

**ESTRATEGIAS INMUNOMODULADORAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA
TERAPIA PULPAR VITAL
REVISIÓN NARRATIVA**

AUTORES:

María Camila Carvajal Arbeláez

Andry Paola Granados Maestre

Camilo Urbano Martínez

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN ENDODONCIA
BOGOTÁ 2025**

**ESTRATEGIAS INMUNOMODULADORAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA
TERAPIA PULPAR VITAL**

REVISIÓN NARRATIVA

AUTORES:

María Camila Carvajal Arbeláez

Andry Paola Granados Maestre

Camilo Urbano Martínez

ASESOR CIENTÍFICO:

Dr. Henry Sosa Rojas

Odontólogo Universidad Nacional de Colombia, Especialista

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Sara Beatriz Quijano Guauque

Odontóloga Especialista en Endodoncia Universidad Nacional de Colombia

Magister en Odontología, Universidad Nacional de Colombia

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN ENDODONCIA
BOGOTÁ 2025**

El Trabajo de grado “**Estrategias Inmunomoduladoras para la Optimización de la Terapia Pulpar Vital**”. Fue elaborado por **María Camila Carvajal Arbeláez Andry Paola Granados Maestre, Camilo Urbano Martínez**, como requisito para optar por el título de especialista en **Endodoncia**.

La sustentación se llevó a cabo XX de XXXX de XXXXX

Acta No. XXXXXXXXXXXXX

Dr. Henry Sosa Rojas

Asesor Científico

Dr. Sara Beatriz Quijano Guauque

Asesor Metodológico

Dr. Camilo A. Romo Pérez

Director Centro Investigación

Colegio Odontológico- CICO (BOGOTÁ)

Dra. Sandra Elizabeth Aguilera Rojas

Directora de Investigación y Gestión del Conocimiento

Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC

Dedicatoria

Con gratitud infinita a Dios, fuente de fortaleza y esperanza, por acompañarnos en cada paso de este camino y darme la sabiduría necesaria para superar cada reto.

A nuestras familias, por ser refugio y fuerza. Su amor, comprensión y apoyo incondicional han sido fundamentales para alcanzar este logro.

Y a los docentes que, con paciencia y entrega, han sembrado en nosotros el conocimiento y la pasión por esta profesión. Cada lección impartida ha sido una luz en nuestra formación académica y personal.

Agradecimientos

A Dios, por ser nuestra guía constante, por brindarnos salud, sabiduría y fortaleza en cada etapa de este proceso. Su presencia ha sido nuestro sostén en los momentos de incertidumbre y alegría en los logros alcanzados.

A nuestras familias, por su amor incondicional, por estar siempre presente con palabras de aliento, apoyo y fe. Su compañía ha sido fundamental para mantenernos firme y motivados a lo largo de este camino.

Al Dr. Henry Sosa Rojas, Dra. Sara Beatriz Quijano Guauque, por su invaluable orientación, dedicación y compromiso durante el desarrollo de este trabajo. Su apoyo y conocimientos fueron clave para enriquecer cada parte de esta investigación y para mi crecimiento académico y profesional.

¡Muchas Gracias!

Tabla de contenido

Aceptación	3
Dedicatoria	4
Agradecimiento	5
Introducción	18-20
1. Aspectos Teórico-Científicos	21-37
1.Planteamiento del Problema	21-23
2. Justificación	24-25
3.Propósito	25-27
4.Marco Teórico	28-36
5.Objetivos	37
5.1 Objetivos Generales	37
5.2 Específicos.	37
2. Aspectos metodológicos	38-40
2.1 Tipo de estudio	38
2.2 Objeto de estudio	38
2.3 Material objeto de estudio	38
2.4 Muestra	38
2.5 Criterios de selección	38-39
2.5.1Criterios de inclusión	38-39
2.5.2 Criterios de exclusión	39
2.6 Procedimiento	39-40

3.Resultados	41-51
4.Discusión	51-64
5.Conclusiones	65
6.Recomendaciones	66
7.Referencias Bibliográficas	67-83

Lista de Tablas

Tabla 1. Características de los estudios 43-46

Tabla 2. Resultados terapéuticos, mecanismos moleculares y capacidad regenerativa
47-51

Lista de Figuras

Figura. 1a. Representa el estímulo inicial sobre la pulpa dental ante una lesión cariosa o trauma, donde se produce un aumento significativo de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Estas moléculas activan vías que promueven la inflamación y el daño celular en el tejido pulpar.

1b. Muestra la activación intracelular del eje inflamatorio IKK/I κ B/NF- κ B en ausencia de NAC. Las ROS estimulan la fosforilación de I κ B, lo que libera y permite la translocación nuclear de NF- κ B. En el núcleo, NF- κ B induce la expresión de genes proinflamatorios como COX-2, IL-8, TNF- α y NLRP3, así como mediadores proapoptóticos (Bax $\uparrow$, Caspasa-3 activa) y disminuye a expresión del anti apoptótico Bcl-2, contribuyendo a la destrucción del tejido pulpar.

1c. Representa el efecto protector de la NAC. Esta molécula actúa como donador de grupos sulfhidrilo (-SH), aumentando los niveles de glutatión reducido (GSH) y neutralizando las ROS, lo que restablece el balance celular. Además, inhibe la fosforilación de I κ B y la translocación nuclear de NF- κ B, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF- α , COX-2, NLRP3) y limitando la apoptosis intrínseca. En consecuencia, favorece la diferenciación odontoblástica y la expresión de marcadores regenerativos como DSPP, DMP-1 y OPN, promoviendo la reparación y homeostasis pulpar.

58-59

Figura. 2a. La simvastatina inhibe la activación de NF- κ B inducida por lipopolisacáridos (LPS), reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) y la proteína C reactiva (CRP). Asimismo, atenúa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminuyendo el estrés oxidativo y contribuyendo a mantener la

homeostasis del tejido pulpar. A través del eje ERK/MAPK, la simvastatina promueve la proliferación y diferenciación de células estromales mesenquimales pulpares (DPSC) hacia un fenotipo odontoblástico. En paralelo, inhibe las vías p38 y JNK, reduciendo el estrés y la apoptosis celular. 2b. El bortezomib inhibe la proteasoma 26S, evitando la degradación de I κ B α y bloqueando la activación de NF- κ B, lo que reduce la producción de citoquinas proinflamatorias. Además, modula la respuesta inmunitaria adaptativa al reducir la actividad de linfocitos Th1 y promover células Treg y Th2, estableciendo un microambiente propicio para la regeneración del complejo dentino-pulpar y favoreciendo vías clave como WNT-B-catenina o BMP/SMAD. 2c. La activación de AMPK por metformina inhibe la vía IKK/NF- κ B, reduciendo la expresión de IL-6, IL-8 y TNF- α , disminuye el estrés oxidativo mitocondrial al activar caspasa-1 y enzimas antioxidantes. La activación de las rutas AMPK y ERK promueve la diferenciación odontoblástica, la expresión de DSPP y la formación de matriz mineralizada. 2d. La curcumina inhibe la activación de las vías inflamatorias NF- κ B y NLRP3, reduciendo la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Además, disminuye la liberación del neuropéptido CGRP, atenuando la inflamación neurogénica. La curcumina activa la vía Wnt / β -catenina, evidenciada por la sobreexpresión de Axin-2, así como la vía TGF- β / Smad y sus modulaciones no canónicas MAPK/ERK. Estas rutas estimulan la diferenciación odontoblástica, la síntesis de matriz extracelular, la angiogénesis y la expresión de factores reparativos como IL-4, restaurando la integridad celular y reduciendo el estrés oxidativo.

GLOSARIO

- **AMPK (Proteína quinasa activada por AMP):** Enzima reguladora central del metabolismo celular que también desempeña un papel en la modulación de la inflamación y la homeostasis energética en tejidos como la pulpa dental.
- **Apoptosis:** Mecanismo de muerte celular programada que permite la eliminación controlada de células dañadas o inflamadas, esencial para la resolución de procesos inflamatorios en el complejo dentino-pulpar.
- **Bioagregado (BioAggregate):** Material bioactivo a base de silicato de calcio utilizado en terapia pulpar vital por su biocompatibilidad, capacidad de sellado y potencial para inducir diferenciación celular y regeneración pulpar.
- **Biodentine:** Cemento bioactivo de silicato tricálcico con propiedades inmunomoduladoras, osteoinductivas y selladoras, ampliamente utilizado en procedimientos de TPV.
- **BMPs (Proteínas morfogenéticas óseas):** Grupo de factores de crecimiento implicados en la diferenciación osteo/odontogénica y regeneración de tejidos, como la dentina reparativa.
- **Citoquinas:** Proteínas pequeñas secretadas por células inmunitarias y otras células del organismo, que actúan como mensajeros químicos regulando la inflamación, proliferación celular y reparación tisular.
- **Complejo dentino-pulpar:** Unidad funcional integrada por la pulpa dental y la dentina, caracterizada por una interacción bioquímica constante que influye en las respuestas defensivas y regenerativas del diente.

- **Células madre mesenquimales (MSCs):** Células multipotenciales presentes en la pulpa dental capaces de diferenciarse en odontoblastos, fibroblastos y otras células necesarias para la reparación y regeneración del tejido.
- **Células madre mesenquimales (MSCs):** Células multipotenciales presentes en la pulpa dental capaces de diferenciarse en odontoblastos, fibroblastos y otras células necesarias para la reparación y regeneración del tejido.
- **Dentina reparativa:** Tejido dentinario neoformado como respuesta a una agresión pulpar, mediado por la activación de células madre y la señalización de factores de crecimiento.
- **Diferenciación celular:** Proceso por el cual las células progenitoras adquieren una función específica; en el contexto pulpar, implica la conversión de células madre en odontoblastos funcionales.
- **Disbiosis:** Alteración del equilibrio microbiano que favorece el crecimiento de bacterias patógenas; puede agravar la inflamación pulpar e interferir con procesos regenerativos.
- **Dentina reparativa:** Tejido dentinario neoformado como respuesta a una agresión pulpar, mediado por la activación de células madre y la señalización de factores de crecimiento.
- **Diferenciación celular:** Proceso por el cual las células progenitoras adquieren una función específica; en el contexto pulpar, implica la conversión de células madre en odontoblastos funcionales.

- **Disbiosis:** Alteración del equilibrio microbiano que favorece el crecimiento de bacterias patógenas; puede agravar la inflamación pulpar e interferir con procesos regenerativos.
- **Hipoclorito de sodio:** Agente irrigante ampliamente utilizado en endodoncia por su capacidad antimicrobiana y disolvente de tejidos; sin embargo, puede resultar citotóxico para células pulpares si no se controla adecuadamente.
- **Homeostasis pulpar:** Estado de equilibrio biológico de la pulpa dental que permite su funcionalidad, vitalidad y capacidad de defensa frente a estímulos externos.
- **Inflamación:** Respuesta biológica del tejido pulpar frente a agentes nocivos como bacterias o traumatismos; puede ser aguda o crónica, y su modulación es clave para la terapia pulpar vital.
- **Inmunomodulación:** Conjunto de estrategias terapéuticas que buscan regular la respuesta inmune, ya sea estimulándola o suprimiéndola, con el objetivo de favorecer la cicatrización y la regeneración de tejidos.
- **Interleucinas (IL):** Subgrupo de citoquinas que median la comunicación entre leucocitos y otras células durante la respuesta inflamatoria o regenerativa.
- **Inflamasoma:** Complejo proteico del sistema inmune innato que activa respuestas inflamatorias frente a señales de peligro o infección.
- **iRoot BP Plus:** Cemento biocerámico utilizado en TPV por su alta biocompatibilidad, capacidad de liberación de calcio y su acción inmunomoduladora.

- **Metformina:** Fármaco antidiabético con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, que ha demostrado inducir efectos beneficiosos sobre células pulpares mediante la activación de la vía AMPK.
- **Macrófagos M1/M2:** Subtipos de macrófagos que representan perfiles proinflamatorios (M1) y antiinflamatorio/regenerativo (M2); el cambio fenotípico hacia M2 es crucial para una regeneración pulpar exitosa.
- **Materiales bioactivos:** Sustancias que interactúan con el entorno biológico, promoviendo respuestas celulares específicas como angiogénesis, diferenciación y regeneración del tejido pulpar.
- **Microambiente pulpar:** Conjunto de condiciones celulares, moleculares y vasculares del tejido pulpar que influyen en su respuesta inflamatoria, inmunológica y regenerativa.
- **Modulación fenotípica:** Capacidad de inducir el cambio funcional de células inmunitarias, como el paso de macrófagos M1 a M2, favoreciendo la resolución de la inflamación.
- **MMPs (Metaloproteinasas de matriz):** Enzimas encargadas de degradar componentes de la matriz extracelular durante procesos inflamatorios y reparativos; su regulación es esencial para evitar daño tisular excesivo.
- **NLRP3 (Complejo inflamatorio NOD-like receptor pyrin domain-containing 3):** Inflamasoma intracelular clave en la activación de respuestas inflamatorias; su inhibición ha sido propuesta como estrategia terapéutica en la pulpa inflamada.

- **Odontoblasto:** Célula especializada de la pulpa dental responsable de la formación de dentina; también participa activamente en la respuesta inmune innata e inflamatoria.
- **Osteoinducción:** Capacidad de inducir la diferenciación de células progenitoras hacia la línea osteoblástica, relevante en la formación de dentina reparativa en terapias regenerativas.
- **PAMPs (Patrones moleculares asociados a patógenos):** Moléculas derivadas de microorganismos que activan receptores inmunes como los TLR, desencadenando inflamación.
- **Pulpotomía:** Procedimiento clínico que consiste en la remoción parcial o total del tejido pulpar coronal, con el fin de preservar la vitalidad de la pulpa radicular.
- **Revascularización:** Procedimiento endodóntico regenerativo que busca la repoblación celular y la reconstitución del tejido pulpar en dientes inmaduros necróticos mediante el ingreso controlado de células madre y la estimulación vascular.
- **Respuesta inmune innata:** Primera línea de defensa del organismo ante infecciones o daño tisular; incluye células como neutrófilos, macrófagos y la liberación de mediadores como TNF- α o IL-1 β .
- **Receptores tipo Toll (TLRs):** Receptores de la inmunidad innata que detectan PAMPs y DAMPs, activando cascadas inflamatorias en células como los odontoblastos y macrófagos.

- **Resolución de la inflamación:** Proceso activo mediante el cual el organismo elimina el estímulo inflamatorio y restaura la homeostasis; clave para evitar daño crónico y permitir la regeneración.
- **SCAPs (Células madre de la papila apical):** Células madre residentes en la papila apical de dientes inmaduros, con potencial de regenerar tejido pulpar en terapias regenerativas.
- **Señalización celular:** Mecanismo de comunicación entre células mediante moléculas como citoquinas, interleucinas o factores de crecimiento; esencial para coordinar la reparación pulpar.
- **Simvastatina:** Fármaco hipolipemiante con propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y osteoinductivas; ha demostrado potencial en la regeneración del complejo dentino-pulpar.
- **Terapia pulpar vital (TPV):** Conjunto de procedimientos clínicos dirigidos a preservar la vitalidad del tejido pulpar mediante técnicas como la protección pulpar directa, pulpotomía parcial o total, y el uso de biomateriales bioactivos.
- **TNF- α (Factor de necrosis tumoral alfa):** Citoquina proinflamatoria que participa en la amplificación de la respuesta inmune; su modulación puede favorecer la resolución inflamatoria y la regeneración pulpar.
- **TGF- β (Factor de crecimiento transformante beta):** Citoquina multifuncional que regula la inflamación, promueve la diferenciación de células madre y participa en la reparación tisular.

- **VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular):** Molécula promotora de la angiogénesis, fundamental para la revascularización y regeneración del tejido pulpar.

Introducción

Preservar la vitalidad pulpar representa uno de los principales desafíos clínicos en la endodoncia contemporánea, dada la función esencial que desempeña la pulpa dental en la homeostasis, defensa inmunológica y percepción sensorial del diente (1). Este tejido conectivo especializado está expuesto constantemente a factores externos como lesiones cariosas, traumatismos dentales y procedimientos restaurativos invasivos, los cuales pueden desencadenar respuestas inflamatorias de distinta magnitud y pronósticos clínicos variables (2–4).

La terapia pulpar vital (TPV) surge como una estrategia conservadora cuyo objetivo es mantener íntegro y funcional el complejo dentino-pulpar, evitando así intervenciones más invasivas como la pulpectomía (1,5). El éxito clínico de la TPV depende en gran medida de la capacidad intrínseca de la pulpa para modular adecuadamente la respuesta inflamatoria inicial y activar los mecanismos celulares implicados en la regeneración tisular (6). No obstante, la desregulación del sistema inmunológico puede dar lugar a inflamaciones persistentes que comprometen la viabilidad celular y reducen la capacidad regenerativa del tejido, lo que con frecuencia resulta en fracasos terapéuticos (7,8).

Se han identificado diversos mediadores clave en la inflamación pulpar temprana, entre ellos la interleucina-1 beta ($IL-1\beta$), interleucina-6 ($IL-6$), interleucina-8 ($IL-8$) y el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$), los cuales se activan en respuesta a agresiones como la caries, traumatismos o procedimientos restaurativos invasivos (2,3). Estas citocinas desencadenan vías intracelulares como el factor nuclear kappa B ($NF-\kappa B$) y la quinasa activada por mitógenos (MAPK), que regulan

tanto la fase inflamatoria como el inicio de la reparación tisular(9) . Otras rutas de señalización, como la vía Wntless/ β -catenina (Wnt/ β -catenina) y la de proteínas morfogenéticas óseas y SMAD (BMP/SMAD), son fundamentales para que las células madre mesenquimales pulpares se diferencien en odontoblastos y promuevan la formación de dentina reparadora (10).

En los últimos años, diversos agentes inmunomoduladores han sido investigados con el fin de optimizar la terapia pulpar vital.(5) Entre ellos, las vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales han demostrado favorecer la diferenciación odontoblástica y promover un microambiente propicio para la reparación (11). Asimismo, la N-acetilcisteína ha mostrado efectos antioxidantes e inmunomoduladores que contribuyen a la homeostasis pulpar (12,13). La metformina, originalmente utilizada como antidiabético, estimula la diferenciación celular y la mineralización en células pulpares humanas (14). Las estatinas, en particular la simvastatina, inducen efectos antiinflamatorios y osteoinductivos favorables para la regeneración pulpar (15,16). Finalmente, compuestos naturales como la curcumina han demostrado potencial terapéutico, aunque aún se requieren ensayos clínicos que validen su eficacia y seguridad en el contexto de la TPV (17,18).

Por otro lado, la prevalencia de caries dentales y enfermedades pulpares continúa representando un desafío global. Según el *Global Burden of Disease 2021*, la caries dental no tratada en dientes permanentes es la afección bucodental más común, con una prevalencia global estandarizada por edad de 27.500 casos por cada 100.000 habitantes, seguida de la periodontitis grave con 12.500 casos por cada

100.000. En conjunto, las principales enfermedades orales afectan a cerca de 3.690 millones de personas en todo el mundo, evidenciando la magnitud de su impacto en salud pública (19)

Frente a esta carga epidemiológica, se hace imperativo promover enfoques terapéuticos menos invasivos, como la TPV, que permitan preservar la vitalidad pulpar y minimizar intervenciones más agresivas. Sin embargo, a pesar de los avances en terapias conservadoras, persisten vacíos en el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que regulan la inflamación y regeneración pulpar, lo cual limita la predictibilidad clínica de la TPV (5,20).

Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo realizar un análisis exhaustivo y crítico de los mecanismos inmunomoduladores implicados en la TPV, identificando estrategias que permitan mejorar su eficacia y predictibilidad clínica. Una comprensión más profunda de estos procesos contribuirá significativamente al desarrollo de tratamientos más efectivos, seguros y personalizados, impulsando así el avance de la endodoncia regenerativa.

1.ASPECTOS TEÓRICO-CIENTÍFICOS

1.1 Planteamiento del Problema

La pulpa dental es un tejido conectivo especializado que posee una notable capacidad de respuesta frente a agresiones como caries, trauma o enfermedad periodontal. Las bacterias presentes en las lesiones cariosas son el principal factor etiológico en la inflamación pulpar que oscila entre una inflamación leve a moderada, potencialmente reversible, hasta una inflamación severa que culmina en necrosis pulpar (6,9). La severidad de esta respuesta depende de la intensidad, duración y la naturaleza del agente irritante, así como de la capacidad del huésped para modular el proceso inflamatorio (6,7,21).

El tratamiento endodóntico convencional, si bien es eficaz en la eliminación del tejido pulpar necrótico o inflamado irreversiblemente, conlleva la pérdida permanente de la vitalidad pulpar, lo que compromete funciones neuroinmunológicas esenciales como la nocicepción, propiocepción y la respuesta inflamatoria local, además de su potencial regenerativo (1,22). Este tratamiento tiene implicaciones biomecánicas significativas, asociadas a una disminución en la hidratación de la dentina y el colapso estructural progresivo, aumentando así la susceptibilidad a fracturas bajo cargas funcionales elevadas especialmente en dientes posteriores (23). A pesar del uso de soluciones irrigantes como el hipoclorito de sodio activado o técnicas de irrigación sónica, la erradicación completa de los patógenos intrarradiculares no siempre se logra, en particular en sistemas de conductos complejos o con infección crónica, lo cual puede limitar el pronóstico a

largo plazo del tratamiento convencional (24,25).

Por lo tanto, surgen estrategias terapéuticas conservadoras como la terapia pulpar vital (TPV), cuyo objetivo es preservar la vitalidad del tejido pulpar y estimular su regeneración o reparación mediante el uso de materiales bioactivos (BMs), que incluyen MTA, Biodentine, iRoot BO Plus y Bioaggregate (26).

Sin embargo, los resultados clínicos de la TPV son variables, en gran parte debido a los múltiples mecanismos moleculares, celulares e inmunológicos que regulan la inflamación y la reparación tisular (5).

Un factor importante que influye en los resultados de la TPV es la inflamación, que constituye una respuesta biológica con el objetivo inicial de erradicar los patógenos microbianos y a su vez la restauración de la homeostasis tisular (27). Sin embargo, cuando esta respuesta no es finamente regulada, puede evolucionar hacia una inflamación descontrolada y sostenida, caracterizada por una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α y prostaglandinas, junto con una activación persistente de vías de señalización como NF- κ B y MAPK (28,29). Esta desregulación inmunológica altera el microambiente pulpar, favoreciendo fenómenos de necrosis tisular y comprometiendo gravemente la capacidad regenerativa del complejo dentino-pulpar (30). En consecuencia, la inflamación crónica no solo deteriora la arquitectura celular del tejido, sino que también obstaculiza los mecanismos de reparación, afectando directamente el pronóstico clínico de la TPV (8,31).

Los estudios recientes sugieren que ciertas estrategias inmunomoduladoras,

incluyendo el uso de materiales con propiedades antiinflamatorias, el bloqueo selectivo de citocinas proinflamatorias o la activación de vías inmunorreguladoras, podrían optimizar la evolución del tejido pulpar tratado, No obstante, la literatura científica disponible aún es limitada y fragmentada (30,32,33).

Por tanto, la presente revisión tiene como objetivo analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre los principales mecanismos inmunomoduladores implicados en la terapia pulpar vital, así como identificar las estrategias terapéuticas emergentes que podrían contribuir a optimizar sus resultados clínicos.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la efectividad de los mecanismos inmunomoduladores en la optimización de la terapia pulpar vital en comparación con los tratamientos convencionales sin inmunomodulación?

1.2 Justificación

El motivo central de esta investigación radica en la necesidad de abordar las limitaciones inherentes a la Terapia Pulpar Vital (TPV), especialmente en lo que respecta a la preservación y regeneración del tejido pulpar frente a diversos tratamientos terapéuticos. En este sentido, los mecanismos inmunomoduladores representan una alternativa prometedora que podría mejorar la eficacia y el éxito de la TPV, un tratamiento que se considera menos invasivo en comparación con los procedimientos endodónticos convencionales, como las pulpectomías, las cuales se aplican con frecuencia debido a la alta incidencia de caries y enfermedades periodontales (19,27,34).

Numerosos estudios han confirmado la relación entre los patógenos presentes en la cavidad bucal y las reacciones adversas que experimenta el tejido pulpar. Comprender cómo interactúan estos microorganismos con el tejido pulpar, y cómo los mecanismos inmunomoduladores pueden influir en esta respuesta, es esencial para mejorar los resultados de la TPV (34,35). En particular, es crucial entender los procesos inflamatorios y regenerativos que ocurren dentro del complejo dentino-pulpar, ya que estos pueden ser tanto beneficiosos como perjudiciales, dependiendo de su regulación (3,36,37). Los mecanismos inmunomoduladores juegan un papel fundamental en este contexto, ya que, si no se manejan de forma adecuada, pueden inducir una inflamación crónica que dificulte la regeneración del tejido (38).

Avanzar en el estudio de los mecanismos inmunomoduladores podría proporcionarnos un entendimiento más preciso de cómo estos pueden ser aprovechados para optimizar los resultados de la TPV (6). Si se logra controlar y potenciar estas vías, será posible reducir la necesidad de procedimientos invasivos y, a su vez, mejorar la calidad de vida de los pacientes al mantener sus dientes naturales en una condición saludable y funcional (29). A pesar de los avances en las técnicas actuales de TPV, la falta de un conocimiento completo sobre estos mecanismos sigue siendo un obstáculo importante que limita la aplicabilidad y la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica diaria (39).

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es cubrir este vacío de conocimiento sobre los mecanismos inmunomoduladores involucrados en la TPV, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas y predecibles, lo que permitiría mejorar el éxito de este tratamiento y reducir la necesidad de intervenciones adicionales

1.3 Propósito

El objetivo principal de esta revisión es contribuir a la optimización de los resultados clínicos de la Terapia Pulpar Vital (TPV) mediante la comprensión y aplicación de estrategias inmunomoduladoras que favorezcan la resolución controlada de la inflamación y la regeneración del tejido pulpar. Este estudio tiene como propósito generar un impacto significativo en múltiples niveles: científico, clínico, educativo e institucional.

Desde una perspectiva académica, la investigación busca ampliar el conocimiento sobre el papel que desempeñan los mecanismos inmunológicos en la respuesta del complejo dentino-pulpar frente a estímulos nocivos. Se espera que la sistematización crítica de la evidencia existente contribuya a fortalecer el fundamento biológico de la TPV, proporcionando herramientas conceptuales para el diseño de tratamientos biológicamente dirigidos. Asimismo, estos hallazgos podrán enriquecer los programas de formación en endodoncia, fortaleciendo la preparación de futuros profesionales con un enfoque centrado en la biología pulpar y la medicina regenerativa.

En el ámbito clínico, la revisión pretende aportar fundamentos que respalden la incorporación de terapias inmunomoduladoras en la práctica endodóntica. La implementación de enfoques terapéuticos más conservadores y predecibles podría traducirse en una mayor preservación de la vitalidad dental, menor necesidad de tratamientos invasivos, y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

A nivel institucional, los resultados de esta investigación pueden apoyar la actualización de guías clínicas, protocolos de manejo y políticas de salud oral en entornos públicos y privados. La integración de nuevas estrategias terapéuticas, sustentadas en evidencia científica, podría fortalecer la atención primaria en salud oral, especialmente en regiones con acceso limitado a procedimientos especializados.

Finalmente, en el plano regional, nacional e internacional, esta revisión busca contribuir a un cambio de paradigma en el tratamiento de la patología pulpar, promoviendo la adopción de intervenciones terapéuticas que preserven la vitalidad

del tejido pulpar y reduzcan la necesidad procedimientos endodónticos invasivos. Estos tratamientos, si bien eficaces en la eliminación de la infección, alteran de manera significativa las propiedades biomecánicas de la dentina, comprometen los mecanismos de defensa innatos de la pulpa y, en última instancia, reducen la supervivencia a largo plazo del diente tratado.

Se espera que este trabajo inspire futuras investigaciones enfocadas en el desarrollo de materiales y terapias capaces de modular la respuesta inmunitaria, consolidando así una odontología menos invasiva, más biológica y centrada en la preservación funcional del tejido dentinopulpar.

1.4 Marco Teórico

1.4.1 Pulpa Dental

Es un tejido conectivo especializado de origen ectomesenquimal con una notable heterogeneidad celular, donde cada tipo celular cumple funciones específicas en la homeostasis, defensa, reparación y regeneración del complejo dentinopulpar (2,40,41). Su estructura está conformada por una matriz extracelular rica en colágeno, proteínas no colágenas y proteoglicanos y una diversidad de células que cumplen funciones clave en la homeostasis, defensa y regeneración del tejido dentinopulpar (42,43).

1.4.2 Vascularización de la Pulpa Dental

La vitalidad de la pulpa depende fundamentalmente de su densa y especializada red vascular, que permite mantener la homeostasis del microambiente pulpar y sustentar sus funciones defensivas, sensoriales y reparativas (44). Esta red microvascular, compuesta principalmente por arteriolas, vénulas y capilares, proporciona un suministro constante de oxígeno y nutrientes esenciales para la supervivencia y actividad de los odontoblastos, células responsables de la formación y mantenimiento de la dentina (40). Una adecuada perfusión tisular también facilita el transporte de mediadores solubles, incluidos citocinas antiinflamatorias, factores de crecimiento y componentes del complemento, que contribuyen tanto a la regulación de la inflamación como a la regeneración del tejido afectado (45,46). De hecho, se ha propuesto que el compromiso del flujo sanguíneo puede alterar de manera significativa la capacidad de defensa y

reparación de la pulpa, favoreciendo la progresión de lesiones hacia la necrosis tisular (46).

1.4.3 Funciones de la Pulpa Dental

Función nutritiva, la vascularización pulpar es clave en la respuesta inmune local. La integridad del flujo sanguíneo permite el reclutamiento de células inmunitarias como neutrófilos, macrófagos y linfocitos hacia las zonas de daño o infección(3,47). Este proceso es fundamental para la detección temprana de patógenos, la activación de mecanismos de defensa innata y la posterior resolución del proceso inflamatorio (9,47).

1.4.3.1 Inflamación Aguda

Durante la fase aguda, citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α , provocan una serie de eventos que incluyen la dilatación de los vasos sanguíneos, el aumento de la permeabilidad vascular y la infiltración de una compleja red de células inmunitarias. Inicialmente, se recluta un número significativo de neutrófilos, seguido de macrófagos tipo I que ayudan a destruir patógenos mediante la liberación de enzimas y especies oxígeno reactivas (ROS) (48,49).

1.4.3.2 Inflamación Crónica

En esta fase, predominan los linfocitos T, macrófagos activados y células plasmáticas, los cuales mantienen un microambiente proinflamatorio sostenido. Entre las citoquinas clave se encuentran IL-1 β , TNF- α e IL-6, que perpetúan el

reclutamiento celular e inducen la degradación de la matriz extracelular mediante la activación de metaloproteinasas (MMPs). Asimismo, se observa una producción aumentada de mediadores como IL-17 (asociada a linfocitos Th17), que amplifica la inflamación y el daño tisular. (5,21,48)

1.4.3.2.1 Odontoblasto

Además de su función tradicional en la formación de dentina, actúan como células inmunes de la primera línea. Poseen receptores tipo Toll-like (TLR-2 y TLR-4) que detectan lipopolisacáridos (LPS) y lipoteicoico (LTA), activando las rutas NF- κ B y p38 MAPK (50). Esto induce la secreción de IL-6, CCL2 y CXCL8, con el propósito de reclutar neutrófilos y monocitos al espacio dentino-pulpar (50–52).

1.4.3.2.2 Fibroblasto

El fibroblasto es la célula mesenquimal más abundante del tejido pulpar y constituye un elemento clave en el mantenimiento de la homeostasis y la respuesta frente a la agresión, caracterizado por su capacidad de sintetizar y remodelar la matriz extracelular, principalmente colágeno tipo I y III, así como proteoglicanos y glicoproteínas, que confieren soporte estructural al complejo dentino-pulpar(43). Además de su papel estructural, los fibroblastos pulpares poseen una marcada plasticidad funcional: responden a estímulos inflamatorios mediante la producción de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, modulando así tanto la inmunidad innata como los procesos de reparación tisular (43,53). En condiciones de lesión, estos fibroblastos pueden adquirir un fenotipo similar a miofibroblastos, participando en la contracción del tejido y en la organización del tejido reparativo, lo

que los convierte en protagonistas de la regeneración pulpar y la formación de dentina terciaria (54).

1.4.3.2.3 Células Dendríticas

Presentes en la pulpa en el papel de detectar antígenos bacterianos mediante receptores tipo C-lectina y luego migran a tejidos linfoides regionales. Allí presentan antígenos en MHC-II a linfocitos T CD4+, polarizando respuestas tipo Th1 o Th2 según el microambiente (55). Cuando se administran moduladores de NF- κ B como el bortezomib, se reduce la expresión de marcadores de maduración (CD80, CD86) y se potencia la generación de linfocitos T reguladores (Treg), lo que limita la inflamación crónica sin comprometer la defensa antimicrobiana (56,57).

1.4.3.2.4 Mastocitos

Localizados principalmente en áreas perivasculares de la pulpa, se activan en etapas tempranas de inflamación, liberando mediadores como histamina, tripsina y prostaglandina D₂. Estos causan vasodilatación, aumentan la permeabilidad vascular y facilitan la migración leucocitaria (58). El uso de antioxidantes como la N-acetilcisteína y la curcumina inhibe la degranulación, reduce los niveles de TNF- α y PGD₂, y protege el tejido pulpar al reducir la edematización y el daño oxidativo (59)

1.4.3.2.5 Macrófagos

También denominados histiocitos en el tejido pulpar adoptan fenotipos M1 o M2 dependiendo del estímulo. Los M1 secretan óxido nítrico, IL-1 β y TNF- α para eliminar patógenos, pero su activación prolongada puede dañar la pulpa. En cambio, los M2 liberan IL-10, TGF- β y VEGF, promoviendo la angiogénesis y la formación de dentina terciaria (53). La aplicación local de metformina ha demostrado inducir polarización hacia el fenotipo M2, incrementando VEGF y favoreciendo la reparación del tejido pulpar y la generación de dentina (53,60)

1.4.3.2.6 Células Linfoides Innatas (ILCs)

Son esenciales en la inmunidad tisular, la homeostasis y la reparación. Aunque la mayoría de los estudios provienen de tejidos periodontales y mucosas orales, sus funciones son extrapolables al complejo dentino-pulpar por ser un tejido conectivo vascularizado e innervado. (51,61,62) Los subgrupos ILC1, ILC2 e ILC3 actúan como centinelas que responden rápidamente a daño, infección o estrés mediante la liberación de citocinas. Las ILC1 producen IFN- γ y TNF- α , favoreciendo respuestas proinflamatorias tempranas; las ILC2 secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, asociadas con reparación y modulación antiinflamatoria; y las ILC3 liberan IL-17 e IL-22, útiles en la defensa frente a bacterias y el mantenimiento epitelial (61,63,64).

1.4.3 Estrategias Inmunomoduladoras

1.4.3.1 N-acetilcisteína

Es un derivado de la cisteína y precursor del glutatión, uno de los principales antioxidantes endógenos. Su mecanismo central radica en la reducción del estrés oxidativo mediante la neutralización directa de ROS y el aumento de los niveles intracelulares de glutatión (65,66). A nivel inmunológico, NAC inhibe la activación de NF- κ B y limita la producción de mediadores proinflamatorios como IL-6 y TNF- α , al tiempo que favorece la liberación de citoquinas reguladoras como IL-10 (13). Estas propiedades le confieren un papel protector frente al daño celular inducido por procesos inflamatorios crónicos (65).

1.4.3.2 Metformina

Fármaco antidiabético oral del grupo de las biguanidas que, además de su acción principal en el metabolismo de la glucosa, ejerce efectos inmunomoduladores a través de la activación de la vía AMPK (67). Esta activación reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y suprime la señalización proinflamatoria mediada por NF- κ b, disminuyendo la expresión de citoquinas como IL-1 β , TNF- α e IL-6(68). Adicionalmente, se ha observado que puede promover la diferenciación celular y la expresión de factores de crecimiento asociados con la reparación tisular (60,68).

1.4.3.3 Estatinas (Simvastatina)

Las estatinas son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la biosíntesis del colesterol, poseen propiedades pleiotrópicas con impacto inmunomodulador (69). La simvastatina, en particular, ha mostrado capacidad para suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α) mediante la inhibición de la vía Rho/Rho-kinasa y la modulación negativa de NF- κ B. Además, estimula la angiogénesis y la diferenciación osteo/odontogénica, en parte a través del aumento de factores como BMP-2 y VEGF, lo que vincula su acción tanto con la regulación inmunitaria como con la regeneración tisular(15,16).

1.4.3.4 Curcumina

Polifenol derivado de la cúrcuma con reconocidas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (17). Su principal mecanismo es la inhibición de la activación de NF- κ B y la regulación a la baja de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α . Paralelamente, puede activar la vía antioxidante mediada por Nrf2/HO-1, favoreciendo la expresión de enzimas citoprotectoras. También se le atribuye la capacidad de inducir la producción de mediadores antiinflamatorios (p. ej., IL-10) y de modular la proliferación y diferenciación celular en procesos de reparación tisular (70).

1.4.3.5 Bortezomib

Medicamento que se usa para el tratamiento del mieloma múltiple o el linfoma de células de manto, es un inhibidor selectivo a la proteasoma 26S, el cual ha demostrado un efecto importante modulando la inflamación al bloquear la degradación del inhibidor κB (I κ B), lo que inhibe la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), vía central en la respuesta inflamatoria pulpar. Al interferir en esta cascada, se reduce la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, contribuyendo a un microambiente menos agresivo (71,72).

1.4.4 Vías de Interacción (Mecanismos)

1.4.1 Vía NF- κ B

La vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B) es esencial en la regulación de la inflamación pulpar, ya que controla la transcripción de genes proinflamatorios como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (73). En condiciones de daño o infección, la degradación de I κ B libera NF- κ B, lo que permite su translocación al núcleo y la activación de mediadores inflamatorios (74).

1.4.2 Vía Wnt/ β -catenina

Desempeña un papel crucial en la regeneración del complejo dentino-pulpar. En ausencia de señales Wnt, la β -catenina es degradada en el citoplasma; sin embargo, cuando se activa la vía mediante ligandos Wnt, la β -catenina se estabiliza, transloca al núcleo y regula genes asociados con proliferación y diferenciación(75,76) . En la pulpa dental, esta vía estimula la diferenciación de células madre pulpares en odontoblastos funcionales y potencia la deposición de

matriz mineralizada, favoreciendo la reparación tras lesiones cariosas o traumáticas(10,75)

1.4.3 Vía BMP (Proteínas Morfogenéticas Óseas)

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), en especial BMP-2, BMP-4 y BMP-7, son factores de crecimiento de la familia TGF- β que juegan un rol decisivo en la diferenciación odontoblástica y la formación de dentina reparadora. Estas proteínas se unen a receptores serina/treonina quinasa activando SMADs, los cuales migran al núcleo e inducen la transcripción de genes osteo/odontogénicos como *DSPP* y *DMP-1*, favoreciendo tanto la regeneración tisular como la angiogénesis, claves para restablecer la homeostasis después de un daño (76–78)

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo General:

Evaluar la eficacia clínica de las estrategias inmunomoduladoras en TPV, considerando sus mecanismos moleculares, capacidad regenerativa y resultados terapéuticos.

1.5.2 Objetivos Específicos:

- Analizar los hallazgos clínicos y biológicos reportados en estudios que abordan el uso de mecanismos inmunomoduladores en diferentes materiales utilizados en la terapia pulpar vital.
- Identificar y categorizar los mecanismos inmunomoduladores investigados descritos en el contexto de la respuesta reparativa en la terapia pulpar vital.
- Examinar los posibles efectos adversos y riesgos asociados con la aplicación de estrategias inmunomoduladoras en la terapia pulpar vital.

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 Tipo de Estudio

Revisión Narrativa de la Literatura

2.2 Objeto de estudio

Mecanismos inmunomoduladores implicados en la terapia pulpar vital (TPV)

2.3 Material objeto de estudio

Revisión exhaustiva de la literatura sobre estrategias inmunomoduladoras aplicadas a la terapia pulpar vital

2.4 Muestra

Artículos que cumpla con los criterios de elegibilidad

2.5 Criterios de selección

2.5.1 Criterios de inclusión

- Estudios in vitro, in vivo, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que evaluarán los efectos inmunomoduladores de los agentes mencionados sobre tejidos pulpares vitales en dientes primarios o permanentes o modelos animales equivalentes
- Publicaciones entre 2015 y 2025.
- Idioma: inglés.
- Disponibles en texto completo.
- Publicados en revistas indexadas en bases de datos reconocidas (PubMed,

Scopus, WoS).

- Artículos que aborden explícitamente el papel de citocinas, mediadores inmunológicos, células del sistema inmune, biomateriales bioactivos, o estrategias terapéuticas aplicadas a la pulpa dental.

2.5.2 Criterios de exclusión

- Literatura redundante, artículos sin acceso a texto completo, estudios sin relevancia directa con la TPV o centrados exclusivamente en efectos sistémicos no pulpares.

2.6 Procedimiento

Esta revisión se realizó de acuerdo con las recomendaciones extensión PRISMA para revisiones de alcance (PRISMA-ScR 2018, con el fin de mantener una organización codificada, transparente y reproducible del proceso de búsqueda y análisis del estudio (77). Aunque la naturaleza del estudio es narrativa, se adoptó un enfoque sistematizado que permitió asegurar la trazabilidad de las etapas de identificación, selección y síntesis de la información científica.

Se realizó una búsqueda biográfica electrónica para identificar publicaciones relacionadas con estrategias inmunomoduladoras aplicadas en TPV, considerando sus mecanismos moleculares, capacidad regenerativa y resultados terapéuticos. La búsqueda se desarrolló en las bases de datos PubMed, SCOPUS, Web of Science y EBSCOhost, abarcando publicaciones entre enero de 2015 y marzo de 2025. Para cada base de datos se diseñó una estrategia de búsqueda específica, adaptando las palabras clave y los operadores booleanos correspondientes. Se emplearon términos controlados MeSH y palabras libres, combinados mediante los

operadores AND y OR, que incluyeron: “*Vital Pulp Therapy*”, “*Pulpotomy*”, “*Direct pulp capping*”, “*N-acetylcysteine*”, “*metformin*”, “*simvastatin*”, “*curcumin*” y “*Bortezomib*”. Solo se consideraron publicaciones en idioma inglés y dentro del periodo 2015-2025, con texto completo disponible y revisión por pares. Los criterios de exclusión fueron literatura redundante, sin acceso al texto completo o sin relevancia directa.

Se incluyeron estudios in vitro, in vivo y ensayos clínicos, así como revisiones sistemáticas que evaluaran los efectos inmunomoduladores de los agentes mencionados sobre tejidos pulpaes vitales en dientes primarios o permanentes o modelos animales equivalentes.

Los criterios de exclusión comprendieron: literatura redundante, artículos sin acceso a texto completo, estudios sin relevancia directa con la TPV o centrados exclusivamente en efectos sistémicos no pulpaes.

La selección de los artículos se desarrolló en dos etapas. Primero, se realizó un cribado inicial de títulos y resúmenes para eliminar duplicados y estudios fuera del alcance temático. Posteriormente, se efectuó la revisión a texto completo, evaluando la pertinencia metodológica, la calidad de la evidencia y su relación con los mecanismos inmunomoduladores en terapia pulpar vital. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se identificaron y analizaron 14 estudios que cumplieran con los requisitos establecidos. Cada artículo fue evaluado por dos revisores de forma independiente, resolviendo las discrepancias por consenso. Los resultados se integraron en una síntesis narrativa crítica, que permitió comparar mecanismos, vías de señalización, marcadores de regeneración y resultados terapéuticos relevantes.

3. RESULTADOS

Se identificaron inicialmente un total de n=132 artículos, n=123 permanecieron después de eliminar los duplicados. Sobre la base de un análisis de los títulos y resúmenes, se excluyeron otros n=102. Entre los n=21 artículos restantes, n=7 fueron excluidos después de evaluar sus textos completos. Por lo tanto, finalmente se seleccionó una muestra n=14 estudios para la síntesis cualitativa. El tipo de diseño metodológico de los estudios incluyó siete ensayos clínicos controlados aleatorios (78–84), tres estudios experimentales dos: estudio experimental preclínico (*In Vivo-In Vitro*)(85,86) y uno estudio experimental *In Vivo* (modelo animal) (87), un estudio *In Vitro* (88), una revisión narrativa (89), una revisión sistemática de la literatura(90) y una Scoping review (91). La búsqueda identificó los agentes bortezomib (86), Curcumina (80,83,88,91) y Simvastatina (78,79,81,82,84,85,87,89,90). Frente al tipo de tratamiento ocho estudios(80–85,88,91) emplearon la pulpotomía, cinco (78,79,86,87,90) emplearon el recubrimiento directo y uno(89) evaluó recubrimiento pulpar directo e indirecto y pulpotomía; seis (79,80,85–88) estudios usaron el análisis histológico, cuatro (78,81,82,84) exámenes clínicos y radiográficos y uno (83) análisis histológico y examen clínico (Tabla1).

También se analizaron resultados terapéuticos, mecanismos moleculares y capacidad regenerativa (Tabla 2). Los resultados terapéuticos indicaron una tasa de éxito para simvastatina que osciló entre 62,5 % y 100 % combinada (3Mixtatin) y sola (78,90); se logró formación continua de dentina y de puentes dentarios con el uso combinado de simvastatina con MTA y atorvastatina + α -TCP (79,87). La

curcumina indicó formación de puentes dentinarios acompañada de reducciones en la inflamación pulpar (24,32); el bortezomib demostró desarrollo completo de puentes dentinarios con una alta densidad mineral (86).

A nivel de los mecanismos moleculares, la simvastatina demostró capacidad para inhibir la vía del mevalonato y activar rutas regenerativas como BMP-2, VEGF y HO-1, además de inducir la expresión de genes odontoblásticos como DSPP y osteocalcina (OCN) (79,85,87).. Además de suprimir mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8 y TNF- α , así como el factor de transcripción NF- κ B (78,90). . Por su parte, la curcumina inhibió citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, TNF- α y NF- κ B, así como moléculas de adhesión celular y la proliferación de linfocitos T y estimulación en la producción de TGF- β , favoreciendo la proliferación de fibroblastos y la remodelación de la matriz extracelular (80,88,91). El bortezomib activó la vía Wnt/ β -catenina y proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), estimulando genes osteogénicos como Runx2, Axin2 y TGF- β 3 (86)

La capacidad regenerativa de la simvastatina en combinaciones con MTA o α -TCP demostró una alta capacidad para inducir la formación de puentes dentinarios con arquitectura tubular y elevada densidad mineral (79,85,87). La curcumina mantuvo la organización celular y redujo la inflamación (80,83,91); su capacidad para formación de puentes dentinarios se reportó en dos estudios (88,91). El bortezomib indicó formación completa de puente dentinario, con estructura continua y sin túbulos irregulares (86) .

Tabla 1. Características de los estudios

Autor /Año	Diseño del estudio	Especie	Muestra	Edad	Grupo	Tamaño de muestra	Intervención	Tipo de tratamiento	Tiempo de medición	Duración	Análisis	
Dianat et al. (87) 2018	Estudio experimental <i>In Vivo</i> (modelo animal)	Ratas Wistar	Primeros molares superiores	8-9 semanas	Sim 0,5 %/MTA	15	Simvastatina	Recubrimiento pulpar directo	3 días 7 días 30 días	30 días	Histológico	
					Sim 1.5%/MTA	15						
					Sim 3%/MTA	15						
					Sim 5%/MTA	15						
					MC/MTA	15						
					MTA	15						
Asl Aminabadi et al. (78) 2016	Ensayo clínico controlado aleatorio	Humanos: niños	Primer y segundo molar temporal	3 -6 años	Simvastatina	28	Simvastatina (3Mix 3Mixtatin)	Recubrimiento pulpar directo	2meses 6 meses 12 meses	12 meses	Exámenes clínicos y radiográficos	
					3Mix	32						
					3Mixtatin	37						
		adultos			MTA	32						Recubrimiento pulpar directo
					0,5 mg de simvastatina + α-TCP	30						
					0,5 mg de atorvastatina +α-TCP	30						
Mahendran et al.(79) 2019	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Humanos: jóvenes	Premolares Superiores e inferiores	18-24 años	MTA	30	Simvastatina + α-TCP	Recubrimiento pulpar directo	7 días 1 mes 3 meses	3 meses	Histológico	

Prabhaka et al. (80) 2019	Ensayo controlado aleatorizado (modelo animal)	Ratas Wistar	Primeros y segundos molares superior	8 a 16 semanas	MTA Curcumina 95 %	24 24	Curcumina al 95 %	Pulpotomía	7 días 14 días 30 días	30 días	Histológico
Jia et al.(85) 2016	Estudio experimental preclínico (<i>In Vivo- In Vitro</i>)	Perros Beagle	Premolares inmaduros	20 semanas	MTA Esponja de gelatina absorbible Células madre de la pulpa dental + esponja de gelatina absorbible Simvastatina 1 µmol/L +Células madre de la pulpa dental + esponja de gelatina absorbible	4 4 5 5	Simvastatina (Simvastatina+Células madre de la pulpa dental + esponja de gelatina absorbible)	Pulpotomía	1 día 3 días 5 días 14 días 8 semanas 10 semanas	10 semanas	Histológico
Jung et al.(86) 2017	Estudio experimental preclínico (<i>In Vivo- In Vitro</i>)	Ratones ICR	Primeros molares	8 semanas	1 µmol/L de bortezomib 0,01% dimetilsulfóxido	15 15	1 µmol/L de bortezomib	Recubrimiento pulpar directo	3 días 5 días 42 días	42 días	Histológico
Jamali et al. (81) 2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado con	Humanos: niños	Molares temporales	3 a 6 años	3Mixtatin MTA Formocrosol	42 42 38	Simvastatina (3Mixtatin)	Pulpotomía	6 meses 12 meses 24 meses	24 meses	Exámenes clínicos y radiográficos

Aripirala et al.(82) 2021	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado, de dos brazos	Humanos: niños	Molares temporales	4 a 8 años	Láser de diodo Simvastatina	46 46	Simvastatina	Pulpotomía	3 meses 12 meses	12 meses	Exámenes clínicos y radiográficos
Mushtaq et al. (84) 2023	Ensayo clínico aleatorizado	Humanos: niños	Molares temporales	3-8 años	3Mixtatin MTA	25 25	Simvastatina (3Mixtatin)	Pulpotomía	3 meses 6 meses 12 meses	12 meses	Exámenes clínicos y radiográficos
Bashir et al.(88) 2024	Estudio <i>In vitro</i>	Humanos: niños	Molares temporales	5 a 9 años	Formocresol Cúrcuma 200 g	27 27	Curcumina	Pulpotomía	1 semana 2 semanas 6 meses	6 meses	Histológico
Parisay et al. (89) 2015	Revisión narrativa	Humanos: niños	Dientes temporales.	NA	NA	NA	Simvastatina	Recubrimiento pulpar directo-indirecto Pulpotomía	Recubrimiento pulpar indirecto: 6 a 60 meses Recubrimiento pulpar directo: 6 a 24 meses Pulpotomía :6 a 42 meses	5 años	Revisión de la literatura
Garrocho et al.(90) 2020	Revisión sistemática de la literatura	Humanos: niños	Artículos	NA	NA	12	Simvastatina	Recubrimiento pulpar directo	6 meses a 2 años	2 años	Revisión de la literatura

Vitali et al. (91) 2022	Scoping review	NA	Artículos	NA	NA	37	Curcumina	Pulpotomía	NA	NA	Revisión de la literatura
Mazhar et al. (83) 2024	Ensayo controlado aleatorio paralelo de múltiples brazos	Humanos: niños	Molares temporales	4-8 años	Gel de cúrcuma	20	Cúrcuma	Pulpotomía	0 días 1 semana	1 semana	Histológico Examen clínico
					Formocresol	20					

Tabla 2. Resultados terapéuticos, mecanismos moleculares y capacidad regenerativa

Autor /Año	Intervención	Análisis	Medición	Resultados terapéuticos	Mecanismo molecular	Capacidad regenerativa
Dianat et al. (87) 2018	Simvastatina	Histológico	Grados de inflamación y continuidad de la formación de dentina	30 días = no inflamación Sim 1.5%/MTA > formación dentina. Concentraciones superiores redujeron la eficacia terapéutica, posiblemente por efectos citotóxicos.	Simvastatina: Vías : HO-1, BMP-2, VEGF	Formación de dentina: - Simvastatina al 1.5% + MTA produjo dentina continua en todos los casos, con el mayor grosor ($156.3 \pm 25.9 \mu\text{m}$). - Simvastatina al 0.5% también mostró buena formación dentinaria ($120.6 \pm 15.3 \mu\text{m}$), aunque con algunos casos de dentina discontinua. - Concentraciones más altas (3% y 5%) redujeron la formación de dentina, posiblemente por toxicidad celular. Inflamación: - Leve en días 3 y 7, ausente en día 30. - Simvastatina mostró una ligera tendencia a mayor inflamación crónica en día 7
Asl Aminabadi et al. (78) 2016	Simvastatina (3Mix 3Mixtatin)	Exámenes clínicos y radiográficos	Tasa de éxito tratamiento	Tasa de éxito MTA y 3Mixtatin : 91,9 % 3Mixtatin: 62,5 % 3Mix : 57,1 % Signos clínicos y radiográficos: - Simvastatina> sensibilidad a la percusión (14.3%) y presencia de fístulas (14.3%). - 3Mix > frecuencia de fístulas (25%). - 3Mixtatin y MTA no presentaron	Simvastatina: marcadores como DSPP y osteocalcina (OCN). • Activa la vía HO-1 / CO, promoviendo angiogénesis y regeneración pulpar. • Inhibe citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α) y factores como NF-kB y CRP.	Simvastatina: No se reporta formación consistente de barrera de tejido duro. 3Mixtatin (combinación): Sinergia entre simvastatina y 3Mix: Formación de barrera de tejido duro en 18.8% de los casos

signos radiográficos de fracaso
(resorción, radiolucencias).

Mahendran et al.(79) 2019	Simvastatina + α -TCP	Histológico	Respuesta pulpar	Simvastatina y atorvastatina + α -TCP = formación puente dentina	Simvastatina y atorvastatina: • Inhiben la HMG-CoA reductasa • Estimulan la expresión de BMP-2, VEGF, ALP, OCN, DSPP, y colágeno tipo I. • Activan la vía HO-1 • Inhiben IL-6, IL-8, TNF-α, NF-κB, MCP-1 • Inhibe IL-6, IL-8, TNF-α, NF-κB, MCP-1, moléculas de adhesión celular y proliferación de linfocitos T. • Aumenta producción de TGF-β, promoviendo proliferación de fibroblastos y remodelación de matriz extracelular. Curcumina: • Mantiene arquitectura pulpar y organización celular. • No induce formación significativa de puente dentinario. • Potencial regenerativo limitado en términos de dentinogénesis, pero favorable en reparación tisular.	• A los 30 días: formación parcial de puentes dentinarios. • A los 90 días: formación completa de puentes dentinarios en todos los grupos.
Prabhaka et al. (80) 2019	Curcumina al 95 %	Histológico	Respuesta pulpar	MTA -Curcumina = Reducción gradual celulas células inflamatorias Arquitectura Pulpar > Curcumina Formación del puente dentinario < Curcumina	Simvastatina: • Inhibe la HMG-CoA reductasa, bloqueando la vía del mevalonato. • Estimula la expresión de BMP-2, ALP, DSPP,	In vitro: - Simvastatina a 1 μmol/L aumentó la actividad de ALP y la mineralización de cDPSCs. - Suprime la proliferación celular a concentraciones altas (>1 μmol/L), pero
Jia et al.(85) 2016	Simvastatina (Simvastatina+C élulas madre de	Histológico	Proliferación Diferenciación Regeneración	Simvastatina a 1 μ mol/L= Aumento actividad de la fosfatasa alcalina y la formación de nódulos minerales Tasa de regeneración: Esponja de gelatina absorbible: 47,3 % $\pm$ 2,5 % Células	Simvastatina: • Inhibe la HMG-CoA reductasa, bloqueando la vía del mevalonato. • Estimula la expresión de BMP-2, ALP, DSPP,	In vitro: - Simvastatina a 1 μmol/L aumentó la actividad de ALP y la mineralización de cDPSCs. - Suprime la proliferación celular a concentraciones altas (>1 μmol/L), pero

				madre de la pulpa dental:76,8 % ± 4,3 % Simvastatina a 1 µmol/L:85,8 % ± 0,9 %	OCN, y colágeno tipo I. • Activa vías como Ras/Smad/Erk/BMP-2 y BMP-Smad, favoreciendo la diferenciación odontoblástica.	favorece la diferenciación. Ex vivo: - cDPSCs pretratadas con simvastatina formaron más tejido mineralizado en ratones SCID. In vivo (modelo canino): - Regeneración pulpar casi completa (85.8%) con simvastatina + cDPSCs.
Jung et al.(86) 2017	1 µmol/L de bortezomib	Histológico	Activación celular Expresión genética Formación de dentina	Grupo bortezomib: 42 días =formación completa de puente dentinario, con estructura continua y sin túbulos irregulares Micro-CT> mayor densidad de tejido duro (60.2% ± 2.1%)	Grupo bortezomib: • Inhibe la proteasoma 26S • Activa la vía Wnt/β-catenina y BMP (BMP2, BMP4, BMP6, BMP7), • Aumenta la expresión de genes: Axin2, Lef1, Runx2, TGF-β3, Twist, Slug, y Snail,	Grupo bortezomib: 42 días =formación completa de puente dentinario, con estructura continua y sin túbulos irregulares
Jamali et al. (81) 2018	Simvastatina (3Mixtatin)	Exámenes clínicos y radiográficos	Tasa de éxito tratamiento	Tasa de éxito 3Mixtatin 90,5 % MTA 88,1 % Formocrosol 78,9 %	Simvastatina Estimula la expresión de BMP-2	3Mixtatin: • Promueve la formación de dentina reparativa

Inhíbe IL-6, IL-8, TNF- α ,
CRP y sus receptores

Aripirala et al.(82) 2021	Simvastatina	Exámenes clínicos y radiográficos	Tasa de éxito tratamiento	Simvastatina Tasa de éxito clínico: 80,4% Tasa de éxito radiográfico : 65,2% Láser de diodo Tasa de éxito clínico: 76,1% Tasa de éxito radiográfico:52,1%	Simvastatina: Inhíbe la HMG-CoA reductasa, bloqueando la vía del mevalonato. Inhíbe la producción de IL-6, IL-8, TNF-α y CRP. Actúa sobre NF-κB y AP-1.	Simvastatina: Promueve la formación de dentina reparativa mediante activación de odontoblastos. Mejora la cicatrización pulpar radicular
Mushtaq et al. (84) 2023	Simvastatina (3Mixtatin)	Exámenes clínicos y radiográficos	Tasa de éxito tratamiento	Tasa de éxito MTA: 95,5 % 3Mixtatin: 91,3 %	Simvastatina: • Inhíbe la HMG-CoA reductasa, bloqueando la vía del mevalonato. • Estimula la expresión de BMP-2 • Inhíbe citocinas como IL-6, IL-8, TNF-α, y CRP.	Simvastatina: Promueve la formación de dentina reparativa mediante activación de odontoblastos. Mejora la cicatrización pulpar radicular
Bashir et al.(88) 2024	Curcumina	Histológico	Nivel de inflamación y formación del puente dentinario.	Grado de inflamación: Formocresol >Curcumina Formación del puente dentinario: Curcumina 25 %-50 % dientes 6 meses	Curcumina Inhíbe citocinas como TNF-α, IL-6	Curcumina Formación del puente dentinario: 25 %-50 % dientes 6 meses

Parisay et al. (89) 2015	Simvastatina	Revisión de la literatura	Eficacia clínica y radiográfica Tasa de éxito	Tasa de éxito: Simvastatina superiores al 90%	Simvastatina: - Inducción de la expresión de BMP-2 - Modulación de citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α	Simvastatina: Formación de dentina reparativa
Garrocho et al.(90) 2020	Simvastatina	Revisión de la literatura	Eficacia clínica y radiográfica Tasa de éxito	Tasas de éxito clínico y radiográfico recubrimiento pulpar directo: oscilaron entre 53 % y el 100 % Simvastatina: 100%	Simvastatina: - Promueve la expresión de BMP-2 -Inhibe citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α	Simvastatina: Induce formación de puentes de dentina Favorece la organización celular y la cicatrización pulpar
Vitali et al. (91) 2022	Curcumina	Revisión de la literatura	Seguridad Eficacia clínica	Eficacia similar entre los productos naturales y sus grupos control	Curcumina: Modula la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α , y NF- κ B.	Curcumina: Formación de puente dentinario y organización tisular favorable Reducción de inflamación pulpar
Mazhar et al. (83) 2024	Cúrcuma	Histológico Examen clínico	Eficacia antibacteriano Resultado clínico	Se observó una reducción significativa en la mediana del recuento bacteriano de S. mutans y L. acidophilus en cada grupo tras una semana de tratamiento. Formocresol > Cúrcuma Cúrcuma =no dolor postoperatorio, sensibilidad a la percusión, movilidad e inflamación gingival	Cúrcuma Inibe citocinas pro inflamatorias como IL-6 e IL-8	Ausencia de signos inflamatorios o dolor en el grupo cúrcuma

4.Discusión

Frente a la eficacia terapéutica los estudios clínicos y preclínicos reportaron tasas de éxito que oscilaron entre el 62.5 % y el 100 %, con mejores resultados en biomateriales combinados (78,90). La simvastatina, utilizada sola o en combinación con MTA o α -TCP, mostró resultados dependientes de la concentración: mientras que al 1.5 % promovió formación dentinaria continua y ausencia de inflamación, concentraciones superiores (3 % y 5 %) redujeron la eficacia por efectos citotóxicos (87). Zarabadi et al. (2024) (92) en una revisión y metaanálisis reciente evidenciaron una tasa de éxito similares para el 3Mixtatin y MTA, atribuidas a su acción sinérgica antibacteriana e inmunomoduladora. A nivel de los mecanismos moleculares las estrategias inmunomoduladores compartieron mecanismos convergentes centrados en la regulación la vía NF- κ B asociada a la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α ,) y la activación de vías regenerativas que favorecen la liberaron de BMP-2, VEGF y HO-1. Simvastatina destacó por su capacidad de inhibir la vía del mevalonato, activar BMP-2 y promover la expresión de genes odontoblásticos como DSPP y OCN (78,79,85). Esta modulación molecular se tradujo en una respuesta pulpar favorable, con proliferación celular, diferenciación y formación de tejido mineralizado. Por otro lado, hay estudios que subrayan un efecto adverso prominente de simvastatina en células normales de pulpa dental humana (93). En concreto, esta estatina parece influir negativamente en la proliferación y la viabilidad celulares general a través de la inducción de la apoptosis, como indican los resultados de este estudio(93).

Bortezomib, aunque menos explorado, mostró una activación robusta de la vía Wnt/ β -catenina y BMPs, estimulando genes clave como Runx2, Axin2 y TGF- β 3(86). Esta cascada molecular se correlacionó con la formación completa de puentes dentinarios en modelos murinos, evidenciando su potencial como agente regenerativo. Resultados similares a los enviados en estudios recientes sobre regeneración dentaria los cuales destacan el papel de bortezomib como modulador de señalización osteogénica, con resultados prometedores en formación de dentina terciaria(94,95). A nivel de la curcumina, por su parte, inhibieron citocinas inflamatorias y promovieron TGF- β , favoreciendo la organización tisular y la cicatrización, aunque sin activar marcadores dentinogénicos robustos(80,88,91). Su perfil molecular sugiere una acción más reparativa que inductora de regeneración

En la capacidad regenerativa de los biomateriales inmunomoduladores varió según el agente, la concentración y el modelo experimental. Simvastatina + α -TCP y bortezomib lograron formación completa de puentes dentinarios con arquitectura tubular y alta densidad mineral, evidenciada por micro-CT y análisis histológico(79,86). En estudios con células estromales mesenquimales de la pulpa dental (DPSC), simvastatina favoreció la diferenciación odontoblástica y la formación de tejido mineralizado in vivo, alcanzando tasas de regeneración superiores al 85 %(91). Mientras el 3Mixtatin mostró sinergia entre simvastatina y antibióticos, promoviendo formación de barreras de tejido duro en estudios clínicos pediátricos(78,81). En contraste, curcumina y cúrcuma mantuvieron la organización celular y redujeron la inflamación, pero con capacidad limitada para inducir

dentinogénesis, lo que las posiciona como agentes reparativos más que regenerativos(80,83,88).

4.1 Biología y Respuesta Inmune de la Pulpa Dental

La pulpa dental es un tejido conectivo especializado de origen ectomesenquimal, encapsulado por la dentina, con características fisiológicas y patológicas únicas (2). Su composición refleja una marcada heterogeneidad celular, en la cual cada tipo de célula cumple funciones específicas y coordinadas orientadas a mantener la homeostasis, orquestar las respuestas de defensa y favorecer los procesos de reparación y regeneración del tejido dentinopulpar (2). Este tejido está constituido por una matriz extracelular altamente organizada, en la que se integran fibroblastos, células inmunitarias residentes, células endoteliales, pericitos, y una población importante de células estromales mesenquimales (2,41). La vitalidad de la pulpa dental se atribuye a su densa y compleja red vascular, que penetra a través del foramen apical y apoya sus funciones de defensa y reparación. Esta vascularización no solo proporciona oxígeno y nutrientes constantes, sino que también facilita el reclutamiento rápido y masivo de células inmunitarias circulantes (48).

Los odontoblastos, células terminalmente diferenciadas que conforman la capa más externa de la pulpa, han redefinido su función más allá de la formación de dentina. Actúan como centinelas y constituyen la primera línea de defensa inmunitaria (48). Poseen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que les permiten detectar componentes microbianos asociados a patógenos (PAMP) y moléculas de daño endógeno (DAMP). Su activación desencadena vías de señalización intracelular,

principalmente NF- κ B y p38 MAPK, que conducen a la liberación de péptidos proinflamatorios, quimiocinas y moléculas antimicrobianas, iniciando así la respuesta inmunitaria innata del tejido (51,52). Las células dendríticas cumplen una función complementaria como presentadoras de antígenos, capaces de capturar patógenos en los tejidos periféricos y migrar hacia los ganglios linfáticos regionales, donde inducen la activación de linfocitos T y la transición hacia una respuesta inmunitaria adaptativa (31). Los mastocitos, ubicados perivascularmente, liberan histamina y otros mediadores vasoactivos, lo que aumenta la permeabilidad vascular y facilita la leucocitosis (31). Los macrófagos muestran una notable plasticidad fenotípica, adoptando un fenotipo proinflamatorio "M1" durante la inflamación. Sin embargo, para la reparación, se requiere un fenotipo antiinflamatorio y reparador "M2", que secreta factores de crecimiento y promueve la remodelación tisular. La modulación de este cambio es fundamental para las terapias inmunomoduladoras (31,50).

4.2 Vías de Señalización en la Inflamación y Regeneración Pulpar

La respuesta del complejo dentinopulpar a una lesión está regulada por una red compleja y altamente interconectada de vías de señalización intracelular (3). El resultado final del proceso de necrosis o regeneración está determinado por el equilibrio y la interacción entre diversas vías de señalización, incluyendo la señalización de TGF- β , Wnt, BMP y Notch. El NF- κ B es fundamental para la regulación de la inflamación, ya que permanece inactivado en el citoplasma (3). Las cadenas de IKK activadas fosforilan I κ B, lo que le permite desplazarse al núcleo, donde controla la transcripción de genes proinflamatorios. La inhibición controlada

y temporal de esta vía es un objetivo terapéutico crucial para modularizar la inflamación excesiva y destructiva y promover la reparación (96).

La regeneración tisular implica la activación coordinada de vías regenerativas, como la señalización Wnt / β -catenina, que estabiliza la β -catenina en el citoplasma, permitiendo su acumulación y transporte al núcleo. En el núcleo, la β -catenina actúa como coactivador transcripcional de genes que promueven la diferenciación de las células madre hacia odontoblastos funcionales (10,97).

La dentinogénesis reparadora es el ejemplo de la vía de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), una subfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). BMP-2, BMP-4 y BMP-7, se unen a receptores en la superficie celular y activan la cascada de señalización intracelular SMAD. El SMAD activado migra al núcleo y induce la transcripción de genes osteo / odontogénicos esenciales para la formación y mineralización de la matriz de dentina reparativa (98,99).

4.3 Estrategias Inmunomoduladores

La inmunomodulación se ha establecido como una estrategia innovadora para mejorar los resultados de la TPV, alejándose de la simple supresión de la inflamación y orientándose hacia una resolución controlada que favorezca la regeneración del tejido (6). Este proceso implica reducir respuestas inmunes lesivas mientras se potencian los mecanismos de reparación. Se enumeran a continuación los agentes inmunomoduladores más investigados y prometedores en este ámbito.

4.3.1 N-acetilcisteína

Aunque no fue evaluada directamente en los estudios clínicos incluidos en esta revisión, N-acetilcisteína (NAC) ha sido reportada en la literatura como un agente con propiedades antioxidantes, citoprotectoras y pro-diferenciadoras sobre las células pulpares expuestas a agentes citotóxicos presentes en materiales restauradores (6). Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la NAC puede atenuar el estrés oxidativo y la apoptosis inducidos por monómeros resinosos como HEMA y TEGDMA, así como por componentes de los adhesivos dentinarios y de los cementos de ionómero de vidrio modificados con resina (6). Estos efectos se deben a su capacidad para restaurar los niveles intracelulares de glutatión, reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y modular las vías de señalización NF- κ B, MAPK y Nrf2/Keap1. A través de estos mecanismos (Figura 1), la NAC favorece la supervivencia y diferenciación odontoblástica, con una mayor expresión de marcadores de mineralización en células pulpares humanas. Sin embargo, en los estudios revisados no se encontró evidencia clínica directa sobre

su uso en TPV, lo que sugiere la necesidad de investigaciones traslacionales que evalúen su eficacia en este contexto(100,101)

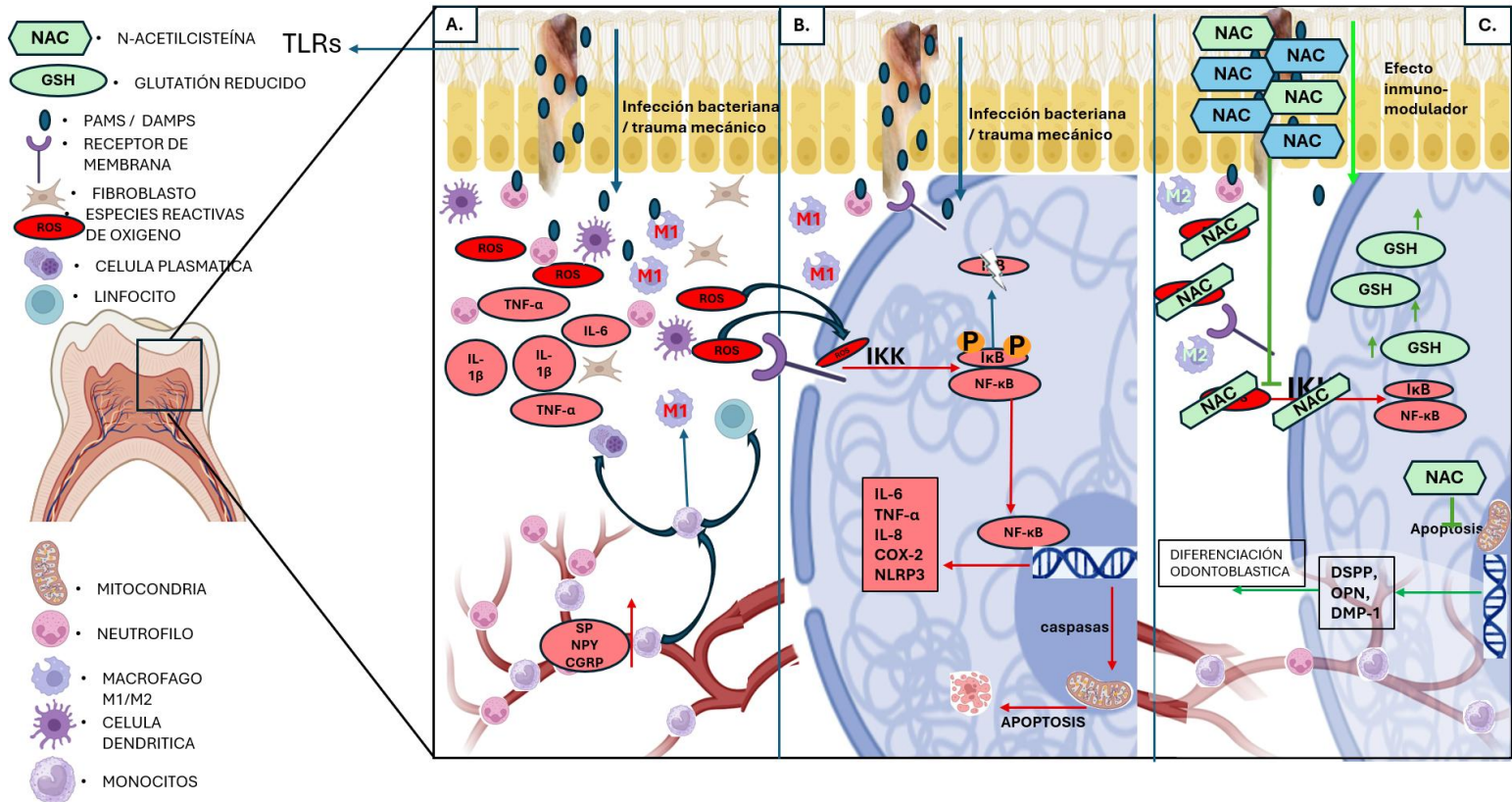


Figura. 1a. Representa el estímulo inicial sobre la pulpa dental ante una lesión cariosa o trauma, donde se produce un aumento significativo de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1β, TNF-α e IL-6. Estas moléculas activan vías que promueven la inflamación y el daño celular en el tejido pulpar. 1b. Muestra la activación intracelular del eje inflamatorio IKK/IκB/NF-κB en ausencia de NAC. Las ROS estimulan la fosforilación de IκB, lo que libera y permite la translocación nuclear de NF-κB. En el núcleo, NF-κB induce la expresión de genes proinflamatorios como COX-2, IL-8, TNF-α y NLRP3, así como mediadores proapoptóticos (Bax↑, Caspasa-3 activa) y disminuye a expresión del anti apoptótico Bcl-2, contribuyendo a la destrucción del tejido pulpar. 1c.

Representa el efecto protector de la NAC. Esta molécula actúa como donador de grupos sulfhidrilo (-SH), aumentando los niveles de glutatión reducido (GSH) y neutralizando las ROS, lo que restablece el balance celular. Además, inhibe la fosforilación de I κ B y la translocación nuclear de NF- κ B, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF- α , COX-2, NLRP3) y limitando la apoptosis intrínseca. En consecuencia, favorece la diferenciación odontoblástica y la expresión de marcadores regenerativos como DSPP, DMP-1 y OPN, promoviendo la reparación y homeostasis pulpar. Fuente: elaboración propia basada en: Zanini et al.(21); Lawrence T (73); Mohty et al.(102); Rena et al.(103); Jafarzadeh et al.(104); Kaufman G y Skrtic D.(101); Martacic et al.(105)

4.3.2 Bortezomib

El bortezomib, un inhibidor de la proteasoma utilizada principalmente en el tratamiento del mieloma múltiple ha sido estudiado en modelos in vivo donde se demuestra que la aplicación local de bortezomib sobre la pulpa dental expuesta puede favorecer la formación de dentina reparativa, con mayor densidad y organización tubular asociado a la activación de la vía de señalización Wnt / β -catenina y una rápida angiogénesis pulpar. Aunque su aplicación clínica aún es experimental, los resultados preliminares indican que bortezomib podría explorarse como coadyuvante en TPV (Figura 2b) (86).

4.3.3 Curcumina

La curcumina, un compuesto polifenólico derivado del rizoma de la *Cúrcuma longa*, ha demostrado múltiples propiedades relevantes para la TPV, evidenciadas en estudios in vitro y preclínicos(106). Su mecanismo de acción involucra la modulación de vías como NF- κ B y MAPK con efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antimicrobianos y regenerativos al estimular la proliferación, migración y diferenciación odontoblástica de las DPSC y aumentar la expresión de DSPP, DMP1, osteocalcina y RUNX2 (Figura 2D).(18,106,107) Por lo tanto, la evidencia experimental sugiere que la curcumina representa un coadyuvante prometedor en la TPV, por su capacidad de modular la respuesta inmune, controlar la inflamación y estimular la regeneración tisular, sumado a sus propiedades antimicrobianas.

4.3.4 Estatinas (simvastatina)

Las estatinas, conocidas por sus efectos hipolipemiantes y cardioprotectores, han sido investigadas por su impacto potencial en la TPV por su efecto inmunomodulador y regenerativo (108). Los estudios preclínicos in vitro e in vivo demuestran que las estatinas, en particular la simvastatina, pueden estimular la proliferación y diferenciación odontogénica de las células estromales mesenquimales de la pulpa dental (DPSC) mediante la activación de la vía de señalización PI3K/AKT y la sobreexpresión de factores de transcripción, como KLF5, al mismo tiempo que suprimen microRNA inhibidores como miR-9 (109). También se ha demostrado que el tratamiento con simvastatina reduce significativamente la producción estimulada por LPS de IL-1 β , IL-6, VCAM-1 e

ICAM-1. Además, el tratamiento con simvastatina disminuye la expresión inducida por LPS de p65 y la fosforilación de I κ B, y también reduce de manera significativa la fosforilación de p65 e I κ B en el citoplasma, así como el nivel de p65 en el núcleo (Figura 2a.) (110). La presente revisión observó una alta eficacia asociada simvastatina(78,81,84) solo y en combinación. La simvastatina en combinación con materiales osteoconductivos como el fosfato tricálcico puede acelerar la regeneración dentino-pulpar después de una pulpotomía, alcanzando resultados comparables o incluso superiores a los obtenidos con materiales convencionales como el agregado trióxido mineral (MTA) (85). En modelos animales y estudios clínicos, se demostró que simvastatina estimula la vía mevalonato, promueve la expresión de BMP-2 y VEGF, y favorece la formación de dentina reparativa (85) .

4.3.2 Metformina

Metformina, ampliamente conocida por su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ha sido propuesta en odontología por su capacidad para estimular la diferenciación de células estromales mesenquimales y promover la regeneración de tejidos duros (111). Su acción se ha vinculado a la activación de la vía de señalización AMPK / mTOR, generando una mayor expresión de marcadores odontogénicos como la sialofosfoproteína dentinal (DSPP), la proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP1) y RUNX2, BMP-2 y VEGF (Figura 2c.) (111). En modelos animales, el uso de la metformina como medicación intraconductos ha demostrado favorecer la cicatrización de lesiones periapicales, probablemente a través de mecanismos antiinflamatorios que incluyen la supresión de la expresión del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la reducción del reclutamiento de monocitos.(111)

No obstante la presente revisión no identifico estudios clínicos asociados al empleo de la metformina como agente inmunomodulador en la optimización de la TPV.

A pesar del creciente cuerpo de evidencia, persisten limitaciones metodológicas. La mayoría de los estudios incluidos son preclínicos, realizados en modelos animales o in vitro(80,85–87). Además, existe una heterogeneidad significativa en los diseños experimentales, criterios de inclusión, modelos animales y métodos de evaluación, lo que limita la posibilidad de realizar comparaciones sistemáticas o metaanálisis robustos. Se requiere una estandarización de los protocolos de investigación, incluyendo el uso de biomarcadores de inflamación y regeneración, así como estudios multicéntricos que evalúen la eficacia, seguridad y resultados a largo plazo de los agentes inmunomoduladores. La integración de tecnologías como la ingeniería de tejidos, la liberación controlada de fármacos y la medicina personalizada podría potenciar el desarrollo de terapias pulpares más predecibles y eficaces.

No obstante, antes de su implementación clínica generalizada, es importante utilizar la concentración y dilución adecuada del agente bajo condiciones estériles, para iniciar ensayos clínicos multicéntricos, con seguimiento a largo plazo y evaluación de resultados funcionales, estructurales y biológicos. La integración de biomarcadores inmunológicos, tecnologías de liberación controlada y enfoques personalizados son retos para el desarrollo de terapias pulpares más seguras, predecibles y dirigidas molecularmente.

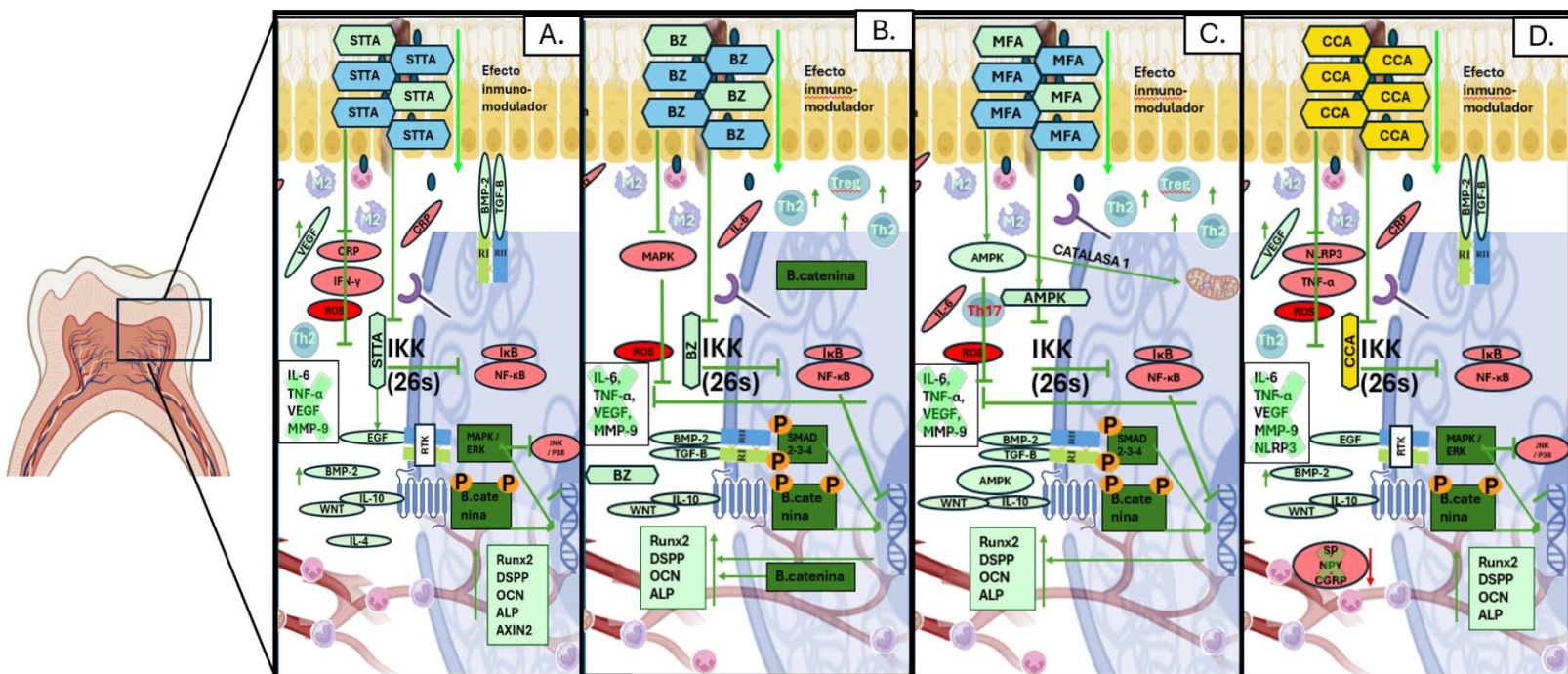


Figura. 2a. La simvastatina inhibe la activación de NF-κB inducida por lipopolisacáridos (LPS), reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ) y la proteína C reactiva (CRP). Asimismo, atenúa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminuyendo el estrés oxidativo y contribuyendo a mantener la homeostasis del tejido pulpar. A través del eje ERK/MAPK, la simvastatina promueve la proliferación y diferenciación de células estromales mesenquimales pulpares (DPSC) hacia un fenotipo odontoblástico. En paralelo, inhibe las vías p38 y JNK, reduciendo el estrés y la apoptosis celular. 2b. El bortezomib inhibe la proteasoma 26S, evitando la degradación de IκBα y bloqueando la activación de NF-κB, lo que reduce la producción de citoquinas proinflamatorias. Además, modula la respuesta inmunitaria adaptativa al reducir la actividad de linfocitos Th1 y promover células Treg y Th2, estableciendo un microambiente propicio para la regeneración del complejo dentino-pulpar y favoreciendo vías clave como WNT-B-catenina o BMP/SMAD. 2c. La activación de

AMPK por metformina inhibe la vía IKK/NF- κ B, reduciendo la expresión de IL-6, IL-8 y TNF- α , disminuye el estrés oxidativo mitocondrial al activar caspasa-1 y enzimas antioxidantes. La activación de las rutas AMPK y ERK promueve la diferenciación odontoblástica, la expresión de DSPP y la formación de matriz mineralizada. 2d. La curcumina inhibe la activación de las vías inflamatorias NF- κ B y NLRP3, reduciendo la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Además, disminuye la liberación del neuropéptido CGRP, atenuando la inflamación neurogénica. La curcumina activa la vía Wnt / β -catenina, evidenciada por la sobreexpresión de Axin-2, así como la vía TGF- β / Smad y sus modulaciones no canónicas MAPK/ERK. Estas rutas estimulan la diferenciación odontoblástica, la síntesis de matriz extracelular, la angiogénesis y la expresión de factores reparativos como IL-4, restaurando la integridad celular y reduciendo el estrés oxidativo. Fuente: elaboración propia basada en: Dong et al.(112); Lan et al.(106); Jia et al.(85)

5. Conclusiones

La evidencia experimental preclínica respalda el papel de diversos agentes farmacológicos y biomoléculas con propiedades inmunomoduladoras y regenerativas. Se ha demostrado que la N-acetilcisteína, la metformina, las estatinas, la curcumina y el bortezomib son adyuvantes potenciales en la terapia pulpar vital. Estos compuestos actúan a través de la modulación coordinada de diferentes vías de señalización, incluyendo NF- κ B, MAPK, AMPK/mTOR, BMP/Smad, Wnt/ β -catenina y Nrf2/Keap1, regulando la inflamación, la actividad de ROS y favoreciendo la viabilidad celular y la diferenciación odontoblástica y la biomineralización.

Los resultados de estudios in vitro e in vivo demuestran que la incorporación de estos agentes en biomateriales como MTA, Biodentine o cementos de fosfato de calcio potencia su biocompatibilidad y capacidad bioactiva.

Sin embargo, es importante anotar que la mayoría de las evidencias disponibles son de carácter preclínico, y aún no existen ensayos clínicos que validen su eficacia a partir de protocolos de aplicación estandarizados. Por lo tanto, se requiere fortalecer la investigación clínica que integre estrategias farmacológicas, biotecnológicas y de ingeniería de tejidos, con el fin de desarrollar materiales bioactivos e inmunomoduladores capaces de inducir la regeneración funcional del tejido dentino-pulpar y consolidar un enfoque traslacional en la endodoncia regenerativa.

6.Recomendaciones

Se recomienda realizar ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y mecanismos inmunomoduladores de compuestos como metformina, simvastatina, curcumina y vesículas extracelulares en la regeneración pulpar.

7. Referencias Bibliográficas

1. Duncan HF. Present status and future directions—Vital pulp treatment and pulp preservation strategies. *Int Endod J*. 2022 May 3;55(S3):497–511.
2. Sarfi S, Azaryan E, Naseri M. Immune System of Dental Pulp in Inflamed and Normal Tissue. *DNA Cell Biol*. 2024 Aug 1;43(8):369–86.
3. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine–Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(3):1480.
4. Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials*. 2013 Jun;34(19):4555–63.
5. 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 Aug 25;54(8):1263–74.
6. Zaky S, Shehabeldin M, Ray H, Sfeir C. The role of inflammation modulation in dental pulp regeneration. *Eur Cell Mater*. 2021 Feb 14;41:184–93.
7. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? *Mediators Inflamm*. 2015 Jan 11;2015(1).

8. Cooper PR, Holder MJ, Smith AJ. Inflammation and Regeneration in the Dentin-Pulp Complex: A Double-edged Sword. *J Endod*. 2014 Apr;40(4):S46–51.
9. Pohl S, Akamp T, Smeda M, Uderhardt S, Besold D, Krastl G, et al. Understanding dental pulp inflammation: from signaling to structure. *Front Immunol*. 2024 Oct 29;15.
10. Florimond M, Minic S, Sharpe P, Chaussain C, Renard E, Boukpepsi T. Modulators of Wnt Signaling Pathway Implied in Dentin Pulp Complex Engineering: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 13;23(18):10582.
11. Lai H, Li J, Kou X, Mao X, Zhao W, Ma L. Extracellular Vesicles for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 14;15(1):282.
12. Radan M, Abol Nejadian F, Bayati V, Hemmati AA, Hoseinynejad K, Mard SA. N-acetyl cysteine augments adipose tissue-derived stem cell efficacy on inflammatory markers and regulatory T cell system balance in an allergic asthma model. *Journal of Asthma*. 2024 Sep 19;61(9):1029–41.
13. Kaufman G, Skrtic D. N-Acetyl Cysteine Modulates the Inflammatory and Oxidative Stress Responses of Rescued Growth-Arrested Dental Pulp Microtissues Exposed to TEGDMA in ECM. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 3;21(19):7318.
14. Mbara KC, Mofo Mato PE, Driver C, Nzuza S, Mkhombo NT, Gcwensa SKP, et al. Metformin turns 62 in pharmacotherapy: Emergence of non-glycaemic

effects and potential novel therapeutic applications. *Eur J Pharmacol.* 2021 May;898:173934.

15. Jia W, Zhao Y, Yang J, Wang W, Wang X, Ling L, et al. Simvastatin Promotes Dental Pulp Stem Cell–induced Coronal Pulp Regeneration in Pulpotomized Teeth. *J Endod.* 2016 Jul;42(7):1049–54.
16. Jung JY, Woo SM, Kim WJ, Lee BN, Nör JE, Min KS, et al. Simvastatin inhibits the expression of inflammatory cytokines and cell adhesion molecules induced by <scp>LPS</scp> in human dental pulp cells. *Int Endod J.* 2017 Apr 15;50(4):377–86.
17. Allegra A, Mirabile G, Ettari R, Pioggia G, Gangemi S. The Impact of Curcumin on Immune Response: An Immunomodulatory Strategy to Treat Sepsis. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 25;23(23):14710.
18. Alipour M, Fadakar S, Aghazadeh M, Salehi R, Samadi Kafil H, Roshangar L, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of curcumin-loaded endodontic reparative material. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021 Sep 31;35(9).
19. Bernabe E, Marcenes W, Abdulkader RS, Abreu LG, Afzal S, Alhalaiqa FN, et al. Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet.* 2025 Mar;405(10482):897–910.
20. Tong HJ, Seremidi K, Stratigaki E, Kloukos D, Duggal M, Gizani S. Deep dentine caries management of immature permanent posterior teeth with vital pulp: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2022 Sep;124:104214.

21. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. *J Endod.* 2017 Jul;43(7):1033–51.
22. Montero LQ, Basrani B, Ellis DA, Cohenca N. Healing Outcomes Following the Treatment of Molars Using Different Root Canal Disinfection Methods: A Prospective Cohort Study. *J Endod.* 2025 Jul;51(7):909–19.
23. Awawdeh L, Hemaiddat K, Al-Omari W. Higher Maximal Occlusal Bite Force in Endodontically Treated Teeth Versus Vital Contralateral Counterparts. *J Endod.* 2017 Jun;43(6):871–5.
24. Akdere SK, Aydin ZU, Erdönmez D. Antimicrobial effectiveness of different irrigation activation techniques on teeth with artificial internal root resorption and contaminated with *Enterococcus faecalis*: a confocal laser scanning,icroscopy analysis. *Lasers Med Sci.* 2023 Mar 21;38(1):89.
25. Brisson-Suárez K, Siqueira JF, Alves FRF, Campello AF, Rodrigues RC V., Voigt DD, et al. Effectiveness of supplementary antimicrobial procedures in disinfecting lateral canals as evaluated by a novel ex vivo analytical approach. *Sci Rep.* 2024 Sep 19;14(1):21840.
26. Qiao L, Zheng X, Xie C, Wang Y, Ye L, Zhao J, et al. Bioactive Materials in Vital Pulp Therapy: Promoting Dental Pulp Repair Through Inflammation Modulation. *Biomolecules.* 2025 Feb 10;15(2):258.

27. Alharbi TM, Thabet AM, Alabbadi SH, Alhazmi MY, Khan HF, AlRasheed MA, et al. Unlocking the Potential of Cellular Guidance in Endodontics: Advancing the Process of Pulp Regeneration and Beyond. *Cureus*. 2024 Jan 4;
28. Hahn CL, Liewehr FR. Innate Immune Responses of the Dental Pulp to Caries. *J Endod*. 2007 Jun;33(6):643–51.
29. da Rosa WLO, Piva E, da Silva AF. Disclosing the physiology of pulp tissue for vital pulp therapy. *Int Endod J*. 2018 Aug 14;51(8):829–46.
30. Luiz de Oliveira da Rosa W, Machado da Silva T, Fernando Demarco F, Piva E, Fernandes da Silva A. Could the application of bioactive molecules improve vital pulp therapy success? A systematic review. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Mar 18;105(3):941–56.
31. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators Inflamm*. 2015 Jan 11;2015(1).
32. Dal-Fabbro R, Swanson WB, Capalbo LC, Sasaki H, Bottino MC. Next-generation biomaterials for dental pulp tissue immunomodulation. *Dental Materials*. 2023 Apr;39(4):333–49.
33. Abuarqoub D, Aslam N, Zaza R, Jafar H, Zalloum S, Atoom R, et al. The Immunomodulatory and Regenerative Effect of Biodentine™ on Human THP-1 Cells and Dental Pulp Stem Cells: In Vitro Study. *Biomed Res Int*. 2022 Jan 2;2022(1).

34. Bjørndal L, Simon S, Tomson PL, Duncan HF. Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J*. 2019 Jul 13;52(7):949–73.
35. GOLDBERG M, FARGES J, LACERDAPINHEIRO S, SIX N, JEGAT N, DECUP F, et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res*. 2008 Aug;58(2):137–47.
36. Caballero-Sánchez N, Alonso-Alonso S, Nagy L. Regenerative inflammation: When immune cells help to re-build tissues. *FEBS J*. 2024 Apr 15;291(8):1597–614.
37. Gaudin A, Renard E, Hill M, Bouchet-Delbos L, Bienvenu-Louvet G, Farges JC, et al. Phenotypic Analysis of Immunocompetent Cells in Healthy Human Dental Pulp. *J Endod*. 2015 May;41(5):621–7.
38. Duncan HF, Cooper PR. Pulp Innate Immune Defense: Translational Opportunities. *J Endod*. 2020 Sep;46(9):S10–8.
39. Kearney M, Cooper PR, Smith AJ, Duncan HF. Epigenetic Approaches to the Treatment of Dental Pulp Inflammation and Repair: Opportunities and Obstacles. *Front Genet*. 2018 Aug 7;9.
40. Rombouts C, Giraud T, Jeanneau C, About I. Pulp Vascularization during Tooth Development, Regeneration, and Therapy. *J Dent Res*. 2017 Feb 11;96(2):137–44.

41. Ren H, Wen Q, Zhao Q, Wang N, Zhao Y. Atlas of human dental pulp cells at multiple spatial and temporal levels based on single-cell sequencing analysis. *Front Physiol.* 2022 Oct 4;13.
42. Nowwarote N, Petit S, Ferre FC, Dingli F, Laigle V, Loew D, et al. Extracellular Matrix Derived From Dental Pulp Stem Cells Promotes Mineralization. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jan 27;9.
43. Álvarez-Vásquez JL, Castañeda-Alvarado CP. Dental Pulp Fibroblast: A Star Cell. *J Endod.* 2022 Aug;48(8):1005–19.
44. Golež A, Cankar K, Milutinović A, Nemeth L, Tenyi A. Dental Pulp Vascular Response to Early Stages of Caries. *Int Dent J.* 2024 Dec;74(6):1405–12.
45. Ricucci D, Siqueira JF, Loghin S, Lin LM. Pulp and apical tissue response to deep caries in immature teeth: A histologic and histobacteriologic study. *J Dent.* 2017 Jan;56:19–32.
46. Saghiri MA, Asatourian A, Sorenson CM, Sheibani N. Role of Angiogenesis in Endodontics: Contributions of Stem Cells and Proangiogenic and Antiangiogenic Factors to Dental Pulp Regeneration. *J Endod.* 2015 Jun;41(6):797–803.
47. Widbiller M, Galler KM. Engineering the Future of Dental Health: Exploring Molecular Advancements in Dental Pulp Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 14;24(14):11453.
48. Bryniarska-Kubiak N, Basta-Kaim A, Kubiak A. Mechanobiology of Dental Pulp Cells. *Cells.* 2024 Feb 21;13(5):375.

49. Ricucci D, Loghin S, Niu L na, Tay FR. Changes in the radicular pulp-dentine complex in healthy intact teeth and in response to deep caries or restorations: A histological and histobacteriological study. *J Dent*. 2018 Jun;73:76–90.
50. Carrouel F, Staquet MJ, Keller JF, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, et al. Lipopolysaccharide-binding Protein Inhibits Toll-like Receptor 2 Activation by Lipoteichoic Acid in Human Odontoblast-like Cells. *J Endod*. 2013 Aug;39(8):1008–14.
51. Kwack KH, Lee HW. Clinical Potential of Dental Pulp Stem Cells in Pulp Regeneration: Current Endodontic Progress and Future Perspectives. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Apr 11;10.
52. Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016 Jul 1;56(4):144–53.
53. Le Fournis C, Jeanneau C, Giraud T, El Karim I, Lundy FT, About I. Fibroblasts Control Macrophage Differentiation during Pulp Inflammation. *J Endod*. 2021 Sep;47(9):1427–34.
54. Liu K, Yu S, Ye L, Gao B. The Regenerative Potential of bFGF in Dental Pulp Repair and Regeneration. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 20;12.
55. Quispe-Salcedo A, Ohshima H. The Role of Dendritic Cells during Physiological and Pathological Dentinogenesis. *J Clin Med*. 2021 Jul 29;10(15):3348.

56. Pellom ST, Dudimah DF, Thounaojam MC, Sayers TJ, Shanker A. Modulatory Effects of Bortezomib on Host Immune Cell Functions. *Immunotherapy*. 2015 Sep;7(9):1011–22.
57. Liu J, Cao X. Regulatory dendritic cells in autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Sep;63:1–12.
58. Sheethal H, Hema K, Smitha T, Chauhan K. Role of mast cells in inflammatory and reactive pathologies of pulp, periapical area and periodontium. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2018;22(1):92.
59. Joseph AM, Yasmin H, Kishore U. Innate Lymphoid Cells. In 2025. p. 31–46.
60. Mindt BC, Fritz JH, Duerr CU. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Pulmonary Immunity and Tissue Homeostasis. *Front Immunol*. 2018 Apr 30;9.
61. Jung H, Kim DH, Wang Y, Van Dyken SJ. Finding a Niche: Tissue Immunity and Innate Lymphoid Cells. In 2022. p. 57–73.
62. Castellanos JG, Longman RS. The balance of power: innate lymphoid cells in tissue inflammation and repair. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Jun 10;129(7):2640–50.
63. Elbini Dhouib I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N -acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci*. 2016 Apr;151:359–63.

64. van Zandwijk N. N-Acetylcysteine (NAC) and glutathione (GSH): Antioxidant and chemopreventive properties, with special reference to lung cancer. *J Cell Biochem.* 1995;59(S22):24–32.
65. Postler TS, Peng V, Bhatt DM, Ghosh S. Metformin selectively dampens the acute inflammatory response through an AMPK-dependent mechanism. *Sci Rep.* 2021 Sep 21;11(1):18721.
66. Boreak N, Khayrat NMA, Shami AO, Zaylaee HJM, Hanbashi AA, Sourì SA, et al. Metformin pre-conditioning enhances the angiogenic ability of the secretome of dental pulp stem cells. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2021 Aug;29(8):908–13.
67. Xiang M, Liu Y, Guo Q, Liao C, Xiao L, Xiang M, et al. Metformin enhances the therapeutic effects of extracellular vesicles derived from human periodontal ligament stem cells on periodontitis. *Sci Rep.* 2024 Aug 27;14(1):19940.
68. Iwata A, Shirai R, Ishii H, Kushima H, Otani S, Hashinaga K, et al. Inhibitory effect of statins on inflammatory cytokine production from human bronchial epithelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2012 Apr 3;168(2):234–40.
69. Bachmeier BE. Novel Insights into the Therapeutic Potential of Curcumin and Derivatives. *Int J Mol Sci.* 2023 May 16;24(10):8837.
70. Chang TP, Poltoratsky V, Vancurova I. Bortezomib Inhibits Expression of TGF- β 1, IL-10, and CXCR4, Resulting in Decreased Survival and Migration of

Cutaneous T Cell Lymphoma Cells. *The Journal of Immunology*. 2015 Mar 15;194(6):2942–53.

71. Chen X, Chen Y, Ou Y, Min W, Liang S, Hua L, et al. Bortezomib inhibits NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B pathway to reduce psoriatic inflammation. *Biochem Pharmacol*. 2022 Dec;206:115326.
72. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Dec 1;1(6):a001651–a001651.
73. Dorrington MG, Fraser IDC. NF- κ B Signaling in Macrophages: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. *Front Immunol*. 2019 Apr 9;10.
74. Hunter DJ, Bardet C, Mouraret S, Liu B, Singh G, Sadoine J, et al. Wnt Acts as a Prosurvival Signal to Enhance Dentin Regeneration. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Aug 17];30(7):1150–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556760/>
75. Kornsuthisopon C, Photichailert S, Nowwarote N, Tompkins KA, Osathanon T. Wnt signaling in dental pulp homeostasis and dentin regeneration. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Aug 17];134:105322. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003996921002855>
76. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):467–73.
77. Asl Aminabadi N, Satrab S, Najafpour E, Samiei M, Jamali Z, Shirazi S. A randomized trial of direct pulp capping in primary molars using MTA compared

to 3Mixtatin: a novel pulp capping biomaterial. *Int J Paediatr Dent*. 2016 Jul 1;26(4):281–90.

78. Mahendran K, Ponnusamy C, Maloor S. Histological evaluation of pulpal response to direct pulp capping using statins with α -tricalcium phosphate and mineral trioxide aggregate in human teeth. *J Conserv Dent*. 2019 Sep 1;22(5):441–8.
79. Prabhakar AR, Mandroli P, Bhat K. Pulpotomy with curcumin: Histological comparison with mineral trioxide aggregate in rats. *Indian J Dent Res*. 2019 Jan 1;30(1):31–6.
80. Jamali Z, Alavi V, Najafpour E, Aminabadi NA, Shirazi S. Randomized Controlled Trial of Pulpotomy in Primary Molars using MTA and Formocresol Compared to 3Mixtatin: A Novel Biomaterial. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(5):361–6.
81. Aripirala M, Bansal K, Mathur VP, Tewari N, Gupta P, Logani A. Comparative evaluation of diode laser and simvastatin gel in pulpotomy of primary molars: A randomized clinical trial. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2021 Jul 1;39(3):303–9.
82. Mazhar M, Naz S, Zahra A, Bashir N, Dastgeer R. Turmeric gel as an alternative non-vital pulpotomy medicament in primary teeth- a randomized controlled trial. *Biomedica*. 2024 Mar 30;40(1):18–25.
83. Mushtaq A, Nangia T, Goswami M. Comparative Evaluation of the Treatment Outcomes of Pulpotomy in Primary Molars Using Mineral Trioxide Aggregate

and 3Mxtatin: A Randomized Clinical Trial. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2023 Nov 1;16(6):810–5.

84. Jia W, Zhao Y, Yang J, Wang W, Wang X, Ling L, et al. Simvastatin promotes dental pulp stem cell-induced coronal pulp regeneration in pulpotomized teeth. *J Endod*. 2016 Jul 1;42(7):1049–54.
85. Jung JK, Gwon GJ, Neupane S, Sohn WJ, Kim KR, Kim JY, et al. Bortezomib Facilitates Reparative Dentin Formation after Pulp Access Cavity Preparation in Mouse Molar. *J Endod*. 2017 Dec 1;43(12):2041–7.
86. Dianat O, Mashhadiabbas F, Ahangari Z, Saedi S, Motamedian SR. Histologic comparison of direct pulp capping of rat molars with MTA and different concentrations of simvastatin gel. *J Oral Sci*. 2018;60(1):57–63.
87. Bashir N, Naz S, Hussain MA, Dastgir R. Comparative evaluation of turmeric extract versus formocresol as pulpotomy agents in primary teeth. *Biomedica*. 2024 Dec 30;40(4):186–90.
88. Parisay I, Ghoddusi J, Forghani M. A Review on Vital Pulp Therapy in Primary Teeth. *Iran Endod J*. 2014 Dec 1;10(1):6.
89. Garrocho-Rangel A, Esparza-Villalpando V, Pozos-Guillen A. Outcomes of direct pulp capping in vital primary teeth with cariously and non-cariously exposed pulp: A systematic review. *Int J Paediatr Dent*. 2020 Sep 1;30(5):536–46.
90. Vitali FC, Andrada AC, Cardoso HC da L, Xavier-Junior GF, Teixeira C da S, Salles LP, et al. Does the use of natural products for endodontic therapy in

primary teeth have sufficient evidence for clinical practice? A scoping review. Clin Oral Investig. 2022 Oct 1;26(10):6043–60.

91. Zarabadi MS, Firoozi P, Basir Shabestari S, Maleki A, Nazemi Salman B. 3Mixtatin versus MTA in pulp therapy of primary teeth: a systematic review and meta-analysis of current randomized controlled trials. Evid Based Dent. 2024 Jun 1;25(2):111–2.
92. Maheshwari K, Maheshwari V, Chou L. Cytotoxic and Apoptotic Effects of Simvastatin on Human Dental Pulp Cells. Int J Mater Sci Appl. 2023 Oct 9;12(5):59–66.
93. Jung JK, Gwon GJ, Neupane S, Sohn WJ, Kim KR, Kim JY, et al. Bortezomib Facilitates Reparative Dentin Formation after Pulp Access Cavity Preparation in Mouse Molar. J Endod. 2017 Dec 1;43(12):2041–7.
94. Sui Y, Zhou Z, Zhang S, Cai Z. The comprehensive progress of tooth regeneration from the tooth development to tissue engineering and clinical application. Cell Regen. 2025 Dec 1;14(1):1–19.
95. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine–Pulp Complex and the Periapical Tissues. Int J Mol Sci. 2021 Feb 1;22(3):1480.
96. Blagodatski A, Poteryaev D, Katanaev VL. Targeting the Wnt pathways for therapies. Mol Cell Ther. 2014;2(1):28.
97. Hozhabri NST, Benson MD, Vu MD, Patel RH, Martinez RM, Nakhaie FN, et al. Decreasing NF-κB expression enhances odontoblastic differentiation and

collagen expression in dental pulp stem cells exposed to inflammatory cytokines. PLoS One. 2015 Jan 28;10(1).

98. Ran R, Yang H, Cao Y, Yan W, Jin L, Zheng Y. Depletion of EREG enhances the osteo/dentinogenic differentiation ability of dental pulp stem cells via the p38 MAPK and Erk pathways in an inflammatory microenvironment. BMC Oral Health. 2021 Dec 1;21(1).
99. Weekate K, Chuenjitkuntaworn B, Chuveera P, Vaseenon S, Chompu-inwai P, Ittichaicharoen J, et al. Alterations of mitochondrial dynamics, inflammation and mineralization potential of lipopolysaccharide-induced human dental pulp cells after exposure to N-acetyl cysteine, Biodentine or ProRoot MTA. Int Endod J. 2021 Jun 1;54(6):951–65.
100. Kaufman G, Skrtic D. N-Acetyl Cysteine Modulates the Inflammatory and Oxidative Stress Responses of Rescued Growth-Arrested Dental Pulp Microtissues Exposed to TEGDMA in ECM. Int J Mol Sci. 2020 Oct 1;21(19):1–28.
101. Mohty M, Brissot E, Savani BN, Gaugler B. Effects of bortezomib on the immune system: A focus on immune regulation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Oct;19(10):1416–20.
102. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017 Sep 1;60(9):1577–85.
103. Jafarzadeh S, Nemati M, Zandvakili R, Jafarzadeh A. Modulation of M1 and M2 macrophage polarization by metformin: Implications for inflammatory

diseases and malignant tumors. *Int Immunopharmacol.* 2025 Apr 4;151:114345.

104. Martacic J, Filipovic MK, Borozan S, Cvetkovic Z, Popovic T, Arsic A, et al. N-acetyl-l-cysteine protects dental tissue stem cells against oxidative stress in vitro. *Clin Oral Investig.* 2018 Nov 15;22(8):2897–903.
105. Lan C, Qian Y, Wang Y, Chen Y, Lin C, Zhang Y, et al. The protective role of curcumin in human dental pulp stem cells stimulated by lipopolysaccharide via inhibiting NF- κ B p65 phosphorylation to suppress NLRP3 inflammasome activation. *Clin Oral Investig.* 2023 Jun 1;27(6):2875–85.
106. Comeau P, Panariello B, Duarte S, Manso A. Impact of curcumin loading on the physicochemical, mechanical and antimicrobial properties of a methacrylate-based experimental dental resin. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
107. Wang J hui, He D en. Simvastatin treatment promotes proliferation of human dental pulp stem cells via modulating PI3K/AKT/miR-9/KLF5 signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2021 Dec 1;25(23):10892–901.
108. Wang J hui, He D en. Simvastatin treatment promotes proliferation of human dental pulp stem cells via modulating PI3K/AKT/miR-9/KLF5 signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2021 Dec 1;25(23):10892–901.
109. Jung JY, Woo SM, Kim WJ, Lee BN, Nör JE, Min KS, et al. Simvastatin inhibits the expression of inflammatory cytokines and cell adhesion molecules induced by LPS in human dental pulp cells. *Int Endod J.* 2017 Apr 1;50(4):377–86.

110. Gao X, Qin W, Chen L, Fan W, Ma T, Schneider A, et al. Effects of Targeted Delivery of Metformin and Dental Pulp Stem Cells on Osteogenesis via Demineralized Dentin Matrix under High Glucose Conditions. *S Biomater Sci Eng*. 2020 Apr 13;6(4):2346–56.
111. Dong M, Tang J, Li LJ, Dai T, Zuo YY, Jin HW. Curcumin inhibits the neuroimmune response mediated by mast cells after pulpitis. *Journal of Applied Oral Science*. 2024;32:e20230456.