

ESTRATEGIAS INMUNOMODULADORAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA PULPAR VITAL

IMMUNOMODULATORY STRATEGIES FOR THE OPTIMIZATION OF VITAL PULP THERAPY

Camilo Urbano Martínez¹, María Camila Carvajal Arbeláez¹; Andry Paola Granados Maestre¹; Sara Quijano-Guauque², Henry Sossa Rojas³

¹Odontólogos. Estudiantes del Programa de Especialización del Posgrado de Endodoncia, Institución Universitaria Colegios de Colombia, UNICOC. Bogotá

²Docente posgrado de endodoncia Institución Universitaria Colegios de Colombia, UNICOC. Bogotá. Odontóloga, Especialista en Endodoncia MSc en Odontología Universidad Nacional de Colombia.

³Docente posgrado de endodoncia Institución Universitaria Colegios de Colombia, UNICOC. Bogotá. Odontólogo, Especialista en Endodoncia, PhD Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia-Universidad del Bosque

RESUMEN

Introducción: La terapia pulpar vital (TPV) es una opción conservadora en endodoncia que busca mantener la funcionalidad del tejido dentino-pulpar. Su éxito depende de la inflamación y mecanismos regenerativos. La inflamación crónica y la desregulación inmunitaria pueden comprometer la viabilidad pulpar, lo que impulsa el desarrollo de estrategias inmunomoduladoras.

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

Método: Se realizó una revisión narrativa siguiendo los lineamientos PRISMA. Se buscó literatura publicada entre 2015 y 2025 en bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science y EBSCOhost. Se seleccionaron estudios sobre el uso de agentes inmunomoduladores en TPV, incluidos ensayos clínicos, *in vivo*, *in vitro* revisiones sistemáticas. Se analizaron 14 estudios que cumplieron los criterios establecidos.

Resultados: La simvastatina, curcumina y 3Mixtatin demostraron alta o moderada eficacia clínica, con efectos similares a MTA. La simvastatina promovió la expresión de BMP-2 y VEGF, favoreciendo la formación de dentina reparativa y la angiogénesis pulpar. La curcumina mostró acción antimicrobiana e inmunomoduladora. El 3Mixtatin combinó propiedades antibacterianas y osteoinductivas. La metformina y N-acetilcisteína mostraron perfiles moleculares

prometedores, pero sin evidencia clínica. Los materiales MTA y Biodentine siguen siendo materiales más eficaces en TPV.

Conclusión: Las estrategias inmunomoduladoras contribuyen a optimizar la respuesta inflamatoria, regenerativa y clínica en la TPV. La simvastatina y curcumina son agentes con mayor evidencia científica, mientras que los otros requieren ensayos clínicos.

Palabras Clave: Pulpotomía; Recubrimiento de la Pulpa dental; Inmunomodulación; Agentes Inmunomoduladores; Citocinas

Abstract

Introduction: Vital pulp therapy (VPT) is a conservative option in endodontics that seeks to maintain the functionality of dentin-pulp tissue. Its success depends on inflammation and regenerative mechanisms. Chronic inflammation and immune dysregulation can compromise pulp viability, driving the development of immunomodulatory strategies.

Objective: To evaluate the clinical efficacy of immunomodulatory strategies in VPT, considering their molecular mechanisms, regenerative capacity, and therapeutic outcomes.

Method: A narrative review was conducted following the PRISMA guidelines. Literature published between 2015 and 2025 was searched in databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and EBSCOhost. Studies on the use of immunomodulatory agents in PVT were selected, including clinical trials, in vivo, in vitro, and systematic reviews. Fourteen studies that met the established criteria were analyzed.

Results: Simvastatin, curcumin, and 3Mixtatin demonstrated high or moderate clinical efficacy, with effects like MTA. Simvastatin promoted the expression of BMP-2 and VEGF, favoring reparative dentin formation and pulp angiogenesis. Curcumin showed antimicrobial and immunomodulatory action. 3Mixtatin combined antibacterial and osteoinductive properties. Metformin and N-acetylcysteine showed promising molecular profiles, but without clinical evidence. MTA and Biodentine remain the most effective materials in TPV.

Conclusion: Immunomodulatory strategies contribute to optimizing the inflammatory, regenerative, and clinical response in TPV. Simvastatin and curcumin are agents with greater scientific evidence, while the others require clinical trials.

Keywords: Pulpotomy; Dental Pulp Capping; Immunomodulation; Immunomodulating Agents; Cytokines.

INTRODUCCIÓN

La vitalidad pulpar es fundamental para la supervivencia a largo plazo de los dientes. Ante la inflamación pulpar, el tratamiento convencional de los conductos radiculares continúa siendo la opción terapéutica más utilizada, con tasas de éxito reportadas entre 82 % y 92,6 % (1). Sin embargo, persisten diversos desafíos clínicos y estructurales asociados a este tratamiento. Entre ellos destacan los cambios en la dentina inducidos por los irrigantes y medicamentos intraconducto, los cuales pueden alterar las propiedades estructurales y mecánicas del tejido dentinario, reduciendo su resistencia a la compresión, tracción y flexión.

Asimismo, la remoción excesiva de tejido duro durante la preparación biomecánica del conducto puede incrementar el riesgo de fractura radicular, mientras que la compleja anatomía del sistema de conductos exige mayor precisión operatoria, sensibilidad técnica y tiempo clínico prolongado (2–4).

La terapia pulpar vital (TPV) tiene como propósito preservar la integridad y las funciones fisiológicas de la pulpa dental, entre ellas la vascularización, la innervación y la respuesta inmune (5). En los últimos años, la TPV ha evolucionado hacia una perspectiva biológica en la modulación de los procesos de inflamación y regeneración, lo que permite preservar la homeostasis del tejido pulpar y capacidad reparativa (6). En este contexto la inmunología pulpar desempeña un papel esencial, ya que la activación controlada de vías de señalización como NF- κ B, MAPK y AMPK determina la viabilidad celular, la respuesta inflamatoria y la regeneración tisular (7,8).

A pesar de los avances en materiales bioactivos y protocolos de conservación, la literatura muestra una integración limitada de estrategias inmunomoduladoras dirigidas a los mecanismos moleculares implicados en la inflamación y la reparación pulpar (9,10). Esta brecha de conocimiento limita la optimización del TPV, que podría beneficiarse de las respuestas inmunitarias locales para promover la regeneración pulpar (9). Este vacío de conocimiento restringe la optimización y eficacia de la TPV, la cual podría beneficiarse de enfoques que regulen la respuesta inmune local para favorecer la regeneración del complejo dentinopulpar.

La eficacia clínica de las diferentes modalidades de TPV presenta variabilidad significativa. Asgary et al, (2024) (11) reportaron una tasa de éxito general entre 99,1 % y 91,6 % a 42,2 meses, con valores de 91,9 % para el recubrimiento directo, 92,6 % para pulpotomía parcial y

90,1 % para pulpotomía total. De manera similar una revisión sistemática y metaanálisis reciente estimó las tasas de éxito global de 86 % en pulpotomías de dientes permanentes con pulpitis irreversible, con diferencias entre pulpitis sintomática (84 %) y asintomática (91 %). Además, los dientes con ápice abierto mostraron una tasa significativamente superior (96 %) frente a los ápices cerrados (83 %) (12). Además, los dientes con ápice abierto mostraron una tasa significativamente mayor (96 %) frente a los de ápice cerrado (83 %) (12). Aunque la evidencia disponible es alentadora, la literatura continúa mostrando heterogeneidad clínica y metodológica, con escasez de estudios enfocados en agentes inmunomoduladores aplicados a la TPV. Por lo tanto, es necesario profundizar en el conocimiento de las vías inmunológicas y agentes que pueden optimizar la regeneración pulpar y mejorar la predictibilidad clínica de las terapias vitales (12).

Entre los compuestos con potencial terapéutico, la N-acetilcisteína (NAC), un derivado del aminoácido L-cisteína y precursor del glutatión (GSH), se destaca por sus efectos antioxidantes e inmunomoduladores, que contribuyen al restablecimiento de la homeostasis redox e inmunológica de la pulpa dental (13). Por su parte, la metformina, un fármaco antidiabético tipo biguanida, ha demostrado estimular la diferenciación odontoblástica y biomineralización en células pulpaes humanas, mediante la activación de la vía AMPK-Runx2 y la modulación de mediadores inflamatorios (14). De manera similar, las estatinas, en especial la simvastatina, un medicamento que reduce los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre, ejercen efectos antiinflamatorios, angiogénicos y osteoinductivos, altamente favorables para la regeneración del tejido pulpar (15). Finalmente, compuestos naturales como la curcumina también han mostrado un notable potencial terapéutico; sin embargo, se requieren ensayos clínicos controlados y estudios traslacionales que confirmen su eficacia y seguridad en este contexto específico (16).

La optimización de la TPV es de gran importancia clínica y social, sobre todo considerando que, de acuerdo con el Informe Global sobre la Carga de Enfermedades 2021, la caries dental no tratada sigue siendo la enfermedad bucodental más común a nivel mundial, afectando a más de 3.69 mil millones de personas (17). Este panorama resalta la necesidad de fomentar y perfeccionar enfoques terapéuticos biológicamente predecibles, clínicamente eficaces y menos invasivos, como la TPV. La revisión de la literatura científica muestra que las estrategias inmunomoduladoras empleada en la optimización de esta terapia revelan resultados diversos, limitados y, controvertidos. Esto pone de manifiesto la existencia de

vacíos significativos en la comprensión de los diversos mecanismos moleculares e inmunológicos que son esenciales para la regulación de la inflamación y el favorecimiento de la regeneración dentino-pulpar (18–20).

Por tanto, la presente revisión tiene como objetivo analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad de los mecanismos inmunomoduladores en la terapia pulpar vital.

MÉTODO

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 (21). 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.

Criterios de inclusión y exclusión

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 pulpares.

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 cumplían 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.

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 (22–28), tres estudios experimentales dos: estudio experimental preclínico (*In Vivo-In Vitro*)(29,30) y uno estudio experimental *In Vivo* (modelo animal) (31), un estudio *In Vitro* (32), una revisión narrativa (33), una revisión sistemática de la literatura(34) y una Scoping review (35). La búsqueda identificó los agentes bortezomib (30), Curcumina (24,27,32,35) y Simvastatina (22,23,25,26,28,29,31,33,34). Frente al tipo de tratamiento ocho estudios(24–29,32,35) emplearon la pulpotomía, cinco (22,23,30,31,34) emplearon el recubrimiento directo y uno(33) evaluó recubrimiento pulpar directo e indirecto y pulpotomía; seis (23,24,29–32) estudios usaron el análisis histológico, cuatro (22,25,26,28) exámenes clínicos y radiográficos y uno (27) 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 (22,34); se logró formación continua de dentina y de puentes dentarios con el uso combinado de simvastatina

con MTA y atorvastatina + α -TCP (23,31). 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 (30).

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) (23,29,31).. Además de suprimir mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8 y TNF- α , así como el factor de transcripción NF- κ B (22,34). . 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 (24,32,35). El bortezomib activó la vía Wnt/ β -catenina y proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), estimulando genes osteogénicos como Runx2, Axin2 y TGF- β 3 (30)

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 (23,29,31). La curcumina mantuvo la organización celular y redujo la inflamación (24,27,35); su capacidad para formación de puentes dentinarios se reportó en dos estudios (32,35). El bortezomib indicó formación completa de puente dentinario, con estructura continua y sin túbulos irregulares (30) .

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. (31) 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. (22) 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					
					MTA	32					
Mahendran et al.(23) 2019	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Humanos: adultos jóvenes	Premolares Superiores e inferiores	18-24 años	0,5 mg de simvastatina + α -TCP	30	Simvastatina + α -TCP	Recubrimiento pulpar directo	7 días 1 mes 3 meses	3 meses	Histológico
					0,5 mg de atorvastatina + α -TCP	30					
					MTA	30					
					MTA	24					
Prabhaka et al. (24) 2019	Ensayo controlado aleatorizado (modelo animal)	Ratas Wistar	Primeros y segundos molares superior	8 a 16 semanas	Curcumina 95 %	24	Curcumina al 95 %	Pulpotomía	7 días 14 días 30 días	30 días	Histológico

Aripirala et al.(26) 2021	Ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado, de dos brazos	Humanos: niños	Molares temporales	4 a 8 años	Láser de diodo	46	Simvastatina	Pulpotomía	3 meses 12 meses	12 meses	Exámenes clínicos y radiográficos
					Simvastatina	46					
Jamali et al. (25) 2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado con	Humanos: niños	Molares temporales	3 a 6 años	3Mixtatin	42	Simvastatina (3Mixtatin)	Pulpotomía	6 meses 12 meses 24 meses	24 meses	Exámenes clínicos y radiográficos
					MTA	42					
					Formocrosol	38					
Jung et al.(30) 2017	Estudio experimental preclínico (In Vivo- In Vitro)	Ratones ICR	Primeros molares	8 semanas	1 µmol/L de bortezomib	15	1 µmol/L de bortezomib	Recubrimiento pulpar directo	3 días 5 días 42 días	42 días	Histológico
					0,01% dimetilsulfóxido	15					
Jia et al.(29) 2016	Estudio experimental preclínico (In Vivo- In Vitro)	Perros Beagle	Premolares inmaduros	20 semanas	MTA	4	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
					Esponja de gelatina absorbible	4					
					Células madre de la pulpa dental + esponja de gelatina absorbible	5					
					Simvastatina 1 µmol/L +Células madre de la pulpa dental + esponja de gelatina absorbible	5					

Mushtaq et al. (28) 2023	Ensayo clínico aleatorizado	Humanos: niños	Molares temporales	3-8 años	3Mixtatin	25	Simvastatina (3Mixtatin)	Pulpotomía	3 meses 6 meses 12 meses	12 meses	Exámenes clínicos y radiográficos
Bashir et al.(32) 2024	Estudio <i>In vitro</i>	Humanos: niños	Molares temporales	5 a 9 años	MTA	25	Curcumina	Pulpotomía	1 semana 2 semanas 6 meses	6 meses	Histológico
					Formocresol	27					
					Cúrcuma 200 g	27					
Parisay et al. (33) 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.(34) 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. (35) 2022	Scoping review	NA	Artículos	NA	NA	37	Curcumina	Pulpotomía	NA	NA	Revisión de la literatura

Mazhar et al. (27) 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. (31) 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. (22) 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 signos radiográficos de fracaso (resorción, radiolucencias).	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- κ B 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

Mahendran et al.(23) 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.
Prabhaka et al. (24) 2019	Curcumina al 95 %	Histológico	Respuesta pulpar	MTA -Curcumina = Reducción gradual células células inflamatorias Arquitectura Pulpar > Curcumina Formación del puente dentinario < Curcumina
Jia et al.(29) 2016	Simvastatina+Curcumina+ células madre de	Histológico	Proliferación Diferenciación Regeneración	Simvastatina a 1 μmol/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. (30) 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. (25) 2018	Simvastatina (3Mixtatin) Exámenes clínicos y radiográficos	Tasa de éxito tratamiento	Tasa de éxito 3Mixtatin 90,5 % MTA 88,1 % Formocresol 78,9 %		Simvastatina Estimula la expresión de BMP-2	3Mixtatin: • Promueve la formación de dentina reparativa

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

Aripirala et al.(26) 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: Inhibe la HMG-CoA reductasa, bloqueando la vía del mevalonato. Inhibe la producción de IL-6, IL-8, TNF- α y CRP. Actúa sobre NF- κ B y AP-1.	Simvastatina: Promueve la formación de dentina reparativa mediante activación de odontoblastos. Mejora la cicatrización pulpar radicular
Mushtaq et al. (28) 2023	Simvastatina (3Mixtatin)	Exámenes clínicos y radiográficos	Tasa de éxito tratamiento	Tasa de éxito MTA: 95,5 % 3Mixtatin: 91,3 %	Simvastatina: • Inhibe la HMG-CoA reductasa, bloqueando la vía del mevalonato. • Estimula la expresión de BMP-2 • Inhibe 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.(32) 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 Inhibe citocinas como TNF- α , IL-6	Curcumina Formación del puente dentinario: 25 %-50 % dientes 6 meses

Parisay et al. (33) 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.(34) 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. (35) 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. (27) 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

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 (22,34). 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 (31). Zarabadi et al. (2024) (36) 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 (22,23,29). 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 (37). 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(37).

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(30). 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(38,39). 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(24,32,35). 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(23,30). 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 %(35). Mientras el 3Mixtatin mostró sinergia entre simvastatina y antibióticos, promoviendo formación de barreras de tejido duro en estudios clínicos pediátricos(22,25). 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(24,27,32).

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 (40). 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 (40). 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 (40,41). 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 (42).

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 (42). 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 (43,44). 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 (45). Los mastocitos, ubicados perivascularmente, liberan histamina y otros mediadores vasoactivos, lo que aumenta la permeabilidad vascular y facilita la leucocitosis (45). 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 (45,46).

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 (47). 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 (47). 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 (48).

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 (49,50).

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 (51,52).

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 (53). 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.

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 (53). 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 (53). 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(54,55)

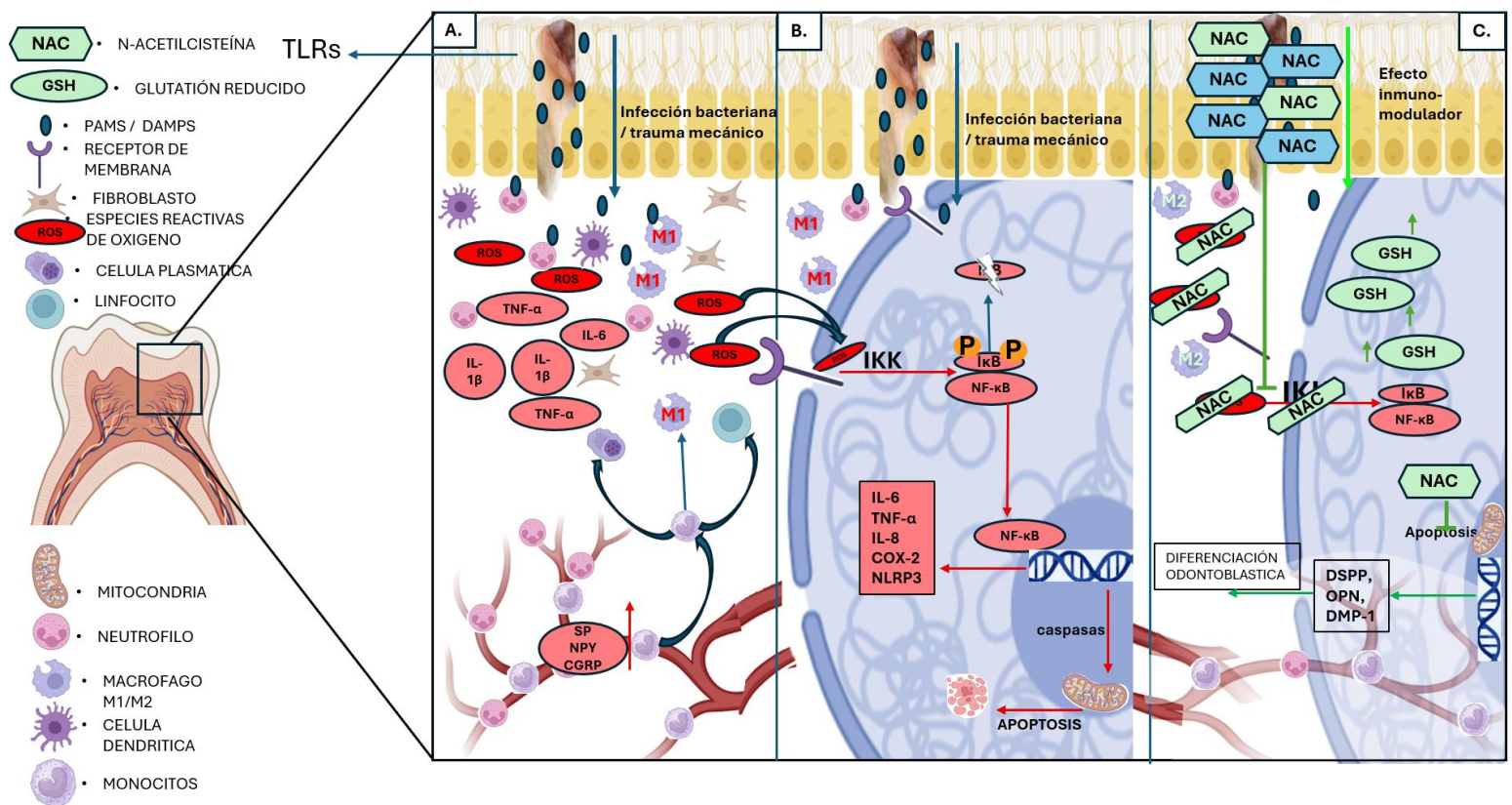


Figura. 1a. Representa el estímulo inicial sobre la pulpa dental ante una lesión cariosa o trauma, donde se produce un aumento significativo de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Estas moléculas activan vías que promueven la 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. Fuente: elaboración propia basada en: Zanini et al.(56); Lawrence T (57); Mohty et al.(58); Rena et al.(59); Jafarzadeh et al.(60); Kaufman G y Skrtic D.(55); Martacic et al.(61)

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) (30).

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(62). 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).(62–64) 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.

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 (65). 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 (66). 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.) (15). La presente revisión observó una alta eficacia asociada simvastatina(22,25,28) 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) (29). 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 (29) .

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 (67). 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.) (67). 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.(67) 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(24,29–31). 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.

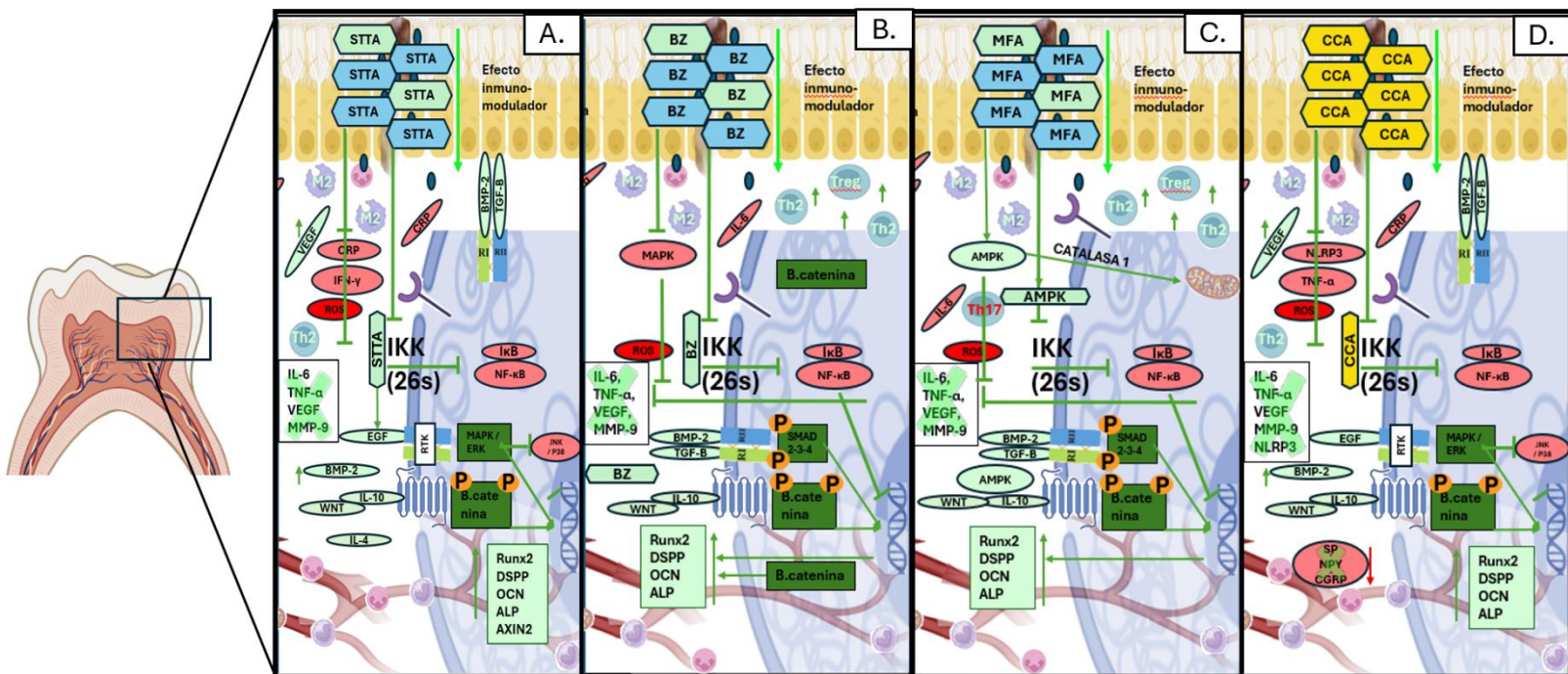


Figura. 2a. La simvastatina inhibe la activación de NF-κB inducida por lipopolisacáridos (LPS), reduciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ) y la proteína C reactiva (CRP). Asimismo, atenúa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminuyendo el estrés 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.(68); Lan et al.(62); Jia et al.(29)

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.

Referencias

1. Burns LE, Kim J, Wu Y, Alzwaideh R, McGowan R, Sigurdsson A. Outcomes of primary root canal therapy: An updated systematic review of longitudinal clinical studies published between 2003 and 2020. *Int Endod J*. 2022 Jul 1;55(7):714.
2. Zeng Q, Chen M, Zheng S, Wei X, Liu H. Efficacy of vital pulp therapy for carious pulp injury in permanent teeth: a study protocol for an open-label randomized controlled noninferiority trial. *Trials*. 2024 Dec 1;25(1):700.
3. Xu H, Ye Z, Zhang A, Lin F, Fu J, Fok ASL. Effects of concentration of sodium hypochlorite as an endodontic irrigant on the mechanical and structural properties of root dentine: A laboratory study. *Int Endod J*. 2022 Oct 1;55(10):1091–102.
4. Ballal NV, Ray AB, Narkedamalli R, Urala AS, Patel V, Harris M, et al. Effect of continuous vs sequential chelation on the mechanical properties of root dentin: An ex vivo study. *J Dent*. 2024 Sep 1;148.
5. Hanna SN, Alfayate RP, Prichard J. Vital Pulp Therapy an Insight Over the Available Literature and Future Expectations. *Eur Endod J*. 2020;5(1):46.
6. Duncan HF. Present status and future directions—Vital pulp treatment and pulp preservation strategies. *Int Endod J*. 2022 May 3;55(S3):497–511.
7. Polyák M, Szalai EÁ, Komora P, Vág J. Six-Month Treatment Outcomes of Vital Pulp Therapy in Adults Using Biomaterials: A Prospective Cohort Pilot Study. *Appl Sci*. 2025 Apr 12;15(8):4276.
8. Dal-Fabbro R, Swanson WB, Capalbo LC, Sasaki H, Bottino MC. Next-generation biomaterials for dental pulp tissue immunomodulation. *Dent Mater J*. 2023 Apr 1;39(4):333.

9. El karim IA, Cooper PR, About I, Tomson PL, Lundy FT, Duncan HF. Deciphering Reparative Processes in the Inflamed Dental Pulp. *Frontiers in Dental Medicine*. 2021 Mar 31;2:651219.
10. Kyaw MS, Kamano Y, Yahata Y, Tanaka T, Sato N, Toyama F, et al. Endodontic Regeneration Therapy: Current Strategies and Tissue Engineering Solutions. *Cells*. 2025 Mar 1;14(6):422.
11. Asgary S, Roghanizadeh L, Eghbal MJ, Akbarzadeh Baghban A, Aminoshariae A, Nosrat A. Outcomes and predictive factors of vital pulp therapy in a large-scale retrospective cohort study over 10 years. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1):2063.
12. Ather A, Patel B, Gelfond JAL, Ruparel NB. Outcome of pulpotomy in permanent teeth with irreversible pulpitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1):19664.
13. 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.
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. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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).
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Mushtaq A, Nangia T, Goswami M. Comparative Evaluation of the Treatment Outcomes of Pulpotomy in Primary Molars Using Mineral Trioxide Aggregate and 3Mixtatin: A Randomized Clinical Trial. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2023 Nov 1;16(6):810–5.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. Parisay I, Ghoddusi J, Forghani M. A Review on Vital Pulp Therapy in Primary Teeth. *Iran Endod J.* 2014 Dec 1;10(1):6.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
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. Bryniarska-Kubiak N, Basta-Kaim A, Kubiak A. Mechanobiology of Dental Pulp Cells. *Cells*. 2024 Feb 21;13(5):375.
43. 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.
44. 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.
45. 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).
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Blagodatski A, Poteryaev D, Katanaev VL. Targeting the Wnt pathways for therapies. *Mol Cell Ther*. 2014;2(1):28.
51. Hozhabri NST, Benson MD, Vu MD, Patel RH, Martinez RM, Nakhaie FN, et al. Decreasing NF- κ B expression enhances odontoblastic differentiation and

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

52. 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).
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- B Pathway in Inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009 Dec 1;1(6):a001651–a001651.
58. 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.
59. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017 Sep 1;60(9):1577–85.

60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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).
64. 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).
65. 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.
66. 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.
67. 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.

68. 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.