

BIBLIOTECA
DIGITAL

INCLUYE E-BOOK

HENRY F. DUNCAN
IKHLAS A. EL-KARIM

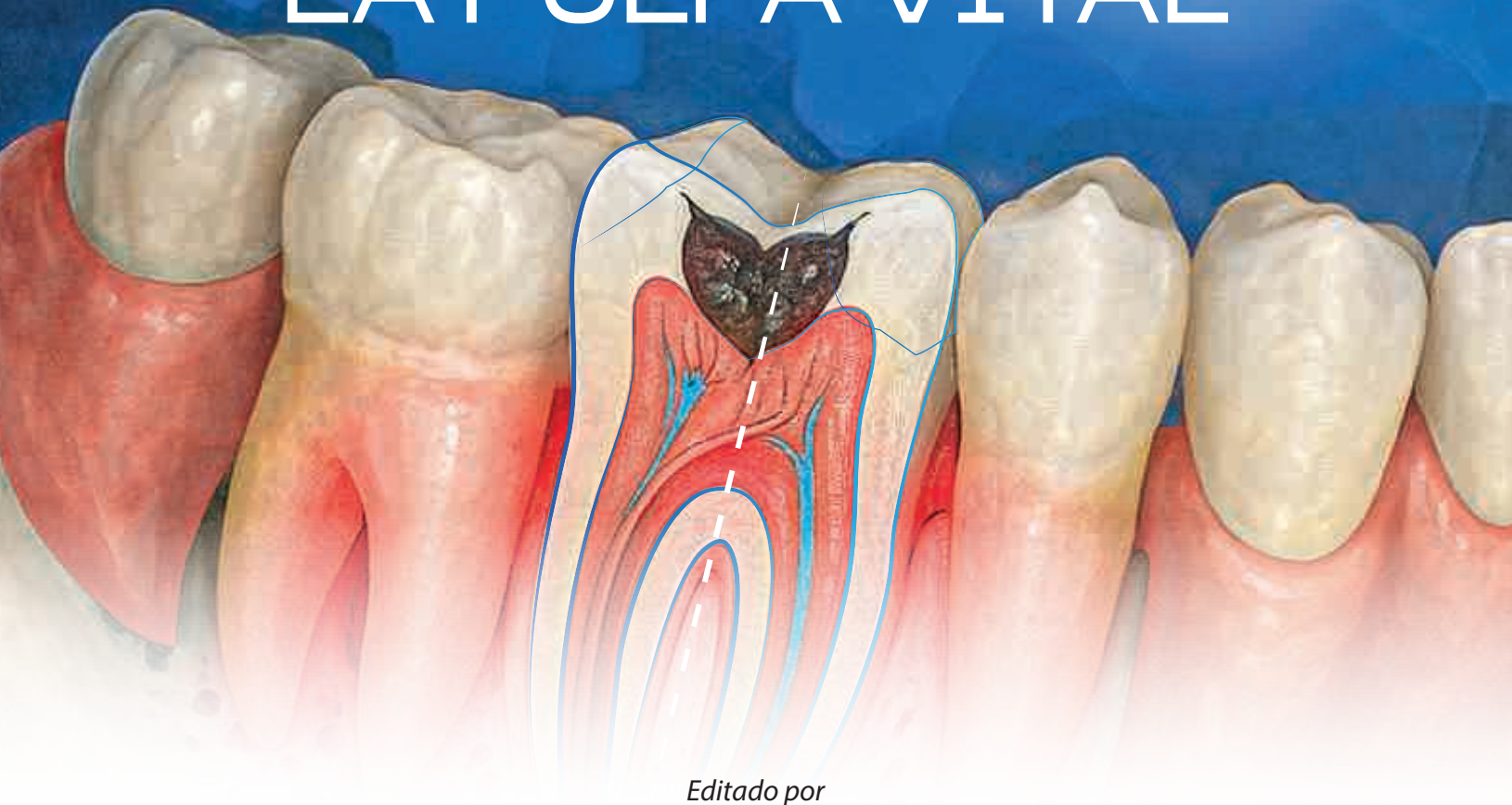
TRATAMIENTO DE LA PULPA VITAL



TRATAMIENTO DE LA PULPA VITAL



TRATAMIENTO DE LA PULPA VITAL



Editado por

Henry F. Duncan

Profesor y consultor en Endodoncia.

División de Odontología Restauradora y Periodoncia, Dublin Dental University Hospital Trinity College
Dublin, Lincoln Place, Dublín 2, Irlanda.

Ikhlas A. El-Karim

Profesor clínico y consultor en Odontología Restauradora.

Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias Biomédicas, Queen's University Belfast, Irlanda del
Norte, Reino Unido.

2026



Editor en jefe: Félix E. Suárez

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse o transmitirse por ningún medio electrónico, mecánico, incluyendo fotocopiado o grabado mediante cualquier sistema de almacenamiento de información sin el permiso escrito de los editores.

El editor no es responsable (de hechos de responsabilidad, negligencia u otra) por lesión alguna resultante de cualquier materia contenido aquí. Esta publicación contiene información relacionada a principios generales de cuidados médicos que no deben ser tomados como instrucciones específicas para pacientes individuales. La información y empaque de productos manufacturados insertos deben ser revisados para el conocimiento actual, incluyendo contraindicaciones, dosis y precauciones.

Traducción autorizada de la edición en inglés publicada por John Wiley & Sons Limited. La responsabilidad por la exactitud de la traducción recae exclusivamente en AMOLCA, S.A.S, y no en John Wiley & Sons Limited. Ninguna parte de este libro podrá ser reproducida en ninguna forma sin el permiso escrito del titular original de los derechos de autor, John Wiley & Sons Limited.

Edición original en idioma inglés:

Copyright © 2024 by John Wiley & Sons, Ltd.

Todos los derechos reservados. Esta traducción se publica bajo licencia del editor original John Wiley & Sons, Ltd.

Vital Pulp Treatment, de Henry F. Duncan, Ikhlas A. El-Karim

ISBN: 978-1-119-93038-9

Edición en idioma castellano:

Esta edición ha sido traducida y publicada bajo licencia del editor original John Wiley & Sons Ltd.

Copyright © 2026. Editorial Amolca S. A. S.

Tratamiento de la pulpa vital, de Henry F. Duncan, Ikhlas A. El-Karim

eISBN: 978-9962-748-34-2

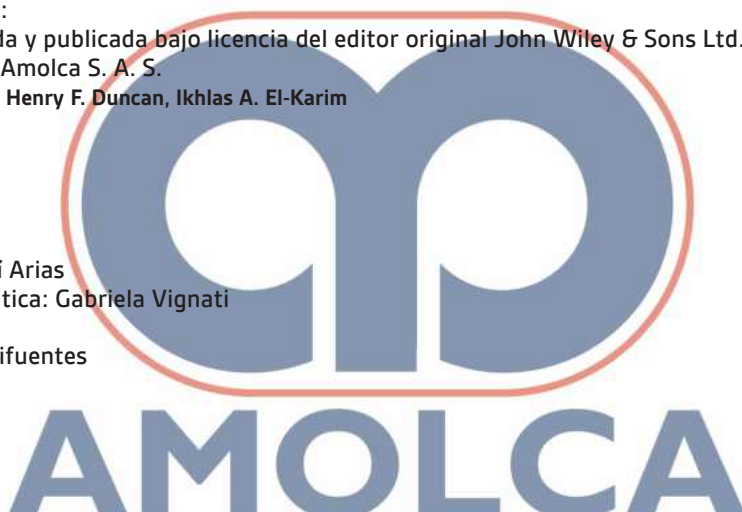
Edición año 2026

Corrección clínica: Dra. Sinaí Arias

Corrección de estilo y gramática: Gabriela Vignati

Artes finales: Yelitza Peña

Diseño de portada: Steven Cifuentes



CASA
MATRIZ

Cra 43 # 9 Sur 195 Ed. Square Torre Inexmoda Ofc. 1334 - 1338 Medellín, Colombia

+573027157665

(604) 479 74 31

hola@amolca.com

www.amolca.com

AMOLCA COLOMBIA

Circular 5 #71 A -5 Barrio Laureles
(604) 444 3314
+57 3175049844
gerencia@amolca.com.co

AMOLCA PERÚ

Jr. Inclán 312 Magdalena del Mar, Lima
+51 998 128 873
ventas@amolca.com.pe

AMOLCA CHILE

+56 944182523
+56 920298344
ventas@amolcachile.com

AMOLCA MÉXICO

Arquitectura 49 – 202 o Videopuerto
Amolca. Colonia Copilco
Universidad. Alcaldía Coyoacán. C.P.
04360.
Ciudad de México.
+52 5556580882
administracion@amolcamexico.com

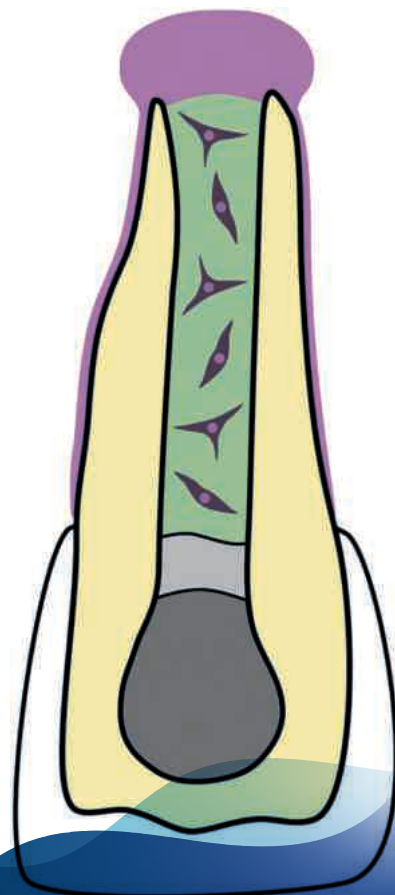
AMOLCA VENEZUELA

Calle VillaFlor Edificio Centro Profesional del Este
Piso 08 Oficina 81. Urbanización San Antonio /
Sabana Grande Sur Parroquia El Recreo, Municipio
Libertador. Distrito Libertador
+58 414 255 51 85
comercioexterior@amolca.com



Distribuidores

Argentina - Bolivia - Brasil - Costa Rica - Ecuador - El Salvador - España - Guatemala
Honduras - Nicaragua - Panamá - Paraguay - República Dominicana - Uruguay



Contenido

Lista de colaboradores x

Prólogo xii

Prefacio xiv

1 La importancia de mantener la vitalidad pulpar 1

Bruno Cavalcanti y Daniel Chiego, Jr.

Introducción 1

Desarrollo de la pulpa dental 1

Señalización celular y desarrollo de la pulpa dental 2

El papel de la papila apical 5

Reserva de células madre y potencial de cicatrización y regeneración de la pulpa dental 6

Vascularización pulpar y sus implicaciones clínicas 6

La inervación pulpar y su contribución a los cambios fisiológicos 9

Respuesta pulpar a los procesos restauradores 11

Vitalidad pulpar e inflamación 12

Mecanismos de reparación pulpar 12

Conclusiones 14

Referencias 15

2 Bases biológicas para el tratamiento de la pulpa vital 20

Fionnuala T. Lundy, Lara T. Friedlander y Paul R. Cooper

Pulpa dental: estructura y función 20

Desarrollo y anatomía de la pulpa dental 20

Células de la pulpa dental 21

Odontoblastos 21

Fibroblastos 22

Células madre 22

Células inmunitarias 23

MEC 23

Nervios 24

Vascularización 24

Envejecimiento 24

Capacidad de cicatrización de la pulpa dental 25

Procesos reguladores moleculares y celulares en la dentinogénesis terciaria 26

Moléculas bioactivas 26

Respuestas celulares 27

Respuesta inmunoinflamatoria en la reparación del complejo dentino-pulpar:
un arma de doble filo 27

Respuesta inmunológica en la pulpa dental 28
 Diagnóstico de las enfermedades pulpares 32
 Futuros tratamientos de la pulpa vital 33
 Referencias 35

3 Diagnóstico pulpar 47

Johnab C. Galicia y Asma A. Khan

Introducción 47
 Diagnósticos del estado pulpar y terminología diagnóstica asociada 48
 El proceso diagnóstico 48
 Historia del dolor 49
 Pruebas de sensibilidad/vitalidad pulpar 50
 Precisión diagnóstica de las pruebas de sensibilidad pulpar 50
 Otras pruebas diagnósticas 51
 Examen radiográfico 51
 Diagnóstico preoperatorio *vs.* observación directa 51
 Pruebas diagnósticas: de lo clínico a lo molecular, posibilidades y desafíos 52
 Conclusión 55
 Referencias 55

4 Modalidades de tratamiento para la pulpa vital: tratamiento de caries profundas mediante remoción selectiva y no selectiva de tejido cariado, remoción escalonada y recubrimiento pulpar indirecto 59

Helena Fransson y Lars Björndal

Introducción 59
 Modalidades de tratamiento de la pulpa vital con el objetivo de no exponer la pulpa 60
 Indicaciones: una subdivisión pragmática de las lesiones cariosas extensas 60
 Caries profunda 1 62
 Caries profunda 2 62
 Caries profunda 3 63
 Comprensión de la patología de la caries: una razón para “atreverse” a dejar la dentina cariada 64
 La lesión esmalte-dentina no cariada 64
 La lesión cariosa cavitada proximal y oclusal 65
 Lesiones cariosas cavitadas profundas y extremadamente profundas 66
 Consecuencias de la modificación del ecosistema cariogénico: conocimientos para tratamientos menos invasivos 67
 Formación de tejido cartilaginoso en la pulpa 68
 Tejido mineralizado intrapulpar: ¿señal de patología pulpar o previene exposiciones pulpares? 68
 Resultados 68
 Resultados reportados por los estudios clínicos 72
 Seguimiento 74
 Recomendaciones basadas en la evidencia y en el consenso 75
 Epidemiología de la práctica actual 76
 ¿Con qué frecuencia se realiza la remoción escalonada? 76
 Futuro 77
 Referencias 79

5 Modalidades de tratamiento para la pulpa vital: recubrimiento pulpar directo 84

Till Dammaschke

¿Es un problema la exposición pulpar? Introducción 84

Tratamiento de las exposiciones pulpares traumáticas e iatrogénicas	85
Indicaciones para el recubrimiento pulpar directo	86
Factores que afectan los resultados del recubrimiento pulpar directo	87
Edad del paciente	87
Tamaño de la exposición	89
Localización de la exposición pulpar	89
Microorganismos	90
Remoción de la caries	90
Hemostasia y desinfección de la cavidad	91
Selección del material de recubrimiento pulpar	92
Restauración definitiva	94
Contraindicaciones del recubrimiento pulpar directo	95
Resultados del recubrimiento pulpar directo basados en la evidencia	98
Resultados del recubrimiento pulpar directo tras la remoción de caries profundas	98
Resultados del recubrimiento pulpar directo tras un traumatismo dental	99
Evolución futura del recubrimiento pulpar directo	99
Conclusiones	100
Referencias	101

6 Modalidades de tratamiento para la pulpa vital: pulpotomía parcial y total 108

Roberto Careddu, Mark Lappin, Henry F. Duncan e Ikbls A. El-Karim

Introducción	108
Definiciones	109
Indicaciones	109
Tratamiento definitivo de la exposición pulpar por caries asintomática	109
Tratamiento definitivo de la pulpitis irreversible sintomática	110
Tratamiento definitivo de la exposición pulpar traumática	111
Otras indicaciones	112
Contraindicaciones	112
El procedimiento	113
Campo operatorio aséptico	113
Magnificación y detección de caries	114
Control del sangrado e irrigación antibacteriana	114
Materiales para el recubrimiento pulpar	115
Protocolo clínico	118
Instrumental	118
Evaluación y anestesia	118
Procedimientos preparatorios previos a la VPT	120
Remoción de caries	121
Eliminación del tejido pulpar (pulpotomía)	121
Lograr la hemostasia	123
Colocación del material de recubrimiento pulpar	124
Colocación de la restauración final	126
Resultados de la pulpotomía	126
¿Qué resultados evaluar?	126
¿Cuándo y cómo se evalúan los resultados?	127
Factores que pueden influir en los resultados de la pulpotomía	127
Conclusiones	127
Referencias	127

7 Terapia pulpar vital: selección del material 133

Renan Dal-Fabbro, Isaac J. de Souza Araújo y Marco C. Bottino

Introducción 133

Condiciones de la pulpa nativa 136

Respuesta pulpar a lesiones traumáticas o cariosas 136

Toma de decisiones para las exposiciones pulpares 138

Antecedentes históricos de los materiales para la VPT y su influencia en el éxito 139

Estándar de oro actual y limitaciones de los materiales para la VPT 141

Biología de la respuesta tisular y mecanismos de reparación: proteínas de la matriz, moléculas y vías de señalización 143

Oportunidades y materiales para la VPT de próxima generación 144

Agradecimientos 148

Referencias 148

8 Tratamiento de la pulpa vital en lesiones por traumatismos dentales 154

Bill Kabler y Giampiero Rossi-Fedele

Introducción 154

Lesiones dentales traumáticas 154

Diagnóstico de la afección pulpar 155

Recubrimiento pulpar directo y pulpotomías para el tratamiento de dientes traumatizados 156

¿Cuál es la evidencia preferida para la elección del tratamiento? 156

Factores que afectan los resultados de la VPT en TDI 160

Restauraciones 160

Movilidad 160

Retraso en el tratamiento 161

Tamaño de la exposición pulpar 163

Etapas del desarrollo radicular 164

Elección del material para las CCF 165

Tiempo necesario para lograr la hemostasia 166

Opciones limitadas por el tiempo o el paciente 166

Recubrimiento pulpar inicial seguido de una pulpotomía parcial 167

Complicaciones de la VPT en dientes traumatizados 167

Calcificación del conducto pulpar 167

Decoloración 170

Reabsorción 171

Calidad de vida relacionada con la salud oral 172

Diferencias entre el tratamiento de los traumatismos y el de las caries 172

Fractura coronaria complicada con luxación y lesiones complejas 174

Protocolos clínicos para el recubrimiento pulpar directo y la pulpotomía 177

Pulpotomía 177

Recubrimiento pulpar directo 177

Protocolo de seguimiento 177

Orientaciones futuras 178

Referencias 178

9 Endodoncia regenerativa 185

Matthias Widbiller y Kerstin M. Galler

Introducción 185

Objetivos biológicos y mecánicos de la regeneración pulpar 186

Desarrollo histórico de la endodoncia regenerativa 187

Revitalización 188

Indicaciones y contraindicaciones 189

Protocolo clínico 189

Seguimiento 191

Medición de los resultados 191

Resultados clínicos 192

Revitalización de dientes maduros 193

Resultado biológico 193

Ingeniería tisular endodóntica 195

Clasificación 195

Productos plaquetarios autólogos 196

Conclusión 196

Referencias 196

10 Resultados del tratamiento de la pulpa vital y la endodoncia regenerativa 201

Siobhan Cushley, Emi Shimizu, Yoshifumi Kobayashi y Venkateshbabu Nagendrababu

Introducción 201

Informe de resultados en la VPT 202

Éxito 202

Dolor 202

Momento de la medición del dolor 204

Sensibilidad/vitalidad pulpar 204

Momento de la realización de las pruebas de sensibilidad pulpar 205

Ausencia de periodontitis apical, reabsorción radicular y, en el caso de dientes inmaduros, desarrollo radicular continuado 205

Momento de la evaluación radiográfica 205

Otros resultados comunicados en estudios de VPT 206

Calidad de la restauración definitiva 207

Supervivencia 207

Resultados histopatológicos 207

Formación de la barrera de tejido duro 208

Calidad de vida relacionada con la salud oral 208

Resultados compuestos 208

Consideraciones de las partes interesadas en el informe de resultados 209

Revitalización pulpar como terapia endodóntica regenerativa 209

Resultados y medición de resultados 209

Éxito/supervivencia 209

Medición radiográfica de los resultados 210

Dolor 211

Función dental 211

Búsqueda de tratamiento de urgencia 211

Efectos adversos 211

Seguimiento y momento óptimo para informar los resultados 211

Mejora de la RET actual mediante la evaluación de la OHRQoL 212

Referencias 213

Índice alfabético 218

Lista de colaboradores

Isaac J. de Souza Araújo

Facultad de Odontología, Departamento
de Cariología, Ciencias de la Restauración
y Endodoncia
University of Michigan
Ann Arbor, MI, EE. UU.
Facultad de Odontología, Departamento
de Investigación en Biociencias
Centro de Ciencias de la Salud
University of Tennessee
Memphis, TN, EE. UU.

Lars Bjørndal

Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud,
Cariología y Endodoncia, Sección
de Microbiología Oral Clínica, Departamento
de Odontología
Københavns Universitet
Copenhague, Dinamarca

Marco C. Bottino

Facultad de Odontología, Departamento
de Cariología, Ciencias de la Restauración
y Endodoncia
University of Michigan
Ann Arbor, MI, EE. UU.
Facultad de Ingeniería, Departamento
de Ingeniería Biomédica
University of Michigan
Ann Arbor, MI, EE. UU.

Roberto Careddu

División de Odontología Restauradora
y Periodoncia
Dublin Dental University Hospital
Trinity College Dublin
Dublín, Irlanda

Bruno Cavalcanti

Facultad de Odontología, Departamento
de Cariología, Ciencias de la Restauración
y Endodoncia
University of Michigan
Ann Arbor, MI, EE. UU.

Daniel Chiego, Jr.

Facultad de Odontología, Departamento
de Cariología, Ciencias de la Restauración
y Endodoncia
University of Michigan
Ann Arbor, MI, EE. UU.

Paul R. Cooper

Facultad de Odontología
Sir John Walsh Research Institute
University of Otago
Dunedin, Nueva Zelanda

Siobhan Cushley

Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias
Biomédicas, Centro de Odontología
Queen's University Belfast
Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido

Renan Dal-Fabbro

Facultad de Odontología, Departamento
de Cariología, Ciencias de la Restauración
y Endodoncia
University of Michigan
Ann Arbor, MI, EE. UU.

Till Dammaschke

Departamento de Periodoncia y Odontología
Operativa
Universität Münster
Münster, Alemania

Henry F. Duncan

División de Odontología Restauradora
y Periodoncia
Dublin Dental University Hospital
Trinity College Dublin
Dublín, Irlanda

Ikhlal A. El-Karim

Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias
Biomédicas, Departamento de Odontología
Restauradora
Queen's University Belfast
Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido

Helena Fransson

Facultad de Odontología, Departamento
de Endodoncia
Malmö universitet
Malmö, Suecia

Lara T. Friedlander

Facultad de Odontología
Sir John Walsh Research Institute
University of Otago
Dunedin, Nueva Zelanda

Johnah C. Galicia

Facultad de Odontología
Manila Central University
EDSA-Monumento
Caloocan City, Filipinas

Kerstin M. Galler

Departamento de Odontología Operativa
y Periodoncia
Friedrich-Alexander University
Erlangen, Alemania

Bill Kahler

Facultad de Medicina y Salud, Departamento
de Odontología Restauradora y Reconstructiva,
Facultad de Odontología de Sydney
The University of Sydney
Surry Hills, NSW, Australia

Asma A. Khan

Facultad de Odontología, Departamento
de Endodoncia
UT Health San Antonio
San Antonio, TX, EE. UU.

Yoshifumi Kobayashi

Facultad de Odontología de Rutgers,
Departamento de Biología Oral
Newark, NJ, EE. UU.

Mark Lappin

Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias
Biomédicas, Departamento de Odontología
Restauradora
Queen's University Belfast
Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido

Fionnuala T. Lundy

Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias
Biomédicas
The Wellcome-Wolfson Institute for Experimental
Medicine
Queen's University Belfast
Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido

Venkateshbabu Nagendrababu

Facultad de Odontología, Departamento
de Odontología Preventiva y Restauradora
University of Sharjah
Sharjah, EAU

Giampiero Rossi-Fedele

Facultad de Odontología de Adelaida
The University of Adelaide
Adelaida, SA, Australia

Emi Shimizu

Facultad de Odontología de Rutgers,
Departamento de Biología Oral
Newark, NJ, EE. UU.

Matthias Widbiller

Departamento de Odontología Conservadora
y Periodoncia
University Hospital Regensburg
Regensburg, Alemania

Prólogo

En esta era de sostenibilidad, la necesidad de enfoques terapéuticos mínimamente invasivos, conservadores y con base biológica nunca ha sido tan imperiosa. El éxito de la remoción selectiva de caries profundas en odontología operatoria ha puesto claramente de manifiesto las ventajas de este tipo de estrategias centradas en el paciente. En la actualidad este enfoque está despertando un gran interés en el campo de la terapia pulpar vital (VPT, por sus siglas en inglés). La VPT ofrece un conjunto de terapias mínimamente invasivas que tienen el potencial de hacer que el tratamiento sea menos invasivo, más sencillo y con una base biológica, a la vez que sustituye a las terapias de conductos radiculares tradicionales, más complejas e invasivas.

Aunque no se trata de un concepto nuevo, en las dos últimas décadas se ha observado un notable interés por la VPT. Los avances en la investigación de la biología pulpar y una mejor comprensión de la naturaleza de los procesos reparativos y regenerativos de la pulpa dental, junto con el desarrollo continuo de biomateriales, han contribuido a esta tendencia. Muchos estudios clínicos publicados han demostrado recientemente el éxito de la VPT frente al tratamiento endodóntico convencional. Es evidente que preservar la vitalidad de la pulpa tiene sus ventajas, destacadas por la sencillez de las técnicas y el posible ahorro de costes. Es por ello que el tratamiento VPT ha sido aprobado por importantes organismos profesionales, como la European Society of Endodontology y la American Association of Endodontists. Sin embargo, muchos dentistas señalan que no se sienten bien formados en la materia. A medida que el área evoluciona y la calidad de la investigación que respalda la VPT sigue mejorando, es importante que la evidencia actual se resuma y explique sistemáticamente para mejorar la comprensión del odontólogo interesado en llevar a cabo este procedimiento. Hasta la fecha, las técnicas de VPT suelen reducirse a un capítulo en un libro de texto de odontología operatoria o endodoncia, por lo que pensamos que era imperativo que el alcance de la VPT se detallara en un texto de fácil manejo, desde las razones para conservar la pulpa, pasando por el diagnóstico, hasta el manejo y el resultado.

En la actualidad siguen existiendo prácticas controvertidas y falta de consenso entre los clínicos sobre el mejor enfoque para tratar la caries profunda y la pulpa expuesta; se necesita más educación y formación para aumentar la concienciación y mejorar el proceso de toma de decisiones clínicas y la selección adecuada de casos para la VPT. El objetivo de este libro es proporcionar una referencia contemporánea, científica y basada en la evidencia, sobre el desarrollo clínico y la aplicación de la VPT en dientes permanentes. Para ello, un grupo internacional de expertos en biología pulpar, cariología, traumatismos dentales, VPT, materiales dentales y endodoncia regenerativa han contribuido con capítulos en los que destacan sus habilidades y conocimientos de vanguardia en sus respectivos campos. El resultado es un libro que proporciona un conocimiento y una comprensión profundos sobre la base científica de las terapias de preservación pulpar y sobre la importancia de mantener la vitalidad de la pulpa. Se ofrece

una orientación clínica clara con protocolos clínicos basados en la evidencia para todos los procedimientos de VPT —como el recubrimiento pulpar directo y la pulpotomía parcial y total— y para las exposiciones pulpares por caries y las traumáticas. El diagnóstico preciso es un requisito previo para el éxito de la VPT; por lo tanto, el diagnóstico pulpar se considera como un capítulo independiente, pero el tema se trata en todo el libro, lo que refleja la importancia —y también las limitaciones— de nuestra práctica actual en esta área. El desarrollo en biomateriales aplicados, la revitalización y el tratamiento endodóntico regenerativo, así como los resultados esperados y el seguimiento, se tratan en los últimos capítulos del libro.

El libro combina información de vanguardia con protocolos y una serie de ilustraciones, por lo que es adecuado para una amplia gama de clínicos, incluidos estudiantes de pregrado, estudiantes de posgrado en formación clínica e investigadores, endodoncistas y odontólogos generales. El objetivo es proporcionar una referencia contemporánea basada en la evidencia en el primer libro dedicado a la VPT, proporcionando respuestas a las controversias existentes y considerando futuros perfeccionamientos y desarrollos en el campo. No cabe duda de que la VPT está evolucionando; esperamos que las futuras ediciones de este libro mantengan el impulso y que los lectores disfruten del texto.

Ikhlas A. El-Karim, Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido.

Henry F. Duncan, Dublín, Irlanda.



Prefacio

El tratamiento de la pulpa vital en sus diversas formas ha sido un tema tratado en los cursos de odontología durante décadas. Sin embargo, solo en los últimos cinco años aproximadamente, los avances convergentes en la ciencia de los materiales dentales, la biología pulpar y la odontología han hecho de este tratamiento una estrategia válida, predecible y basada en la evidencia.

No hace ni 25 años que la tasa de éxito a largo plazo del recubrimiento pulpar directo se estimaba muy por debajo del 50 %, es decir, una moneda al aire. Este pobre resultado ha llevado comprensiblemente a muchos clínicos a considerar la VPT como una especie de tratamiento de segunda clase, más como un intento que como un tratamiento definitivo de buena fe. Esta percepción está cambiando debido a las evidencias claras y convincentes de los ensayos clínicos que apoyan la VPT y es bastante emocionante ver que en este libro se exponen argumentos a favor de su aplicación.

Las numerosas razones para mantener un complejo dentino-pulpar funcional se pueden resumir en dos categorías principales: se conservan las características beneficiosas de la pulpa viva, y se evitan los posibles problemas propios de su alternativa principal, el tratamiento de conducto radicular (RCT, por sus siglas en inglés). La VPT retiene los tejidos inmunocompetentes que proporcionan eficazmente la eliminación microbiana y la protección frente a la periodontitis apical. Además, en dientes con una formación radicular incompleta, la VPT promueve una mayor aposición de dentina y maduración apical. Por el contrario, el RCT se asocia a un mayor daño de la integridad estructural, un coste más elevado y, específicamente en molares, una complejidad clínica significativamente mayor.

De hecho, muchos pacientes pueden beneficiarse de la VPT en su deseo de conservar la dentición natural a largo plazo. Por tanto, resulta muy adecuado y oportuno que Ikhlās El-Karim y Henry (Hal) Duncan, dos clínicos con sólidos conocimientos biomédicos, hayan editado este libro, que ofrece una actualización convincente y exhaustiva de todos los aspectos de la VPT, desde los argumentos a favor de la selección del procedimiento, pasando por la elección del material, hasta la biología y los resultados relacionados.

Un equilibrado grupo de autores internacionales ha contribuido a este volumen, aportando un enfoque amplio y bien razonado. En primer lugar, Daniel Chiego y Bruno Cavalcanti exponen de forma sucinta los argumentos a favor de tratar la pulpa en lugar de extirparla, desde un enfoque funcional y biológico. El siguiente capítulo, escrito por Paul Cooper, Lara Friedlander y Fionnuala Lundy, se basa en la amplia experiencia de estos autores en biología pulpar para reforzar aún más el razonamiento.

Este libro está dirigido a clínicos con mentalidad científica. Los siguientes capítulos aportan puntos de vista contemporáneos sobre aspectos prácticos de la VPT. Asma Khan y Johnah Galicia describen diversos aspectos del diagnóstico pulpar, un paso esencial en la VPT predecible. Entendiendo que la VPT se prescribe a menudo en el tratamiento de la caries profunda, Lars Bjørndal y Helena Fransson proporcionan información relevante desde el punto de vista de las estrategias de remoción de la caries.

Pasando a procedimientos VPT más extensos, Till Dammaschke analiza en su capítulo el recubrimiento pulpar directo, un procedimiento que ha recibido mucha atención con el desarrollo de biomateriales

a base de silicato. La pulpotomía, un enfoque que pretende eliminar físicamente toda la pulpa coronal con poca o ninguna capacidad de cicatrización, es tratada a continuación por los propios editores, con el apoyo de Roberto Careddu y Mark Lapin.

Del capítulo 7 al 10 se ofrece información importante sobre otras áreas fundamentales para el conocimiento actual, como los materiales (Renan Dal Fabbro, Isaac De Souza Araujo y Marco Bottino), el tratamiento de las lesiones traumáticas (Giampiero Rossi Fedele y Bill Kahler) y los procedimientos regenerativos (Matthias Widbiller y Kerstin Galler).

El último capítulo sobre epidemiología y resultados (Siobhan Cushley, Venkatesh Nagendrababu y Emi Shimizu), escrito de nuevo por autoridades en la materia, completa este volumen.

El entusiasmo de los editores y autores por el tema es palpable y encaja con la tendencia internacional en este campo, es decir, hacia una aceptación mucho mayor de la VPT. Proporcionar información actual y directamente aplicable que sustente esta terapia es un paso crucial en esta dirección. Estoy convencido de que este libro gozará de un amplio público, tanto entre clínicos experimentados como entre aquellos que se encuentran al principio de su carrera.

*Ove A. Peters, profesor de Endodoncia,
Facultad de Odontología, The University of Queensland,
Brisbane, QLD, Australia.*



1

La importancia de mantener la vitalidad pulpar

Bruno Cavalcanti y Daniel Chiego, Jr.

Facultad de Odontología, Departamento de Cariología, Ciencias de la Restauración y Endodoncia, University of Michigan, Ann Arbor, MI, EE. UU.

Introducción

Cuando la pulpa está inflamada, ya sea de forma reversible o irreversible, es importante que los clínicos se cuestionen las tasas de éxito, los posibles resultados y la satisfacción del paciente asociados a cada opción de tratamiento. Esto también es cierto cuando se consideran opciones más conservadoras como la terapia pulpar vital (VPT, por sus siglas en inglés) o terapias tradicionales como el tratamiento del conducto radicular. Como se destaca en otras partes de este libro, ambas opciones tienen una buena tasa de éxito y pueden utilizarse como alternativas fiables para el tratamiento de la enfermedad pulpar.

En este contexto, una pregunta que suelen hacerse los clínicos es ¿cuáles son los beneficios reales de mantener la vitalidad pulpar? Es bien sabido que los dientes inmaduros se benefician considerablemente de la VPT. Sin embargo, los clínicos pueden no ver la importancia de mantener el tejido pulpar para otros casos, ya que el único beneficio percibido sería el mantenimiento de la sensibilidad dental. Si bien este beneficio es correcto, la pulpa desempeña otras funciones importantes dentro del diente, sobre todo con los mecanismos moleculares para defender al organismo del desafío bacteriano. Además, con el rápido desarrollo de las terapias regenerativas, la pulpa será esencial para reconstruir las estructuras dentales perdidas y mejorar el pronóstico del diente. Este capítulo mostrará una serie de mecanismos moleculares que intervienen en este proceso regenerativo, cómo contribuye la fisiología pulpar a la práctica clínica y, lo que es más importante, la importancia del tejido pulpar en el mantenimiento de la homeostasis del diente.

Desarrollo de la pulpa dental

Para apreciar la importancia que desempeña la pulpa en la homeostasis del diente, es necesario apreciar cómo se desarrolla el complejo dentino-pulpar. Las etapas de desarrollo aportan una serie de conocimientos sobre la participación de los distintos tipos celulares y la posterior organización de los tejidos dentales, que también pueden recapitularse en los procesos de reparación y regeneración deseados tras los procedimientos dentales.

El desarrollo dental es un proceso que implica un esfuerzo bien coordinado entre células de distintos orígenes, lo que conduce a la formación de un órgano complejo (detallado en el [capítulo 2](#)). Por desgracia, al analizar los procesos de reparación/regeneración pulpar, el clínico no puede imitar la formación de un diente completo. Esto se complica aún más por las células presentes en el tejido pulpar, que pueden no tener el mismo potencial que las células originales durante el desarrollo del diente. No

obstante, la replicación del proceso a nivel molecular a la actividad clínica puede ser de gran importancia para dirigir futuros estudios y el desarrollo de biomateriales.

En este contexto, la participación de las células madre en el proceso de desarrollo es importante. Actualmente está bien establecido que el tejido pulpar tiene su propia reserva de células multipotentes, capaces de diferenciarse en los tejidos necesarios y/o reemplazar células que fueron dañadas o simplemente terminaron su función y entran en senescencia.¹ De hecho, la mayoría de los tejidos dentales tienen sus propias células madre mesenquimales; el esmalte, por razones obvias, queda desprovisto de células tras la erupción del diente y, por tanto, no tiene el mismo potencial regenerativo que otros tejidos. El descubrimiento de las células madre de la pulpa dental (DPSC, por sus siglas en inglés) aportó muchas posibilidades, más concretamente en la comprensión del éxito de la VPT y la endodoncia regenerativa. Las DPSC son capaces de diferenciarse en una gran variedad de células y tejidos, incluyendo odontoblastos, fibroblastos, células endoteliales y neuronas,²⁻⁴ y pueden regenerar todos los tipos celulares necesarios para formar un nuevo tejido pulpar. Este potencial parece superior a las respuestas observadas con otras poblaciones de células madres.³ La literatura muestra, en modelos animales, que el tejido pulpar neoformado en modelos de raíz completa es muy similar al tejido pulpar original^{5,6} (**Figura 1.1**). Además, estos nuevos tejidos pulpares se indujeron únicamente en presencia de la vascularización del huésped y de las DPSC, lo que sugiere que existe el potencial para una regeneración completa o, al menos, una reparación funcional.

Señalización celular y desarrollo de la pulpa dental

La mayoría de los estudios realizados con DPSC se han centrado en el potencial de estas células para diferenciarse en odontoblastos.⁷⁻⁹ Esto es comprensible ya que, en el proceso de reparación, los clínicos desean que el tejido pulpar neoformado produzca dentina para que esta barrera sirva de protección al tejido. Comprender la diferenciación de los odontoblastos es un proceso difícil: algunos estudios han demostrado que la dentina reparativa, sobre todo cuando es inducida por determinados materiales, puede ser tubular;¹⁰⁻¹² otros estudios han demostrado que, la mayoría de las veces, la barrera no tiene el aspecto tubular, lo que significa que el tejido formado es más parecido a la “osteodentina” que a la dentina real.^{13,14} Esto aporta incertidumbre, ya que no existe ningún marcador o marcadores odontoblasticos específicos que confirmen que la célula madre diferenciada es un odontoblasto real. Los estudios se han fijado en la proteína 1 de la matriz dentinaria, la dentina sialofosfoproteína (DSPP, por sus siglas en inglés), la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular, la nestina y otros, generalmente tratando de observar su presencia en combinación entre sí.^{2,7,15-17} Sin embargo, es importante destacar que algunos de estos genes pueden ser expresados por osteoblastos y otros tipos celulares, lo que significa que las células diferenciadas observadas en el análisis molecular pueden no ser una célula odontoblastica típica.

De esta manera, es posible separar los dos conceptos de regeneración y reparación: desde un punto de vista clínico, tener una regeneración/reparación adecuada con una barrera sólida de dentina (u osteodentina), vitalidad pulpar y diente funcional es suficiente para la satisfacción del paciente. Por otro lado, desde el punto de vista de la investigación, puede ser frustrante que con todo el potencial observado de las células madre, todavía no seamos capaces de regenerar los tejidos tal y como son, completos con una capa pseudoestratificada de odontoblastos, uniones celulares y dentina tubular.

Algunas respuestas a esta dicotomía pueden deberse a la escasez de información sobre la señalización molecular. Como ya se ha comentado, durante el desarrollo del diente se produce un esfuerzo y una interacción muy bien coordinados entre distintos tipos y capas celulares para inducir la formación de tejido e incluso la forma del diente.^{18,19} Por ejemplo, se sabe que la señalización entre los ameloblastos y las células mesenquimales de la papila dental induce la diferenciación celular inicial hacia los odontoblastos, lo que en consecuencia dirige la deposición de una capa inicialmente “desorganizada” (la dentina del manto) y a continuación inicia la construcción del típico patrón tubular de la ortodentina, caracterizada por un patrón tubular que se forma a medida que la capa de odontoblastos se mueve en dirección centripeta (**Figura 1.2**). Esta señalización se compone principalmente de DSPP, ename lisina y ameloblastina.²⁰ Sin embargo, es evidente que las vías Wnt y Sonic hedgehog y la deposición

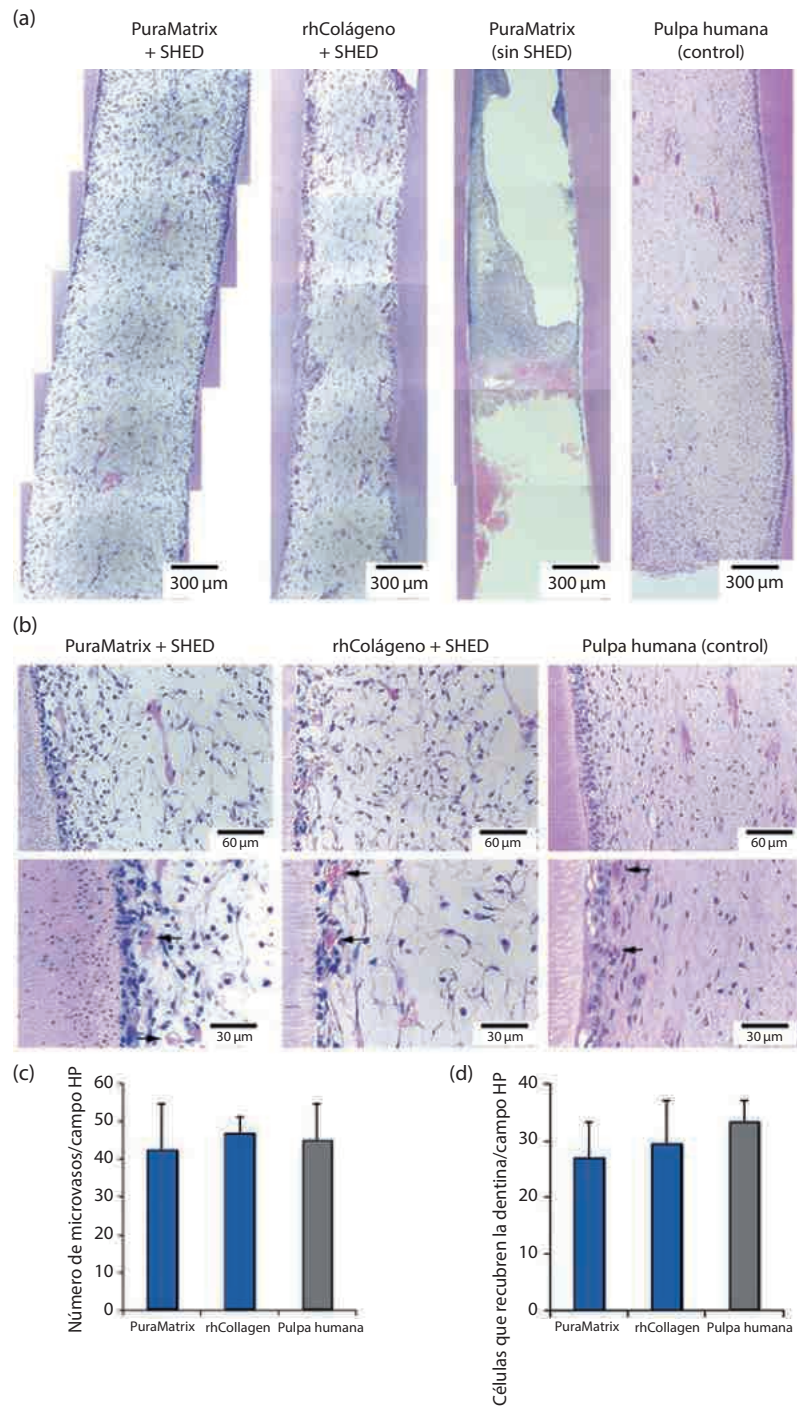


Figura 1.1. Ingeniería tisular de la pulpa dental con SHED inyectadas en conductos radiculares humanos y trasplantadas a ratones inmunodeficientes. **(A)** Imágenes de bajo aumento y **(B)** de alto aumento de los tejidos formados cuando se inyectó SHED mezcladas con andamios (PuraMatrix™, grupos de rhColágeno tipo I) en canales radiculares completos de premolares humanos. Un tejido conectivo vascularizado ocupaba toda la extensión del conducto radicular. Se observó densificación celular y numerosos vasos sanguíneos a lo largo de las paredes dentinarias. Los andamios (PuraMatrix™) inyectados en los conductos radiculares sin células se utilizaron como controles para SHED. Se utilizaron premolares humanos recién extraídos como controles de tejido. Las flechas negras señalan los vasos sanguíneos próximos a la capa odontoblástica. **(C)** Gráfico que representa la densidad de microvasos y **(D)** la densidad celular de los tejidos de la pulpa dental diseñados con SHED inyectadas en conductos radiculares humanos completos. La densidad de microvasos y la densidad celular fueron similares en ambas condiciones experimentales y en el grupo de control (pulpa humana), según se determinó mediante ANOVA unidireccional.⁵ Reproducido con autorización de International & American Associations for Dental Research.

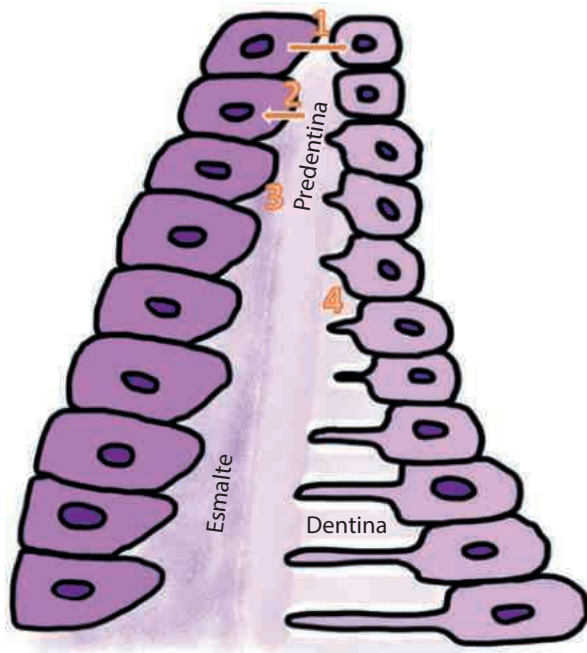


Figura 1.2. Secuencia de formación de la dentina: (1) señalización de los preameloblastos a los preodontoblastos (DSPP, enamelisina y ameloblastina) y depósito de una matriz colágena de base; (2) depósito de predentina por los odontoblastos inmaduros, que conduce a la señalización a los ameloblastos; (3) depósito de esmalte; (4) dentina (depósito tubular). Tanto los ameloblastos como los odontoblastos maduran a lo largo del proceso.

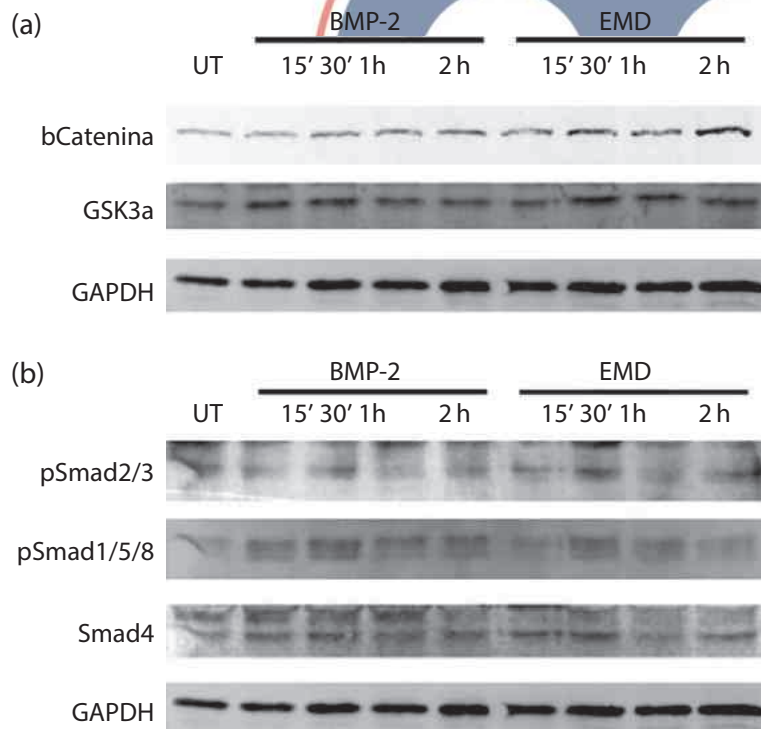


Figura 1.3. Análisis por *western blotting* de las vías afectadas por la BMP-2 (un conocido inductor de la dentina) y la EMD (derivada de la matriz del esmalte) en las células madre de la pulpa dental. Las diferencias pueden observarse por el aumento de proteínas expresadas de la vía Wnt para EMD (A) y el aumento de Smad 4 para BMP-2 en la vía canónica de BMP (B). Datos no publicados.

de una matriz de colágeno de base también son esenciales para el correcto revestimiento celular.^{18,21} Por ello, se ha intentado utilizar proteínas derivadas del esmalte para inducir la reparación pulpar. Sin embargo, existen diferencias entre la diferenciación inducida por los derivados de la matriz del esmalte y el agregado de trióxido mineral (MTA), por ejemplo, aunque los cambios en la expresión génica sean similares (**Figura 1.3**). Clínicamente, ninguno de los materiales utilizados para el recubrimiento pulpar o los procedimientos regenerativos es capaz de sintetizar y secretar las moléculas de señaliza-

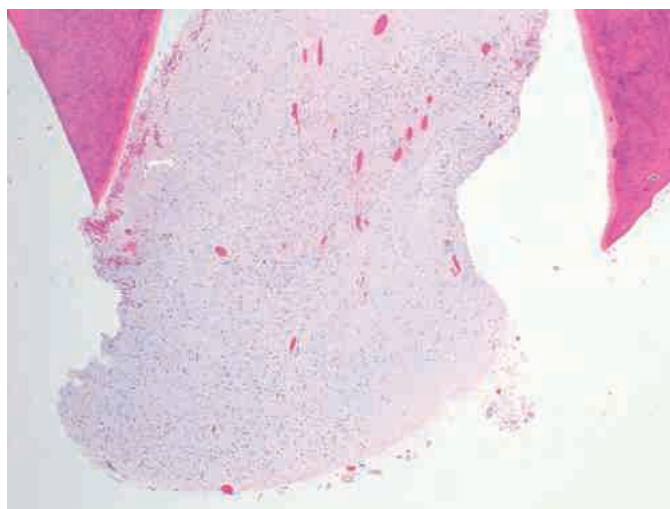
ción originales estratificadas por los ameloblastos. Esto no significa que el proceso de regeneración sea imposible. La literatura ha mostrado ejemplos de que la propia dentina es un importante reservorio de múltiples factores de crecimiento que pueden activar múltiples vías de señalización en las DPSC.²² Y lo que es más importante, estos factores de crecimiento pueden ser movilizados por los materiales actuales utilizados para el recubrimiento pulpar (p. ej., hidróxido de calcio y MTA), lo que puede ser de gran importancia en la quimiotaxis previa a la inducción de la diferenciación celular y la producción de la barrera dentinaria.²³⁻²⁵

El papel de la papila apical

Por último, pero no por ello menos importante en el desarrollo dental, está el papel de la papila apical. Aunque se considera un tejido embrionario, la papila apical es un tejido mesenquimal que permanece activo hasta la completa maduración del diente (**Figura 1.4**). Tras la deposición de las primeras capas de dentina a nivel de la corona y la posterior formación del tejido pulpar primitivo, los restos de la papila dental siguen colaborando con la vaina radicular epitelial de Hertwig para guiar el desarrollo del cemento, el hueso alveolar, la dentina radicular y el ligamento periodontal.^{26,27} Al igual que en la corona, la señalización entre células epiteliales y mesenquimales es responsable de la diferenciación tisular de las células madre presentes en este tejido y de la consiguiente dentinogénesis. Incluso después de la erupción del diente, la(s) raíz(es) continuará(n) desarrollándose y, hasta que se complete el desarrollo, permanecerá la papila apical. Como papila dental original, la papila apical es rica en células indiferenciadas con capacidad multipotente, lo que la convierte en una gran fuente de células madre para procedimientos de revitalización o revascularización.²⁸

Este conocimiento del proceso de desarrollo del diente permite comprender mejor el proceso de reparación inducido por las terapias de pulpa vital (VPT, por sus siglas en inglés). En primer lugar, se asocian a la presencia de células indiferenciadas y su potencial para diferenciarse en odontoblastos y otros tipos celulares necesarios para la reparación y regeneración. En segundo lugar, se espera que un material eficaz imite fielmente las interacciones entre estas células madres mesenquimales y las células epiteliales que antiguamente formaban el tejido pulpar primitivo. En tercer lugar, las moléculas que participan no solo en el proceso de diferenciación, sino también en los acontecimientos de reclutamiento celular, pueden ser de interés para el uso de materiales dentales. Esto puede ocurrir directa o indirectamente, ya que la dentina sirve de reservorio para muchos de estos factores, y los materiales pueden verse afectados al extraerlos del tejido y movilizarlos para la captación celular.

Figura 1.4. Imagen histológica de la papila apical, desprendida del ápice radicular de un tercer molar inmaduro. Obsérvese la elevada celularidad y vascularización del tejido, que puede conservarse parcialmente y utilizarse con fines de regeneración endodóntica (HE, 40×).



Reserva de células madre y potencial de cicatrización/regeneración de la pulpa dental

Los conceptos actuales sobre la regeneración pulpar se basan en las células madre, ya sea mediante trasplante o atrayendo a la zona células madre presentes en el organismo, lo que también se conoce como migración celular. Lo mismo puede decirse del proceso de reparación: se sabe que la pulpa tiene un potencial reparador, y la mayor parte de este potencial procede de la celularidad del tejido. En particular, investigaciones anteriores han demostrado que los pacientes de edad avanzada presentan un menor potencial de cicatrización en la pulpa, y que los procedimientos conservadores pulpares deberían reservarse sobre todo a los pacientes jóvenes. Esto se debe al hecho de que los tejidos conectivos más viejos verán afectados negativamente su recambio celular y su celularidad, ya que la producción constante de dentina secundaria determina que las células de este tejido pulpar “más viejo” puedan entrar en senescencia.^{29,30} El tejido pulpar envejecido aparecerá radiográficamente con cámaras pulpares más pequeñas y clínicamente tendrá un sangrado menos profuso y mayores niveles de fibrosis. Esto significa que un diente previamente cariado con producción de dentina terciaria y luego restaurado es patológicamente “más viejo” que un diente completamente sano. Es importante diferenciar esta edad pulpar de la edad del paciente. Con esto, la literatura ha demostrado que la edad del paciente tiene poco efecto sobre el éxito de los procedimientos de la VPT.³¹

Por supuesto, una evaluación clínica de la celularidad del tejido pulpar no es posible en la actualidad; de hecho, la odontología, a pesar de toda la evolución del último siglo, todavía no dispone de una forma fiable de determinar un diagnóstico pulpar exacto (véase el [capítulo 3](#)). Así pues, el profesional que opte por un procedimiento conservador o radical debe tener en cuenta otros factores además de la edad del paciente. De hecho, la edad del paciente sigue desempeñando un papel, ya que la relación fibra/célula cambia con el tiempo, pero otros factores como el diagnóstico clínico, el historial dental y la presencia de dentina terciaria y/o calcificaciones internas también son signos de que el tejido pulpar en cuestión ya se ha irritado y ha respondido. Comprender clínicamente que un tejido envejecido puede responder de forma menos ideal en un paciente joven y viceversa es esencial para explicar tanto el éxito como el fracaso de la VPT.

Vascularización pulpar y sus implicaciones clínicas

Al igual que la mayoría de los tejidos conectivos, la pulpa dental puede verse compuesta por fibras estructurales, células, nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Sin embargo, si se observa de cerca, queda claro que la pulpa es más compleja; está formada por diferentes zonas anatómicas y está rodeada por un tejido duro secretado por odontoblastos ([Figura 1.5](#)). El impacto de estos atributos anatómicos y de otros factores sobre el potencial de cicatrización de la pulpa o sobre la determinación del éxito de los procedimientos clínicos se tratará más adelante.

Entre estas complejidades, la anatomía interna de la cámara pulpar y los conductos es uno de los factores que contribuyen a la evolución de los procesos inflamatorios y reparativos. Como ya se ha dicho, la pulpa está rodeada de dentina, que es un tejido duro. Esto hace imposible que el tejido pulpar se inflame o expanda en caso de inflamación. El foramen apical es el principal punto de entrada de los haces neurovasculares, y cuanto más inmaduro es el diente, es decir, cuanto mayor es el tamaño del foramen (ápice abierto), mejor es la vascularización del tejido. Esto sucede incluso en eventos inflamatorios y, por lo tanto, puede dar lugar a mejores resultados clínicos cuando se realizan procedimientos de recubrimiento pulpar o pulpotomía. Además, debido a su pequeño tamaño y a su número irregular, los conductos laterales, por ejemplo, no parecen contribuir significativamente a la presencia de haces neurovasculares.

Si se tiene en cuenta el resultado clínico y el éxito de las VPT, la presencia de vascularización es importante, ya que es la responsable de proporcionar la respuesta celular inmunitaria y los nutrientes para una reparación satisfactoria. Se sabe que la angiogénesis puede ser inducida por la presencia de hipoxia, que se observa en un tejido conjuntivo que alcanza los 200 µm de tamaño.³² La papila dental

Figura 1.5. Imagen histológica del tejido pulpar rodeado por la estructura dentina/esmalte (HE, 40x).



no tiene vasos sanguíneos hasta que alcanza este diámetro, y las células empiezan a sufrir la falta de oxígeno. Esta falta de oxígeno induce la producción del factor de transcripción inducible por hipoxia 1-alfa (HIF1-alfa, por sus siglas en inglés), que a su vez induce la activación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), responsable de la diferenciación celular y de la formación de nuevos vasos sanguíneos.^{33,34} Este factor es importante y explica por qué la pulpa coronal es mucho más rica en microvasos por mm³ que la pulpa radicular, ya que su volumen es mayor. Además, HIF-1alfa se ha relacionado con una mayor producción de dentina terciaria en pulpas inflamadas, lo que sugiere que estos factores también pueden contribuir al proceso de reparación.^{33,35} Es esencial comprender el papel que desempeña la hipoxia, no solo en el desarrollo pulpar, sino también en otros aspectos de la homeostasis del tejido. Tras cualquier tipo de daño o proceso inflamatorio inducido por la presencia de lipopolisacáridos bacterianos (LPS), es posible que pequeñas áreas del tejido pulpar sufran diferentes niveles de hipoxia. La falta de oxígeno en este tejido tiene una participación primordial en el proceso angiogénico, sobre todo por la expresión de HIF1-alfa y VEGF (**Figura 1.6**). Otras moléculas también están relacionadas con la angiogénesis, más concretamente el linfoma de células B 2 (Bcl-2)³⁶ y citocinas como la interleucina 1 beta (IL-1beta) y el factor de necrosis tumoral alfa,³⁷ que tienen un efecto claro tanto en los procesos angiogénicos como en los inflamatorios. Además, se sabe que la presencia de hipoxia activa la diferenciación de las DPSC y la consiguiente mineralización,^{35,38,39} lo que ilustra la estrecha conexión existente entre el daño pulpar y el proceso de reparación.

Además de la simple presencia de vasos sanguíneos, es bien sabido que un tejido vascularizado también puede responder más eficazmente al daño de bacterias y materiales para que el tejido pueda repararse o regenerarse adecuadamente. Muchos estudios sobre la regeneración pulpar se han centrado en la importancia de la vascularización y han demostrado específicamente que, sin una angiogénesis adecuada, no puede producirse una verdadera regeneración. En este contexto, el uso de factores angiogénicos, como el ya mencionado HIF1-alfa o el VEGF, ha demostrado ser una forma de promover la angiogénesis mediante la diferenciación de las DPSC en células endoteliales y ayudando a la anastomosis con los vasos sanguíneos originales del huésped.^{2,33} Este proceso es esencial para permitir el llenado completo del espacio pulpar con tejido funcional. En el caso de la reparación, el VEGF, por ejemplo, podría utilizarse como coadyuvante para promover niveles adecuados de oxígeno para el tejido pulpar durante el proceso inflamatorio inicial y, en consecuencia, permitir que las células migren y se diferencien.

Además de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos parecen tener una gran importancia en la regulación de los procesos inflamatorios y de reparación. Aunque la bibliografía tiene opiniones opuestas al respecto, con datos que muestran la ausencia total de este tipo de estructuras^{40,41} y otros que demuestran su presencia,⁴²⁻⁴⁵ es importante comprender cómo puede contribuir el drenaje linfático a controlar la inflamación. En este contexto, los vasos linfáticos tienen la función inicial de remover catabolitos de los

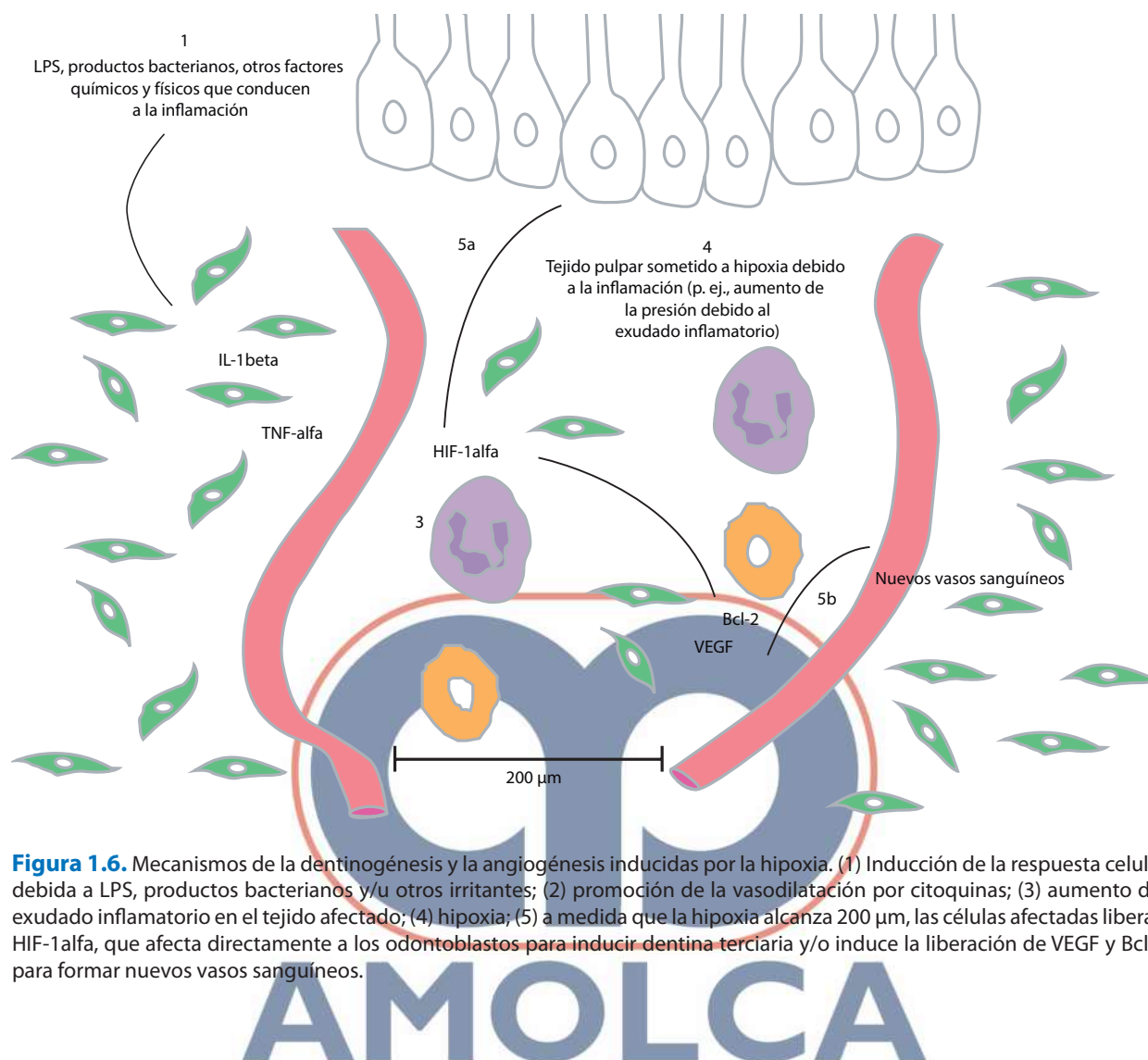


Figura 1.6. Mecanismos de la dentinogénesis y la angiogénesis inducidas por la hipoxia. (1) Inducción de la respuesta celular debida a LPS, productos bacterianos y/u otros irritantes; (2) promoción de la vasodilatación por citoquinas; (3) aumento del exudado inflamatorio en el tejido afectado; (4) hipoxia; (5) a medida que la hipoxia alcanza 200 µm, las células afectadas liberan HIF-1alfa, que afecta directamente a los odontoblastos para inducir dentina terciaria y/o induce la liberación de VEGF y Bcl-2 para formar nuevos vasos sanguíneos.

tejidos, incluyendo células inflamatorias, citoquinas y bacterias muertas, entre otros, para dirigirlos a los nódulos linfáticos, que luego trabajarán sobre estos fluidos drenados para eliminar factores nocivos.⁴⁶ Al observar esta función en el tejido pulpar, continúa la controversia sobre la presencia o ausencia de vasos linfáticos. En teoría, la ausencia de vasos linfáticos sería una confirmación de que la pulpa no se recupera de procesos inflamatorios intensos, ya que las citoquinas y otros factores nocivos estarán actuando crónicamente sobre el tejido sin un drenaje adecuado. Sin embargo, incluso los estudios que muestran la falta de capilares linfáticos en la pulpa dental afirman que estos estudios se realizaron en condiciones normales,^{40,41} mientras que otros estudios han demostrado específicamente la presencia de estos capilares bajo inflamación.^{42,45} Toda esta información contradictoria puede indicar, de hecho, que la pulpa carece efectivamente de circulación linfática, aunque la angiogénesis linfática parece producirse en presencia de daño pulpar e inflamación. Además, el hecho de que el tejido pulpar solo esté vascularizado desde la región apical también puede ser responsable de la falta de eliminación de estos factores. La contención pulpar dentro de paredes de tejido duro puede contribuir a que, al dilatarse los vasos sanguíneos, se produzca un aumento de la presión intrapulpar y, en consecuencia, si los vasos linfáticos están presentes, serían menos eficaces dada esta presión. Entre los estudios que demuestran la presencia de vasos linfáticos, hay algunas observaciones que también son importantes, como el hecho de que este tipo de vasos son más prevalentes cerca de la región apical y no en el tejido pulpar coro-

nal.⁴⁷ Clínicamente, esto también puede explicar por qué las pulpotomías tienden a tener éxito, ya que el tejido pulpar radicular puede ser más resistente al proceso inflamatorio porque tiene mayor capacidad para modular dicho proceso debido a la presencia de vasos linfáticos. Una vez más, estos hechos solo pueden observarse si se preserva la vitalidad pulpar, ya que la verdadera regeneración aún no se consigue clínicamente, al menos en ninguna de las técnicas clínicamente disponibles.

La inervación pulpar y su contribución a los cambios fisiológicos

El mantenimiento de la vitalidad pulpar también se traduce en la presencia de nervios funcionales en el tejido. La pulpa es un tejido altamente inervado, con muchos de los haces nerviosos cerca de la capa odontoblástica. La pulpa posee nervios simpáticos, que están asociados con los vasos sanguíneos y su capacidad de responder con vasodilatación o constricción y la capacidad de participar en el proceso de “inflamación neurogénica”.^{48, 49} Evidentemente, la fisiología normal (homeostasis) del tejido solo se mantiene en caso de que el tejido se conserve adecuadamente. Esto es un hecho para el tejido pulpar. Sin embargo, la fisiología de la propia dentina es completamente dependiente del mantenimiento del tejido pulpar, con una interrelación tan entrelazada que estos dos tejidos juntos han sido denominados “complejo dentino-pulpar”. Esta relación comienza durante las etapas de desarrollo del diente y continúa a lo largo de toda su vida, y algunas de las funciones que aquí se discuten son muy importantes en términos del pronóstico a largo plazo del diente.

Se ha hablado mucho de la fisiología del tejido pulpar y de cómo su estructura afecta a los resultados del tratamiento. Cuando se habla de la conservación de la pulpa, el primer factor que viene a la mente es la capacidad del diente para responder al dolor, y sirve de alerta en caso de que algo vaya mal. Muchos dentistas han tenido la experiencia de que un diente desvitalizado (tratado con endodoncia) se carió, y la lesión cariosa evolucionó sin previo aviso por debajo de una corona, lo que provocó una gran pérdida de estructura y un diente no restaurable. Se puede deducir entonces que el tejido pulpar, cuando está presente, puede “detectar” esta lesión cariosa, llevando al paciente a buscar tratamiento dental antes de que se produzca tal destrucción. Efectivamente, la pulpa tiene esta capacidad, y todo se reduce a la presencia de vitalidad en el tejido.

Como se ha indicado anteriormente, el tejido pulpar es rico en nervios. Los más importantes desde el punto de vista de la respuesta dentaria son las fibras A-delta y C,⁵⁰ que incluyen fibras simpáticas aferentes y posganglionares. Las fibras A-delta son fibras mielinizadas que se agrupan en un plexo situado principalmente entre el núcleo del tejido pulpar y la zona libre de células. Estas fibras pierden su capa de mielina (pero no sus células de Schwann) al penetrar en las zonas rica y libre de células hasta alcanzar la capa de odontoblastos y, ocasionalmente, los túbulos dentinarios. La literatura no muestra ninguna evidencia de sinapsis reales entre estas fibras y los odontoblastos.^{51,52} Independientemente de la presencia o ausencia de estas conexiones, la estrecha relación entre estas fibras A-delta y la dentina es de gran importancia en muchos aspectos de la fisiología pulpar, desde la sensibilidad de la dentina (p. ej., la teoría hidrodinámica) hasta las respuestas inflamatorias y de reparación.^{53,54}

Las fibras A-delta conducen los estímulos muy rápidamente, lo que se traduce en una respuesta brusca y de corta duración. Así, cuando se aplica frío sobre la superficie del diente, el líquido dentinario presente en los túbulos se desplaza hacia la pulpa y este movimiento estimula las fibras A-delta presentes en los túbulos o cerca de la capa odontoblástica. En el tejido sano, esta respuesta cede rápidamente a medida que la temperatura corporal estabiliza el movimiento del fluido, eliminando el estímulo para las fibras nerviosas.⁵³ A veces los pacientes presentan hipersensibilidad debido a la dentina expuesta. El principio de la respuesta dolorosa es el mismo. Sin embargo, se ha demostrado que el proceso conocido como inflamación neurogénica también se produce en el tejido pulpar.^{55,56} En este caso, la estimulación de una fibra nerviosa sensorial (aferente) puede conducir a la liberación de sustancia P, que es un neuropéptido con un papel importante en la inflamación.⁵⁵ Se ha detectado que la sustancia P se libera a partir de terminales de fibras C y se asocia con un aumento del flujo sanguíneo pulpar y, en consecuencia, con vasodilatación.⁵⁷ Otros neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, tam-

bién actúan en la respuesta inmunitaria neural, con un efecto dependiente de la dosis en el reclutamiento de células T, por ejemplo.⁵⁸ La comprensión de este proceso puede aportar opciones terapéuticas, ya que está claro que los nervios y todos los neuropéptidos detectados en el tejido pulpar pueden influir en el control del dolor, la respuesta inmunitaria y la inflamación⁵⁹ (**Figura 1.7**). La estimulación de los nervios pulpaes debida a daños dentales puede provocar hiperalgesia y alodinia a nivel del ganglio trigémino,⁶⁰ por lo que el tejido sensibilizado responderá al dolor con mayor facilidad. Esta respuesta, ya sea de una pulpa normal o de una pulpa con pulpitis reversible, es una buena forma de sensibilizar al paciente y ayudar al profesional con un diagnóstico pulpar que no exija una intervención más radical. En el caso de un diente cariado, este proceso inflamatorio puede seguir desarrollándose. Con ello y la presencia de bacterias, se pueden observar áreas de necrosis y anoxia en el tejido pulpar, y estas fibras, debido a la presencia de sus células de Schwann, empiezan a perder su eficacia ya que estas células dependen del oxígeno para sobrevivir.⁵⁴ Esto ayuda a explicar por qué los tejidos con pulpitis irreversible presentan dolor persistente cuando se estimulan con frío. La velocidad a la que se conduce el estímulo ya no es la misma, y el aumento de la presión intrapulpar puede provocar una respuesta más grave. Por

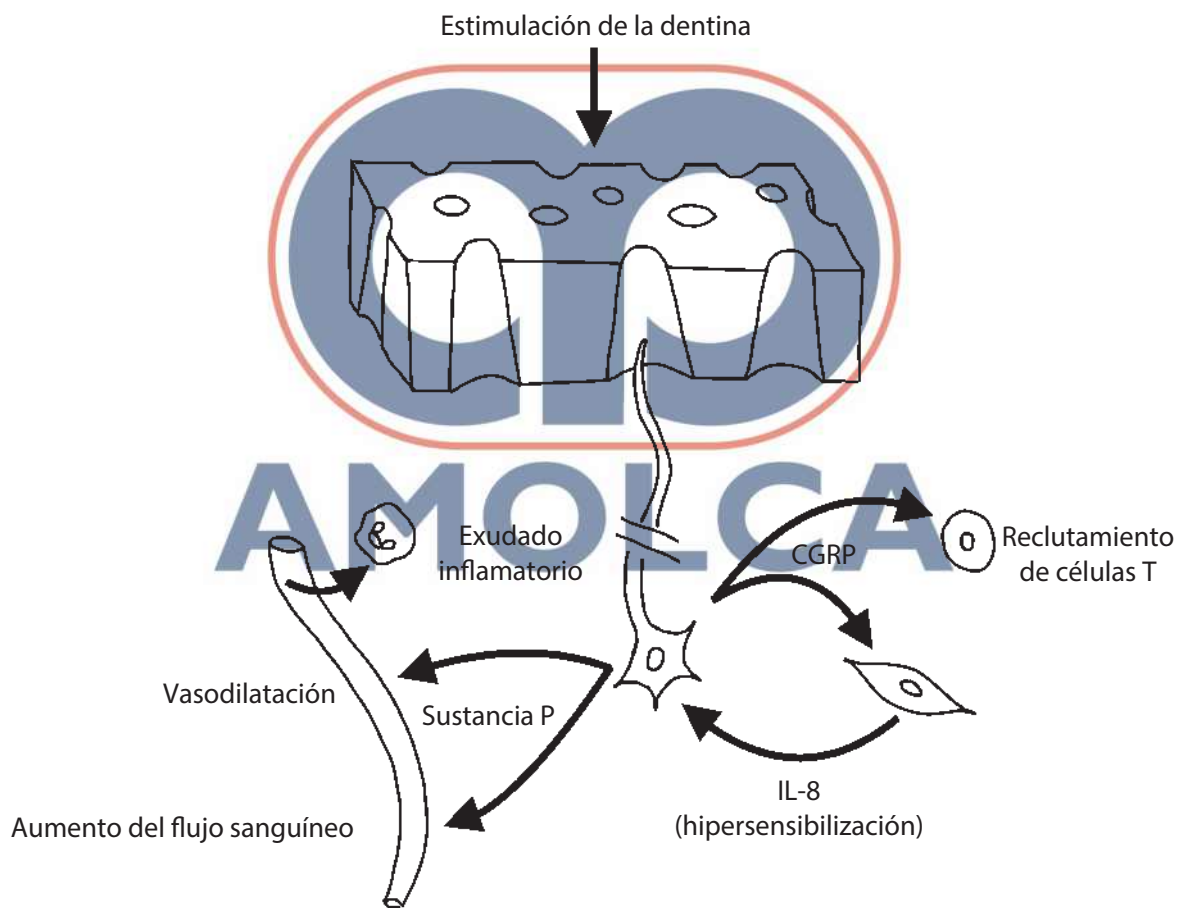


Figura 1.7. Mecanismo de la inflamación neurogénica. La estimulación de la dentina puede hacer que las fibras C expresen y liberen tanto sustancia P como CGRP. La sustancia P puede inducir un aumento del flujo sanguíneo y vasodilatación, mientras que el CGRP puede inducir el reclutamiento de células T. Además, el CGRP induce a las células pulpaes a producir IL-8, lo que puede aumentar la sensibilización de las fibras neurales y hacer que el ciclo inflamatorio persista.

otro lado, esta presión intrapulpar no estará estimulando las fibras A-delta, sino que, en su lugar, estará estimulando las fibras C. Estas fibras, como ya se ha dicho, son fibras nerviosas no mielinizadas, situadas generalmente en el núcleo pulpar. En este contexto, estas fibras no responden al estímulo del frío, por ejemplo, ya que no están conectadas a los movimientos del líquido tubular. En un tejido pulpar normal, estas fibras no serían responsables del típico dolor dental; sin embargo, dado que responden con un dolor más sordo y molesto, pueden ayudar a diagnosticar el dolor referido.⁶¹ En casos de pulpitis, tienden a provocar los episodios más dolorosos, sobre todo debido a su eficacia para detectar cambios en la presión intrapulpar.⁵⁷ Estas fibras también son más resistentes a la hipoxia, lo que significa que pueden responder incluso en casos en los que el tejido pulpar está próximo a la necrosis completa. Una vez más, este tipo de respuestas solo pueden utilizarse para el diagnóstico en pulpas vitales y la pérdida de estas referencias puede perjudicar el conocimiento de procesos nocivos como la caries.

Respuesta pulpar a los procesos restauradores

Preservar la vitalidad del diente también repercute en los procesos de restauración. Estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de tejido pulpar por sí sola no modifica la hidratación de la dentina y, en consecuencia, no hace que el diente sea más frágil.⁶² Por otro lado, existen evidencias que demuestran que la ausencia de fluido dentinario y el consiguiente mantenimiento de la estructura colágena de la dentina puede afectar al proceso de adhesión.^{63,64} El proceso de hibridación con el adhesivo y la dentina grabada puede ser más eficaz si existe un cierto nivel de humedad, sobre todo si esta procede de los túbulos dentinarios. La correlación entre el uso de materiales dentales y la permeabilidad de la dentina también puede servir para mantener la vitalidad pulpar, ya que es bien sabido que la aplicación de estímulos químicos, bacterianos y térmicos sobre la superficie de la dentina puede influir en la respuesta del tejido pulpar.⁶⁵ Al aplicar un material dental contra la dentina, incluso sin exposición pulpar, cabe esperar una reacción tisular. Inicialmente, la reacción tisular proviene del simple hecho de que la dentina está siendo cortada por una fresa con calor.⁶⁶ Cuando eso ocurre, algunas prolongaciones odontoblasticas serán cortadas o sobrecalentadas, llevando a esas células a su muerte y consecuente liberación de citoquinas que iniciarán el proceso inflamatorio. La mayoría de las veces, en el tejido pulpar sano, esto no dará lugar a más daños, ya que el estímulo es de corta duración. Como vamos a discutir más adelante en este capítulo, el proceso inflamatorio es, de hecho, necesario para una reparación adecuada e incluso para procedimientos regenerativos.

Con respecto a la aplicación de materiales dentales, los estudios han demostrado, por ejemplo, que el eugenol puede tener un efecto calmante sobre la pulpa, aunque sea muy citotóxico,^{67,68} lo que indica que la dosis y la composición son importantes cuando se intenta la reparación pulpar. Además, cuando se busca la reparación, una pulpa vital proporciona un entorno en el que los factores liberados por la dentina debido a la acción de los materiales dentales pueden ser eficaces para promover la diferenciación celular, el control de la inflamación, la angiogénesis y otras acciones.^{23,24} En este contexto, por obvio que pueda resultar, preservar la vitalidad pulpar es esencial para promover una adecuada reparación y dentinogénesis, todo ello necesario para una adecuada cicatrización del tejido y el restablecimiento de la homeostasis del complejo dentino-pulpar. Lo mismo puede decirse de la presencia de bacterias: el tejido pulpar vital, además de informar de la destrucción del tejido con dolor, también puede ser responsable de la línea inicial de defensa contra los microorganismos. Existe mucha información sobre cómo las bacterias afectan a los odontoblastos y cómo los subproductos bacterianos tienen un efecto sobre el tejido pulpar (incluso en los casos en los que la pulpa no está expuesta). Como se explica en el caso de los materiales dentales, esta reacción puede iniciar una reacción inflamatoria y, en consecuencia, la producción de dentina terciaria en un intento de recuperar la homeostasis del tejido. Estudios recientes muestran que incluso pequeñas cantidades de LPS y ácido lipoteicoico pueden inducir fosfatasa alcalina, un indicador de mineralización, en DPSC.^{69,70} Esta información, asociada a la permeabilidad de la dentina, muestra el papel que desempeña el tejido pulpar en la protección del diente frente a agentes microbianos y químicos. Los aspectos moleculares de este efecto protector se discutirán en la siguiente subsección.

Vitalidad pulpar e inflamación

Se ha investigado y debatido mucho sobre los efectos de la inflamación en la reparación pulpar. Actualmente, está bien establecido que el proceso de reparación necesita cierto nivel de inflamación para ser eficaz. Aunque todavía no podemos controlar clínicamente el nivel “umbral” de inflamación, el conocimiento de las moléculas participantes en ambos procesos es esencial para mejorar las probabilidades de poder hacerlo en el futuro.

Las moléculas implicadas en el proceso inflamatorio son numerosas y tienen diferentes funciones específicas. Cabe citar, por ejemplo, las citocinas proinflamatorias. Entre ellas se encuentran algunas de las moléculas ya comentadas (p. ej., HIF-1alfa), pero también la IL-1beta, la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8, por sus siglas en inglés), entre otras. Se ha demostrado que la mayoría de ellas están asociadas a tejidos pulpares con pulpitis irreversible, hecho que también puede reproducirse con cultivos de células pulpares sometidas a estrés.⁷¹⁻⁷⁶ Estos estudios han demostrado una correlación directa entre los niveles de citocinas y el estado inflamatorio. Sin embargo, también hemos demostrado que incluso una pulpa sana tiene niveles basales de esas citocinas y, como hemos demostrado en trabajos anteriores, pueden localizarse en la capa de odontoblastos de un tejido no inflamado.⁷⁴ Esto apoya que las citoquinas proinflamatorias también pueden estar implicadas en el proceso de dentinogénesis regular y que este proceso puede verse exacerbado en caso de niveles más altos de estas citoquinas, llevándolas a inducir más dentina terciaria y, en consecuencia, colaborar en la reparación tisular.^{71,74,77-80} Estos trabajos demuestran que este proceso puede producirse en un número de frentes diferentes, como la activación de la vía Wnt por las citocinas inflamatorias, la activación de la sustancia P por estímulo neural e incluso la liberación directa de citocinas por células competentes (p. ej., odontoblastos, DPSC y fibroblastos) cuando son desafiadas por bacterias y sus subproductos (**Figura 1.8**). Como ya se ha indicado, el proceso de reparación depende de cierto nivel de inflamación, y la expresión de estas citocinas abre oportunidades en el campo de la investigación traslacional. La primera puede asociarse a la cualificación y cuantificación de estas citocinas para facilitar el diagnóstico pulpar y aumentar las tasas de éxito del tratamiento.⁸¹ Aunque esto todavía no es factible clínicamente, la comprensión del desarrollo de la inflamación pulpar, sus fases y las citocinas implicadas en el éxito y la reparación es esencial para mantener la vitalidad pulpar. Por otra parte, existen oportunidades para utilizar la inmunoterapia como forma de controlar y modular estas citocinas y, de este modo, dirigir el proceso de reparación.⁸²

Mecanismos de reparación pulpar

Otras moléculas implicadas en la reparación pulpar son los factores de transcripción asociados a la diferenciación celular y la mineralización, que es esencial para proteger el tejido pulpar del entorno externo. Los factores de transcripción son proteínas que codifican una serie de genes y, por tanto, regulan un gran número de funciones en el metabolismo y la respuesta celular. La literatura es rica en ejemplos de factores de transcripción que participan en el proceso de dentinogénesis, concretamente Runx2^{21, 35,69,83} y genes *homeobox* (MSX1, MSX2, DLX3, DLX5, SOX2), que pueden expresarse para dirigir la diferenciación celular y, en consecuencia, la formación adecuada del tejido.⁸³⁻⁸⁷ Es importante destacar que los materiales de recubrimiento pulpar pueden tener un papel en esta expresión y que la secuencia en la que se expresan estas proteínas también desempeña un papel en la determinación del resultado hacia un fenotipo de osteodentina o dentina tubular.¹⁶ Recientemente se ha prestado cierta atención al papel de los micro-ARN en el proceso inflamatorio. Los micro-ARN (miR, por sus siglas en inglés) son pequeñas moléculas, más concretamente moléculas de ARN monocatenario, que regulan la expresión de los genes. Pueden estar presentes en la sangre y en el interior de las células y se consideran una alternativa para controlar las enfermedades. Esto las convierte también en candidatas para la regulación epigenética en la reparación pulpar. En los últimos años, se han realizado numerosas investigaciones dirigidas a identificar los micro-ARN en el tejido pulpar inflamado. Se ha observado que los micro-ARN desempeñan un papel en la inflamación, lo que abre la posibilidad de que su regulación pueda ayudar también a controlar la inflamación tisular.⁸⁸⁻⁹⁰ Además, otro aspecto de los micro-ARN es que estas moléculas no

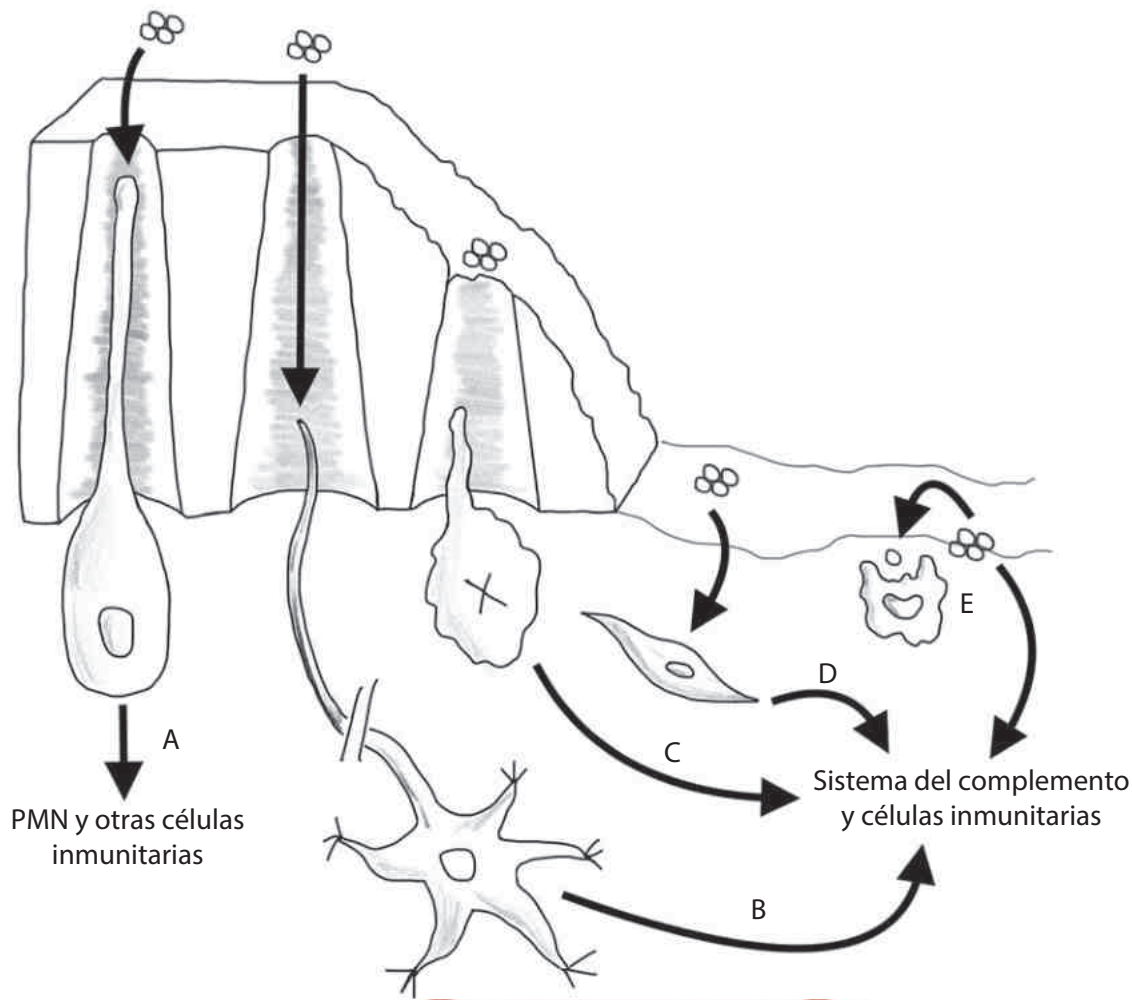
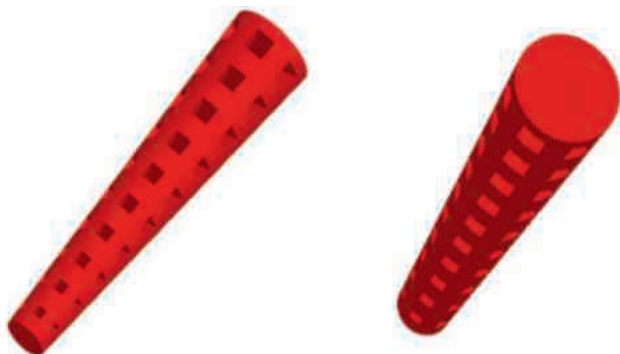


Figura 1.8. Respuestas moleculares para activar la inflamación pulpar. La presencia de bacterias en distintos niveles de la dentina y sus productos pueden activar los odontoblastos, que posteriormente liberarán citoquinas como IL-1beta e IL-8 (A). Estos mismos productos pueden provocar la activación de fibras nerviosas y la liberación de sustancia P y CGRP (B). Los sistemas inmunitarios y del complemento también pueden activarse por las células muertas (C) y las células pulpares inmunocompetentes (D), por la presencia de necrosis (p. ej., provocando la liberación de HIF-1alfa) y también de citoquinas liberadas por las células pulpares (IL-6, IL-8, entre otras). Cuando las bacterias alcanzan la pulpa, se enfrentan a los macrófagos y activan el propio sistema inmunitario (E). La activación del sistema inmunitario es esencial para la reparación pulpar, ya que inducirá la diferenciación celular y la activación de los odontoblastos existentes y viables.

solo son responsables del control de la inflamación, sino que también desempeñan un papel en la diferenciación celular y la reparación tisular, y algunas de estas moléculas actúan en ambos procesos.^{89,91} Más concretamente, los estudios sobre la pulpa han identificado muchos micro-ARN diferentes y, por desgracia, esto dificulta el debate sobre cuáles serían específicamente las dianas ideales. Por ejemplo, hay datos sobre que miR-126 controla la expresión de IL-1beta en pulpas humanas;⁸⁸ que miR-21 puede regular muchas citoquinas y factores en células de pulpa dental inducidas por LPS;⁹⁰ miR-let7c-5p es responsable de bloquear vías inflamatorias y promover la diferenciación osteogénica.⁹¹

Así pues, al estudiar la VPT y el mantenimiento del tejido pulpar, nos centramos más en los aspectos que pueden conducir a una regeneración pulpar inducida con éxito. En un estudio aún no publicado, nuestro grupo identificó el miR-200c como una de las dianas con base en la colección de tejidos pulpares sanos e inflamados. Este miR se asoció estrechamente con los niveles de IL-6 en tejidos pulpares

(a)



(b)



Figura 1.9. Diseño de un andamio “rico” en micro-ARN que codifica micro-ARN para controlar la inflamación e inducir la regeneración pulpar. Esta forma particular se reprodujo para permitir su implantación en un conducto radicular estandarizado. **(A)** Diseño por ordenador del andamio estandarizado; **(B)** andamio impreso en 3D comparado con una moneda para mayor perspectiva.

humanos y no se expresó en pulpas normales; al mismo tiempo se correlacionó directamente con la expresión de citocinas en cultivos celulares. También ha demostrado la capacidad de inducir la reparación pulpar y controlar la inflamación en un modelo de pulpitis en ratas, cuando se administra directamente como “agente de recubrimiento pulpar” en esponjas de colágeno (datos no publicados). Es posible imprimir andamios en 3D con la forma deseada para permitir la regeneración del tejido pulpar con ellos (**Figura 1.9**). Esto imita otro estudio de nuestro grupo, que también ha demostrado la capacidad de inducir la reparación pulpar utilizando plásmidos codificadores de genes en esponjas de colágeno como alternativa para personalizar la reparación pulpar.⁹² Afortunadamente, es posible que en el futuro avancemos hacia VPT más biomiméticas y dirigidas y que dependamos mucho más del potencial del tejido remanente para inducir la reparación pulpar.

Conclusiones

Basándonos en la discusión anterior, está claro que la preservación del tejido pulpar tiene numerosos beneficios para la práctica clínica. En primer lugar, el mantenimiento de la vitalidad pulpar permitirá al diente desempeñar plenamente su función respondiendo a los estímulos, completando el desarrollo del diente y alertando al paciente de que algo va mal. Además, el tejido pulpar también puede contribuir a su propia reparación, sobre todo para proteger el órgano dental de factores nocivos externos. En este contexto, la comprensión de cómo reacciona el tejido pulpar frente a materiales específicos y cómo promueve la reparación es también la base para desarrollar opciones restauradoras más eficientes y biocompatibles, las cuales en el futuro serán más eficaces a nivel molecular para controlar la inflamación y promover la dentinogénesis.

Referencias

1. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13625–30.
2. Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva KG, Machado MA, Shi S, et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res*. 2010;89(8):791–6.
3. Karaoz E, Demircan PC, Saglam O, Aksoy A, Kaymaz F, Duruksu G. Human dental pulp stem cells demonstrate better neural and epithelial stem cell properties than bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Histochem Cell Biol*. 2011;136(4):455–73.
4. Sanen K, Martens W, Georgiou M, Ameloot M, Lambrechts I, Phillips J. Engineered neural tissue with Schwann cell differentiated human dental pulp stem cells: potential for peripheral nerve repair? *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(12):3362–72.
5. Rosa V, Zhang Z, Grande RH, Nor JE. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *J Dent Res*. 2013;92(11):970–5.
6. Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, et al. Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with stromal cell-derived factor-1. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(15–16):1911–20.
7. Cavalcanti BN, Zeitlin BD, Nor JE. A hydrogel scaffold that maintains viability and supports differentiation of dental pulp stem cells. *Dent Mater*. 2013;29(1):97–102.
8. Dong Q, Wang Y, Mohabatpour F, Zheng L, Papagerakis S, Chen D, et al. Dental pulp stem cells: isolation, characterization, expansion, and odontoblast differentiation for tissue engineering. *Methods Mol Biol*. 2019;1922:91–101.
9. Lim HM, Nam MH, Kim YM, Seo YK. Increasing odontoblast-like differentiation from dental pulp stem cells through increase of beta-catenin/p-GSK-3beta expression by low-frequency electromagnetic field. *Biomedicines*. 2021;9(8):1049.
10. Faraco IM Jr, Holland R. Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. *Dent Traumatol*. 2001;17(4):163–6.
11. Tziafas D, Pantelidou O, Alvanou A, Belibasakis G, Papadimitriou S. The dentinogenic effect of mineral trioxide aggregate (MTA) in short-term capping experiments. *Int Endod J*. 2002;35(3):245–54.
12. Zarrabi MH, Javidi M, Jafarian AH, Joushan B. Histologic assessment of human pulp response to capping with mineral trioxide aggregate and a novel endodontic cement. *J Endod*. 2010;36(11):1778–81.
13. Cuadros-Fernandez C, Lorente Rodriguez AI, Saez-Martinez S, Garcia-Binimelis J, About I, Mercade M. Short-term treatment outcome of pulpotomies in primary molars using mineral trioxide aggregate and biodentine: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2016;20(7):1639–45.
14. Tziafa C, Koliniotou-Koumpia E, Papadimitriou S, Tziafas D. Dentinogenic responses after direct pulp capping of miniature swine teeth with Biodentine. *J Endod*. 2014;40(12):1967–71.
15. Demarco FF, Casagrande L, Zhang Z, Dong Z, Tarquinio SB, Zeitlin BD, et al. Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. *J Endod*. 2010;36(11):1805–11.
16. Zanini M, Sautier JM, Berdal A, Simon S. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod*. 2012;38(9):1220–6.
17. Duncan HF, Kobayashi Y, Yamauchi Y, Quispe-Salcedo A, Chao Feng Z, Huang J, et al. The critical role of MMP13 in regulating tooth development and reactionary dentinogenesis repair through the Wnt signaling pathway. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:883266.
18. He P, Zhang Y, Kim SO, Radlanski RJ, Butcher K, Schneider RA, et al. Ameloblast differentiation in the human developing tooth: effects of extracellular matrices. *Matrix Biol*. 2010;29(5):411–9.
19. Sharpe PT. Neural crest and tooth morphogenesis. *Adv Dent Res*. 2001;15:4–7.
20. Bègue-Kirn C, Krebsbach PH, Bartlett JD, Butler WT. Dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, enamelysin and ameloblastin: tooth-specific molecules that are distinctively expressed during murine dental differentiation. *Eur J Oral Sci*. 1998;106(5):963–70.
21. Lim WH, Liu B, Cheng D, Hunter DJ, Zhong Z, Ramos DM, et al. Wnt signaling regulates pulp volume and dentin thickness. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):892–901.

22. Liu J, Jin T, Ritchie HH, Smith AJ, Clarkson BH. In vitro differentiation and mineralization of human dental pulp cells induced by dentin extract. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2005;41(7):232–8.
23. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials.* 2006;27(14):2865–73.
24. Tomson PL, Grover LM, Lumley PJ, Sloan AJ, Smith AJ, Cooper PR. Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate. *J Dent.* 2007;35(8):636–42.
25. Tomson PL, Lumley PJ, Smith AJ, Cooper PR. Growth factor release from dentine matrix by pulp-capping agents promotes pulp tissue repair-associated events. *Int Endod J.* 2017;50(3):281–92.
26. Zeichner-David M, Oishi K, Su Z, Zakartchenko V, Chen LS, Arzate H, et al. Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development. *Dev Dyn.* 2003;228(4):651–63.
27. Retana-Lobo C, Reyes-Carmona J. Immunohistochemical characterization of stem cell, vascular, neural, and differentiation markers in the apical papilla and dental pulp of human teeth at various stages of root development. *J Histotechnol.* 2022;46:1–11.
28. Ruparel NB, de Almeida JF, Henry MA, Diogenes A. Characterization of a stem cell of apical papilla cell line: effect of passage on cellular phenotype. *J Endod.* 2013;39(3):357–63.
29. Morse DR, Esposito JV, Schoor RS, Williams FL, Furst ML. A review of aging of dental components and a retrospective radiographic study of aging of the dental pulp and dentin in normal teeth. *Quintessence Int.* 1991;22(9):711–20.
30. Baker A, Karpagaselvi K, Kumaraswamy J, Ranjini MR, Gowher J. Role of dental pulp in age estimation: a quantitative and morphometric study. *J Forensic Dent Sci.* 2019;11(2):95–102.
31. Duncan HF, El-Karim I, Dummer PMH, Whitworth J, Nagendrababu V. Factors that influence the outcome of pulpotomy in permanent teeth. *Int Endod J.* 2022;56:62–81.
32. Rothová M, Feng J, Sharpe PT, Peterková R, Tucker AS. Contribution of mesoderm to the developing dental papilla. *Int J Dev Biol.* 2011;55(1):59–64.
33. Aranha AM, Zhang Z, Neiva KG, Costa CA, Hebling J, Nor JE. Hypoxia enhances the angiogenic potential of human dental pulp cells. *J Endod.* 2010;36(10):1633–7.
34. Gomez-Sosa JF, Cardier JE, Caviedes-Bucheli J. The hypoxia-dependent angiogenic process in dental pulp. *J Oral Biosci.* 2022;64(4):381–91.
35. Orikasa S, Kawashima N, Tazawa K, Hashimoto K, Sunada-Nara K, Noda S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces osteo/odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells via Wnt/beta-catenin transcriptional cofactor BCL9. *Sci Rep.* 2022;12(1):682.
36. Dissanayaka WL, Han Y, Zhang L, Zou T, Zhang C. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically enhance angiogenic properties of dental pulp stem cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6159.
37. Fujii M, Kawashima N, Tazawa K, Hashimoto K, Nara K, Noda S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha promotes interleukin 1beta and tumour necrosis factor alpha expression in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *Int Endod J.* 2020;53(5):636–46.
38. Ito K, Matsuoka K, Matsuzaka K, Morinaga K, Inoue T. Hypoxic condition promotes differentiation and mineralization of dental pulp cells in vivo. *Int Endod J.* 2015;48(2):115–23.
39. Li L, Zhu YQ, Jiang L, Peng W, Ritchie HH. Hypoxia promotes mineralization of human dental pulp cells. *J Endod.* 2011;37(6):799–802.
40. Gerli R, Secciani I, Sozio F, Rossi A, Weber E, Lorenzini G. Absence of lymphatic vessels in human dental pulp: a morphological study. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(2):110–7.
41. Martin A, Gasse H, Staszuk C. Absence of lymphatic vessels in the dog dental pulp: an immunohistochemical study. *J Anat.* 2010;217(5):609–15.
42. Marchetti C, Piacentini C, Menghini P. Lymphatic vessels in inflamed human dental pulp. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1990;33(3–4):155–9.
43. Matsumoto Y, Kato S, Miura M, Yanagisawa S, Shimizu M. Fine structure and distribution of lymphatic vessels in the human dental pulp: a study using an enzyme-histochemical method. *Cell Tissue Res.* 1997;288(1):79–85.

44. Matsumoto Y, Zhang B, Kato S. Lymphatic networks in the periodontal tissue and dental pulp as revealed by histochemical study. *Microsc Res Tech*. 2002;56(1):50–9.
45. Wisniewska K, Rybak Z, Szymonowicz M, Kuropka P, Kaleta-Kuratewicz K, Dobrzynski M. Detection of lymphatic vessels in dental pulp. *Biology (Basel)*. 2022;11(5):635.
46. Bernick S. Lymphatic vessels of the human dental pulp. *J Dent Res*. 1977;56(1):70–7.
47. Oehmke MJ, Knolle E, Oehmke HJ. Lymph drainage in the human dental pulp. *Microsc Res Tech*. 2003;62(3):187–91.
48. Iijima T, Zhang JQ. Three-dimensional wall structure and the innervation of dental pulp blood vessels. *Microsc Res Tech*. 2002;56(1):32–41.
49. Moe K, Kettunen P, Kvinnsland IH, Luukko K. Development of the pioneer sympathetic innervation into the dental pulp of the mouse mandibular first molar. *Arch Oral Biol*. 2008;53(9):865–73.
50. Nair PN. Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80(6):710–9.
51. Byers MR. Dental sensory receptors. *Int Rev Neurobiol*. 1984;25:39–94.
52. Koling A, Rask-Andersen H. Membrane junctions between odontoblasts and associated cells. A freeze-fracture study of the human odontoblastic cell layer with special reference to its nerve supply. *Acta Odontol Scand*. 1984;42(1):13–22.
53. Brannstrom M, Johnson G, Nordenvall KJ. Transmission and control of dentinal pain: resin impregnation for the desensitization of dentin. *J Am Dent Assoc*. 1979;99(4):612–8.
54. Couve E, Lovera M, Suzuki K, Schmachtenberg O. Schwann cell phenotype changes in aging human dental pulp. *J Dent Res*. 2018;97(3):347–55.
55. Ohkubo T, Shibata M, Yamada Y, Kaya H, Takahashi H. Role of substance P in neurogenic inflammation in the rat incisor pulp and the lower lip. *Arch Oral Biol*. 1993;38(2):151–8.
56. Killough SA, Lundy FT, Irwin CR. Substance P expression by human dental pulp fibroblasts: a potential role in neurogenic inflammation. *J Endod*. 2009;35(1):73–7.
57. Kim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. *J Endod*. 1990;16(2):48–53.
58. Okiji T, Jontell M, Belichenko P, Dahlgren U, Bergenholtz G, Dahlstrom A. Structural and functional association between substance P-and calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves and accessory cells in the rat dental pulp. *J Dent Res*. 1997;76(12):1818–24.
59. Caviedes-Bucheli J, Munoz HR, Azuero-Holguin MM, Ulate E. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. *J Endod*. 2008;34(7):773–88.
60. Haas ET, Rowland K, Gautam M. Tooth injury increases expression of the cold sensitive TRP channel TRPA1 in trigeminal neurons. *Arch Oral Biol*. 2011;56(12):1604–9.
61. Jyvasjarvi E, Kniffki KD. Studies on the presence and functional properties of afferent C-fibers in the cat's dental pulp. *Proc Finn Dent Soc*. 1992;88(Suppl 1):533–42.
62. Sedgley CM, Messer HH. Are endodontically treated teeth more brittle? *J Endod*. 1992;18(7):332–5.
63. Tay FR, Gwinnett JA, Wei SH. Micromorphological spectrum from overdrying to overwetting acid-conditioned dentin in water-free acetone-based, single-bottle primer/adhesives. *Dent Mater*. 1996;12(4):236–44.
64. Sugimura R, Tsujimoto A, Hosoya Y, Fischer NG, Barkmeier WW, Takamizawa T, et al. Surface moisture influence on etch-and-rinse universal adhesive bonding. *Am J Dent*. 2019;32(1):33–8.
65. Pashley DH. Dentin-predentin complex and its permeability: physiologic overview. *J Dent Res*. 1985;64:613–20.
66. Cavalcanti BN, Otani C, Rode SM. High-speed cavity preparation techniques with different water flows. *J Prosthet Dent*. 2002;87(2):158–61.
67. Brodin P. Neurotoxic and analgesic effects of root canal cements and pulp-protecting dental materials. *Endod Dent Traumatol*. 1988;4(1):1–11.
68. Markowitz K, Moynihan M, Liu M, Kim S. Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol. A clinically oriented review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73(6):729–37.
69. Sugiuchi A, Sano Y, Furusawa M, Abe S, Muramatsu T. Human dental pulp cells express cellular markers for inflammation and hard tissue formation in response to bacterial information. *J Endod*. 2018;44(6):992–6.

70. Tazawa K, Kawashima N, Kuramoto M, Noda S, Fujii M, Nara K, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 is up-regulated in response to lipopolysaccharide via P38/mitogen-activated protein kinase in dental pulp cells and promotes mineralization. *Am J Pathol*. 2020;190(12):2417–26.
71. Chang YC, Yang SF, Huang FM, Liu CM, Tai KW, Hsieh YS. Proinflammatory cytokines induce cyclooxygenase-2 mRNA and protein expression in human pulp cell cultures. *J Endod*. 2003;29(3):201–4.
72. Ferreira DC, Brito DG, Cavalcanti BN. Cytokine production from human primary teeth pulp fibroblasts stimulated by different pulpotomy agents. *J Dent Child (Chic)*. 2009;76(3):194–8.
73. Hahn CL, Best AM, Tew JG. Cytokine induction by *Streptococcus mutans* and pulpal pathogenesis. *Infect Immun*. 2000;68(12):6785–9.
74. Silva AC, Faria MR, Fontes A, Campos MS, Cavalcanti BN. Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(5):527–32.
75. Tokuda M, Sakuta T, Fushuku A, Torii M, Nagaoka S. Regulation of interleukin-6 expression in human dental pulp cell cultures stimulated with *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide. *J Endod*. 2001;27(4):273–7.
76. Yang LC, Tsai CH, Huang FM, Liu CM, Lai CC, Chang YC. Induction of interleukin-6 gene expression by pro-inflammatory cytokines and black-pigmented bacteroides in human pulp cell cultures. *Int Endod J*. 2003;36(5):352–7.
77. Yang X, Zhang S, Pang X, Fan M. Pro-inflammatory cytokines induce odontogenic differentiation of dental pulp-derived stem cells. *J Cell Biochem*. 2012;113(2):669–77.
78. Goldberg M, Farges JC, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F, et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res*. 2008;58(2):137–47.
79. Lee S, Zhang QZ, Karabucak B, Le AD. DPSCs from inflamed pulp modulate macrophage function via the TNF-alpha/IDO axis. *J Dent Res*. 2016;95(11):1274–81.
80. Yang G, Ju Y, Liu S, Zhao S. Lipopolysaccharide upregulates the proliferation, migration, and odontoblastic differentiation of NG2(+) cells from human dental pulp in vitro. *Cell Biol Int*. 2019;43(11):1276–85.
81. Rechenberg DK, Galicia JC, Peters OA. Biological markers for pulpal inflammation: a systematic review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167289.
82. Arora S, Cooper PR, Friedlander LT, Rizwan S, Seo B, Rich AM, et al. Potential application of immunotherapy for modulation of pulp inflammation: opportunities for vital pulp treatment. *Int Endod J*. 2021;54(8):1263–74.
83. Chen S, Gluhak-Heinrich J, Wang YH, Wu YM, Chuang HH, Chen L, et al. Runx2, osx, and dspp in tooth development. *J Dent Res*. 2009;88(10):904–9.
84. Bei M, Kratochwil K, Maas RL. BMP4 rescues a non-cell-autonomous function of Msx1 in tooth development. *Development*. 2000;127(21):4711–8.
85. Bhargav A, Min KS, Wen Feng L, Fuh JYH, Rosa V. Taguchi's methods to optimize the properties and bioactivity of 3D printed polycaprolactone/mineral trioxide aggregate scaffold: theoretical predictions and experimental validation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020;108(3):629–37.
86. D'Anto V, Cantile M, D'Armiento M, Schiavo G, Spagnuolo G, Terracciano L, et al. The HOX genes are expressed, in vivo, in human tooth germs: in vitro cAMP exposure of dental pulp cells results in parallel HOX network activation and neuronal differentiation. *J Cell Biochem*. 2006;97(4):836–48.
87. Duverger O, Zah A, Isaac J, Sun HW, Bartels AK, Lian JB, et al. Neural crest deletion of *Dlx3* leads to major dentin defects through down-regulation of *Dspp*. *J Biol Chem*. 2012;287(15):12230–40.
88. Jiang L, Krongbamee T, Lin X, Zhu M, Zhu Y, Hong L. microRNA-126 inhibits vascular cell adhesion molecule-1 and interleukin-1beta in human dental pulp cells. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):e24371.
89. Kearney M, Duncan HF. Micro-RNA profiling in dental pulp cell cultures. *Methods Mol Biol*. 2023;2588:353–67.
90. Nara K, Kawashima N, Noda S, Fujii M, Hashimoto K, Tazawa K, et al. Anti-inflammatory roles of microRNA 21 in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):21331–41.

91. Yuan H, Zhao H, Wang J, Zhang H, Hong L, Li H, et al. MicroRNA let-7c-5p promotes osteogenic differentiation of dental pulp stem cells by inhibiting lipopolysaccharide-induced inflammation via HMGA2/PI3K/Akt signal blockade. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):389–97.
92. Chakka LRJ, Vislisel J, Vidal CMP, Biz MT, Salem AK, Cavalcanti BN. Application of BMP-2/FGF-2 gene-activated scaffolds for dental pulp capping. *Clin Oral Investig*. 2020;24(12):4427–37.



2

Bases biológicas para el tratamiento de la pulpa vital

Fionnuala T. Lundy,¹ Lara T. Friedlander² y Paul R. Cooper²

¹ Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias Biomédicas, The Wellcome-Wolfson Institute for Experimental Medicine, Queen's University Belfast, Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido.

² Facultad de Odontología, Sir John Walsh Research Institute, University of Otago, Dunedin, Nueva Zelanda.

Pulpa dental: estructura y función

La pulpa dental es un tejido conectivo único que contiene células y matriz extracelular (MEC), junto con un extenso plexo neuronal y vascular, encerrado en una estructura rígida de dentina. A continuación, se describe brevemente el desarrollo de la pulpa dental y las funciones de los principales componentes celulares y estructurales.

Desarrollo y anatomía de la pulpa dental

En términos embriológicos, el proceso de desarrollo de los dientes comienza en torno a la quinta semana embrionaria (desarrollo de la corona) y continúa después del nacimiento (desarrollo de la raíz). Las fases iniciales del desarrollo dental en el embrión comienzan como resultado de una serie de interacciones recíprocas entre el epitelio odontogénico y el ectomesénquima derivado de la cresta neural de los maxilares en desarrollo.^{1,2} Estas interacciones desempeñan un papel fundamental en la morfogénesis dental y regulan todos los aspectos del desarrollo de los dientes, incluida la morfogénesis dental y el número, la forma y el patrón espacial de los dientes. Las moléculas de señalización clave actúan de forma reiterativa durante estos procesos para mediar en la diafonía, entre ellas la señalización Wnt, la proteína morfogénica ósea, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), *sonic hedgehog* y la ectodisplasina.³

El desarrollo de los dientes es un proceso continuo y, por lo tanto, se pueden delinear pocas etapas completamente distintas. Sin embargo, un acontecimiento clave para el inicio del desarrollo de los dientes es la formación de engrosamientos localizados en forma de U, conocidos como placodas dentales (sexta semana embrionaria), dentro de las bandas epiteliales primarias, en los lugares de los futuros arcos dentales de la mandíbula y el maxilar embrionarios. La primera evidencia de dientes embrionarios es notable cuando las células epiteliales cercanas a la membrana basal se multiplican e invaginan en el ectomesénquima subyacente para dar lugar a la lámina dental en 10 zonas de la arcada superior y 10 zonas de la arcada inferior. Cada lámina dental es el origen del brote dental que dará lugar a un diente en la mandíbula y el maxilar. Los brotes de los incisivos y caninos deciduos son evidentes en la octava semana embrionaria, y los brotes de los molares deciduos son evidentes en la novena semana. En el estadio de brote, la membrana basal ectodérmica se invagina progresivamente en el ectomesénquima subyacente, en el que las células están estrechamente empaquetadas alrededor del brote epitelial. La

transformación del brote epitelial en una estructura cóncava o en forma de casquete inicia el establecimiento de la arquitectura coronal del diente. El casquete, que consiste en una excrescencia epitelial, suele denominarse órgano del esmalte, ya que posteriormente formará las células que producen el esmalte. El resto del brote dental, conocido como papila dental, dará lugar a la dentina y la pulpa. El órgano del esmalte y la papila dental están rodeados por otro saco de células denominado folículo dental. El folículo dental contiene las células que dan lugar a los vasos sanguíneos y los nervios pulpares. Al final de la fase de casquete, se aprecian tres estructuras diferentes: el órgano del esmalte, la papila dental y el folículo dental. Dentro del órgano del esmalte se encuentra el nudo del esmalte, una estructura transitoria que controla la morfogénesis de las cúspides dentales y determina la forma del diente en la fase de campana. También aparecen dos regiones adicionales del órgano del esmalte, el estrato intermedio y el retículo estrellado, ambos implicados en facilitar la producción de esmalte.

Durante la transición del estadio de casquete al de campana se produce un número relativamente elevado de cambios en el desarrollo y las células del órgano del esmalte se diferencian para desempeñar funciones específicas. En este estadio, el órgano del esmalte contiene dos capas de células cuboidales denominadas epitelio interno y externo del esmalte. Durante las últimas fases de la campana, la morfogénesis dental va seguida de un período de histodiferenciación, lo que implica interacciones entre las células del epitelio interno del esmalte, las cuales se diferencian en preameloblastos, y las del epitelio-mesénquima, que se diferencian en preodontoblastos. Los preameloblastos y los preodontoblastos acaban polarizándose y segregando esmalte y dentina, respectivamente. El epitelio externo del esmalte se diferencia para formar el epitelio de unión entre el diente y el tejido gingival. Las células de la papila dental se diferencian en células periodontales para formar los tejidos similares al cemento-periodonto.

En el diente maduro, la pulpa dental ocupa la cámara pulpar, los cuernos pulpares y los conductos radiculares. Los odontoblastos son subyacentes a la dentina y son capaces de detectar estímulos sensoriales.⁴ Los nervios sensoriales también inervan la pulpa dental, incluso proyectándose en la capa de odontoblastos y extendiéndose hasta los túbulos dentinarios. La mayor parte de la pulpa contiene fibroblastos y la MEC, junto con un número menor de células madre y células inmunitarias. A continuación, se describen con más detalle las células de la pulpa dental, junto con la MEC, la innervación pulpar y la vasculatura.

Células de la pulpa dental

La pulpa dental se extiende desde una cámara central dentro de la corona del diente hasta uno o más conductos radiculares (dependiendo del tipo de diente). La pulpa está recubierta por dentina, y la relación entre el tejido blando de la pulpa dental y el tejido duro de la dentina se ha enfatizado a menudo utilizando la frase “complejo dentino-pulpar”.

Odontoblastos

Situadas subyacentes a la dentina, células especializadas conocidas como odontoblastos recubren la cámara pulpar y los conductos radiculares. Los odontoblastos son células columnares, posmitóticas y polarizadas, responsables de secretar una matriz colágena que se mineraliza para formar la dentina. La formación de dentina (dentinogénesis) se produce durante el desarrollo del diente, formando dentina primaria a un ritmo de aproximadamente 4 $\mu\text{m}/\text{día}$. A lo largo de su vida, los odontoblastos quiescentes sintetizan dentina secundaria, similar en estructura y continua con la dentina primaria, a un ritmo mucho más lento, de aproximadamente 0,4 $\mu\text{m}/\text{día}$. La dentina secundaria se forma después de que el diente haya erupcionado y la raíz esté completamente formada. La dentina terciaria se produce en respuesta a una lesión cariosa, una lesión o una reacción nociva a materiales dentales. Si el daño es leve, las células odontoblásticas nativas sintetizarán dentina terciaria, en este caso denominada a menudo dentina reactiva. Sin embargo, un daño más extenso conducirá a la muerte de los odontoblastos en el área local de

la lesión/herida, y en este caso la dentina es sintetizada por células similares a los odontoblastos.^{5,6} Este tipo de dentina terciaria, formada por células similares a los odontoblastos, suele denominarse dentina reparativa. La regulación y los procesos implicados en la dentinogénesis se tratan con más detalle a continuación.

Con su ubicación anatómica en la capa más externa de la pulpa dental, los odontoblastos proporcionan una barrera natural entre la dentina mineralizada y el tejido blando de la pulpa dental. Cada odontoblasto tiene un proceso celular incrustado en el tejido dentinario mineralizado, dando a la dentina su estructura tubular. El cuerpo celular del odontoblasto se encuentra dentro del tejido blando de la pulpa y no está encapsulado en la dentina.⁷ La capacidad de los odontoblastos para detectar una amplia variedad de moléculas de patrones moleculares asociados a patógenos, a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés), como los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) y los receptores tipo NOD (por las siglas en inglés de dominio de oligomerización de nucleótidos), demuestra su papel como primera línea de defensa en la pulpa dental.^{8,9} Además de esta función defensiva, los odontoblastos perciben el entorno externo y pueden reconocer estímulos térmicos, mecánicos y químicos a través de la expresión de diversos canales y receptores, como los canales de potencial receptor transitorio (TRP, por sus siglas en inglés)^{4,10,11} y los piezocanales.¹² Aunque se sabe que las fibras nerviosas sensoriales inervan la capa de odontoblastos y los túbulos dentinarios,¹³ el mecanismo o los mecanismos exactos de la transducción de señales de los odontoblastos a los nervios sensoriales aún no se han dilucidado por completo. Algunas pruebas indican que el ATP puede desempeñar un papel en esta transducción de señales;¹⁴ sin embargo, se necesitan más estudios para mejorar nuestra comprensión.

Fibroblastos

Los fibroblastos de la pulpa dental son las células más abundantes de la pulpa dental y son responsables de sintetizar proteínas de la MEC, como el colágeno y la fibronectina, así como enzimas, incluidas las metaloproteinasas de la matriz (MMP, por sus siglas en inglés), que son responsables de la renovación de la MEC.^{15,16} Los fibroblastos pulpaes también pueden contribuir a la cicatrización y a la inducción de angiogénesis tras una lesión mediante la expresión de factores de crecimiento (GF, por sus siglas en inglés), como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y el FGF.¹⁷

Además de su reconocido papel en la regulación de la síntesis y el recambio de la MEC, los fibroblastos tienen propiedades defensivas gracias a su síntesis de proteínas del sistema del complemento.¹⁸ Los fibroblastos también sintetizan citocinas proinflamatorias¹⁹ y quimiocinas,²⁰ y expresan PRR, lo que sugiere su implicación en la detección de patógenos y la consiguiente respuesta inmunitaria.²¹ La síntesis de múltiples GF y citocinas por parte de los fibroblastos de la pulpa dental también desempeña un papel en la inducción de la migración²² y la diferenciación²³ de las células madre de la pulpa dental (DPSC, por sus siglas en inglés) en células similares a los odontoblastos, que sintetizan dentina terciaria en respuesta a la entrada de caries o a traumatismos físicos.

La expresión de algunos neuropéptidos²⁴ y sus receptores²⁵ proporciona un vínculo entre los fibroblastos y la respuesta inflamatoria neurogénica pulpar.²⁶ De hecho, se ha demostrado que los neuropéptidos regulan la expresión de factores angiogénicos por parte de los fibroblastos pulpaes,²⁷ lo que constituye una prueba más de la amplia gama de proteínas funcionales sintetizadas por los fibroblastos pulpaes. La expresión de los canales TRP por los fibroblastos de la pulpa dental²⁸ indica que son capaces de percibir el medio externo.

Células madre

Las células madre de la pulpa dental (DPSC, por sus siglas en inglés) posnatales se identificaron por primera vez en la pulpa dental hace más de 20 años y se demostró que poseían capacidad de autorrenovación, capacidad de diferenciación multilineal y eficiencia clonogénica, con la capacidad de rege-

nerar complejos similares al dentino-pulpar *in vivo*.^{29,30} Las DPSC derivan de la cresta neural durante el desarrollo³¹ y tienen capacidad para secretar factores neurotróficos³² y diferenciarse en nervios funcionales.^{33,34} Mediante el rastreo genético de linajes, Feng et al. describieron dos localizaciones de células madre en la pulpa dental: la región perivascular (pericitos) y las células gliales asociadas a nervios periféricos.³⁵ En la pulpa dental sana, las células madre se mantienen generalmente en estado quiescente. Como se ha descrito anteriormente, los odontoblastos responderán a una lesión o infección sintetizando dentina para proteger el tejido pulpar subyacente. Sin embargo, si la lesión o infección es suficiente para causar la muerte de los odontoblastos en el área local, los acontecimientos pueden desencadenar la proliferación de células madre residentes para diferenciarse en células similares a los odontoblastos capaces de secretar dentina terciaria reactiva.^{35,36} A continuación, se describen con más detalle los procesos celulares y moleculares implicados. Además, se ha descrito que las DPSC presentan funciones inmunomoduladoras y antimicrobianas. Cuando se cocultivaron con células T activadas, las DPSC mostraron disminuir los niveles de citoquinas proinflamatorias, así como aumentar los niveles de citoquinas antiinflamatorias.³⁷ Recientemente se ha demostrado que las citocinas y los GF presentes en el secretoma de las DPSC, incluidos el GF de hepatocitos, la angiopoyetina-1, la interleucina 6 (IL-6) y la IL-8, tienen una actividad antibacteriana directa contra los patógenos orales,³⁸ lo que indica un nuevo papel de las células madre en la lucha contra las infecciones.

Células inmunitarias

La pulpa dental está poblada por una variedad de células inmunitarias residentes y reclutadas. Tras una lesión o la entrada de caries, los odontoblastos y las células inmunitarias centinela de la pulpa liberan citocinas y quimiocinas,³⁹⁻⁴¹ algunas de las cuales participan en el reclutamiento y la activación de otras células inmunitarias del torrente sanguíneo en el lugar de la infección y la inflamación pulpares.⁴² El objetivo de estas células inmunitarias es destruir y engullir los microorganismos invasores mediante un complejo arsenal de péptidos antimicrobianos (AMP, por sus siglas en inglés).⁴³ En la respuesta inmunitaria de la pulpa participan diversas células inmunitarias, como monocitos, neutrófilos, células T y células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés), que pueden activarse una vez que los antígenos bacterianos son captados tras su difusión a través de los túbulos dentinarios hasta el tejido pulpar.^{40,44} A continuación, se describen los complejos procesos celulares y moleculares que intervienen en la respuesta inmunitaria de la pulpa.

MEC

Las células de la pulpa dental se encuentran en un tejido conjuntivo laxo, compuesto principalmente por colágeno tipo I y III,^{45,46} con cantidades mucho menores de colágeno tipo V.⁴⁷ Las fibrillas de colágeno están asociadas a proteínas no colágenas que desempeñan funciones de estabilización de la red de fibrillas o que participan como inhibidores o activadores en el proceso de mineralización. La fibronectina es la principal proteína no colágena de la pulpa dental, mostrando abundancia en la capa de odontoblastos, alrededor de los vasos sanguíneos y en el núcleo de la pulpa dental.^{46,48} Los proteoglicanos, que son proteínas glicosiladas con glicosaminoglicanos altamente aniónicos unidos covalentemente, están presentes en la pulpa dental, como ocurre en casi todas las MEC de tejido conectivo.⁴⁶ Los pequeños proteoglicanos ricos en leucina están asociados a las fibrillas de colágeno de la dentina, mientras que los glicosaminoglicanos contribuyen a la estructura de las fibrillas de colágeno. La familia de proteínas no colágenas denominadas SIBLINGS (*Small Integrin-Binding Ligand, N-linked glycoproteins*) intervienen en la regulación de la formación de la dentina e incluyen la sialoproteína dentinaria, la fosfoproteína dentinaria, la proteína de la matriz dentinaria-1, la sialoproteína ósea, la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular y la osteopontina.⁴⁹⁻⁵¹ Además, en la MEC también se detecta un complejo conjunto de GF, citocinas, MMP y neuropéptidos que están implicados en la homeostasis pulpar.

Nervios

La pulpa dental es un tejido ampliamente innervado.^{52,53} La mayoría de los nervios pulpaes son aferentes trigeminales sensoriales que detectan estímulos nocivos en el tejido de la pulpa dental y transmiten señales al sistema nervioso central, que las percibe como dolor. Los nervios sensoriales inervan toda la pulpa dental, incluida la capa odontoblástica. De hecho, el análisis ultraestructural sugiere que los nervios sensoriales también se extienden hasta los túbulos dentinarios en la porción interna de la dentina.¹³ Las fibras nerviosas sensoriales se clasifican generalmente en función de sus diámetros y velocidades de conducción. Las “fibras A” son nervios mielinizados de gran diámetro y alta velocidad de conducción, mientras que las “fibras C” son nervios no mielinizados de menor diámetro y baja velocidad de conducción. Los nervios sensoriales aferentes que inervan la pulpa dental incluyen tanto fibras A como fibras C. Aproximadamente el 87 % de los nervios sensoriales pulpaes se clasifican como fibras C no mielinizadas,^{54,55} mientras que el 13 % restante se clasifican como fibras A mielinizadas (93 % A δ y 7 % A β). Curiosamente, aunque los nervios que entran en el diente a través del foramen apical tienden a estar mielinizados, muchos de ellos pierden su vaina de mielina al entrar en la pulpa dental, o cuando recorren y se ramifican a través de los tejidos pulpaes radicular y coronal.^{56,57}

Tras la estimulación, las fibras nerviosas sensoriales no solo transmiten el dolor al sistema nervioso central, sino que también liberan neuropéptidos, como la sustancia P (SP), la neuroquinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) en el tejido pulpar. En consecuencia, contribuyen a la respuesta inflamatoria neurogénica local.^{26,58} El resto de los nervios pulpaes son eferentes autónomos que transmiten señales del sistema nervioso central a la periferia. Los nervios autónomos (simpáticos y parasimpáticos) se han estudiado de forma menos exhaustiva, pero hay pruebas que sugieren que los nervios simpáticos contribuyen al flujo sanguíneo pulpar⁵⁹ y pueden tener funciones sensoriales cuando la pulpa dental está inflamada.⁶⁰ También hay pruebas de que los nervios simpáticos contribuyen al reclutamiento y migración de células inflamatorias.⁶¹ Aunque no hay consenso sobre la inervación parasimpática de la pulpa dental, cabe señalar que se ha demostrado la presencia en la pulpa dental del péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés), considerado un marcador de los nervios parasimpáticos.^{59,62-64}

Vascularización

La pulpa dental presenta una rica vascularización. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los demás tejidos, carece de un suministro colateral, lo que significa que también es vulnerable. Una densa red de vasos sanguíneos perfunde la pulpa dental para proporcionar nutrición.⁶⁵ Las arteriolas entran en el foramen apical y ascienden por la región central de la pulpa propiamente dicha, ramificándose para formar una densa red capilar que lleva sangre oxigenada al tejido pulpar periférico. Una red de vénulas devuelve la sangre desoxigenada, a través del foramen apical, a la circulación.⁶⁶ Durante la respuesta inflamatoria pulpar a lesiones e infecciones, se produce vasodilatación de los vasos sanguíneos y proliferación capilar.⁶⁷ Los vasos sanguíneos de la pulpa dental están estrechamente relacionados con los nervios y se considera que el flujo sanguíneo pulpar está bajo control neural local.⁶⁰ Pruebas recientes demuestran que la pulpa dental carece de vasos linfáticos.⁶⁸ En su lugar, es probable que el drenaje de fluido dentro de la pulpa se rija por un gradiente de presión tisular (presión de conducción) y se transporte en lagunas de tejido conjuntivo laxo que rodean los vasos y las fibras nerviosas.⁶⁸

Envejecimiento

El envejecimiento reduce las dimensiones y el volumen de la cámara pulpar debido a la acumulación de dentina secundaria y terciaria. La deposición de cemento dental con el aumento de la edad estrecha el foramen apical y disminuye la perfusión del tejido y la extensión de la inervación. También se produce cierta atrofia del tejido pulpar dental. Se ha descrito una disminución del número total de células

pulpaes con el envejecimiento.⁶⁹ Se ha observado una disminución significativa del número de células subodontoblásticas con el envejecimiento en la pulpa de roedores y humanos,^{70,71} y se considera que una disminución progresiva de los fibroblastos forma parte del proceso de envejecimiento pulpar en los dientes humanos.⁷¹ El envejecimiento del tejido pulpar se asocia a una menor vascularidad y se propone que reduce el flujo sanguíneo y la capacidad de drenaje del tejido, haciéndolo más vulnerable a la insuficiencia circulatoria.⁶⁸

Capacidad de cicatrización de la pulpa dental

Como se ha indicado anteriormente, y al igual que otros tejidos del organismo, el complejo dentino-pulpar tiene una capacidad innata de cicatrización tras una enfermedad o un traumatismo. La respuesta mediante la cual el tejido de la pulpa dental forma un nuevo tejido dental duro se denomina dentinogénesis terciaria (**Figura 2.1**). Esta dentina terciaria proporciona una barrera física localizada bajo el lugar de la lesión y contribuye a la integridad del tejido mediante procesos de reparación y regeneración.⁷² La dentina terciaria puede describir una serie de tejidos duros depositados, incluida una estructura tubular regular continua con la dentina primaria derivada del desarrollo y la dentina secundaria fisiológica, así como una matriz atubular más displásica.^{73,74} Es importante destacar que los procesos moleculares y celulares responsables de los diferentes depósitos de dentina terciaria varían significativamente. En consecuencia, la dentina terciaria se clasifica como reactiva o reparadora,⁷⁵ y esto ocurre en respuesta a estímulos externos leves (p. ej., lesiones cariosas de progresión lenta) o más graves (lesiones cariosas de progresión rápida), respectivamente.

La dentina reactiva se estimula en respuesta a una irritación leve y es depositada por los odontoblastos primarios supervivientes.⁷⁵ Por el contrario, en lesiones más graves en las que se pierden los odontoblastos primarios, la dentina reparativa se deposita tras la diferenciación de una nueva generación de células similares a los odontoblastos. Curiosamente, esta muerte local de odontoblastos puede producirse en ausencia de exposición pulpar, pero puede deberse a un traumatismo o a una caries profunda y de rá-

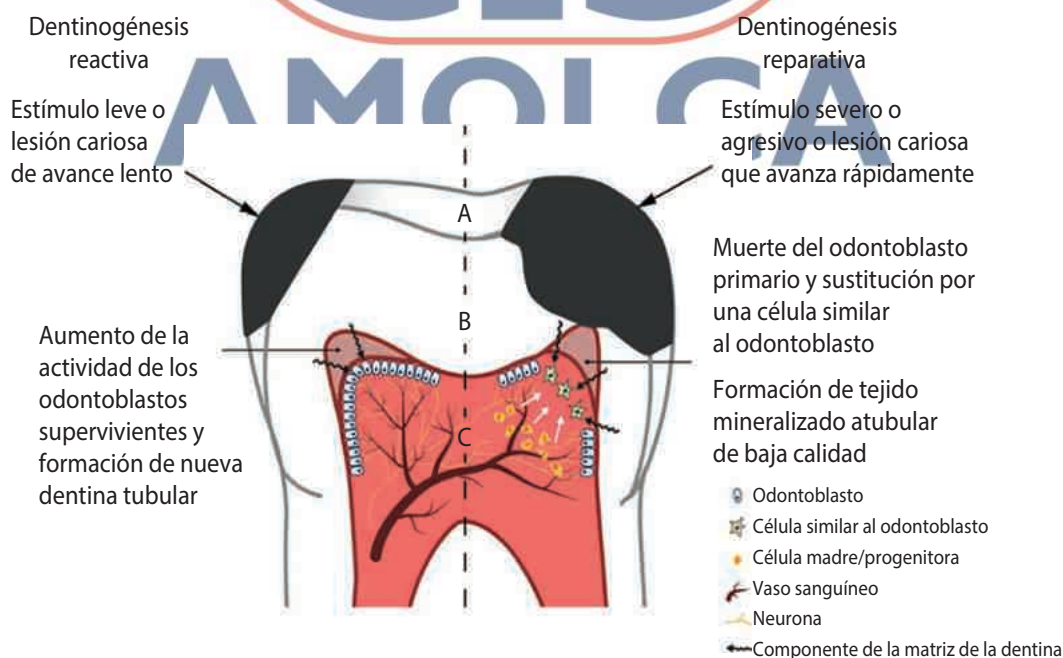


Figura 2.1. Esquema de los dos tipos de procesos de formación de dentina terciaria, dentinogénesis reactiva y reparativa, que se forman en respuesta a lesiones cariosas o traumáticas de diferente intensidad. Los tejidos componentes mostrados son **A**: esmalte; **B**: dentina; **C**: pulpa.

vida progresión. Las moléculas bioactivas son importantes reguladores y estímulos de ambos procesos dentinogénicos.⁷⁶ Comparativamente, la dentinogénesis reactiva requiere un proceso menos complejo, ya que solo implica la reestimulación de los odontoblastos primarios existentes para depositar dentina a una velocidad mayor que la ya observada durante la dentinogénesis secundaria.⁷⁷ Sin embargo, la dentinogénesis reparadora implica el reclutamiento de células progenitoras de la pulpa dental, que posteriormente reciben señales para diferenciarse en células similares a los odontoblastos.⁷⁸ La dentina reparativa estimulada difiere de la dentina primaria y secundaria en cuanto a la calidad de la dentina depositada. Generalmente carece de estructura tubular, es un puente de tejido mineralizado amorfo y puede contener los denominados defectos "túnel". El tejido duro mineralizado depositado puede ser más similar al hueso que a la dentina.^{72,74,79,80} En la actualidad, existe un importante debate sobre el origen de las células que depositan este puente mineralizado. Algunos investigadores han propuesto que este tejido duro se produce debido a la actividad de células perivasculares,⁸¹ fibroblastos⁸⁰ o fibrocitos⁸² en lugar de las células que tradicionalmente se han denominado células similares a los odontoblastos.^{83,84} Curiosamente, si los fibroblastos pulpares fueran a producir el tejido mineralizado en la respuesta reparadora, seguiría siendo necesaria la citodiferenciación, ya que estas células no producen de forma natural tejidos duros en su estado basal. Sin embargo, existen pruebas que apoyan la inducción de este proceso celular en condiciones adecuadas.⁸⁵⁻⁸⁸

Aunque generalmente se considera que la dentinogénesis reactiva y la reparadora ocurren por separado debido a la enfermedad o a los eventos estimulantes tisulares presentes, algunos investigadores han propuesto que en lesiones cariosas relativamente profundas y activas ambos procesos pueden ocurrir simultáneamente.⁸³ De hecho, en una lesión cariosa dinámica y de rápido avance, las partes activas de la lesión pueden contener formación de dentina reactiva, mientras que, en zonas más avanzadas de la lesión, puede estar presente la dentinogénesis reparadora.⁸⁹

Procesos reguladores moleculares y celulares en la dentinogénesis terciaria

Moléculas bioactivas

Durante la dentinogénesis primaria y secundaria se deposita y archiva en la dentina una gran cantidad de moléculas bioactivas, denominadas componentes de la matriz dentinaria (DMC, por sus siglas en inglés), a medida que el diente se desarrolla y durante la homeostasis del tejido dental. Estas DMC incluyen muchos GF, citocinas, quimiocinas, MMP, así como otras subclases de moléculas bioactivas.⁸³ Se sabe que las DMC modulan una serie de procesos celulares importantes en la reparación tisular, como la quimiotaxis,^{84,90,91} la angiogénesis,⁹² la mineralización,⁹¹ el reclutamiento de células madre⁹³ y la neurogénesis.⁹⁴ En particular, los GF bien caracterizados, que han demostrado ser fundamentales para orquestar y modular la reparación y regeneración del complejo dentino-pulpar, incluyen miembros de la superfamilia de factores de crecimiento transformante (TGF, por sus siglas en inglés)^{95,96} y los GF similares a la insulina.^{97,98} Otros GF incluyen moléculas promotoras de la angiogénesis, como el VEGF, el GF-2 de fibroblastos (FGF-2), el GF derivado de plaquetas y el factor de crecimiento placentario,^{91,99} así como promotores de la neurogénesis, como el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento/diferenciación 15.⁹⁸

A medida que la caries avanza hacia la pulpa, la dentina se desmineraliza progresivamente, lo que provoca una mayor liberación de las DMC almacenadas.¹⁰⁰ Curiosamente, trabajos anteriores han demostrado que determinadas MMP, incluidas las MMP-2,-8-9,¹⁰¹ están contenidas en las DMC y son capaces de romper hidrolíticamente la matriz orgánica dentinaria expuesta¹⁰² para generar moléculas bioactivas potencialmente más potentes¹⁰³ que se difunden por los túbulos dentinarios y penetran en la pulpa. Estas moléculas desempeñan un papel importante en la modulación del proceso de caries y se sabe que son potentes estimuladores de la formación de dentina terciaria y de otros procesos reparadores pulpares asociados, como la angiogénesis y la neurogénesis.^{97,104} Se entiende que la promoción holística de la reparación del complejo dentino-pulpar es importante debido a la interacción sinérgica de todas las células y tipos de tejido componentes.⁸³

La posibilidad de aprovechar terapéuticamente las DMC bioactivas ha sido objeto de una considerable actividad de investigación reciente.⁸³ Se ha explorado el uso de varios reactivos, tratamientos y productos químicos clínicos, como el ácido etilendiaminetetraacético (EDTA),^{90,105} el cemento de silicato de calcio,¹⁰⁶ el hidróxido de calcio,¹⁰⁵ los adhesivos dentales¹⁰⁷ y la agitación ultrasónica,¹⁰⁸ para liberar DMC. El tratamiento de la dentina con EDTA promueve la migración y diferenciación de las DPSC y sigue siendo el estándar de oro, utilizándose los miembros de la familia TGF- β como biomarcadores clave que demuestran la liberación de los bioactivos de la dentina.⁹⁰ Por el contrario, el tratamiento de la dentina con hipoclorito de sodio (NaOCl) al 6 % ha demostrado tener un efecto nocivo, en particular sobre la supervivencia, la viabilidad y la capacidad de diferenciación de las DPSC.¹⁰⁹ Esto ha dado lugar a directrices clínicas que equilibran la desinfección con la vitalidad celular y recomiendan que en los procedimientos de tratamiento de la pulpa vital se utilice una irrigación con NaOCl al 1,5-3 %, seguida de un enjuague final con EDTA al 17 %.^{109,110}

Es importante destacar que las moléculas bioactivas pueden actuar sinérgicamente a concentraciones nanomolares para regular muchos procesos celulares. Para estimular la dentinogénesis reactiva, las DMC actúan directamente sobre los odontoblastos primarios supervivientes para aumentar su actividad secretora y sintética de dentina. Sin embargo, como la dentinogénesis reparadora es más compleja, las moléculas bioactivas también regulan el proceso de reclutamiento de células progenitoras, la proliferación y los pasos de diferenciación. En consecuencia, la señalización multifactorial proporciona la flexibilidad necesaria para el tejido y es necesaria para invocar respuestas de reparación.⁸⁴

Respuestas celulares

Los estudios celulares de las respuestas dentinogénicas terciarias se han centrado principalmente en el papel de los odontoblastos¹¹¹ o de las poblaciones de células madres (SC, por sus siglas en inglés) mesenquimales.¹¹² La regeneración implica la sustitución del tejido dañado por un traumatismo o una enfermedad por otro que se asemeje al tejido nativo, y para este proceso se requieren células madre pluripotentes o multipotentes reguladas por señales de crecimiento y diferenciación. Se han descrito varias poblaciones de SC dentales, incluidas las DPSC, que representan menos del 5 % de todas las células pulpares,³⁰ así como las SC de la papila apical (SCAP, por sus siglas en inglés), las SC de dientes deciduos exfoliados humanos, las SC del folículo dental y las SC del ligamento periodontal.¹¹³⁻¹¹⁷ En particular, se ha propuesto que varias de estas poblaciones de células madre/progenitoras contribuyen a la cicatrización del complejo dentino-pulpar. Además, los modelos animales también han demostrado que existe la posibilidad de que las SC externas al diente puedan ser atraídas para migrar a la pulpa y permitir la reparación tisular.^{35,112} De hecho, datos recientes que utilizan fibrocitos de médula ósea han demostrado que pueden migrar a la pulpa lesionada para participar en los primeros procesos de cicatrización de heridas, incluida la formación de nuevos vasos sanguíneos.⁸² Es evidente que, aunque no existe consenso sobre la población progenitora exacta implicada en la dentinogénesis reparadora, el análisis de la expresión de marcadores indica que varios tipos celulares de origen mesenquimatoso pueden contribuir a este proceso.¹¹⁸ En particular, a nivel molecular, actualmente es imposible cuantificar la influencia relativa de los factores derivados tanto de la dentina como de las células pulpares en la dentinogénesis terciaria. Sin embargo, es probable que en el proceso de cicatrización influyan su biodisponibilidad temporal y el entorno tisular.⁸³

Respuesta inmunoinflamatoria en la reparación del complejo dentino-pulpar: un arma de doble filo

Aunque es bien sabido que la función principal de los odontoblastos se considera responsable de la dentinogénesis, su papel inmunocompetente también está bien descrito.¹¹⁹ Durante las primeras fases de la caries y la enfermedad, el esmalte y la dentina se desmineralizan y reblandecen debido a la acción de los ácidos producidos por las bacterias cariogénicas.¹²⁰ Este proceso abrirá aún más la dentina tubular porosa, permitiendo que los productos y componentes bacterianos atraviesen el tejido duro, donde

inicialmente serán detectados por los receptores de los odontoblastos, lo que provocará la activación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria debajo de la lesión.¹²¹ Si el entorno carioso no se detiene adecuadamente mediante la excavación parcial o completa de la caries, la biopelícula microbiana invasora seguirá evolucionando y se convertirá en anaeróbica en las profundidades del tejido pulpar.¹²²⁻¹²⁴ Al mismo tiempo, la respuesta inflamatoria empieza a amplificarse, y la progresión de la enfermedad puede conducir a una pulpitis irreversible, necrosis pulpar y, en última instancia, a una periodontitis apical.¹²⁵

La respuesta de señalización molecular que se produce durante la progresión de la infección es compleja, ya que impulsa la reacción defensiva del huésped dentro del tejido pulpar. Además de los odontoblastos, las células pulpares, incluidos los fibroblastos, las células madre, las neuronas y las células endoteliales, expresan receptores que detectan componentes bacterianos. Se ha demostrado que los miembros de la familia TLR (TLR 1-9) están presentes en muchos de los tipos celulares de la pulpa, donde detectan la presencia de componentes de la pared bacteriana, como lipopolisacáridos (LPS) y ácidos lipoteicoicos (LTA, por sus siglas en inglés), y ADN bacteriano.¹²⁶⁻¹²⁸ En particular, TLR2 y TLR4 desempeñan papeles importantes en la pulpitis temprana y en la respuesta inmunitaria innata a la infección bacteriana. Concretamente, TLR2 participa en el reconocimiento de peptidoglicanos y LTA de bacterias Gram positivas, mientras que TLR4 media los efectos de LPS en bacterias Gram negativas.^{39,129} Una vez unido el ligando bacteriano, se invocan vías de señalización intracelular descendentes, en las que intervienen las vías del factor nuclear kappa B (NF- κ B, por sus siglas en inglés) y de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP, por sus siglas en inglés).¹³⁰ En consecuencia, se liberan AMP que tienen como objetivo directo eliminar las bacterias, así como citocinas reguladoras de la inflamación que invocan respuestas celulares inmunitarias que incluyen el reclutamiento celular, la extravasación, la activación, la diferenciación y la producción de anticuerpos por parte de las células inmunitarias. Las citocinas clásicas presentes durante la enfermedad pulpar incluyen IL-1 α , -1 β , -4, -6, -8, -10 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α , por sus siglas en inglés).¹³¹ Solo una vez eliminada la infección o reducida la carga microbiana a un nivel crítico que permita una respuesta reparadora del huésped, por ejemplo, tras la remoción de la caries, se resuelve la inflamación y los niveles de citocinas disminuyen hacia los niveles presentes durante la homeostasis tisular. Sin embargo, si no se consigue este resultado clínico, la inflamación molecular crónica persistirá junto con la inflamación tisular, el dolor y la necrosis tisular. En estas condiciones, la posibilidad de que se produzca cualquier proceso de reparación tisular se ve gravemente limitada.^{132,133}

El papel de la inflamación neurogénica dentro de la pulpa también es importante. Como se ha descrito anteriormente, la pulpa dental está muy inervada con nervios pulpares localizados en los sitios de lesión. Una vez activados durante la enfermedad, estos nervios contribuyen a la señalización inflamatoria mediante la liberación de neuropéptidos.^{27,59} De hecho, los neuropéptidos SP, CGRP y VIP están regulados al alza en pulpas que contienen lesiones cariosas profundas, así como en dientes con pulpitis sintomática.^{58,62,134} Se entiende que el brote neuronal y la activación del sistema del complemento, que están asociados con la inflamación pulpar, junto con la liberación local de neuropéptidos, median un reflejo de dolor protector aumentado, así como una respuesta inflamatoria neurogénica cuyo objetivo es combatir la infección al tiempo que facilita la cicatrización y reparación del tejido.¹⁸ Los neuropéptidos liberados localmente contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo pulpar y, junto con los GF angiogénicos, pueden facilitar la cicatrización tisular.^{27,60} Además, como se ha indicado anteriormente, los neuropéptidos presentan actividades antimicrobianas frente a muchos patógenos endodónticos, por lo que estas moléculas pueden ser importantes para determinar la progresión de la enfermedad.¹³⁵

Respuesta inmunológica en la pulpa dental

Al igual que otros órganos y tejidos periféricos, como la piel, el tracto gastrointestinal y los pulmones, la pulpa dental sana contiene leucocitos inmunosensibles, como macrófagos, DC, mastocitos y linfocitos T, capaces de detectar agentes patógenos en el entorno local y orquestar posteriormente la respuesta adecuada (**Figura 2.2**).^{40,127,136,137} De hecho, los estudios han demostrado que estos leucocitos de inmu-

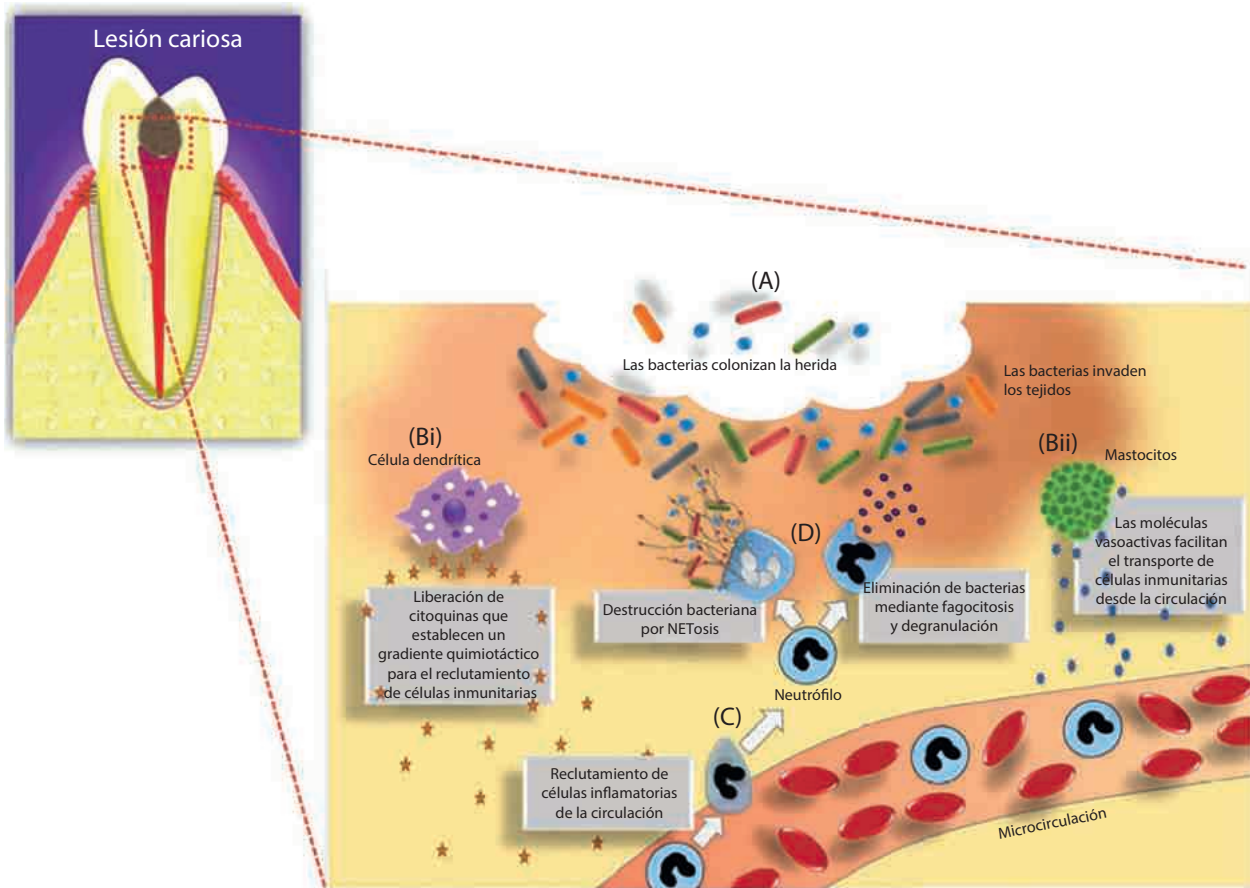


Figura 2.2. Representación esquemática de los procesos inmunitarios celulares y moleculares implicados en el complejo dentino-pulpar en respuesta a la infección cariosa. (A) Las bacterias colonizan e infectan la herida dental y posteriormente son detectadas por células residentes en el tejido, incluidas células inmunitarias, como (Bi) células dendríticas y (Bii) mastocitos. Se liberan moléculas bioactivas y quimiocinas/citocinas, que generan señales y gradientes para permitir un mayor reclutamiento y activación de células inmunitarias, como (C) neutrófilos, atraídos desde el torrente sanguíneo. Posteriormente, los neutrófilos (D) utilizan una serie de mecanismos de destrucción bacteriana. El ciclo crónico de la respuesta inflamatoria continuará mientras persista la infección. Los macrófagos también pueden eliminar bacterias y restos celulares y permitir la resolución de la inflamación. Posteriormente, los procesos de cicatrización de heridas pueden invocarse una vez que las condiciones dentro de la pulpa se vuelven propicias. Reproducido con autorización de Cooper et al.¹³⁶/Elsevier.

novigilancia pueden representar el ~1 % de la población celular total en los dientes humanos.¹³⁷ Cuando se detectan patógenos, el número de leucocitos aumenta significativamente debido a la señalización que se produce tras la elevación del proceso inflamatorio molecular descrito en la sección anterior. Esta inflamación tiene una finalidad protectora, y la consiguiente respuesta inmunitaria desencadena el reclutamiento de poblaciones adicionales de leucocitos procedentes del sistema circulatorio. Posteriormente, estos leucocitos se adhieren a las células endoteliales que recubren las paredes de los vasos sanguíneos y migran hacia el interior de la zona enferma. Los neutrófilos son reclutados inicialmente para engullir y destruir las bacterias infectantes. Posteriormente, se produce una respuesta macrófaga tras su desarrollo a partir de monocitos, y este proceso de diferenciación también está regulado por los niveles de las moléculas inflamatorias presentes. En particular, los estudios han informado sobre el aumento progresivo de neutrófilos y macrófagos en el tejido pulpar enfermo en respuesta a los irritantes del proceso de caries.^{138,139} Los macrófagos también fagocitan las bacterias infectantes y este proceso provoca el reclutamiento y la activación de células T, lo que da lugar a una respuesta inmunitaria adaptativa que surge en asociación con la actividad local de DC. Como se ha descrito anteriormente, las DC se encuentran ini-

cialmente en un estado inmaduro dentro de la pulpa, y las quimiocinas derivadas de los odontoblastos son capaces de atraerlas al lugar de la lesión infecciosa. Posteriormente, las DC pueden captar antígenos bacterianos del entorno local,^{39,44,140,141} lo que provoca su maduración y posterior migración a los ganglios linfáticos regionales. En este tejido, presentan los antígenos a los linfocitos T DC4+, lo que provoca su activación. Las DC activadas expresan una gran cantidad de citocinas que modulan tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa; en consecuencia, las DC se consideran reguladores clave de la reacción de defensa durante la infección. Las células T DC4+ nativas activadas pueden diferenciarse en células T colaboradoras DC4+ efectoras, incluidos los subconjuntos de población Th1, Th2 o Th17 en función del cóctel de citocinas que predomine en el tejido, o en células T reguladoras inducidas (iTreg, por sus siglas en inglés). En particular, los diferentes subconjuntos Th también expresan diferentes citocinas que pueden dar lugar a la activación de diferentes ramas de la respuesta inmunitaria, como la regulación de la inmunidad humoral (mediada por inmunoglobulinas). Los datos han demostrado que las poblaciones de células T presentes en la pulpa se adaptan y cambian a medida que progresa la enfermedad cariosa y pulpar.^{128,140,142,143}

Las células *natural killer* (NK) también son un componente bien caracterizado de la respuesta inmunitaria innata. Se han identificado en molares sanos de rata y recientemente se ha demostrado que representan ~2,5 % de los leucocitos presentes en la pulpa sana humana.¹³⁷ Además, las células T *natural killer* (NKT), que son un subconjunto de las células T, desempeñan un papel importante en el desarrollo del eje inmunitario Th1 frente a Th2 y ahora también se han detectado en la pulpa de ratas sanas. En particular, se considera que las células B están presentes en cantidades relativamente pequeñas en el tejido pulpar sano, aunque su número aumenta significativamente durante la progresión de la caries y en la pulpitis.^{141,144}

Para evitar daños irreversibles en la pulpa, esta compleja respuesta inmunitaria debe modularse para permitir la eliminación del patógeno al tiempo que se minimizan los daños en el tejido local del huésped. En consecuencia, las células inmunitarias reguladoras desempeñan un papel fundamental en este sentido y, en particular, las subpoblaciones de DC inmaduras, denominadas DC tolerogénicas, son resistentes a la maduración.^{145,146} Estas células inducen tolerancia central y periférica a través de varios mecanismos diferentes, como la depleción o anergia de células T, la diferenciación inducida de células Treg (iTreg) a partir de células T DC4+ y la expresión de una serie de mediadores inmunomoduladores.^{147,148} En particular, entre las citocinas clave para amortiguar la respuesta inflamatoria se encuentran la IL-10 y el TGF- β , que suprimen una serie de funciones de las células inmunitarias. Curiosamente, se han detectado iTregs en pulpas humanas enfermas en cantidades relativamente grandes.^{149,150} Además, en las pulpas también se han detectado DC que expresan el inmunomodulador hemooxigenasa-1, que protege a las células frente al estrés inflamatorio y oxidativo, junto con células supresoras derivadas de mieloides, que muestran una notable capacidad para regular las respuestas inmunitarias.¹⁵¹⁻¹⁵⁴

Como ya se ha comentado, la respuesta inflamatoria pulpar es de doble filo, y es bien sabido que la infección crónica, con niveles relativamente altos de inflamación, provoca daños colaterales en el tejido del huésped debido a la acción de las células inmunitarias dirigidas a eliminar las bacterias invasoras.¹²⁸ De hecho, células inmunitarias como los neutrófilos y los macrófagos liberan enzimas que degradan los tejidos, como las MMP, que son necesarias para su reclutamiento y migración dentro de los tejidos. Por su actividad antimicrobiana, estas células liberan especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), sin embargo, estas moléculas también pueden causar importantes daños colaterales en los tejidos. Se sabe que las ROS dañan las membranas celulares, el ADN y las proteínas, lo que puede exacerbar la liberación de citocinas a través de la activación de las vías de señalización intracelular p38 MAP quinasa y NF-kB. Estos acontecimientos pueden perpetuar el ciclo inflamatorio.¹³⁶ Curiosamente, hace poco se ha descrito un nuevo mecanismo de eliminación y contención de bacterias denominado trampas extracelulares de neutrófilos. Este mecanismo implica la liberación de ADN intracelular cargado con AMP, sin embargo, también se ha demostrado que estas estructuras son citotóxicas y proinflamatorias. Por consiguiente, es probable que su liberación en el tejido dental también contribuya a la inflamación crónica observada en la enfermedad pulpar.^{136,155}