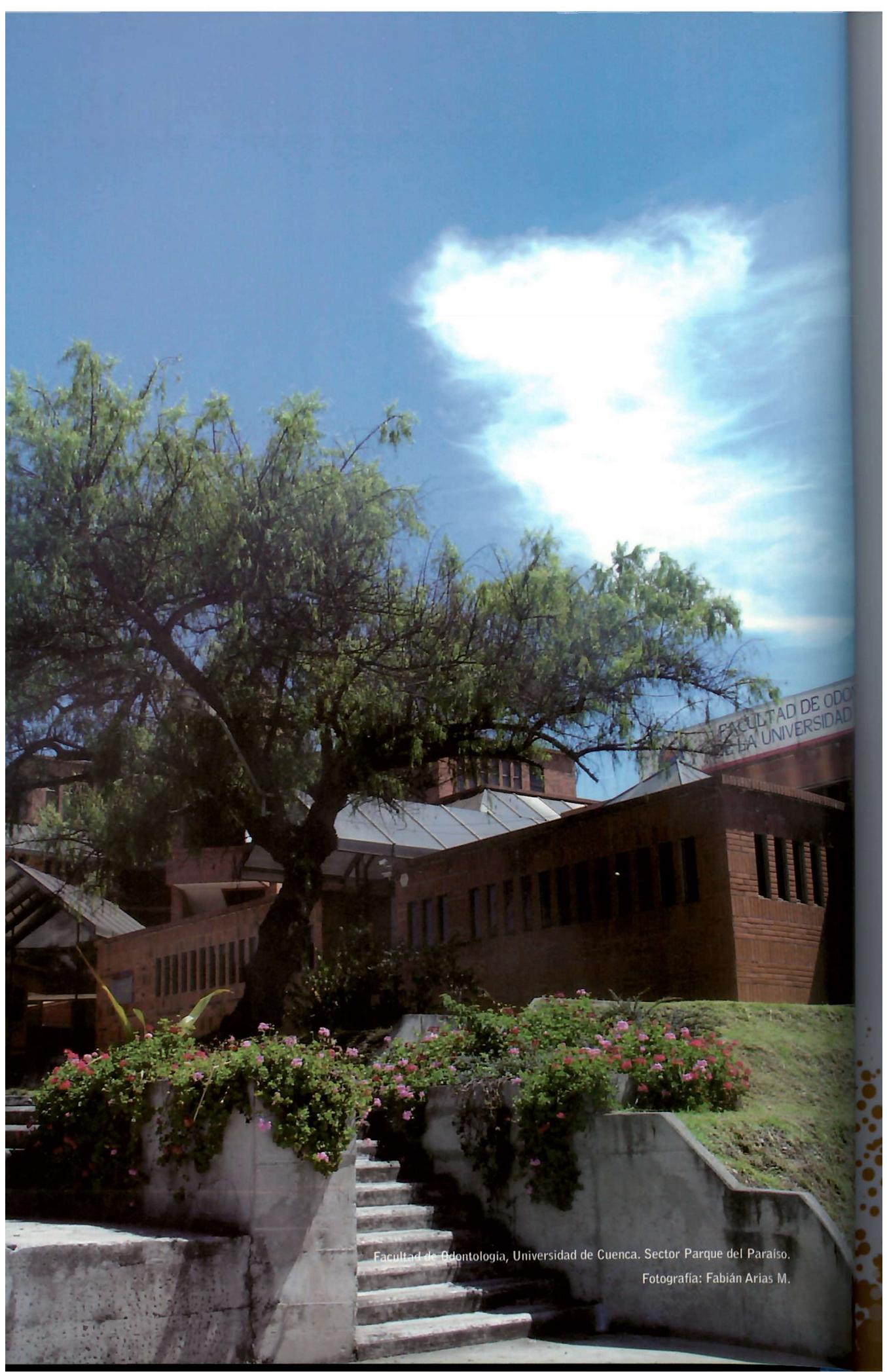


Odontociencia

Revista científica

Facultad de Odontología
Universidad de Cuenca
Año 1 • Número 1
Julio de 2009

Odontociencia



Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca. Sector Parque del Paraíso.

Fotografía: Fabián Arias M.

Neuropéptidos: Inflamación Neurogénica en Pulpa Dental

Dr. José Luis Álvarez Vásquez

Especialista en Endodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá-Colombia.

Docente de la Facultad de Odontología de la Universidad de Cuenca.

RESUMEN

El mecanismo de defensa del complejo dentinopulpar, frente a caries dental y procedimientos dentales como preparación cavitaria, colocación de materiales de restauración, entre otras injurias, es el proceso inflamatorio. La contribución del sistema nervioso en la respuesta inflamatoria de varios tejidos, incluyendo la pulpa dental, es conocida como inflamación neurogénica, la cual es mediada por los neuropéptidos, que son producidos por los 3 tipos de fibras nerviosas que inervan la pulpa dental: sensoriales, simpáticas y parasimpáticas. La inflamación neurogénica, que constituye la primera línea de defensa para proteger la integridad tisular, involucra una compleja interacción de carácter neuro-inmune-vascular, siendo una piedra angular la interacción neuroinmune, en la cual es crítico el rol immunomodulador de neuropéptidos como Sustancia P (SP), Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), Neuroquinina A (NKA), Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), Neuropéptido Y (NPY), entre otros, los cuales regulan la función pulpar tanto en salud como en enfermedad.

PALABRAS CLAVE:

Inflamación neurogénica, neuropéptidos, pulpa dental, interacción neuroinmune

**NEUROPEPTIDES: NEUROGENIC INFLAMMATION IN DENTAL PULP
ABSTRACT**

The defense mechanism of the pulpodentin complex in order protect itself from caries and dental procedures like cavity preparation, restorative procedures, among other injuries, is the inflammatory process. The pivotal role of the Nervous System in the inflammatory process of many tissues, including dental pulp, is known as neurogenic inflammation, which is mediated through neuropeptides that are produced by the three types of nerve fibers that innervate the dental pulp: sensory, sympathetic and parasympathetic. Neurogenic inflammation is the first line of defense to protect tissue integrity and implies a complex cascade of neuro-immune-vascular interactions, being a corner stone the neuroimmune interaction, on which is critical the role of neuropeptides as immunomodulators. These neuropeptides include Substance P (SP), Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Neurokinin A (NKA), Vasoactive intestinal polypeptide (VIP), Neuropeptide Y (NPY), among others, and they control dental pulp function in health and disease.

KEY WORDS: neurogenic inflammation, neuropeptides, dental pulp, neuroinmune interaction

INTRODUCCIÓN

En la pulpa dental, al igual que en otros tejidos mesenquimatosos del organismo, frente a estímulos nocivos se instaura un proceso inflamatorio, ello como un mecanismo defensivo reaccional para tratar de eliminar o contrarrestar aquel agente nocivo o sus efectos. Es un hecho que la respuesta inflamatoria pulpar es eminentemente vascular, mediada por diversas células y biomoléculas de la inmunidad innata y adaptativa, entre otros agentes.^{1,2,3,4,5}

Por otro lado, a pesar de que en la literatura está claramente establecido el rol relevante que ejercen los neuropéptidos en el control del flujo sanguíneo pulpar y en la instauración de la inflamación neurogénica^{3,6,7,8,9,10,11,12}, poco se conoce en este sentido, pues se cree generalmente que el rico plexo nervioso de la pulpa dental participa únicamente

en la nocicepción y transmisión de los estímulos dolorosos, de ahí que el propósito de la presente revisión bibliográfica es describir ciertos aspectos relacionados con la participación de los neuropéptidos en la inflamación pulpar neurogénica, así como en la fisiología y homeostasis del complejo dentinopulpar.

QUÉ ES LA INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA?

La inflamación neurogénica fue reportada hace ya más de un siglo¹³ y, puede generar procesos de vasodilatación y extravasación plasmática, con la formación del subsecuente edema tisular. Es una respuesta inflamatoria mediada por los neuropéptidos, los cuales son proteínas liberadas por las fibras nerviosas periféricas pulparas cuando éstas reciben un estímulo nocivo apropiado, ya sea de carácter químico (materiales de

restauración, blanqueamiento dental), térmico (refrigeración inadecuada durante preparaciones cavitarias o tallados) o bacteriano (caries dental).^{3,6,7,9,10,12,14,15,16}

El tejido pulpar sufre una serie de alteraciones durante la inflamación neurogénica: hiperalgesia o sensibilización de las fibras nerviosas, causando una disminución del umbral del dolor, respuesta inflamatoria aumentada debido a la llegada de sustancias vasoactivas y, extravasación de fluidos y proteínas plasmáticas hacia el intersticio tisular, con el consecuente aumento de la presión intrapulpar en el sitio de lesión. Estos procesos pueden desencadenar alteraciones

importantes en un tejido confinado a paredes rígidas, como es el tejido pulpar.^{3,4,5,6,10,15}

La disminución del umbral del dolor clínicamente va a implicar que estímulos que antes eran sólo "sentidos" por el paciente, como aplicación de frío, presión durante masticación, entre otros, ahora se manifiesten como sensaciones dolorosas.^{15,17}

La inflamación neurogénica es un componente de la respuesta inflamatoria pulpar "total", pues magnifica el estado inflamatorio generado por agentes proinflamatorios paracrinos (liberados o producidos en el sitio de lesión) como bradiquinina, histamina, serotonina,

FIGURA 1

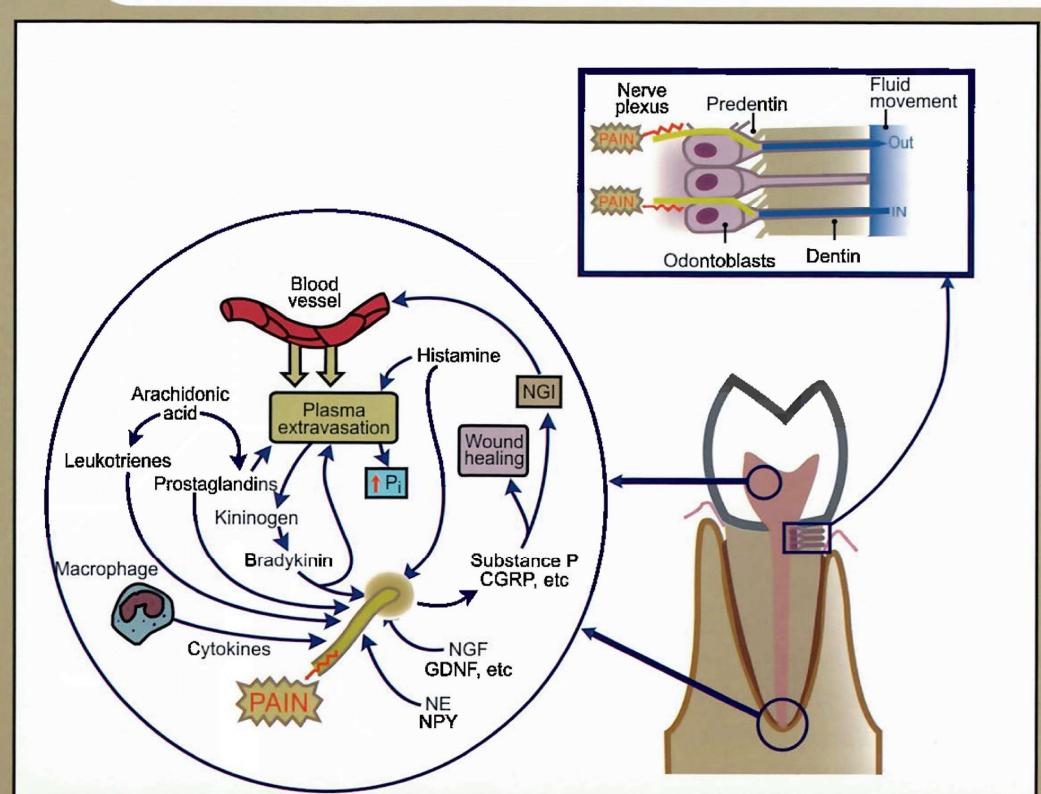


Figura 1.

INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA EN EL CONTEXTO DEL PROCESO INFLAMATORIO PULPAR

NGI, Inflamación Neurogénica; Pi, Presión intersticial; NGF, Factor de Crecimiento Neural; GDNF, Factor Neurotrófico Derivado de Células Gliales; NE, Norepinefrina

Tomado de Hargreaves KM, Goodis HE. Seltzer and Bender's Dental Pulp. Quintessence Books.

Chicago.2002.pg.183

prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, citoquinas, LPS (lipopolisacáridos), entre otros agentes mediadores de inflamación.^{1,3,4,7}

Las interrelaciones entre los distintos mediadores inflamatorios forma un círculo de retroalimentación positivo (ver Fig.1), permitiendo que la inflamación persista aún después de culminado un procedimiento dental, como una preparación cavitaria, por ejemplo.^{3,5}

Porotrolado, modelos de estudio de inflamación pulpar inducida (preparación cavitaria con y sin refrigeración, blanqueamiento dental) en dientes sanos, muestran niveles aumentados de neuropéptidos, evidenciando el rol de éstos en el proceso inflamatorio a nivel pulpar, frente a procedimientos terapéuticos dentales que son de rutina en la consulta.^{6,9,10,11}

3) Parasimpáticas, que provienen del ganglio esfenopalatino, en el caso de los dientes superiores, y del ganglio óptico, en el caso de los dientes inferiores; producen un neuropéptido, el VIP.^{3,6,7,8,11,20}

Los neuropéptidos antes citados son los más estudiados en la literatura, ya que un total de 11 de estos fueron localizados en la pulpa dental en un detallado estudio, incluyendo péptidos como NKB, Nuropéptido K, entre otros.²¹

Han sido estudiados en muchos reportes mediante técnicas de inmunohistoquímica^{20,22,23,24} y radioinmunoanálisis^{9,10,11,12,25,26,27,28}, estando aquel número en creciente aumento, en razón del avance en la investigación e interés sobre estos péptidos. La SP fue el primero en ser detectado en el tejido pulpar y, ha sido el más ampliamente estudiado.^{6,7,9,10,26,29} Para una revisión extensa sobre neuropéptidos en pulpa dental, se remite al lector a publicaciones en ese sentido.^{3,6,7,11}

QUE SON LOS NEUROPEPTIDOS?

Son péptidos neurotransmisores sintetizados y liberados por las neuronas de las diferentes fibras nerviosas y, cumplen funciones pleiotróficas en diferentes tejidos y órganos de todo el cuerpo, tanto en salud como en enfermedad, esto es, participan en la fisiopatología y homeostasis de muy diversos órganos, entre ellos la pulpa dental.^{3,7,18,19}

La pulpa dental está inervada por 3 tipos de fibras nerviosas:

- 1) Aferentes (sensoriales C y A δ), que derivan del Ganglio del Trigémino, las cuales sintetizan y liberan 3 neuropéptidos: SP, NKA y CGRP. Tanto SP como NKA pertenecen al grupo de las taquinas.
- 2) Simpáticas, que derivan del Ganglio Cervical Superior, y secretan el NPY.

Los neuropéptidos son sintetizados en los ganglios antes citados y, mediante transporte axónico anterógrado, son constantemente llevados hacia las terminaciones nerviosas periféricas pulparas en un 80%, en tanto que el resto es conducido hacia las terminaciones centrales.³ Su concentración en pulpa es del orden de los pico y nanogramos^{9,11,26,27,28}, están formados por cadenas de 3 a 100 aminoácidos y, su secuencia génica es altamente conservada en los vertebrados, lo cual sugiere su importante rol biológico.^{6,7} Son metabolizados por diversas peptidasas (endo, amino, carboxi y exopeptidasas), enzimas que juegan un rol fundamental modulando los niveles biológicos de los neuropéptidos. Además, su metabolismo depende en mucho de las condiciones tisulares locales.⁷

¿COMO ACTÚAN LOS NEUROPEPTIDOS?

Como se dijo antes, las fibras nerviosas frente a algún estímulo nocivo liberan neuropéptidos, para así ayudar a "defender" a la pulpa con los mecanismos inflamatorios que ellos inducen. Ahora bien, actúan mediante un mecanismo **LIGANDO-RECEPTOR**: el ligando es el neuropéptido, el cual tiene una afinidad sobre un receptor específico, que se encuentra en la membrana celular de la célula blanco (célula inmune, célula endotelial, fibroblasto, odontoblasto, etc). Hay receptores específicos para cada neuropéptido (ver cuadro sinóptico) y, la mayoría de ellos se encuentran unidos a una proteína G.^{3,6,7,12,18,24}

Cuando el neuropéptido (primer mensajero) se une a su receptor celular, se desencadena un complejo proceso de señalizaciones intracelulares, activando segundos mensajeros (como cAMP) y diversas cascadas dependientes de quinasa, que finalmente llevan a una activación génica, conducente a la respuesta que va a tener esa célula frente a ese neuropéptido que la activó.^{7,17,19}

Por ejemplo, células inmunes como macrófagos y ciertos linfocitos tienen receptores para determinados neuropéptidos, por lo que esas células responderán liberando diversas citoquinas proinflamatorias y quimioattractantes, generando incrementos en la permeabilidad vascular, presión tisular y, extravasación plasmática. El aumento de la permeabilidad vascular incrementará niveles de bradiquinina y, del ácido araquidónico derivado de la destrucción de diversas células inmunes, se generarán prostaglandinas (PG's) y leucotrienos. A su vez, bradiquinina, histamina y PG's activan o sensibilizan a las fibras nerviosas, haciendo que liberen más neuropéptidos, lo que genera un círculo vicioso en el proceso inflamatorio pulpar (ver fig.1).^{3,6,12,17,29}

Asimismo, las fibras nerviosas pulparas mantienen una constante interacción con las demás células pulparas, como odontoblastos, fibroblastos, células del endotelio vascular y las diversas células inmunes, para lo cual tienen receptores específicos y mediadores para señalización química con esas células.^{3,6,12,24,30}

Por otro lado, varios estudios han permitido cuantificar en dientes completamente sanos niveles basales de neuropéptidos, ello porque éstos se están produciendo constantemente ya que cumplen funciones importantes en la homeostasis pulpar, como mantener el tono vascular, regular el normal flujo sanguíneo pulpar, estimular el crecimiento de células pulparas como fibroblastos y odontoblastos y, favorecen procesos de reparación pues inducen la formación de dentina (ver cuadro sinóptico).^{6,11,12,25,26,28,29}

También, dentro del accionar de los neuropéptidos, se ha encontrado una elevada concentración de éstos en los axones de nervios trigeminales que inervan pulpa y periodonto inflamados, lo que sugiere que estas fibras pueden tener una respuesta alterada a la anestesia dental, debido a los diversos cambios citoquímicos que acontecen a lo largo de las fibras nerviosas.³¹ Además, los nociceptores pulparas expresan receptores VR1 (Receptor Vaniloide Subtipo 1 ó TRPV1), los cuales actúan como sensores celulares frente a cambios de pH y temperatura y, al ser activados por estímulos nocivos como la acidosis del tejido inflamado o altas temperaturas, inducen la liberación de neuropéptidos, generando dolor e inflamación.³²

Las fuerzas ocasionadas por el movimiento ortodóntico generan la producción de neuropéptidos como SP en el tejido pulpar y CGRP en el ligamento periodontal, induciendo

dolor e inflamación y, se ha relacionado su expresión con fenómenos de reabsorción radicular.^{6,7,33,34} En la enfermedad periodontal también intervienen los neuropéptidos, modulando la respuesta inflamatoria así como el remodelado óseo.⁷

El siguiente cuadro sinóptico resume algunas características de los neuropéptidos en pulpa dental:^{3,6,27,35}

CUADRO

NEURO PEPTIDO	ORIGEN	LOCALIZACION	ESTIMULO LIBERADOR	RECEPTOR	CELULA EXPRESA RECEPTOR	EFFECTO
SP	Ganglio Trigémino	Fibras C y A δ	Térmico Mecánico Químico Eléctrico Caries Capsaicina Bradiquinina Prostaglandina	NK1	Macrófagos Células Cebadas Mesenquimales Fibroblastos Odontoblastos Linfocito T Linfocito B	Vasodilatación Extravasación Plasmática Quimiotaxis Activ macrófago Reparación tisular Formación tejido duro Dolor
NKA	Ganglio Trigémino	Fibras C y A δ	Térmico Mecánico Químico Eléctrico Caries Capsaicina Bradiquinina Prostaglandina	NK2	Macrófagos Células Cebadas Mesenquimales Linfocito T Linfocito B	Vasodilatación Extravasación Plasmática Quimiotaxis Dolor
CGRP	Ganglio Trigémino	Fibras C y A δ	Térmico Mecánico Químico Eléctrico Caries Capsaicina Bradiquinina Prostaglandina	CGRP1 CGRP2	Macrófagos Células Cebadas Mesenquimales Fibroblastos Ameloblastos Linfocito T Linfocito B	Vasodilatación Extravasación Plasmática Quimiotaxis Supresor de linfocitos T Reparación tisular Formación tejido duro Dolor
NPY	Ganglio Cervical Superior	Fibras Simpáticas	Estrés Eléctrico Térmico Caries	Y	Células músculo liso Neuronas sensoriales Mesenquimales	Vasoconstricción Inmunomodulador Dolor Reparación Tisular
VIP	Gânglios Ótico y Esfenopalatino	Fibras Parasimpáticas	No bien dilucidados Citoquinas LPS Oxido nítrico	VPAC1 VPAC2	Osteoblastos Osteoclastos Células Cebadas Macrófagos Linfocitos B y T	Vasodilatación Inmunomodulador Citoprotector Neuroprotector

Modificado de Caviedes J, Muñoz H, Azuero M, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. J Endod. 2008;34(7):773-788

INTERACCIÓN NEUROVASCULAR

El rico plexo nervioso pulpar mantiene una íntima relación de función con el amplio plexo vascular, teniendo un rol protagónico los neuropéptidos, ya sea directamente al provocar vasoconstricción (mecanismo dependiente de calcio) o vasodilatación (mediada por cAMP u óxido nítrico), o bien “indirectamente” al actuar los neuropéptidos sobre las células inmunes, las cuales terminan generando diversas aminas vasoactivas que actúan sobre el endotelio vascular (ver cuadro sinóptico y Fig. 1).^{3,6,8,15,20,29}

FIGURA 2

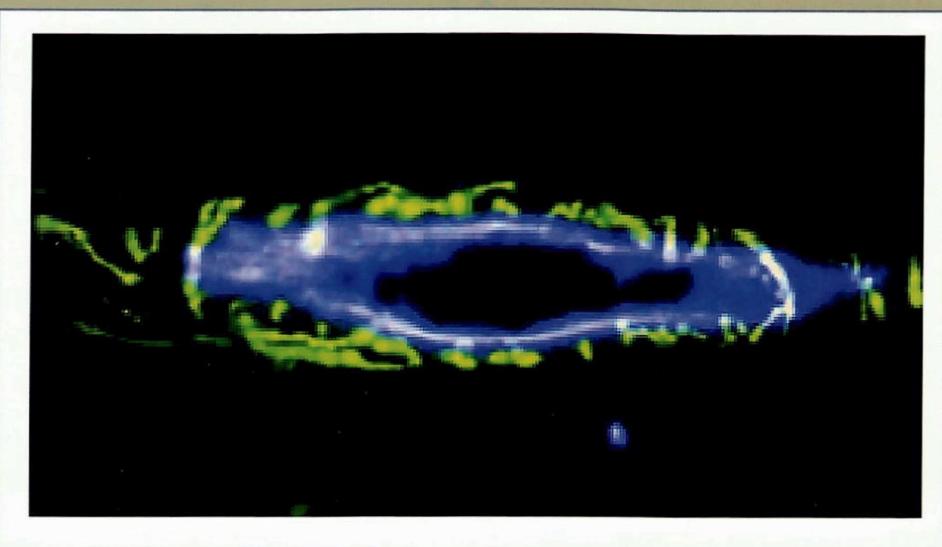


Figura 2.

FOTOMICROGRAFÍA DE MUESTRA INMUNOHISTOQUÍMICA QUE EVIDENCIA LA RELACIÓN NEUROVASCULAR EN PULPA HUMANA. EN AZUL: ENDOTELIO VASCULAR; EN VERDE PLEXO DE FIBRAS NERVIOSAS POSITIVAS PARA SP.

Tomado de Rodd H, Boissonade F. 2003. Immunocytochemical investigation of neurovascular relationships in human tooth pulp. *J Anat.* 202:195-203.

La estimulación de las fibras nerviosas pulpares mediante lesiones clínicas como fresado del diente, corte manual de dentina, percusión, deformación mecánica, aplicación de calor y estimulación eléctrica, genera vasodilatación con el consecuente incremento del flujo sanguíneo y presión tisular intrapulpar, lo que puede tener efectos deletéreos sobre el tejido pulpar, dependiendo de la magnitud del estímulo nocivo. La inervación aferente trigeminal (SP, CGRP, NKA) es dominante en los fenómenos de vasodilatación, en tanto que la participación del sistema parasimpático (VIP) es mucho menor y, los efectos de vasoconstricción de las fibras nerviosas simpáticas (NPY) son fundamentales para hacer frente a la vasodilatación, limitando en parte la magnitud de los efectos del proceso inflamatorio (ver cuadro sinóptico).^{3,5,8,15,20,29}

Aunque se ha demostrado que sólo un 20% de los vasos sanguíneos pulpar (arteriolas grandes en su mayoría) tiene una relación anatómica directa con las fibras nerviosas (ver Fig.2), no obstante es fundamental tener en cuenta que los neuropéptidos pueden difundir, siendo esencial su rol como mediadores químicos en la comunicación neurovascular. Por otro lado, no se han encontrado diferencias significativas respecto al tipo de inervación vascular (trigeminal, simpática y parasimpática) entre dientes deciduos y permanentes, por lo que el flujo sanguíneo pulpar sería regulado por mecanismos similares en ambas denticiones, no obstante si se considera la inervación total, ésta es mayor en la dentición permanente.²⁰

INTERACCIÓN NEUROINMUNE

Conjuntamente con los factores genéticos y ambientales, el mantenimiento de la salud depende de la interacción que existe entre los 3 sistemas involucrados en la homeostasis: nervioso, endocrino e inmune, conociéndose como inmunomodulación a la ciencia que explora la interacción entre estos tres sistemas.¹⁹

La comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso e inmune, hasta hace poco pensados como independientes, queda establecida a través de la producción de mediadores neuroinmunes (ver Fig.3) , entre los que tenemos hormonas (sistema endocrino), citoquinas, neuropéptidos y quimioquinas, los cuales actúan sobre receptores específicos expresados en las células de ambos sistemas. Hay evidencia anatómica, fisiológica, bioquímica y farmacológica de esta comunicación, tanto en salud como enfermedad.^{19,35,36,37}



Está demostrado que hay más síntesis de neuropéptidos cuando se sensibilizan las fibras nerviosas, ya sea por estímulos nocivos bacterianos, químicos (materiales de restauración), aumento de la presión intrapulpar, agentes como bradiquinina, histamina, etc. ^{3,6,12,15,17} Mientras más inflamada está la pulpa, evidentemente habrá más de estos agentes nocivos para sensibilizar las fibras nerviosas, lo que resultará en más producción de neuropéptidos, que a su vez constituye más estímulo para que las células inmunes como macrófagos y linfocitos, que tienen receptores para neuropéptidos, produzcan más agentes proinflamatorios (ver Fig. 1). ^{3,12,17,23,29} Toda esta secuencia de procesos da cuenta de la constante comunicación en el eje neuroinmune y su rol en la génesis de la inflamación neurogénica.

Además de actuar como agentes quimiotácticos sobre células como neutrófilos y linfocitos T, los neuropéptidos, particularmente SP y CGRP, ejercen efectos sobre la función del macrófago, inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, promueven fagocitosis, aumentan la expresión celular de moléculas de adhesión, inducen liberación de histamina por parte de las células cebadas, modulan la proliferación de linfocitos y, afectan la producción de anticuerpos, lo que obviamente influye en el comportamiento de las células inmunocompetentes durante el inicio y propagación del proceso inflamatorio pulpar. ^{4,6,23,29}

Otra evidencia de que los neuropéptidos actúan como inmunomoduladores son los estudios de preparaciones cavitarias y denervación. ^{3,4,23} Luego de realizar preparaciones cavitarias superficiales y profundas en molares de rata, tanto inervados como denervados (sección del Nervio Dentario Inferior), mediante inmunohistoquímica se demostró que en el grupo de dientes inervados, la pulpa dental

presentaba "crecimiento" localizado del plexo nervioso (plasticidad neuronal), con el inherente aumento en la expresión de SP y CGRP, así como un incremento en la llegada de células inmunocompetentes al sitio de lesión, en tanto que en el grupo de molares denervados la llegada de dichas células fue significativamente menor, sobre todo en el caso de cavidades profundas y, no hubo plasticidad neuronal. ²³

Los resultados del estudio antes citado demuestran claramente la participación de los neuropéptidos en los procesos de defensa del complejo dentinopulpar, puesto que en los dientes denervados se produjo daño pulpar severo e incluso necrosis pulpar, en tanto que en los inervados el daño pulpar fue mínimo. ²³

Se puede inferir entonces que frente a la lesión que representa la preparación cavitaria de un diente, las fibras nerviosas como mecanismo de defensa liberan y sintetizan más neuropéptidos, para que se desencadene la inflamación neurogénica, como un mecanismo defensivo para proteger al tejido pulpar "confinado" en la dentina. Además, frente a la lesión, las fibras nerviosas experimentan cambios dinámicos y ocurre la plasticidad neuronal, lo que a su vez implica un incremento de los sitios de liberación de neuropéptidos, pudiendo amplificar aún más la interacción neuro-inmune-vascular en la pulpa lesionada. ^{4,29} La plasticidad neuronal pulpar ha sido reportada tanto en dientes permanentes como deciduos. ³⁹

Obviamente la respuesta tisular mediada por los neuropéptidos va a variar en intensidad y duración, dependiendo de la severidad y duración de la lesión. Por ejemplo, en caso de cavidades superficiales, fuerzas ortodónticas, trauma oclusal menor, entre otras lesiones "leves", la plasticidad neuronal

es temporal, mientras que por ejemplo en el caso de cavidades muy profundas, exposiciones pulpares o aplicación de calor de larga duración o de alta intensidad, como en ciertas técnicas de blanqueamiento dental, la inflamación es mayor y, si el tejido pulpar no es capaz de regularla, los neuropéptidos pueden perpetuar el proceso inflamatorio e incluso conducir a la necrosis pulpar.^{3,10,15,40}

Se debe recalcar que estudios *in vivo* en humanos han demostrado que incluso cuando se realiza preparaciones cavitarias bajo condiciones óptimas (fresas nuevas, abundante irrigación, control presión de aire, fresado intermitente), existe un aumento significativo en la expresión de SP, lo que puede tener importancia clínica en términos de dolor e inflamación.⁹ Además, si los procedimientos no son hechos bajo condiciones óptimas (fresas en mal estado, irrigación deficiente, falta de centricidad de la pieza de mano, desgaste continuo, etc)^{14,16}, se puede esperar obviamente aún mayores niveles de expresión de neuropéptidos.

Un dato interesante obtenido en el estudio antes citado⁹ es que en el grupo de dientes control (al que no se practicó la preparación cavitaria) se detectaron niveles basales de neuropéptidos, pues éstos cumplen funciones homeostáticas, pero los valores mostraron gran variabilidad entre los diferentes pacientes. Esto podría explicar, en parte, porque algunas personas son más susceptibles de padecer dolor e inflamación luego de procedimientos dentales y consecuentemente podrían tender a requerir más tratamientos de endodoncia que otras. Sin embargo, se requiere más investigación para aseverar esta presunción.⁹

Por otro lado, es importante destacar el caso de las exposiciones pulpares, pues aunque hay evidencia clínica de que el MTA (Mineral

Tioxide Aggregate) puede ser un material de protección pulpar directo promisorio en determinados casos - considerando el hecho de que los dientes incluidos en los estudios son sanos y libres de caries -^{41,42}, se ha demostrado no obstante que cuando ocurre una exposición pulpar, se produce un incremento dramático y progresivo en los niveles de neuropéptidos como SP y CGRP, en el orden del 73% y 135%, respectivamente y, si consideramos el carácter proinflamatorio de estos neuropéptidos, se podría pensar en un círculo "vicioso" en el tejido pulpar expuesto, pudiendo conducir a la necrosis pulpar si el tejido injuriado no es capaz de responder adecuadamente.⁴⁰

Respecto al origen de los referidos "crecimientos" del plexo nervioso (plasticidad neuronal) en las zonas de lesión pulpar, su desarrollo se ha correlacionado con la producción local de NGF (Factor de Crecimiento Neural) por parte de los fibroblastos pulpares, los cuales producen más NGF frente a la lesión pulpar y, estos cambios son detectados por odontoblastos, células inmunes y fibras nerviosas, que expresan el receptor para NGF. Éste factor regula la función, estructura y características fenotípicas neuronales.^{3,29,43}

El NGF es captado por las terminaciones nerviosas pulpares y por transporte axónico retrógrado llega al ganglio del trigémino para "dar la orden" de formar más fibras nerviosas en el tejido pulpar y producir más neuropéptidos, los cuales a su vez son conducidos mediante transporte axónico anterógrado hacia las terminaciones nerviosas pulpares (ver figura 1). El sistema de transporte axónico retrógrado-anterógrado, constituye una comunicación bidireccional entre la neurona trigeminal y la pulpa dental, que es un órgano periférico altamente neurotrófico.^{3,29}

Por último, se ha podido demostrar mediante técnicas de RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa de la Transcriptasa Inversa), la producción de SP por parte de los fibroblastos pulpar ⁴⁴ -que representan la mayoría de la población celular pulpar-, así como la presencia del receptor NK-1 en estas células ^{24,44}, lo cual podría implicar un rol paracrino y/o autócrino de los fibroblastos en el complejo proceso de la inflamación pulpar neurogénica. La producción de SP podría estar regulada mediante activación de VR1 (Receptor Vaniloide Subtipo 1), cuya expresión ha sido encontrada en los fibroblastos pulpar ⁴⁵ así como en los nociceptores pulpar ³²; la activación de éste receptor induce la liberación de neuropéptidos. ⁴⁵

MECANISMOS DE CONTROL DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULPAR

Debido al componente bacteriano y destrucción de tejidos duros, la caries dental es el principal agente causal del proceso inflamatorio pulpar, teniendo entre otros agentes etiológicos de este proceso a los procedimientos y materiales de restauración, trauma dentoalveolar, trauma oclusal, etc. ^{3,5,14,16} Ahora bien, mientras más pronto se elimine o controle el agente causal, obviamente menor será la injuria provocada por el proceso inflamatorio.

Todos los agentes proinflamatorios, entre ellos los neuropéptidos, tendrán un efecto deletéreo sobre el tejido pulpar, si es que no se elimina o controla a tiempo el agente nocivo, ya que entonces la inflamación no será temporal sino que será severa o prolongada y, todos esos agentes seguirán acumulándose e injuriando la pulpa. Además, se dará un mecanismo de retroalimentación positiva (ver Fig. 1), que consiste en que más

inflamación implica más respuesta neuroinmune-vascular que, si persiste, conducirá a un proceso inflamatorio pulpar irreversible, y finalmente a la necrosis pulpar. ^{3,4,5,7}

Existen agentes antiinflamatorios endógenos que ayudan a contrarrestar el proceso inflamatorio pulpar, entre los cuales tenemos citoquinas tipo Th2, opioides y cannabinoides endógenos, corticoides, superóxido dismutasa e inhibidores de proteasa (inhibidores de collagenasa, inhibidores de peptidasa), entre otras biomoléculas. El estado inflamatorio está supeditado al balance local entre los factores pro/antiinflamatorios. ^{3,30,46,47} Es importante destacar que, en general, los neuropéptidos son proinflamatorios, excepto el VIP, porque previene una excesiva producción de citoquinas proinflamatorias, estimula la síntesis de citoquinas antiinflamatorias, es cito y neuroprotector y, tiene un origen no neural, aparte del neural, puesto que es producido por linfocitos T CD4 tipo Th2. ^{19,27,36,37}

Por otro lado, el sistema nervioso simpático (SNS) es también un neuroinmunomodulador de la respuesta inflamatoria pulpar, pues se ha demostrado que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias y estimula las antiinflamatorias, actuando también entonces como mecanismo antiinflamatorio, lo cual es mediado por los efectos del NPY y noradrenalina. Por otro lado, el SNS interviene también en el reclutamiento de células inmunes, es decir, tiene una respuesta bimodal, anti-proinflamatoria, dependiendo de las condiciones tisulares locales. ³⁵

El sistema linfático pulpar, cuya presencia era negada en la vieja literatura, podría considerarse como otro mecanismo antiinflamatorio endógeno, pues constituye el mecanismo dominante para remover solutos de alto peso molecular (como

albúmina, por ejemplo), los cuales no pueden ser absorbidos por los capilares dada su naturaleza semipermeable; este mecanismo reduce la presión coloidosmótica intersticial, previniendo la formación de edema y aumento de la presión intrapulpar, delimitando el área de injuria. Además, es a través de este sistema que las células dendríticas residentes en la pulpa se dirigen hacia los ganglios linfáticos y presentan los antígenos (materiales dentales, LPS, etc) a los linfocitos, desencadenando respuesta de la inmunidad adaptativa, para inducir el proceso inflamatorio como mecanismo defensivo reaccional.^{3,5,48}

Por último, las opciones terapéuticas para manipular de alguna manera los efectos del proceso de inflamación neurogénica, incluyendo el manejo del dolor, van encaminadas hacia la intervención sobre el complejo ligando-receptor, empleando una serie de sustancias antagonistas y bloqueadores de receptores, que según muestra la literatura tienen un futuro promisorio, aunque obviamente queda mucho por dilucidarse respecto al comportamiento de los neuropéptidos en la fisiopatología del complejo dentinopulpar.^{6,18,20,49}

CONCLUSIÓN

Es evidente el rol protagónico que juegan los neuropéptidos en la homeostasis del complejo dentinopulpar así como en el mecanismo de inflamación neurogénica, la cual se instaura como parte de un proceso defensivo reaccional para defender a este complejo de los agentes nocivos que lo puedan injuriar, considerando desde luego que ese mecanismo inflamatorio es muy complejo, ya que implica interacciones de carácter neuro-inmune-vascular, las cuales no obstante son precisamente las que permiten que un tejido confinado en tejidos duros y sin irrigación colateral como la pulpa dental, pueda "sobrevivir" a la caries dental, aplicación de materiales de restauración, blanqueamiento dental, entre otros procedimientos terapéuticos.

Si bien una respuesta inflamatoria insuficiente frente a los estímulos nocivos podría comprometer el tejido injuriado, una respuesta excesiva podría ser al contrario lesiva, por lo que el balance entre los diversos agentes anti y proinflamatorios, como es el caso de los neuropéptidos, constituye una parte importante dentro de la compleja interacción neuro-inmune-vascular.

Por último, es necesario resaltar que el conocimiento y fundamentación de los mediadores de la inflamación pulpar, entre ellos los neuropéptidos, así como la comprensión de sus interacciones, será una piedra angular para establecer nuestro diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento en la terapia endodóntica, incluyendo el campo preventivo, que en un futuro podría implicar la modulación de los neuropéptidos, para desarrollar estrategias terapéuticas encaminadas al tratamiento de la pulpititis y mantenimiento de la salud y vitalidad del complejo dentinopulpar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn CL, Liewehr FR. (2007). Innate immune responses of the dental pulp to caries. *J Endod.*33(6):643-51.
2. Hahn CL, Liewehr FR. (2007). Update on the adaptive immune responses of the dental pulp. *J Endod.*33(7):773-81.
3. Hargreaves KM, Goodis HE. (2002). Seltzer and Bender's Dental Pulp. Quintessence Books. Cap.6 The Circulation of the Pulp. Cap.7 Nerve Supply of the Pulpodentin Complex and Responses to Injury. Cap.8 Pain Mechanisms of the Pulpodentin Complex. Cap.11 Molecular Mediators of Pulpal Inflammation. Chicago.
4. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. (1998). Immune Defense Mechanisms of the Dental Pulp. *Crit Rev Oral Biol Med.*9(2):179-200.
5. Heyeraas K, Sveen O, Mjör I. (2001). Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 3: Pulpal Inflammation and its sequelae. *Quintessence Int.*32:611-25.
6. Caviedes J, Muñoz HR, Azuero MM, Ulate E. (2008). Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. *J Endod.*34:773-88.
7. Lundy FT, Linden GJ. (2004). Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.*15(2):82-98.
8. Olgart L. (1996). Neural Control of Pulpal Blood Flow. *Crit Rev Oral Biol Med.*7(2):159-71.
9. Caviedes J, Correa JA, García LV, López R, Lombana N, Muñoz HR. (2005). The Effect of Cavity Preparation on Substance P Expression in Human Dental Pulp. *J Endod.*31:857-9.
10. Caviedes J, Ariza G, Restrepo S, Rios N, Lombana N, Muñoz HR. (2008). The Effect of Tooth Bleaching on Substance P Expression in Human Dental Pulp. *J Endod.*34:1462-5.
11. Caviedes J, Lombana N, Azuero MM, Muñoz HR. (2006). Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropéptido Y and Vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J.*39:394-400.
12. Caviedes J, Gutierrez JE, Salazar F, Richardo D, Moreno GC, Muñoz HR. (2007). Substance P receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue. *Int Endod J.*40:106 -11.
13. Bayliss WM. (1901). On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb and on the nature of these fibres. *J Physiol.*26:173-209. En: Lundy FT, Linden GJ. (2004). Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.*15(2):82-98.

14. Murray PE, Windsor LJ, Smith TW, Hafez AA, Cox CF. (2002). Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med.* 13(6):509-20.
15. Kim S. (1990). Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. *J Endod.* 16:48 -53.
16. Christensen GJ. (2005). How to Kill a Tooth. *JADA.* 136:1711-13.
17. Richardson JD, Vasko MR. (2002). Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 302:839-45.
18. Brain SD, Cox HM. (2006). Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol.* 147, S202-S211.
19. Delgado M, Pozo D, Ganea D. (2004). The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacological Reviews.* 56(2):249-90.
20. Rodd HD, Boissonade FM. (2003). Immunohistochemical investigation of neurovascular relationships in human tooth pulp. *J Anat.* 202:195-203.
21. Casasco A, Calligaro A, Casasco M et al. (1990). Peptidergic nerves in human dental pulp. An immunocytochemical study. *Histochemistry.* 95(2):115-121.
22. Rodd HD, Boissonade FM. (2002). Comparative immunohistochemical analysis of the peptidergic innervation of human primary and permanent tooth pulp. *Arch Oral Biol.* 47:375-385.
23. Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnslund IH, Jonsson R. (1995). Recruitment of Immunocompetent Cells After Dentinal Injuries in Innervated and Denervated Young Rat Molars: An Immunohistochemical Study. *J Hist Cit.* 43(9):871-9.
24. Kido M, Ibuki T, Danjo A, Kondo T, et al. (2005). Immunocytochemical localization of the neurokinin 1 receptor in rat dental pulp. *Arch Histol Cytol.* 68(4):259-65.
25. Caviedes J, Arenas N, Guiza O, Moncada N, Moreno GC, Díaz E, Muñoz HR. (2005). Calcitonin gene-related peptide receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue. *Int Endod J.* 38:1-6.
26. Caviedes J, Azuero MM, Muñoz HR. (2005). The effect of capsaicin on Substance p expression in pulp tissue inflammation. *Int Endod J.* 38:30-5.
27. El-Karim IA, Lamey PJ, Ardill J, Linden GJ, Lundy FT. (2006). Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and VPAC1 receptor in adult human dental pulp in relation to caries. *Arch Oral Biol.* 51:849-55.

28. El-Karim I, Lundy FT, Linden GJ, Lamey PJ (2003). Extraction and radioimmunoassay quantitation of neuropeptide Y (NPY) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) from human dental pulp tissue. *Arch Oral Biol* 48:249-254.
29. Fristad I. (1997). Dental innervation: functions and plasticity after peripheral injury. *Acta Odontol Scand*. 55:236-54.
30. Pääkkönen V, Bleicher F, Carrouel F, Vuoristo J, Salo T, Wappler I, Couble ML, Magloire H, Peters H, Leo Tjäderhane L. (2009). General expression profiles of human native odontoblasts and pulp-derived cultured odontoblast-like cells are similar but reveal differential neuropeptide expression levels. *Arch Oral Biol*. 54:55-62.
31. Kimberly CL, Byers MR. (1988). Inflammation of rat molar pulp and periodontum causes increase calcitonin gene related peptide and axonal sprouting. *Anat Rec*. 222:289-300. En: Canalda C, Brau E. (2001). *Endodoncia, Técnicas Clínicas y Bases Científicas*. Cap.6. *Patología de la Pulpa y del Periápice*. Primera Edición. Editorial Masson. pg.58. Barcelona-España.
32. Goodis HE, Poon A, Hargreaves KM (2006). Tissue pH and Temperature Regulate Pulpal Nociceptors. *J Dent Res* 85(11):1046-1049.
33. Yamaguchi M, Ozawa Y, Mishima H, Aihara N, Kojima T, Kasai K. (2008). Substance P increases production of proinflammatory cytokines and formation of osteoclasts in dental pulp fibroblasts in patients with severe orthodontic root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 133(5):690-8.
34. Kojima T, Yamaguchi M, Kasai K (2006). Substance P stimulates release of RANKL via COX-2 expression in human dental pulp cells. *Inflamm Res*. 55(2):78-84.
35. Haugand SR, Heyeraas KJ (2006). Modulation of Dental Inflammation by the Sympathetic Nervous System. *J Dent Res*. 85(6):488-95.
36. Gomariz R, Martínez C, Abad C, Leceta J, Delgado M. (2001) Immunology of VIP: A Review and therapeutical perspectives. *Curr Phar Des*; 7:89-111.
37. Pozo D, Delgado M. (2004) The many faces of VIP in neuroimmunology a cytokine rather a neuropeptide?. *FASEB J*. 18(12):1325-34.
38. Wadachi R, Hargreaves KM (2006). Trigeminal Nociceptors Express TLR-4 and CD14: a Mechanism for pain due to infection. *J Dent Res*. 85(1):49-53.
39. Rodd HD, Boissonade FM (2006). Immunocytochemical investigation of immune cells within human primary and permanent pulp tooth. *Int J Paediatr Dent*. 16(1):2-9
40. Buck S, Reese K, Hargreaves KM (1999). Pulpal exposure alters neuropéptido levels in inflamed dental pulp and trigeminal ganglia: Evaluation of axonal transport. *J Endod*; 25(11):718-21.

41. Nair PN, Duncan HF, Pitt Ford TR, Luder HV (2008). Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. *Int Endod J.* 41:128-150.
42. Accorinte ML, Loguercio AD, Reis A, Bauer JR, Grande RH, Murata S, Souza V, Holland R (2009). Evaluation of two mineral trioxide aggregate compounds as pulp-capping agents in human teeth. *Int Endod J.* 42:122-8.
43. Yongchittrakul T, Pavasant P (2007). Transforming growth factor- β 1 up-regulates the expression of nerve growth factor through mitogen-activated protein kinase signalling pathways in dental pulp cells. *Eur J Oral Sci.* 115: 57-63.
44. Killough SA, Lundy FT, Irwin CR (2009). Substance P expression by human dental pulp fibroblasts: a potential role in neurogenic inflammation. *J Endod.* 35(1):73-7.
45. Miyamoto R, Tozuda M, Sakuta T, Nagaoka S, Torii M (2005). Expression and Characterization of Vanilloid Receptor Subtype 1 in Human Dental Pulp Cell Cultures. *J Endod.* 31(9):652-58.
46. Jaber L, Swaim WD, Dionea RA (2003). Immunohistochemical Localization of μ -Opioid Receptors in Human Dental Pulp. *J Endod.* 29(2):108-110.
47. Wurm C, Durnett J, Bowles W, Hargreaves KM (2001). Evaluation of functional GABA α Receptors in Dental Pulp. *J Endod.* 27(10):620-23.
48. Berggreen E, Haug SR, Mkony LE, Bletsas A (2009). Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers. *Eur J Oral Sci.* 117: 34-42.
49. Groneberg D, Rabe K, Fischer A (2006). Novel concepts of neuropeptide-based drug therapy: vasoactive intestinal polypeptide and its receptors. *European Journal of Pharmacology.* 533:182-194.