultado Secundario	Conclusión
Ozelin, A 2014 Brasil	80 (n=10)	P. Carbamida 10% 8h/14d con cubeta	Té verde 10% en gel A. de Na 10% en gel 15, 30 y 60 min Con cubeta	Ac. Fosfórico 35% 15s Adper Single Bond 2 Filtek Z350 corte bastones 0.9x0.9	Micro tracción en Mpa Control s/b 31.4±3.2 Control s/a 23.3±3.2 Té verde 15 min 26.6±3.4 Té verde 30 min 22±5.4 Té verde 60 min 31.4±3.3 A. de Na 15 min 25.2±3.9 A. de Na 30 min 26.4±5.4 A. de Na 65 min 30.2±4.5	Tipo de falla	Solo se restauró la RU al nivel de control cuando los antioxidantes se aplicaron durante 60 minutos.
Patil, J 2015 India	20 (n=5)	P. Carbamida 16% P. Carbamida 21% Según indicación fabricante	Té verde 3% TIEMPO**	Ac. Fosfórico 37% t? Adhesivo** Filtek Z350 (dimensiones**)	Micro cizallamiento (en Mpa?) C. s/a car 16% 250.178±77.299 Carba 16%+té 313.64±80.971 C. s/a car 21% 257.6±25.901 Carba 21%+té 329.575±32.451	Evalúa color	No se puede saber si revierte porque no tiene grupo control sin blanqueamiento . El uso de antioxidantes mejoró los valores de RU, pero no fue estadísticamente significativo.
Rana, R 2019 India	50 (n=10)	P. Hidrógeno 38% 2 x 20min	Té blanco 5% Té verde 5% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adhesivo** Tetric N-Ceram (cilindro 3x2)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 45.61±3.7 Control s/a 25±3.2 Té blanco 39.02±1.75 Té verde 37±2.38 Ascorbato de Na 40.03±2.42	Todos los antioxidantes mejoraron la RU, sin diferencia significativa entre ellos. Ninguno fue capaz de restaurarla a nivel del control.
Sharafeddin, F 2015 Irán	60 (n=10)	P. Carbamida 15% 6h/5d	Ext. semilla uva 10% Ext. cáscara granada 10% Aloe vera gel Té verde 5% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek Z350 (cilindro 5x2)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/a 12.14±2.30 Semilla de uva 13.49±1.88 Cascara granada 13.49±1.29 Aloe vera 13.48±1.65 Té verde 13.76±0.81 Ascorbato de Na 13.37±1.68	No se puede saber si revierte porque no tiene grupo control sin blanqueamiento . Los antioxidantes no mejoraron la RU.
Sharafeddin, F 2016 Irán	40 (n=10)	P. Carbamida 15% 6h/5d P. Hidrógeno 38% 2 x 20 min	Té verde 5% en agua 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek Z350 (cilindro 5x2)	Mico cizallamiento en Mpa Control carba s/a 12.1±2.3 Carba+té 13.86±0.81 Control hidrog s/a 10.52±1.23 Hidrógeno+té 16.76±1.15	No se puede saber si revierte porque no tiene grupo control sin blanqueamiento . El extracto de té verde mejoró la RU cuando se usó P. de H. como blanqueador.

Datos estudio	Especímenes (por grupo)	Blanqueamiento (tiempo)	Antioxidante (tiempo)	Restauración	Resultado	Resultado Secundario	Conclusión
Subramonian, R 2015 India	90 (n=15)	P. Hidrógeno 37,5% 3 x 8min	Extracto corteza pino 10% Extracto semilla uva 10% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek Z250 (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 13.9±1.23 Control s/a 4.312±0.619 Corteza de pino 10.842±1.258 Semilla de uva 9.729±1.53 Ascorbato de Na 8.474±0.795	Evalúa espera de 3 semanas post blanqueamiento	Ninguno de los antioxidantes restauró la RU a nivel del control. Todos mejoraron la RU, siendo el extracto de corteza de pino el más efectivo, seguido por el ext. de semilla de uva.
Sultan, M 2017 Egipto	90 (n=10)	P. Hidrógeno 40% 20 min	Hesperidina 10% Alfa tocoferol 10% Acido ascórbico 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Single Bond Universal Filtek Z350 XT flowable (cilindro 1x1)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 18.7±1.5 Control s/a 11.0±1.6 Hesperidina 18.3±1.3 Alfa tocoferol 12.1±1.7 Acido ascórbico 15.3±2.5	Evalúa blanqueamiento asistido con laser	La hesperidina y el ácido ascórbico restauraron la RU a nivel de control. El alfa tocoferol no fue efectivo.
Suneetha, R 2014 India	50 (n=10)	P. Carbamida 10% 8h/7d	Extracto de romero Extracto de <i>Pedicularis</i> Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Single Bond Filtek Z350 (cilindro 2x4)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 30.14±2.51 Control s/a 14.12±3.02 Romero 28.71±2.16 Pedicularis 23.69±1.97 Ascorbato de Na 25.81±2.05	El estudio no reporta la comparación estadística entre grupos. El extracto de romero y el ascorbato de sodio mejoran la RU, el extracto de <i>pedicularis</i> es el menos efectivo.
Vidhya, S 2011 India	70 (n=10)	P. Hidrógeno 38% 10 min	Proantocianidina 5% Ascorbato de Na 10% 10min	Ac. Fosfórico 37% 15s Adper Single Bond Filtek Z350 (cilindro 3x5)	Micro cizallamiento en Mpa Control s/b 33.33±1.27 Control s/a 22.66±1.79 Proantocianidina 43.44±1.41 Ascorbato de Na 34.51±1.29	Evalúa espera de 2 semanas y antioxidante+espera 2 semanas	La proantocianidina y el ascorbato de sodio restauraron totalmente la RU. La proantocianidina fue significativamente más efectiva que el ascorbato de sodio, y aumentó la RU sobre el nivel de control.

* Los estudios en color gris no reportan grupo control sin blanqueamiento, por lo que no se incluyen en el análisis cuantitativo.

** Indica dato no especificado en el estudio.

6.3. Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el análisis cuantitativo se presenta en la Tabla 5. De los 24 estudios, 8(23,36,57,71,76–78,81) se clasificaron como de alto riesgo de sesgo y 16(2,9,74,75,79,80,82,83,12,22,37,39,69,70,72,73) como de riesgo medio. Ningún estudio se clasificó de bajo riesgo de sesgo.

La valoración individual de cada ítem considerado para evaluar el riesgo de sesgo se presenta en la Figura 3. La mayoría de los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo para los ítems aleatorización de dientes, uso de dientes sanos, especímenes de similares dimensiones y coeficiente de variación. Ningún estudio reportó el cálculo del tamaño de la muestra, procedimientos realizados por el mismo operador ni cegamiento del operador del equipo de testeo.

Tabla 5- Evaluación de riesgo de sesgo para cada estudio

	Aleatorización de dientes	Dientes sanos	Especímenes de similar dimensión	Cálculo del tamaño de los grupos	Procedimientos por mismo operador	Cegamiento operador del equipo de testeo	Coefficiente de variación	Riesgo de sesgo
Abraham, S	Y	N	Y	N	N	N	Y	Alto
Arumugam, MT	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Bansal, M	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Berger, SB	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Da Silva, JMG	Y	N	Y	N	N	N	N	Alto
De Carvalho, HC	Y	Y	Y	N	N	N	N	Alto
Dhingra, A	N	Y	Y	N	N	N	Y	Alto
Gogia, H	N	N	Y	N	N	N	Y	Alto
Kadiyala, A	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Kavitha, M	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Khamverdi, Z	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Khamverdi, Z	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Lokhande, P	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Manoharan, S	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Mukka, P	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Nair, M	Y	Y	Y	N	N	N	N	Alto
Nair, R	N	N	N	N	N	N	Y	Alto
Nari-Ratih, D	Y	N	Y	N	N	N	Y	Medio
Ozelin, A	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Rana, R	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Subramonian, R	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Sultan, M	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Suneetha, R	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Medio
Vidhya, S	Y	N	Y	N	N	N	Y	Alto

Tabla 5- Y=yes(positivo) N=no(negativo)

Puntaje: 1 a 3= alto riesgo (rojo). 4-5= riesgo medio (amarillo). 6-7= bajo riesgo (verde).

Figura 3- Evaluación de cada ítem considerado para el riesgo de sesgo

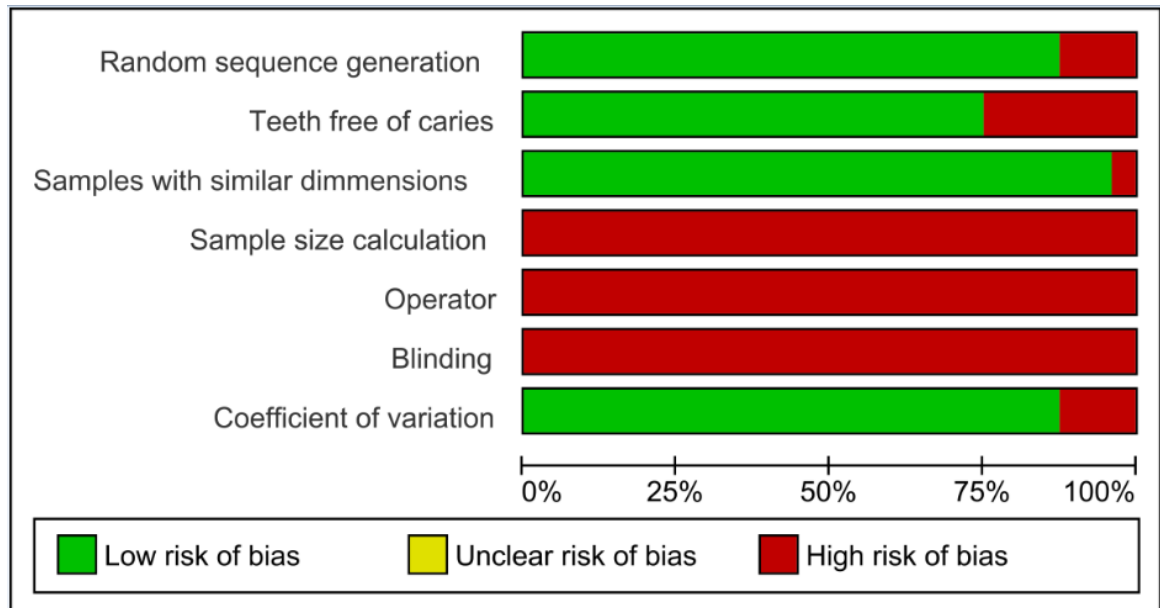


Figura 3- Aleatorización (*random sequence generation*). Dientes sanos (*teeth free of caries*). Especímenes de similar dimensión (*samples with similar dimensions*). Cálculo del tamaño de los grupos (*sample size calculation*). Procedimientos por mismo operador (*operator*). Cegamiento operador del equipo de testeo (*blinding*). Coeficiente de variación (*coefficient of variation*). Bajo riesgo=verde. Riesgo incierto=amarillo. Alto riesgo=rojo.

6.4. Meta análisis

Se llevó a cabo un primer análisis comparando la resistencia de unión de los grupos control no blanqueados contra los grupos blanqueados y restaurados inmediatamente (Figura 4). Este análisis incluyó 24 estudios. Al comparar el esmalte blanqueado contra no blanqueado, los resultados demuestran que el blanqueamiento, tanto en consultorio ($p < 0.0001$) como domiciliario ($p < 0.001$), disminuye significativamente la resistencia de unión.

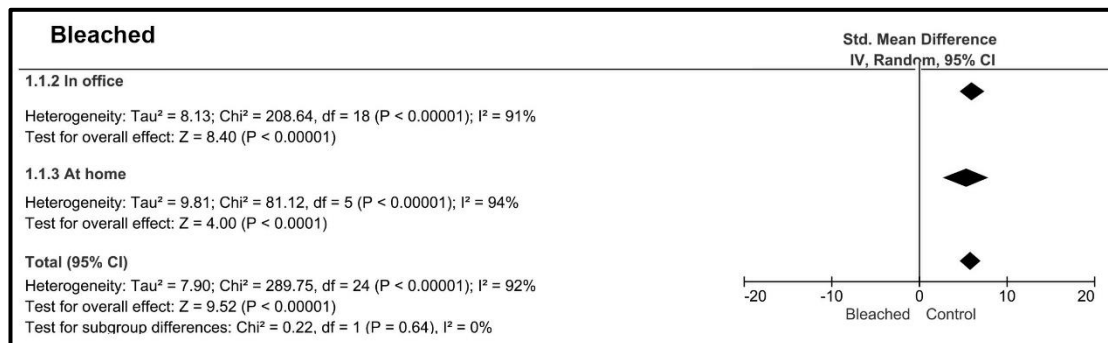


Figura 4. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado contra la resistencia de unión al cizallamiento del grupo control no blanqueado.

Por otro lado, se realizaron análisis separados para cada uno de los antioxidantes identificados en dos o más estudios: ascorbato de sodio, extracto de semilla de uva (incluye proantocianidina), té verde, alfa-tocoferol, galato de epigallocatecina, licopeno, aloe vera y corteza de pino. Por un lado, se comparó la resistencia de unión del grupo sin blanqueamiento contra la resistencia de unión del grupo con blanqueamiento que recibió tratamiento con cada agente antioxidante. De igual forma, la resistencia de unión del grupo tratado con antioxidante fue comparada con la resistencia de unión del grupo que fue blanqueado y restaurado inmediatamente. Los principales resultados de los conjuntos de datos evaluados se resumen en las Figuras 5-12, el detalle del peso de cada estudio se puede consultar en las Figuras 1-17 de Anexos.

La Figura 5 muestra los resultados de los hallazgos encontrados para el ascorbato de sodio. Este análisis incluyó 20 estudios. Los resultados demuestran que su uso no permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.00001$). Sin embargo, su uso si mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte que recibió un tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.00001$).

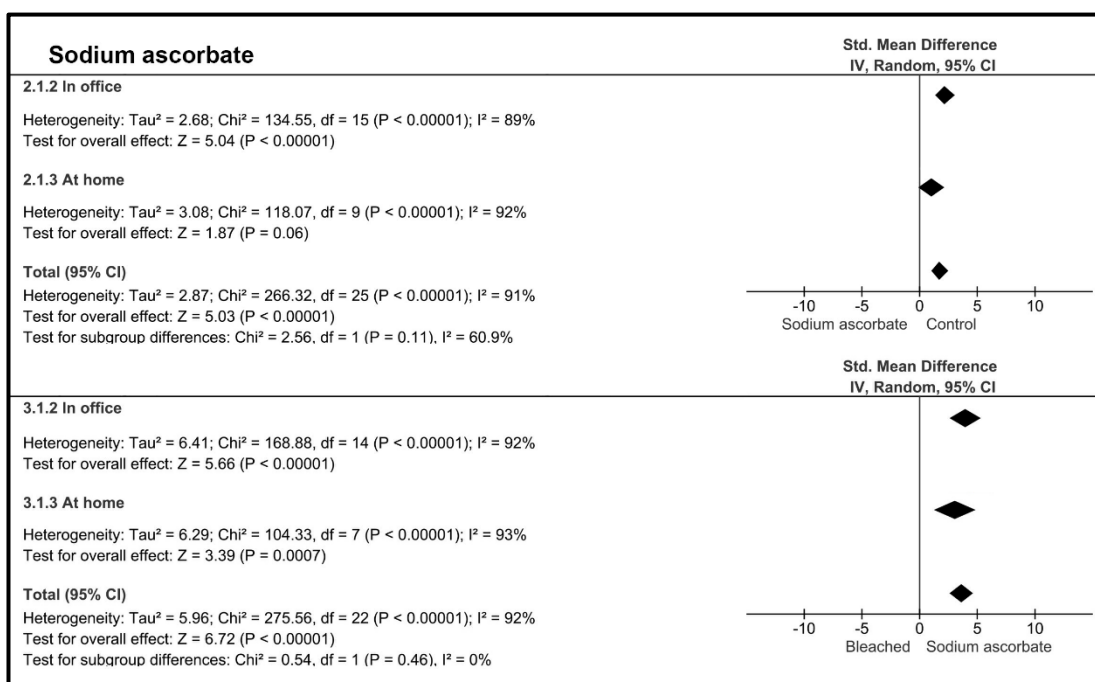


Figura 5. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con ascorbato de sodio contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

La Figura 6 muestra los resultados del extracto de semilla de uva. Este análisis incluyó 13 estudios. Los resultados demuestran que su uso permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p > 0.05$). Además, su uso mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte blanqueado e inmediatamente restaurado ($p < 0.00001$).

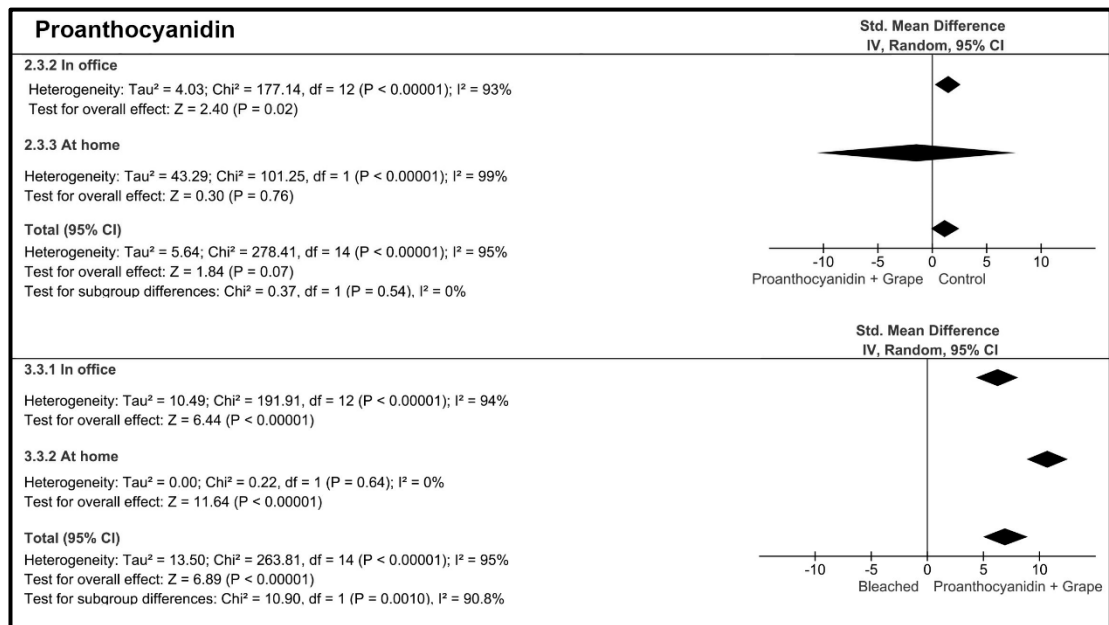


Figura 6. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con proantocianidinas (extracto de semillas de uva) contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

La figura 7 resume los resultados obtenidos para el té verde. Este análisis incluyó 7 estudios. Su uso como tratamiento antioxidante no permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.00001$). Sin embargo, su uso si mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte que recibió un tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.0001$).

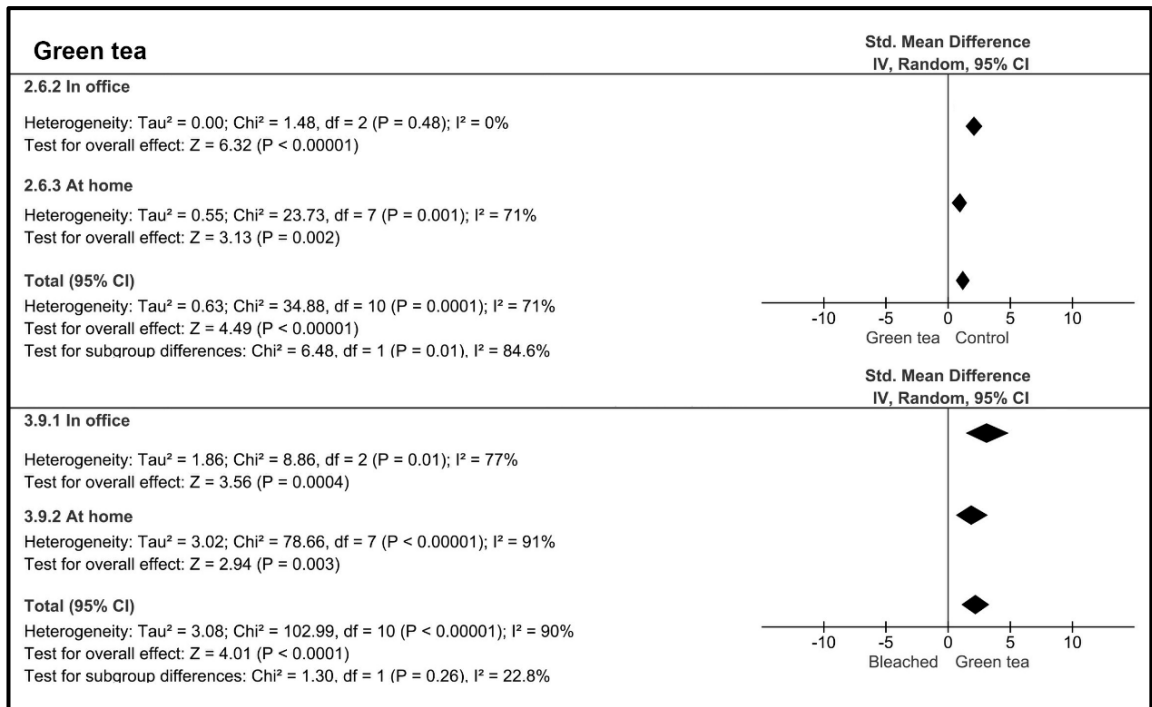


Figura 7. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con té verde contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

En la Figura 8 se incluyen los resultados para el uso del alfa-tocoferol. Este análisis incluyó 7 estudios. Los resultados demuestran que su uso no permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.0001$). Sin embargo, su uso si mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte que recibió un tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.0001$).

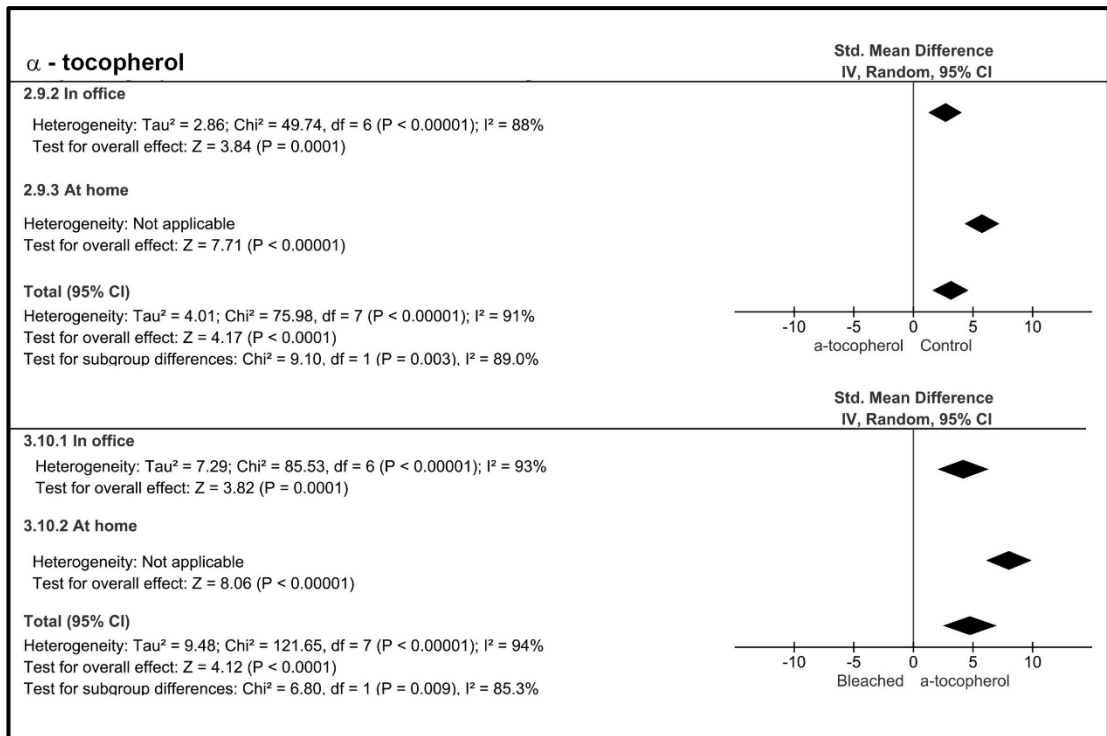


Figura 8. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con alfa-tocoferol contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

La Figura 9 resume los resultados para el galato de epigallocatequina. Este análisis incluyó 2 estudios. Su uso no permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.001$). Sin embargo, si mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte que recibió un tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.00001$).

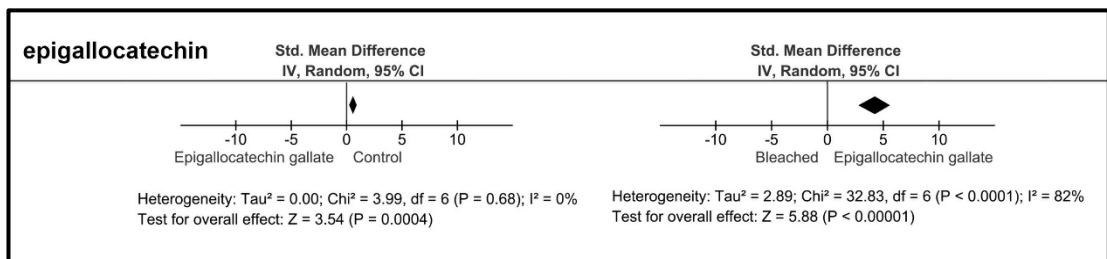


Figura 9. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con galato de epigallocatequina contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

La figura 10 presenta los hallazgos para el licopeno. Este análisis incluyó 2 estudios. Los resultados demuestran que su uso permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p > 0.05$).

Además, su uso mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte blanqueado e inmediatamente restaurado ($p < 0.00001$).

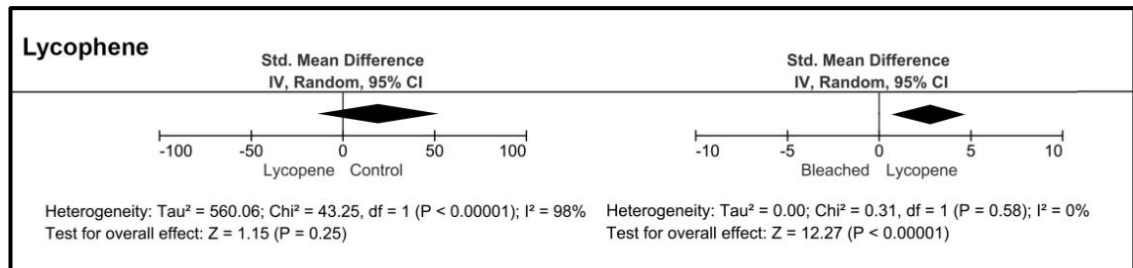


Figura 10. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con licopeno contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

Los resultados para Aloe Vera se presentan en la Figura 11. Este análisis incluyó 3 estudios. Los resultados demuestran que el uso de aloe vera no permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.05$). Sin embargo, su uso si mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte que recibió un tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.00001$).

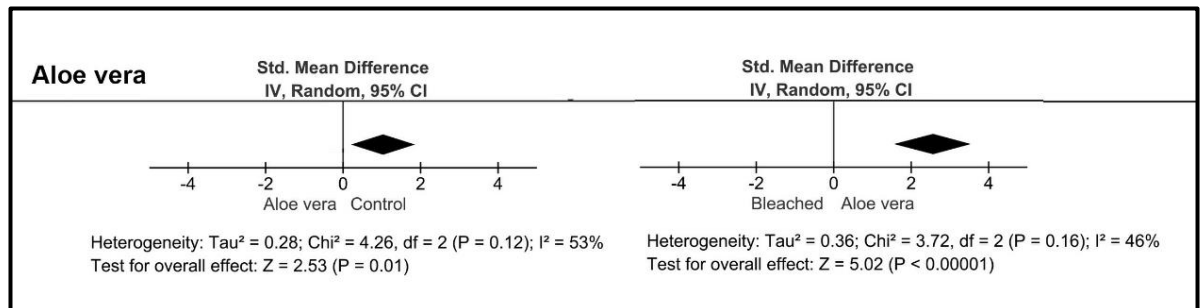


Figura 11. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con aloe vera contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

En la Figura 12 se presentan los resultados para el extracto de corteza de pino. Este análisis incluyó 2 estudios. Los resultados demuestran que su uso no permitió reestablecer los valores originales de la resistencia de unión al esmalte sin tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.05$). Sin embargo, su uso si mejoró la resistencia de unión cuando fue comparado con el esmalte que recibió un tratamiento de blanqueamiento ($p < 0.01$).

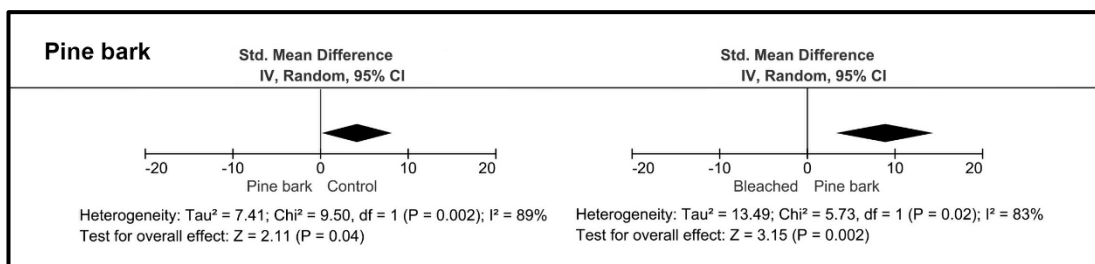


Figura 12. Resumen de los hallazgos del meta análisis que compara la resistencia al cizallamiento al esmalte blanqueado tratado con extracto de corteza de pino contra la resistencia de unión al cizallamiento de los grupos control no blanqueado y blanqueado.

7. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática y meta análisis con el fin de evaluar el potencial de los antioxidantes de origen natural para revertir el efecto negativo que el blanqueamiento tiene sobre la adhesión de materiales resinosos a esmalte. Existen en la literatura numerosos estudios *in vitro*, no obstante, una única revisión sistemática(6) fue encontrada. Dicha revisión cuenta con criterios de inclusión más amplios y no realiza un análisis cuantitativo de los resultados, además, fue publicada en el año 2017 y por lo tanto no incluye diversos estudios publicados más recientemente. Resultó pertinente entonces realizar una revisión actualizada que permitiera el análisis cuantitativo de la evidencia disponible sobre este asunto.

A pesar de la variabilidad metodológica existente en los estudios incluidos en relación a los procedimientos de blanqueamiento, este estudio confirma que, independientemente de si se realizó una técnica de consultorio o domiciliaria, la resistencia de unión inmediata de los materiales resinosos al esmalte blanqueado disminuye significativamente (Figura 4). Esto ha sido descrito en la literatura y se explica principalmente por la existencia de radicales libres de oxígeno provenientes de los agentes blanqueadores que permanecen en las estructuras dentarias e interfieren con la infiltración y polimerización de las resinas compuestas(9–11). Estos radicales son eliminados naturalmente en un plazo de 24 horas a 4 semanas, luego del cual se recupera la resistencia de unión adhesiva al esmalte(2,23). No obstante, debido a la necesidad que se plantea en algunos casos de realizar restauraciones adheridas inmediatamente posteriores al blanqueamiento, se han propuesto estrategias para revertir este efecto evitando el tiempo de espera, entre las que destaca el uso de antioxidantes(35,39).

Una sustancia antioxidante puede definirse como aquella que, estando en baja concentración en relación al sustrato oxidable, disminuye o inhibe significativamente la oxidación de este último(43). El uso de antioxidantes para consumir los radicales

libres residuales luego del blanqueamiento dental fue propuesto por Rotstein en 1993, quien estudió la aplicación de la enzima catalasa en un diente con blanqueamiento interno(43,84), y desde entonces se ha experimentado con diferentes agentes antioxidantes y formas de aplicación. En la presente revisión, orientada a analizar los de origen natural, se identificaron 19 agentes antioxidantes y los resultados demostraron que todos ellos mejoraron la adhesión a esmalte blanqueado. Esto concuerda con una revisión sistemática previa(6), sin embargo, según los datos meta analizados, solamente el extracto de semillas de uva y el licopeno fueron capaces de revertir los valores al nivel del control sin blanqueamiento. El extracto de semillas de uva contiene entre un 74 y 98% de proantocianidina oligomérica en forma de componentes fenólicos monoméricos, como la catequina, la epicatequina, el galato de epicatequina y monómeros libres de flavonol(9,12,22,77). Se ha descrito que su potencia antioxidante es 20 veces mayor que la de la vitamina E y 50 veces mayor que la de la vitamina C , de la que deriva el ascorbato de sodio(23,57). El resultado superior observado en este estudio (Figura 6) puede deberse a que presenta una concentración de proantocianidinas 10% superior a la de otros antioxidantes naturales, lo que le da un mayor poder de quelación de radicales de oxígeno libre(2). A esto se suma que se ha demostrado que su poder antioxidante es mayor debido a la especificidad de la proantocianidina por los radicales libres hidroxilo, la presencia de múltiples sitios receptores en la molécula para radicales superóxido, y la esterificación de la epicatequina por el ácido gálico, lo cual aumenta la captación de radicales libres(3,12,23,57). Esto compensa por la desventaja de su gran peso molecular(2), que dificulta su penetración y solubilización. Este agente antioxidante fue utilizado en concentraciones entre 5 y 10%, y todos los autores lo aplicaron durante 10 minutos. Gogia y col. sugieren que, al aumentar el tiempo de aplicación a 120 minutos, aumenta su acción antioxidante(78), pero este tiempo es clínicamente inaceptable(9).

El licopeno por otra parte, es un carotenoide compuesto de carbono e hidrógeno con una potente acción antiinflamatoria y antioxidante. Se encuentra en el tomate, sandía, chile y guava. Su peso molecular es menor al de las proantocianidinas, 536.87 g/mol, lo que favorecería su penetración y acción(2). Al igual que el extracto de semillas de uva, fue capaz de revertir la pérdida de resistencia de unión a nivel del grupo control (Figura 10). Sin embargo, los dos estudios que experimentaron con licopeno también lo hicieron con extracto de semillas de uva (proantocianidinas) y la resistencia de unión que obtuvieron con este último fue mayor. Esto se podría explicar por el hecho de que el licopeno tiene baja solubilidad en agua, lo que limitaría su difusión en el esmalte(2,77).

Otro antioxidante que ha sido utilizado en diversos estudios es el extracto de té verde. Éste se obtiene de la planta *Camellia Sinensis* y contiene principalmente moléculas de flavonol y catequinas, como el galato de epigallocatecina (EGCG), epigallocatecina (EGC), galato de epicatecina (ECG) y epicatecina (EC). Éstas tienen una potente acción antioxidante, mayor a las vitaminas C y E, especialmente EGCG y EGC. Presentan grupos hidroxilo en su estructura que donan átomos de hidrógeno para inactivar los radicales libres(70). La mayoría de los investigadores ha utilizado este extracto en solución al 10%. Estudios en que se utilizó al 5% arrojaron resultados menos favorables (73,77). Por otro lado, un estudio de Carvalho y col. que comparó concentraciones de té verde de 10, 20 y 30%, concluyó que el aumento de la concentración encima del 10% era inversamente proporcional a la resistencia de unión lograda(76), por lo que la concentración al 10% parece ser la más adecuada. No obstante, según los resultados de este estudio, el té verde mejoró la adhesión, pero no fue capaz de revertir los valores de resistencia de unión post-blanqueamiento al nivel de los grupos control no blanqueados (Figura 7). Esto podría relacionarse con el tiempo de aplicación, que fue de 10 minutos en la mayoría de los estudios, ya que se ha sugerido que tiempos menores a los 60 minutos no logran recuperar la resistencia de unión(9).

El galato de epigallocatecina es la catecina más abundante en el té verde(79), sin embargo fue considerada como tal en un grupo separado para el meta análisis ya que dos estudios la utilizaron procesada en forma de polvo al 95%(12,79), mientras que los estudios considerados dentro del grupo “té verde” utilizaron extractos de esta planta que contienen una mayor proporción de otros componentes, como proantocianidinas(69), otras catequinas y cafeína(9,70). La actividad antioxidante del galato de epigallocatecina se debe a su naturaleza poli fenólica, especialmente a sus grupos tri-hidroxilo y di-hidroxilo(12). Los autores lo utilizaron en concentraciones de 600-1000 μ mol, y en tiempos de aplicación de 10 y 20 minutos, sin encontrar diferencias significativas entre estas variables(12,79). Según este meta-análisis, si bien los resultados indican que mejora la resistencia de unión inmediata al esmalte blanqueado, no la revierte al nivel de los grupos control (Figura 9).

Diversos estudios han probado el uso de α -tocoferol como agente antioxidante posterior al blanqueamiento. El nombre vitamina E abarca un grupo de tocoferoles y tocotrienoles (α , β , γ , and δ), que son moléculas liposolubles con potente acción antioxidante. El α -tocoferol es el componente más activo de este complejo, y el antioxidante más poderoso de la fase lipídica del cuerpo humano, que elimina los radicales libres originados de la degradación de las grasas(80,83). Al ser liposoluble, se prepara diluido en alcohol, por lo que su efecto sobre la resistencia de unión al

esmalte blanqueado puede deberse, no solo a la actividad antioxidante del α -tocoferol, sino también a la presencia de este solvente(72,77). Los estudios de laboratorio que han utilizado este antioxidante en concentraciones de entre 10 y 30% y con un tiempo de aplicación de 10 minutos concluyen que no restaura los valores de la resistencia de unión al nivel de los grupos control(69,72,74,77,80,83). Bansal y col. (69) lo atribuyen a que su porcentaje de actividad antioxidante es menor a la de otros antioxidantes, mientras que Kavitha y col. (83) lo relacionan a su naturaleza no acuosa. Los resultados del meta-análisis confirman que este agente antioxidante no restaura la resistencia de unión al nivel de los del grupo control (Figura 8).

Otro antioxidante que ha sido probado con este fin es el extracto de Aloe Vera. Esta planta contiene en su parénquima compuestos polifenólicos multifuncionales, que contienen grupos hidroxilo que pueden donar átomos de hidrógeno y captar átomos de oxígeno libres(71). Además, actúan sinérgicamente con otros componentes como polisacáridos, indoles, alcaloides(72,82). A pesar de las propiedades antedichas, según los resultados de este estudio no fue capaz de recuperar los valores de resistencia de unión posterior al blanqueamiento (Figura 11).

El último antioxidante incluido en el meta-análisis es el extracto de corteza de pino. Éste debe sus propiedades de captación de radicales libres a la presencia de complejos de proantocianidina oligomérica. El extracto consiste en compuestos fenólicos monoméricos (como catequina y epicatequina) y en flavonoides condensados oligoméricos y poliméricos(22). La presencia de grupos hidroxilo funcionales y su posición en el anillo de las moléculas antedichas determinan su capacidad antioxidante(37). Al igual que los anteriores, este compuesto mejoró los valores de resistencia de unión, pero no los restauró al nivel de los grupos control sin blanqueamiento según este estudio (Figura 12).

En esta revisión se identificaron otros antioxidantes que no se incluyeron en el meta-análisis ya que fueron utilizados en un estudio únicamente. Entre ellos, la malvidina fue la única que no mejoró la resistencia de unión post-blanqueamiento(36). La pelargonidina(36), el extracto de cascara de granada(22), el extracto de boniato(81), el té blanco(73) y los extractos de romero y *pedicularis*(75) mejoraron pero no restauraron la resistencia de unión. En contraparte, el extracto de semilla de guava(78), la superóxido dismutasa(83), la salvia(12) y la hesperidina(74) sí fueron capaces de revertir el efecto del blanqueamiento sobre la resistencia de unión inmediata.

Por último, cabe destacar que se realizó un meta-análisis de los grupos experimentales que utilizaron ascorbato de sodio como agente antioxidante. A pesar de tratarse de un antioxidante sintético, se lo consideró un parámetro de referencia

para comparar el potencial de los diferentes antioxidantes naturales ya que se ha calificado como el estándar de oro y ha sido ampliamente estudiado(76). Según los resultados obtenidos, este compuesto mejoró la resistencia de unión inmediata al compararlo con los grupos blanqueados e inmediatamente restaurados, pero no fue capaz de recuperarla al compararlo con los grupos control sin blanqueamiento. Según Gogia y col., Ozelin y col. y De Carvalho y col. esto podría guardar relación con el limitado tiempo de acción (10 minutos) utilizado en la mayoría de los estudios incluidos(9,76,78). Todos los investigadores utilizaron el ascorbato de sodio en una concentración de 10%, con excepción de un estudio que probó también las concentraciones 20 y 30% y concluyó que este aumento disminuyó la efectividad del antioxidante(76). Los resultados relativos a este antioxidante deben ser considerados con precaución, ya que la revisión estuvo dirigida a la identificación de estudios que incluyeran antioxidantes de origen natural, y por lo tanto numerosos estudios *in vitro* sobre el uso de ascorbato de sodio fueron excluidos.

En suma, a pesar de la ausencia de evidencia clínica, cabe destacar que los datos de laboratorio confirman los beneficios de la aplicación de antioxidantes cuando se requieren realizar restauraciones adheridas inmediatamente posteriores al blanqueamiento. Dado que la demanda de estos tratamientos estéticos está en aumento, y que los datos más consistentes revelan la eficacia del extracto de semillas de uva *in vitro* para recuperar la resistencia de unión, se sugiere continuar las investigaciones en esta dirección. Se requieren estudios *in vitro* de mayor calidad y estudios clínicos para confirmar las ventajas del uso de antioxidantes post blanqueamiento.

8. CONCLUSIÓN

La evidencia *in vitro* sugiere que el blanqueamiento con peróxidos disminuye significativamente la resistencia de unión inmediata al esmalte, tanto en las técnicas de consultorio como domiciliarias. Según los meta-análisis realizados, todos los antioxidantes naturales mejoran la resistencia de unión, pero el extracto de semillas de uva y el licopeno son los únicos capaces de revertir completamente este efecto y restaurar la resistencia al nivel del esmalte no blanqueado. Los resultados deben ser considerados con cautela ya que los estudios disponibles son de medio-alto riesgo de sesgo.

9. REFERENCIAS

1. Joiner A, Luo W. Tooth colour and whiteness: A review. *J Dent.* 2017;67:3–10.
2. Arumugam MT, Nesamani R, Kittappa K, Sanjeev K, Sekar M. Effect of various antioxidants on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel: an in vitro study. *J Conserv Dent.* 2014;17(1):22–6.
3. Aulakh GS, Sharma P, Juneja A, Kumar P. Effect of grape seed extract and sodium ascorbate solution on the shear bond strength of ceramic brackets bonded to bleached enamel. *J Dent Spec.* 2016;4(2):108–12.
4. Sharafeddin F, Motamedi M, Modiri S. Effect of immediate application of pomegranate peel, grape seed and green tea extracts on shear bond strength of in office bleached enamel. *Res J Biol Sci.* 2013;8(3):83–7.
5. Minoux M, Serfaty R. Vital tooth bleaching: biologic adverse effects-a review. *Quintessence Int (Berl).* 2008;39(8):645–59.
6. Feiz A, Mosleh H, Nazeri R. Evaluating the effect of antioxidant agents on shear bond strength of tooth-colored restorative materials after bleaching: a systematic review. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017 Jul 1;71:156–64.
7. Alhasyimi AA, Pudyani PS, Hafizi I. Effect of mangosteen peel extract as an antioxidant agent on the shear bond strength of orthodontic brackets bonded to bleached teeth. *Dent Press j orthod.* 2018;23(5):58–64.
8. Machado JDS, Cândido MSM, Sundfeld RH, De Alexandre RS, Cardoso JD, Sundfeld MLMM. The influence of time interval between bleaching and enamel bonding. *J Esthet Restor Dent.* 2007;19(2):111–8.
9. Ozelin AA, Guiraldo RDR, De Carvalho RV, Lopes MB, Berger SB. Effects of green tea application time on bond strength after enamel bleaching. *Braz Dent J.* 2014;25(5):399–403.
10. Lima AF, Fonseca FM, Freitas MS, Paliolol AR, Aguiar FH, Marchi GM. Effect of bleaching treatment and reduced application time of an antioxidant on bond strength to bleached enamel and subjacent dentin. *J Adhes Dent.* 2011;13(6):537–42.
11. Aksakalli S, Ileri Z, Karacam N. Effect of pine bark extract on bond strength of brackets bonded to bleached human tooth enamel. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(6):1555–9.
12. Khamverdi Z, Khadem P, Soltanian A, Azizi M. In-vitro evaluation of the effect of herbal antioxidants on shear bond strength of composite resin to bleached enamel. *J Dent (Tehran).* 2016 Aug;13(4):244–51.
13. Sharafeddin F, Farshad F, Azarian B, Afshari AR. Effect of green tea extract as antioxidant on shear bond strength of resin composite to in-office and home-bleached enamel. *J Dent Biomater.* 2016 Sep;3(3):269–75.
14. Battersby PD, Battersby SJ. Measurements and modelling of the influence of dentine colour and enamel on tooth colour. *J Dent.* 2015 Mar 1;43(3):373–81.
15. Watts A, Addy M. Tooth discolouration and staining: tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J.* 2001;190(6):309–16.
16. Alqahtani MQ. Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: a literature review. *Saudi Dent J.* 2014;26(2):33–46.
17. Chang JY, Chen WC, Huang TK, Wang JC, Fu PS, Chen JH, et al. Evaluation of the accuracy

- and limitations of three tooth-color measuring machines. *J Dent Sci.* 2015;10(1):16–20.
18. Joiner A. The bleaching of teeth: A review of the literature. *J Dent.* 2006;34(1):412–9.
 19. Rodríguez J, Valiente M, Sánchez M. Tooth whitening: From the established treatments to novel approaches to prevent side effects. *J Esthet Restor Dent.* 2019;31(5):431–40.
 20. Carey CM. Tooth whitening: what we now know. *J Evid Based Dent Pract.* 2014;14(1):70–6.
 21. Garcia EJ, Mena-Serrano A, Mello De Andrade A, Reis A, Loguercio AD, Miranda Grande RH. Alternativas para realização de restaurações estéticas imediatas ao clareamento dental: relato de caso. *Int J Brazilian Dent.* 2010;6(2):192–201.
 22. Mukka P, Komineni N, Pola S, Soujanya E, Karne A, Nenavath B, et al. An in-vitro comparative study of shear bond strength of composite resin to bleached enamel using three herbal antioxidants. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(10):89–92.
 23. Vidhya S, Srinivasulu S, Sujatha M, Mahalaxmi S. Effect of grape seed extract on the bond strength of bleached enamel. *Oper Dent.* 2011;36(4):433–8.
 24. Haywood VB. Bottom line on bleaching. *Insid Dent.* 2008;(Feb):2–5.
 25. Li Y, Greenwall L. Safety issues of tooth whitening using peroxide-based materials. *Br Dent J.* 2013;215(1):29–34.
 26. Dahl JE, Pallesen U. Tooth bleaching- a critical review of the biological aspects. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):292–304.
 27. Tredwin C, Naik S, Lewis N, Scully C. Hydrogen peroxide tooth-whitening (bleaching) products: review of adverse effects and safety issues. *Br Dent J.* 2006;200(7):371–6.
 28. Grazioli G, Lorea L, Pereira C, Alves H. Bleaching and enamel surface interactions resulting from the use of highly- concentrated bleaching gels. *Arch Oral Biol.* 2018;87(2018):157–62.
 29. Perchyonok VT, Grobler SR. Tooth-bleaching: mechanism, biological aspects and antioxidants. *Int J Dent Oral Heal.* 2015;1(3):1–7.
 30. Reis A, Tay L, Herrera D, Kossatz S, Loguercio A. Clinical effects of prolonged application time of an in-office bleaching gel. *Oper Dent.* 2011;36(6):590–6.
 31. Dietschi D. Bright and white: is it always right? *J Esthet Restor Dent.* 2005;17(3):183–90.
 32. He LB, Shao MY, Tan K, Xu X, Li JY. The effects of light on bleaching and tooth sensitivity during in-office vital bleaching: a systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2012;40(8):644–53.
 33. Magalhães Vaz M, Lopes LG, Cardoso PC, Batista De Souza J, Batista AC, Costa NL, et al. Inflammatory response of human dental pulp to at-home and in-office tooth bleaching. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(5):509–17.
 34. Dishman M, Covey D, Baughan L. The effects of peroxide bleaching on composite to enamel bond strength. *Dent Mater.* 1994;9(Jan):33–6.
 35. Sharafeddin F, Farshad F. The effect of aloe vera, pomegranate peel, grape seed extract, green tea, and sodium ascorbate as antioxidants on the shear bond strength of composite resin to home-bleached enamel. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2015 Dec;16(4):296–301.
 36. Da Silva JMG, Botta AC, Barcellos DC, Pagani C, Torres CRG. Effect of antioxidant agents on bond strength of composite to bleached enamel with 38% hydrogen peroxide. *Mater Res.* 2011;14(2):235–8.
 37. Subramonian R, Mathai V, Angelo J, Ravi J. Effect of three different antioxidants on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2015;18(2):144–8.
 38. Titley KC, Torneck CD, Smith DC, Chernecky R, Adibfar A. Scanning electron microscopy

- observations on the penetration and structure of resin tags in bleached and unbleached bovine enamel. *J Endod.* 1991;17(2):72–5.
39. Manoharan M, Shashibhushan K, Poornima P, Sathyajith N, Patil D, Shruthi A. Effect of newer antioxidants on the bond strength of composite on bleached enamel. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2016;34(4):391–6.
 40. Aksakalli S. Antioxidants in dentistry: review of literature. *Dentistry.* 2013;4(1):181.
 41. Baptista A, Gonçalves RV, Bressan J, Pelúzio M do CG. Antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts and fractions of cashew (*Anacardium occidentale* L.), cajui (*Anacardium microcarpum*), and pequi (*Caryocar brasiliense* C.): a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1–13.
 42. Güleç Alagöz L, Karadağlıoğlu Öİ, Ulusoy N. Antioxidants used in restorative dentistry. *Cyprus J Med Sci.* 2019;4(2):141–5.
 43. Lopes MB, Felizardo KR, Brigantini LC, Berger SB, Laxe LAC, Salvio LA. Influence of antioxidants on bond strength of bleached dental substrates. *HU rev.* 2018;44(1):63–76.
 44. Lai S, Mak Y, Carvalho R, Wei S, Toledano M, Osorio R, et al. Reversal of compromised bond in bleached enamel. *J Dent Res.* 2002;81(7):477–81.
 45. Ismail EH, Kilinc E, Hardigan PC, Rothrock JK, Thompson JY, Garcia-Godoy C. Effect of two-minute application of 35% sodium ascorbate on composite bond strength following bleaching. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(10):874–80.
 46. Kimyai S, Oskoe S, Rafighi A, Valizadeh H, Ajami A, Helali Z. Comparison of the effect of hydrogel and solution forms of sodium ascorbate on orthodontic bracket-enamel shear bond strength immediately after bleaching: an in vitro study. *Indian J Dent Res.* 2010;21(1):54–8.
 47. Thapa A, Vivekananda PA, Thomas MS. Evaluation and comparison of bond strength to 10% carbamide peroxide bleached enamel following the application of 10% and 25% sodium ascorbate and alpha-tocopherol solutions: an in vitro study. *J Conserv Dent.* 2013;16(2):111–5.
 48. Kimyai S, Rahimi S, Lotfi M, Valizadeh H, Mohammadi N, Zareh EJ. Effect of two forms of sodium ascorbate on microleakage of composite restorations immediately after bleaching. *J Dent Tehran Univ Med Sci.* 2009;6(62):2–8.
 49. Kimyai S, Valizadeh H. The effect of hydrogel and solution of sodium ascorbate on bond strength in bleached enamel. *Oper Dent.* 2006;31(4):496–9.
 50. Bulut H, Kaya AD, Turkun M. Tensile bond strength of brackets after antioxidant treatment on bleached teeth. *Eur J Orthod.* 2005;27(5):466–71.
 51. Bulut H, Turkun M, Kaya AD. Effect of an antioxidizing agent on the shear bond strength of brackets bonded to bleached human enamel. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;129(2):266–72.
 52. Kaya AD, Türkün M, Arici M. Reversal of compromised bonding in bleached enamel using antioxidant gel. *Oper Dent.* 2008;33(4):441–7.
 53. Türkün M, Celik EU, Kaya AD, Arici M. Can the hydrogel form of sodium ascorbate be used to reverse compromised bond strength after bleaching? *J Adhes Dent.* 2009;11(1):35–40.
 54. Dabas D, Uppin V, Patil A. Evaluation of the effect of concentration and duration of application of sodium ascorbate hydrogel on the bond strength of composite resin to bleached enamel. *J Conserv Dent.* 2011;14(4):356–60.
 55. Berger SB, De Souza Carreira RP, Guiraldo RD, Lopes MB, Pavan S, Giannini M, et al. Can green tea be used to reverse compromised bond strength after bleaching? *Eur J Oral Sci.* 2013 Aug;121(4):377–81.

56. Sasaki RT, Flório FM, Basting RT. Effect of 10% sodium ascorbate and 10% alpha-tocopherol in different formulations on the shear bond strength of enamel and dentin submitted to a home-use bleaching treatment. *Oper Dent.* 2009;34(6):746–52.
57. Abraham S, Ghonmode WN, Saujanya KP, Jaju N, Tambe VH, Yawalikar PP. Effect of grape seed extracts on bond strength of bleached enamel using fifth and seventh generation bonding agents. *J Int Oral Heal.* 2013 Dec;5(6):101–7.
58. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264–70.
59. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011. 639 p.
60. De Carvalho MFF, Leijôto-Lannes ACN, Rodrigues MCN de S, Nogueira LC, Ferraz NKL, Moreira AN, et al. Viability of bovine teeth as a substrate in bond strength tests: a systematic review and meta-analysis. *J Adhes Dent.* 2018;20(6):471–9.
61. Da Rosa WLDO, Piva E, Da Silva AF. Bond strength of universal adhesives: a systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015 Jul 1;43(7):765–76.
62. Sarkis-Onofre R, Skupien JA, Cenci MS, Moraes RR, Pereira-Cenci T. The role of resin cement on bond strength of glass-fiber posts luted into root canals: a systematic review and meta-analysis of in vitro studies. *Oper Dent.* 2014;39(1):31–44.
63. Lenzi TL, Gimenez T, Tedesco TK, Mendes FM, Rocha R de O, Raggio DP. Adhesive systems for restoring primary teeth: a systematic review and meta-analysis of in vitro studies. *Int J Paediatr Dent.* 2016 Sep 1;26(5):364–75.
64. Cavalcanti A, Arias V, Soeiro C, Marchi G, Pimenta L, Ambrosano GMB. Variability of shear and microtensile bond strength tests to enamel and dentin. *Rev odonto ciênc.* 2009;24(3):305–8.
65. Romano FL, Ambrosano GMB, Magnani MBB de A, Nouer DF. Analysis of the coefficient of variation in shear and tensile bond strength tests. *J Appl oral Sci.* 2005;13(3):243–6.
66. Moosavi H, Zeynali M, Maleknejad F, Hoseinipour Z, Hatami L, Zeynali M. Antioxidant agents and their effects on shear bond strength of bleached enamel. *J Contemp Dent Pract.* 2013;14(5):871–5.
67. Mohan M, Sudha K, Malini DL, Bindhu MS. Effect of three different antioxidants on shear bond strength of composites to bleached enamel-an in vitro study. *Indian J Dent Adv.* 2017;9(1):3–7.
68. Patil J, Reddy A, Shome Venigalla B, Shekar K, Ravichandra C, Binoy D. Effect of different concentrations of carbamide peroxide and green tea extract on the color and shear bond strength of enamel-an in vitro study. *Endodontology.* 2015;27(2):129–35.
69. Bansal M, Kaur P, Cyriac AR, Kadian N, Jaiswal P, Rathee K. Impact of different antioxidants on the bond strength of resinbased composite on bleached enamel-an in vitro study. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(1):64–70.
70. Berger SB, Guiraldo RD, Lopes MB, Ultramari-Navarro PV, Fernandes TM, Schwertner RDCARDCA, et al. Effects of green tea on the shear bond strength of orthodontic brackets after in-office vital bleaching. *Gen Dent.* 2016;64(3):72–5.
71. Nair R, Bandhe S, Ganorkar OK, Saha S, Sial S, Nair A. A comparative evaluation of the three different antioxidant treatments on the bond strength of composite resin to bleached enamel: an in vitro study. *J Conserv Dent.* 2019;22(1):82–6.
72. Nari-Ratih D, Widyastuti A. Effect of antioxidants on the shear bond strength of composite resin to enamel following extra-coronal bleaching. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(2):126–32.
73. Rana R, Kaushik M, Sharma R, Reddy P, Mehra N. Comparative evaluation of effects of

- natural antioxidants on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel. *Indian J Dent Res.* 2019;30(1):112–6.
74. Sultan MS, Elkorashy ME. Influence of natural antioxidants on microshear bond strength to bleached enamel: chemical versus laser assisted bleaching. *Egypt Dent J.* 2017;63(2):419–27.
 75. Suneetha R, Pavithra S, Thomas J, Nanga GSP, Shiromany A, Shivrayan A. An in vitro comparative study of shear bond strength of composite resin to bleached enamel using synthetic and herbal antioxidants. *J Int Oral Heal.* 2014;6(6):77–81.
 76. De Carvalho HC, Guiraldo RD, Poli-Frederico RC, Maciel SM, Moura SK, Lopes MB, et al. Correlation between antioxidant activity and bonding strength on bleached enamel. *Acta Biomater Odontol Scand.* 2016;2(1):102–7.
 77. Dhingra A, Gupta AK, Minocha A, Sen N. Comparative evaluation of immediate bond strength to bleached enamel following application of various antioxidant solutions. *Dent J Adv Stud.* 2017;5(2):84–9.
 78. Gogia H, Taneja S, Kumar M, Soi S. Effect of different antioxidants on reversing compromised resin bond strength after enamel bleaching: an in vitro study. *J Conserv Dent.* 2018;21(1):100–4.
 79. Khamverdi Z, Rezaei-Soufi L, Kasraei S, Ronasi N, Rostami S. Effect of Epigallocatechin Gallate on shear bond strength of composite resin to bleached enamel: an in vitro study. *Restor Dent Endod.* 2013 Nov;38(4):241–7.
 80. Lokhande P, Manne D, Shivanna V, Nishad SV. Evaluation of 5% proanthocyanidin and 30% alpha-tocopherol on shear bond strength of composite to bleached enamel: an In vitro study. *J Dent Res Rev.* 2018;5(4):128–31.
 81. Nair M, Nesamani R, Sanjeev K, Sekar M, Renganathan S. Effect of single and two step application of antioxidant incorporated bleaching agents on bond strength of resin composite and surface changes in enamel. *Biol Med.* 2016;8(7):1–5.
 82. Kadiyala A, Saladi HK, Bollu IP, Burla D, Ballullaya SV, Devalla S, et al. Effect of different antioxidants on shear bond strength of composite resins to bleached human enamel. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(11):40–3.
 83. Kavitha M, Selvaraj S, Khetarpal A, Raj A, Pasupathy S, Shekar S. Comparative evaluation of superoxide dismutase, alpha-tocopherol, and 10% sodium ascorbate on reversal of shear bond strength of bleached enamel: an in vitro study. *Eur J Dent.* 2016;10(1):109–15.
 84. Rotstein I. Role of catalase in the elimination of residual hydrogen peroxide following tooth bleaching. *J Endod.* 1993;19(11):567–9.

10. ANEXOS

Tabla 1- Cuadro de extracción de datos

Datos estudio	Especímenes	Blanqueamiento	Antioxidante	Restauración	Resultado primario	Resultado secundario	Conclusión
<p>Guía de llenado:</p> <p><i>Columna 1: Apellido e inicial del nombre del primer autor, año de publicación del estudio y país.</i></p> <p><i>Columna 2: Número total de especímenes y, entre paréntesis, número en cada grupo experimental.</i></p> <p><i>Columna 3: Agente/s blanqueador/es utilizado/s, concentración, tiempo de aplicación, uso o no de cubeta.</i></p> <p><i>Columna 4: Agente/s antioxidante/s utilizado/s, concentración, tiempo de aplicación, uso o no de cubeta.</i></p> <p><i>Columna 5: Procedimiento adhesivo (tiempo de grabado, concentración del ácido, marca del adhesivo) y procedimiento restaurador (marca de la resina, dimensiones del/los especímen/es de prueba).</i></p> <p><i>Columna 6: Tipo de prueba, resultado promedio y desviación estándar de cada grupo experimental que cumpla con los criterios de inclusión. Se listan comenzando por los grupos control, luego de mayor a menor los antioxidantes naturales (en negrita) y por último el grupo de ascorbato de sodio si lo hubiera.</i></p> <p><i>Columna 7: Breve descripción de otras variables estudiadas en el artículo, sin mención a sus resultados.</i></p> <p><i>Columna 8: Breve conclusión general de los grupos de interés para este estudio.</i></p>							

Tabla 2- Cálculo del coeficiente de variación, clasificación y determinación de riesgo.

Study	Group	Mean	SD	CV	CV Mean	CV Classification	Risk of bias
Abraham 2013	Control	20.7	1.03	4.987893462	11.60388593	Medium	Low risk
	Control	13.1	0.74	5.661820964			
	Bleached	12	1.29	10.73211314			
	Bleached	7.13	0.82	11.50070126			
	Sodium ascorbate	8.43	1.72	20.40332147			
	Sodium ascorbate	15	1.12	7.446808511			
	Proanthocyanidin	11.6	1.85	15.94827586			
	Proanthocyanidin	22.9	3.7	16.15015277			
Arumugam 2014	Control	46.9	0.36	0.766936515	2.131228287	Low	Low risk
	Bleached	27.1	1.15	4.246676514			
	Sodium ascorbate	40.3	0.98	2.429952889			
	Proanthocyanidin	34.7	0.59	1.700288184			
	Lycopene	31.7	0.48	1.512287335			
Bansal 2019	Control	91.7	5.08	5.538595726	6.71306208	Medium	Low risk
	Bleached	31.9	3.83	12.00626959			
	Sodium ascorbate	61.7	2.94	4.764219737			
	Proanthocyanidin	75.9	4.5	5.931198102			
	Green tea	81.2	4.64	5.714285714			
	a-tocopherol	64.4	4.07	6.323803605			
Berger 2013	Control	33.2	5.8	17.46987952	17.79120312	Medium	Low risk
	Bleached	22.6	5.5	24.33628319			
	Sodium ascorbate	30	5.2	17.33333333			
	Green tea	31.6	3.8	12.02531646			
Da Silva 2011	Control	31	11.97	38.67528271	33.00315408	High	High risk

	Bleached	14.1	4.45	31.56028369			
	Sodium ascorbate	30.3	8.73	28.77389585			
De Carvalho 2016	Control	20.2	3.68	18.19980218	29.5616668	High	High risk
	Bleached	13.2	2.89	21.97718631			
	Sodium ascorbate	19.6	4.94	25.22982635			
	Sodium ascorbate	18.2	5.4	29.75206612			
	Sodium ascorbate	14.4	4.97	34.53787352			
	Green tea	19.7	4.02	20.45801527			
	Green tea	17	7.8	45.82843713			
	Green tea	13.3	5.4	40.51012753			
Dhingra 2017	Control	19.3	1.81	9.378238342	20.08895833	Medium	Low risk
	Bleached	7.83	2.21	28.2247765			
	Sodium ascorbate	13.4	2.15	16.04477612			
	Proanthocyanidin	17	2.32	13.63903586			
	Lycopene	11.8	3.03	25.69974555			
	Green tea	13.7	4.16	30.32069971			
	a-tocopherol	14.9	2.58	17.31543624			
Gogia 2018	Control	77.8	3.11	4	4.120285943	Low	Low risk
	Bleached	43.6	3.11	7.128122851			
	Sodium ascorbate	54.9	2.75	5.010932945			
	Sodium ascorbate	74.1	2.95	3.979495481			
	Proanthocyanidin	64.8	2.12	3.274131274			
	Proanthocyanidin	76.8	1.75	2.280130293			
	a-tocopherol	55.1	1.81	3.283148921			
	a-tocopherol	75.9	3.04	4.006325778			
Kadiyala 2015	Control	19.1	3.07	16.09014675	17.74160359	Medium	Low risk
	Bleached	11.6	2.63	22.67241379			
	Sodium ascorbate	16	2.65	16.52119701			
	Aloe Vera	16.3	2.55	15.68265683			
Kavitha 2016	Control	23	4.31	18.73913043	19.10449451	Medium	Low risk
	Bleached	16.5	3.31	20.0120919			
	Sodium ascorbate	21.4	3.46	16.17578308			
	a-tocopherol	17.2	3.69	21.49097263			
Khamverdi 2013	Control	13	3.28	25.26964561	20.26733291	Medium	Low risk
	Bleached	5.18	1.04	20.07722008			
	Epigallocatechin gallate	9.55	1.68	17.59162304			
	Epigallocatechin gallate	11.5	3.28	28.54656223			
	Epigallocatechin gallate	11	3.4	30.82502267			
	Epigallocatechin gallate	12.2	2.37	19.50617284			
	Epigallocatechin gallate	12.1	1.22	10.0660066			
	Epigallocatechin gallate	12.1	1.24	10.25641026			
Khamverdi 2016	Control	22.6	3.29	14.55108359	15.50011961	Medium	Low risk
	Bleached	5.78	1.8	31.14186851			
	Sodium ascorbate	20.4	2.89	14.2014742			
	Proanthocyanidin	20.7	2.15	10.38145823			

	Epigallocatechin gallate	20.1	1.45	7.224713503			
Lokhande 2019	Control	24.5	1.41	5.762157744	6.148689576	Medium	Low risk
	Bleached	9.89	0.93	9.403437816			
	Proanthocyanidin	22	0.97	4.407087687			
	a-tocopherol	18.1	0.91	5.022075055			
Manoharan 2016	Control	24	0.55	2.287853577	5.211129421	Medium	Low risk
	Bleached	15.3	1.24	8.083441982			
	Sodium ascorbate	27	1.51	5.596738325			
	Proanthocyanidin	31.2	1.52	4.876483799			
Mukka 2016	Control	60.2	1.202	1.997308121	4.545126209	Medium	Low risk
	Bleached	23.5	2.4	10.21233139			
	Proanthocyanidin	48	1.192	2.483747291			
	Pine bark	50.1	1.746	3.487118035			
Nair 2016	Control	15.6	5.18	33.20512821	42.66056427	Very High	High risk
	Bleached	8.53	4.43	51.93434936			
	Proanthocyanidin	19.1	8.2	42.84221526			
Nair 2019	Control	3.34	0.89	26.64670659	22.07126537	Medium	Low risk
	Bleached	1.91	0.31	16.23036649			
	Sodium ascorbate	2.52	0.32	12.6984127			
	Proanthocyanidin	4.27	1.86	43.55971897			
	Aloe vera	3.03	0.34	11.22112211			
Nari-Ratih 2019	Control	19.4	1.72	8.852290273	10.87099128	Medium	Low risk
	Bleached	9.5	1.53	16.10526316			
	Sodium ascorbate	16.6	1.57	9.474954737			
	a-tocopherol	18.2	1.43	7.852828116			
	Green tea	15.6	1.33	8.553054662			
	Aloe vera	15.4	2.22	14.38755671			
Ozelin 2014	Control	31.4	3.2	10.1910828	15.32416877	Medium	Low risk
	Bleached	23.3	3.2	13.73390558			
	Sodium ascorbate	25.2	3.9	15.47619048			
	Sodium ascorbate	26.4	5.4	20.45454545			
	Sodium ascorbate	30.2	4.5	14.90066225			
	Green tea	26.6	3.4	12.78195489			
	Green tea	22	5.4	24.54545455			
	Green tea	31.4	3.3	10.50955414			
Rana 2019	Control	45.6	3.7	8.112256084	8.338892862	Medium	Low risk
	Bleached	25	3.2	12.8			
	Sodium ascorbate	40	2.42	6.045465901			
	Green tea	37.2	2.38	6.397849462			
Subramonian 2015	Control	13.9	1.23	8.848920863	11.98301022	Medium	Low risk
	Bleached	4.31	0.619	14.35528757			
	Sodium ascorbate	8.47	0.795	9.381637951			
	Proanthocyanidin	9.73	1.53	15.72617946			
	Pine bark	10.8	1.258	11.60302527			
Sultan 2017	Control	18.7	1.5	8.021390374	13.23907524	Medium	Low risk
	Bleached	11	1.6	14.54545455			
	Sodium ascorbate	15.3	2.5	16.33986928			

	a-tocopherol	12.1	1.7	14.04958678			
Suneetha 2014	Control	30.1	2.51	8.327803583	12.55285448	Medium	Low risk
	Bleached	14.1	3.02	21.38810198			
	Sodium ascorbate	25.8	2.05	7.942657885			
Vidhya 2011	Control	33.3	1.27	3.810381038	4.673416626	Low	Low risk
	Bleached	22.7	1.79	7.899382171			
	Sodium ascorbate	34.5	1.29	3.738046943			
	Proanthocyanidin	43.4	1.41	3.245856354			

Figura 1- MA grupo control sin blanqueamiento contra grupo blanqueado

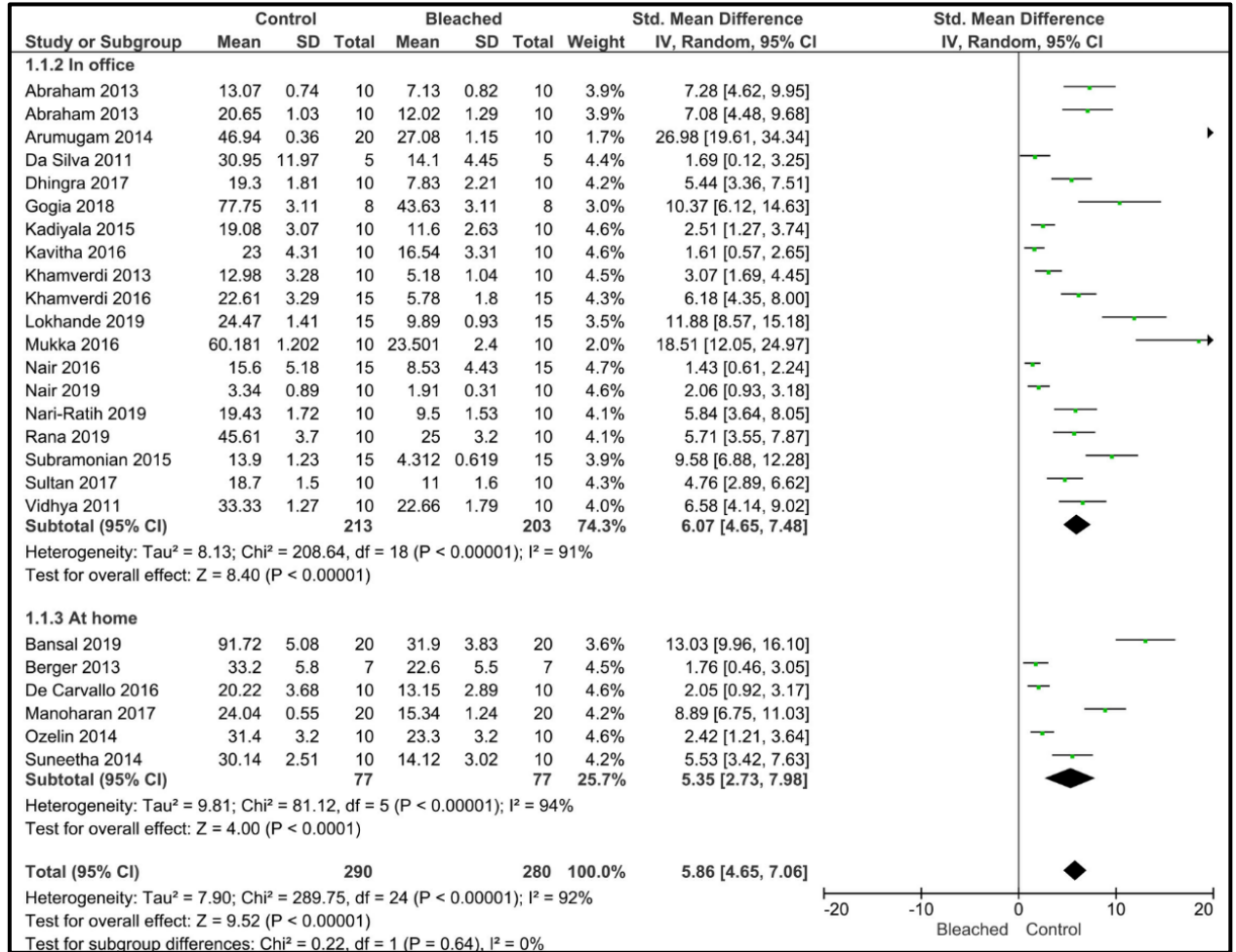


Figura 2- MA asorbato de sodio contra blanqueado

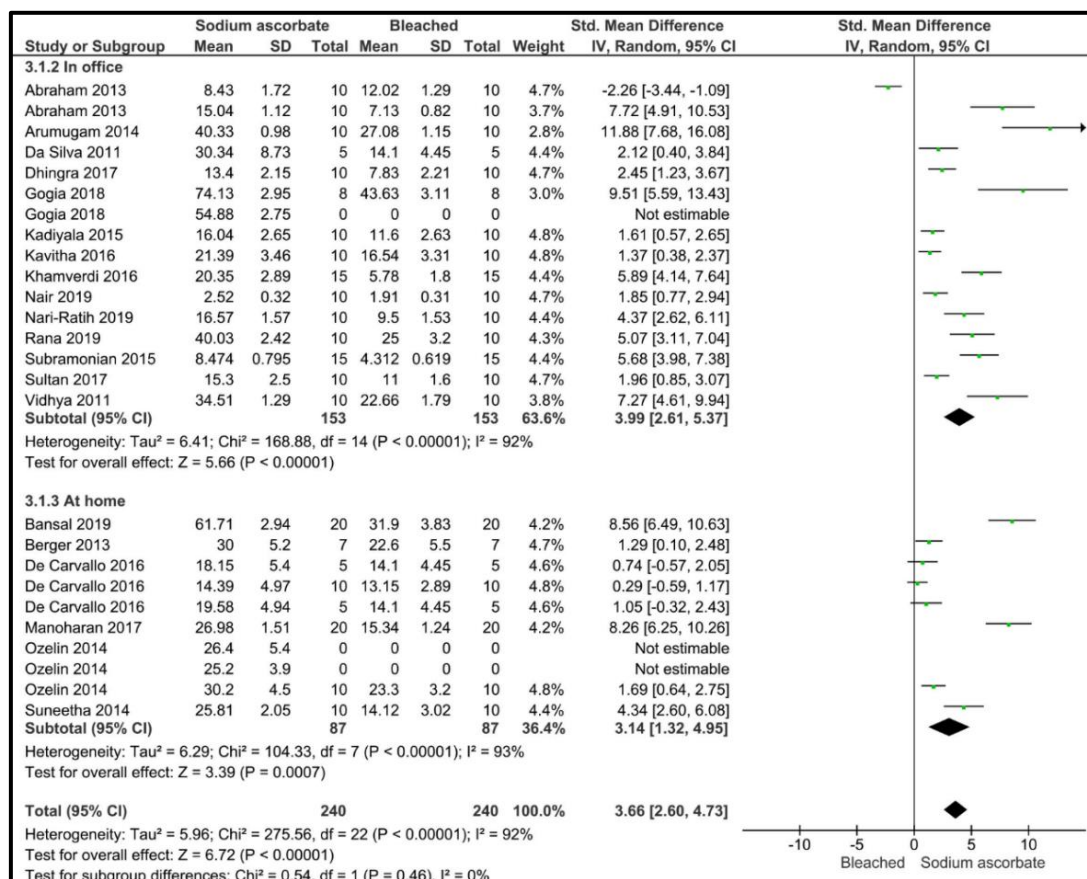


Figura 3- MA control son blanqueamiento contra asorbato de sodio

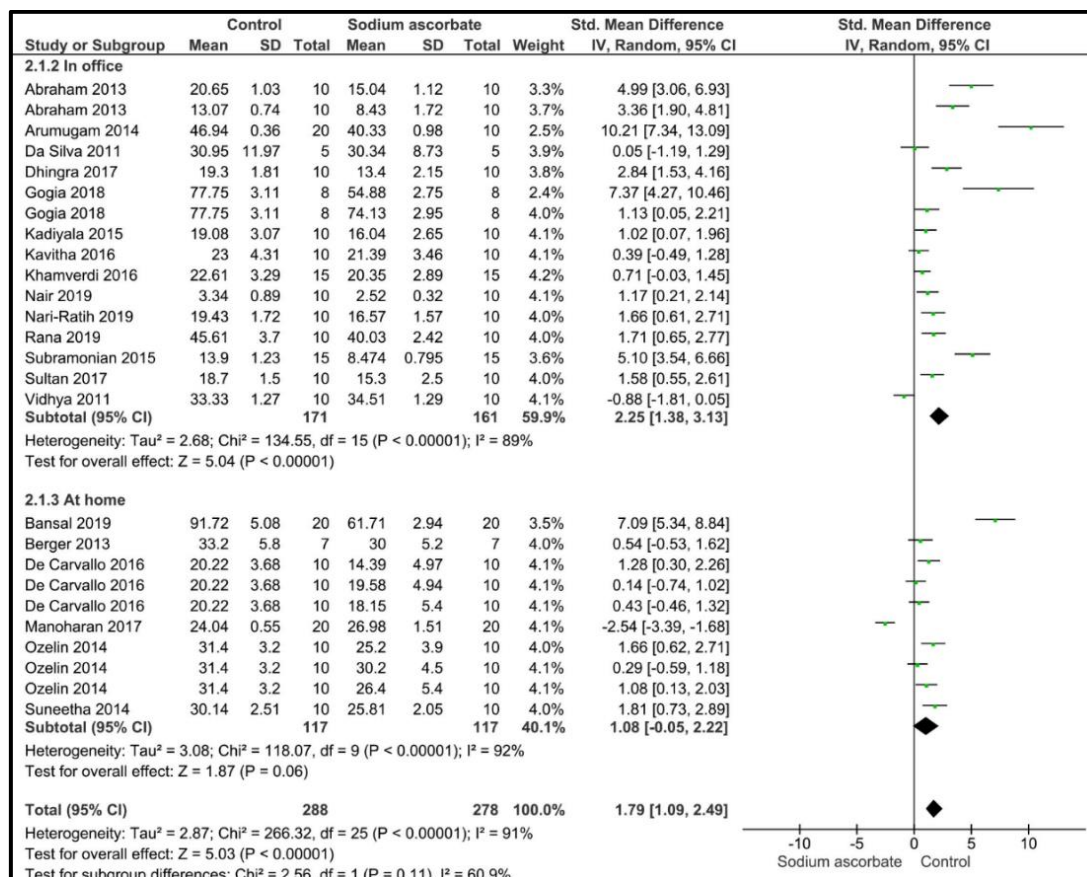


Figura 4- MA extracto de semilla de uva contra blanqueado

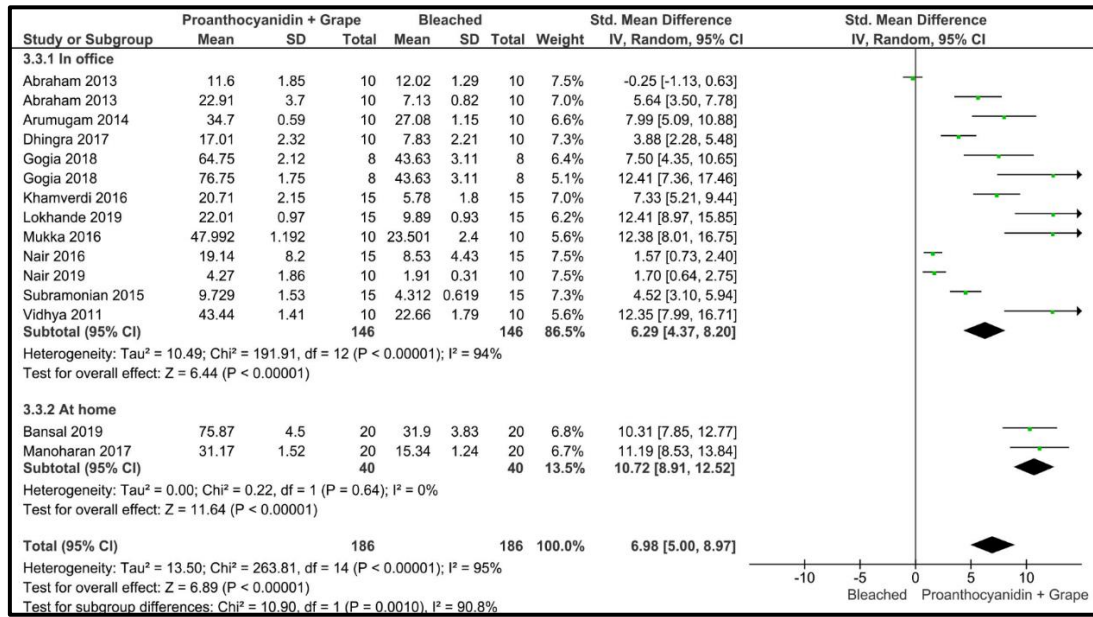


Figura 5- MA control sin blanqueamiento contra extracto de semilla de uva

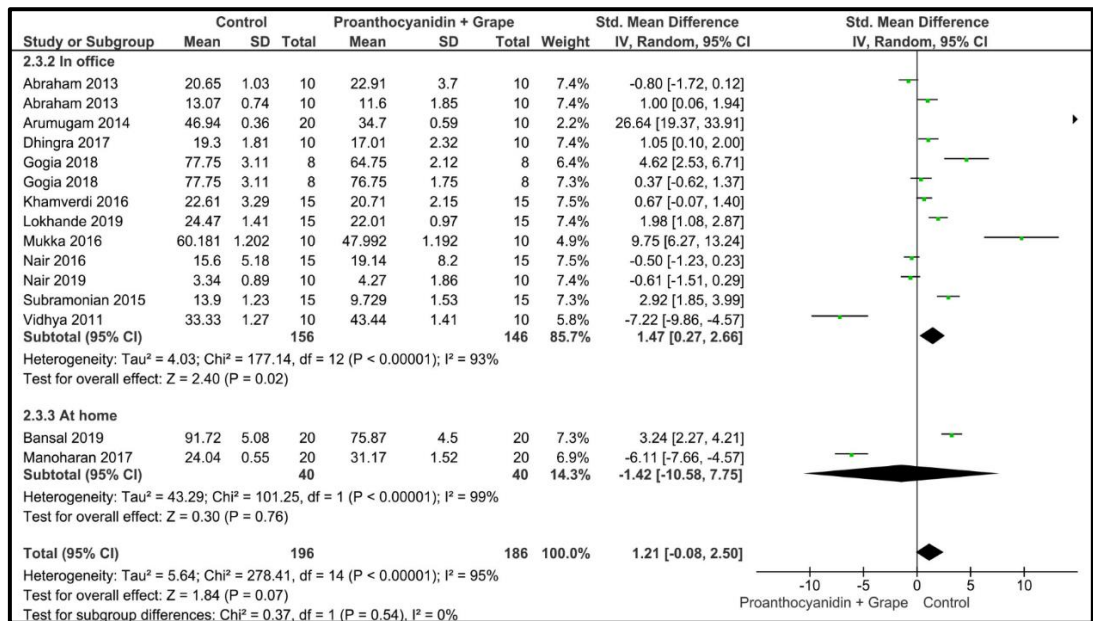


Figura 6- MA té verde contra blanqueado

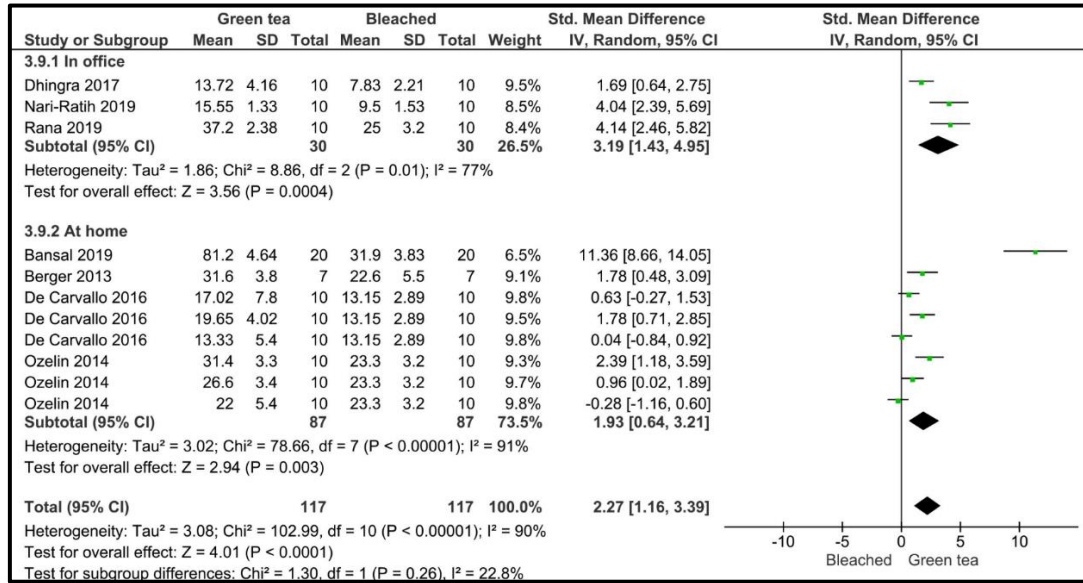


Figura 7- MA grupo control sin blanqueamiento contra té verde

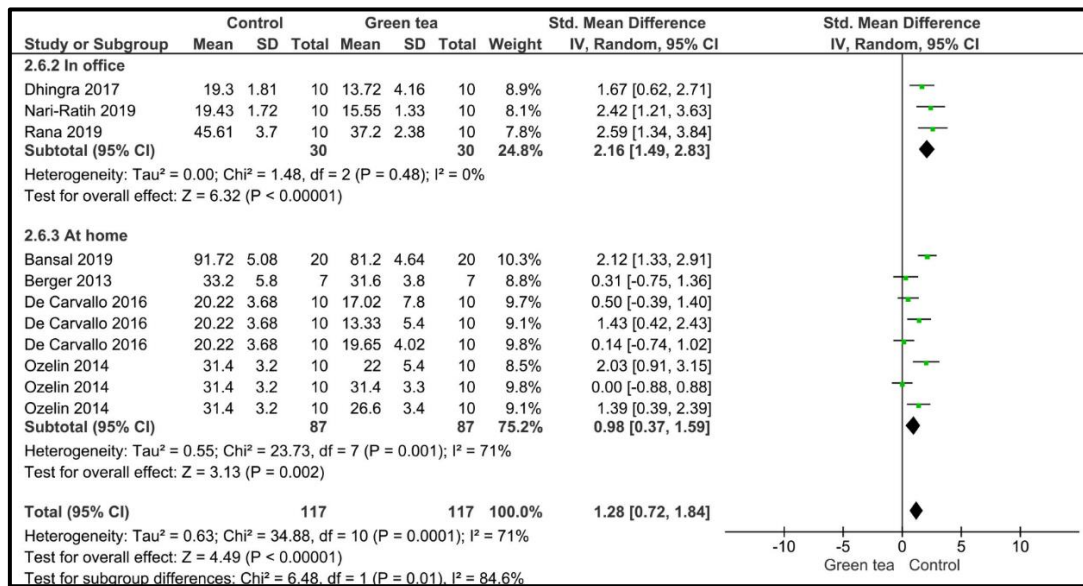


Figura 8- MA alfa-tocoferol contra blanqueado

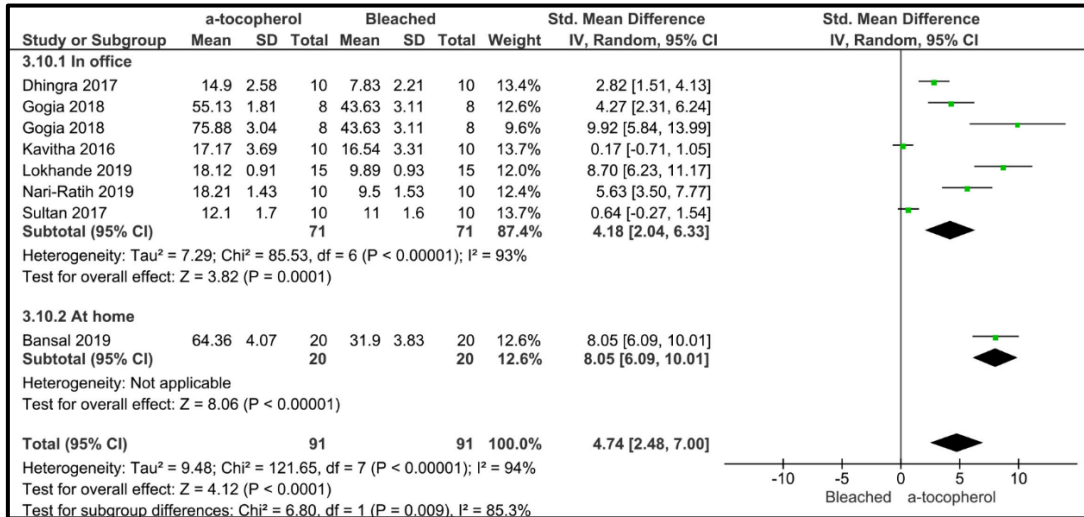


Figura 9- MA grupo control sin blanqueamiento contra alfa-tocoferol

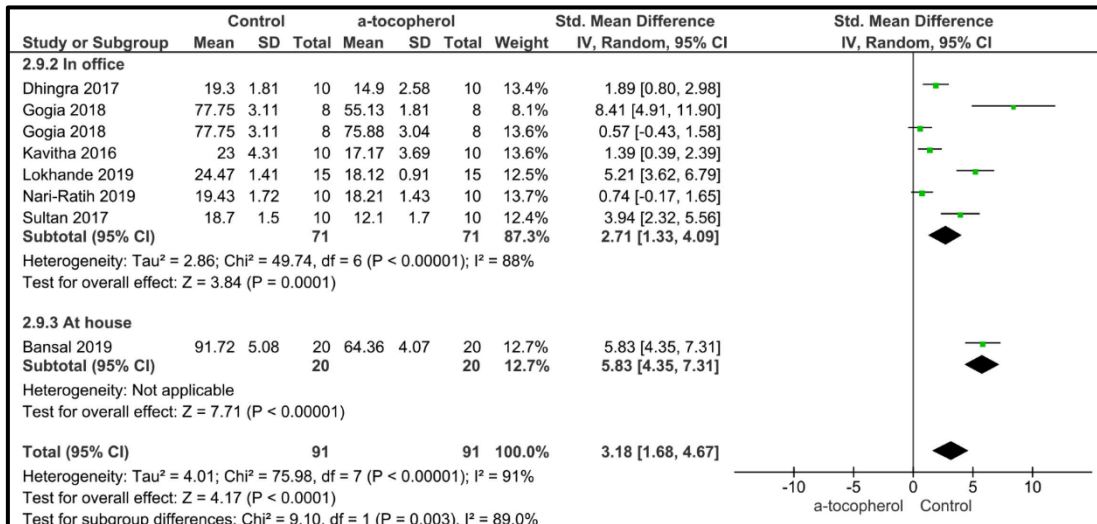


Figura 10- MA galato de epigallocatecina contra blanqueado

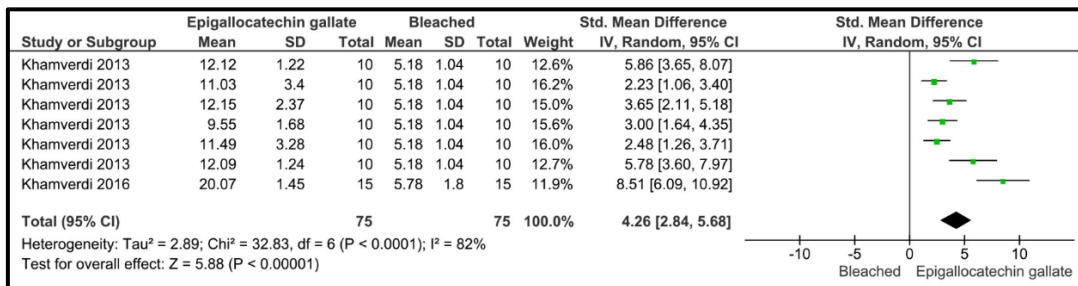


Figura 11- MA control sin blanqueamiento contra galato de epigallocatecina

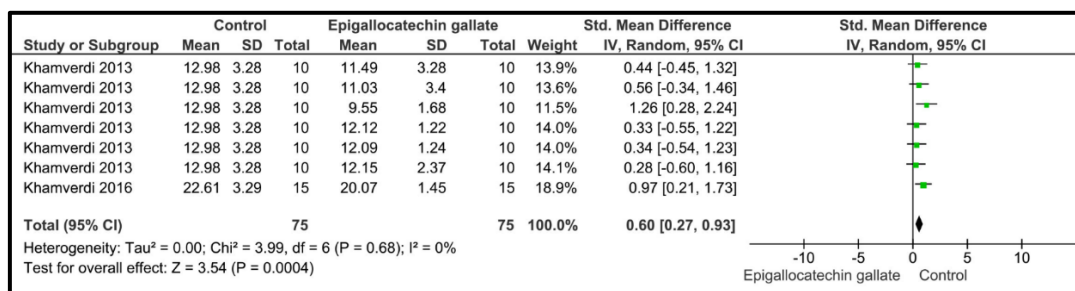


Figura 12- MA licopeno contra blanqueado

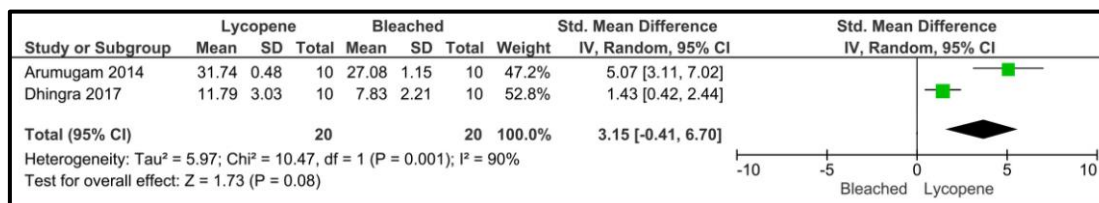


Figura 13- MA grupo control sin blanqueamiento contra licopeno

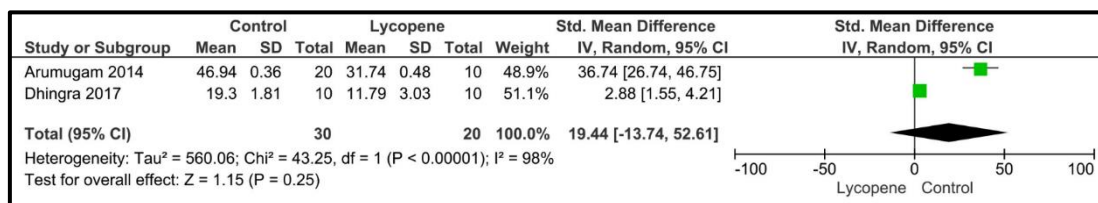


Figura 14- MA aloe vera contra blanqueado

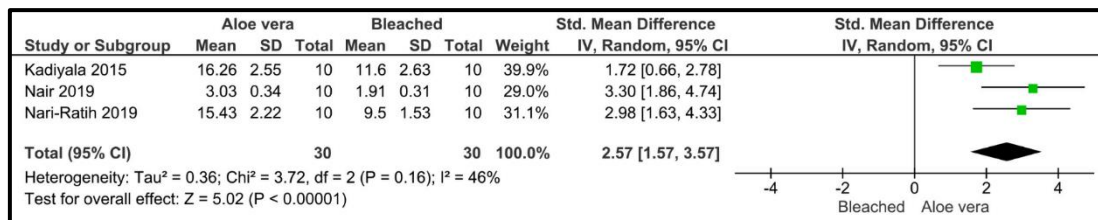


Figura 15- MA grupo control sin blanqueamiento contra aloe vera

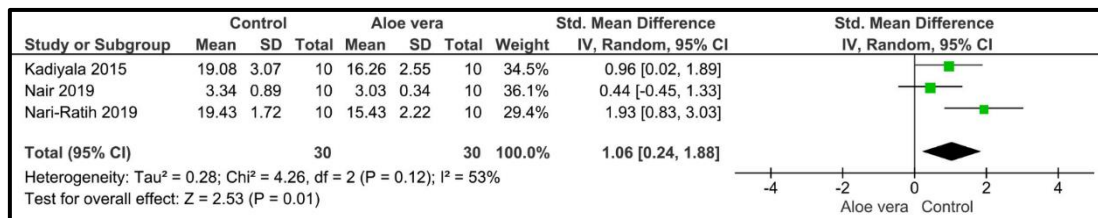


Figura 16- MA corteza de pino contra blanqueado

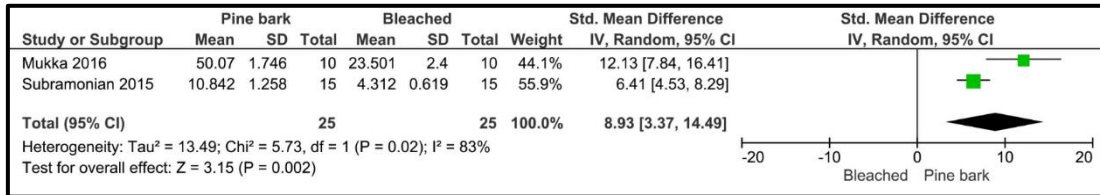


Figura 17- MA control sin blanqueamiento contra corteza de pino

