



Facultad de Odontología



ICNet



Encomienda Orden
Civil de Sanidad

PAPEL DEL PEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP) EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULPAR Y PERIAPICAL:

Revisión Exploratoria



Grado en Odontología

MARÍA SERRANO GÓMEZ

Tutor:

Dr. Juan José Segura Egea

Junio 2021



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. JUAN JOSÉ SEGURA EGEA, PROFESOR/A CATEDRÁTICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICA: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “PAPEL DEL PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP) EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULPAR Y PERIAPICAL: REVISIÓNEXPLORATORIA” HA SIDO REALIZADO POR **MARÍA SERRANO GÓMEZ** BAJO MI DIRECCIÓN Y CUMPLE AMI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 10 DE MAYO DE 2021.

SEGURA
EGEA JUAN
JOSE -
25956216A

Firmado
digitalmente por
SEGURA EGEA JUAN
JOSE - 25956216A
Fecha: 2021.05.11
15:58:36 +02'00'

PROF. DR. JUAN J. SEGURA EGEA

TUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

..... MARÍA SERRANO GÓMEZ

con DNI... 29515235W alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

... PAPEL DEL PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP) EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA PULPAR Y ... PERIAPICAL: REVISIÓN EXPLORATORIA

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso ...2020-2021....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que semodifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla...24.....de...MAYO.....de 20.21...

(Firma del interesado)

SERRANO
GOMEZ
MARIA -
29515235W

Firmado digitalmente por SERRANO GOMEZ MARIA - 29515235W Fecha: 2021.05.24 09:00:40 +02'00'

Fdo.:

A Paula, por ser mis manos y mi cabeza tanto en lo personal como en lo profesional.

A todos quienes han resultado incansables y victoriosos en este largo camino que hemos recorrido durante cinco años.

A Juanjo por ponérmelo tan fácil y abrirme las puertas a todo lo que me motiva en un futuro.

A todo el PAS por aconsejarnos, ayudarnos y alentarnos, y en especial a Paco, que jamás olvidaremos.

A todos quienes siempre han confiado que llegaría y sobre todo que llegaré lejos.

Gracias.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. RESUMEN EN INGLÉS	2
III. INTRODUCCIÓN	3
IV. OBJETIVOS.....	10
V. MATERIAL Y MÉTODO	11
i. Estrategias de búsqueda bibliográfica	11
ii. Identificación de fuentes de información	11
iii. Selección de Estudios y Criterios de Inclusión y Exclusión	12
iv. Evaluación de Calidad y Extracción de Datos.....	12
v. Variables de Resultado y Análisis Estadístico	12
VI. RESULTADOS	13
i. Características de Estudio.....	14
ii. Interpretación y Evaluación de los Estudios Incluidos.....	19
VII. DISCUSIÓN.....	23
VIII. CONCLUSIÓN	26
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	27

I. RESUMEN

Introducción: El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es un neurotransmisor derivado del sistema nervioso parasimpático que procede de la familia del glucagón y la secretina y se co-localiza con acetilcolina en las neuronas parasimpáticas. Trata de un péptido de 28 aminoácidos que produce vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo. El objetivo del presente estudio consiste en hacer una Revisión Exploratoria (Scoping review) sobre el papel fisiológico del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) en la patología pulpar y periapical.

Método: La pregunta CPC es: ¿Cuál es el alcance del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) en la pulpa en cualquiera de quienes presenten un proceso patológico pulpo-periapical? Se realizó una búsqueda en bases de Datos Biomédicas como MEDLINE/PubMed, Scopus y Dialnet utilizando la siguiente combinación de términos MeSH y palabras claves: (vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND (dental pulp OR pulpitis OR periapical periodontitis OR apical periodontitis OR apical granuloma OR periapical granuloma OR apical cyst OR periapical cyst OR apical abscess OR periapical abscess). Siete estudios que aportan información sobre la influencia del VIP en la patología pulpo-periapical son incluidos

Resultados: Después de la selección de estudios, siete estudios cumplen los criterios de inclusión, estableciendo que el VIP presenta un claro papel inmunomodulador ya que controla el flujo sanguíneo pulpar, actúa sobre linfocitos T y presenta función pro-reparativa. Del mismo modo tiene un papel en la inflamación pulpar, ya que actúa sobre los macrófagos. Sin ser concluyente en su acción en la nocicepción o control del dolor pulpar

Conclusión: La evidencia científica disponible indica que el VIP presenta un papel inmunomodulador y antiinflamatorio en la pulpa dental, sin resultar claro su papel en la nocicepción pulpar, siendo necesario una mayor investigación en este sentido.

Relevancia clínica: teniendo en cuenta el papel del VIP en la respuesta inmunomoduladora y en la inflamación, y su acción en la reparación apical, el uso de este neuropéptido junto con medicamentos intraconductos puede tratarse de un tratamiento terapéutico útil.

II. RESUMEN EN INGLÉS

Introduction: The vasoactive intestinal polypeptide (VIP) is a parasympathetic-derived neurotransmitter, belonging to the glucagon/secretin family, it is co-localized in parasympathetic neurones with acetylcholine. VIP is a 28 amino acid peptide which causes vasodilation and increases blood flow. The aim of the present study is to make a Scoping Review about physiological role of VIP in dental pulp and periapical pathology.

Methods: The review question is: What is the extent of Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) in dental pulp in anyone with pulp-periapical pathological process? Biomedical databases such as MEDLINE/PubMed, Scopus and Dialnet were searched using the following MeSH and key words: (vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND (dental pulp OR pulpitis OR periapical periodontitis OR apical periodontitis OR apical granuloma OR periapical granuloma OR apical cyst OR periapical cyst OR apical abscess OR periapical abscess). Seven studies reporting data on the influence of VIP in pulp-periapical pathology are included

Results: After the study selection, seven studies fulfill the inclusion criteria, stating that VIP has an immunomodulator function, because it controls pulp blood flow, exerts an effect on T-lymphocyte and has a pro-reparative function. In the same way, VIP controls pulp inflammation because it exerts an effect on macrophages. It is not clear if there are any interactions between VIP and nociception

Conclusion: Available scientific evidence indicates that VIP has immunomodulator and anti-inflammatory function in dental pulp, its role in pulp nociception is still unclear, and more research is needed in this regard.

Clinical relevance: Because of the role of VIP in the immunomodulatory response, pulp inflammation and its action in apical reparation, the use of this neuropeptide with intracanal medicament may comprise a potential therapeutic strategy for periapical lesion clinical management

III. INTRODUCCIÓN

Los neuropéptidos son moléculas pequeñas de naturaleza peptídica, formadas por la unión de tres o más aminoácidos, y que presentan un papel funcional sobre el sistema nervioso. Los neuropéptidos pueden ejercer funciones como neurotransmisores, pero también se han descrito como neuromoduladores y neurohormonas.(1,2)

Se tratan de cadenas polipéptidas de 3-100 aminoácidos hasta 50 veces más larga que los neurotransmisores, pero son más pequeños que muchas otras proteínas y tienen una estructura tridimensional menos compleja.

Como los neuropéptidos no pueden atravesar la membrana celular, las células dianas deben expresar en la membrana plasmática los receptores apropiados, y estos receptores deben de tener un sitio de unión en la superficie extracelular. (3)

Esto implica que los neuropéptidos son sintetizados por las neuronas y liberados por terminaciones nerviosas procediéndose a la unión y posterior activación de los receptores que se localizan en la membrana plasmática de las células diana lo que a su vez produce la activación de una enzima que lleva a la síntesis de un segundo mensajero el cual será el que desencadene el efecto biológico (1)

Los neuropéptidos representan la más larga clase de neurotransmisores/neuromoduladores y son muy conservados a través de la evolución. Estructuralmente son más complejos y a veces poseen múltiples sitios de reconocimientos para su unión con los receptores en comparación con los neurotransmisores, pero, sin embargo, estos muestran tasas de difusión más lentas, así como una unión a sus receptores también más lenta.

Los neuropéptidos están extensamente distribuidos por todo el cuerpo humano y se presentan en cada rama del sistema nervioso, tanto del Sistema Nervioso Central (SNC) como del Sistema Nervioso Periférico (SNP), incluyendo neuronas autónomas y somatosensoriales.

Tienen muchas funciones ya que estos pueden actuar como neurotransmisores, factores de crecimiento, hormonas y moléculas de señalización del sistema inmune. Es por ello por lo que generalmente es aceptado que el sistema nervioso contribuye a la fisiopatología de la inflamación periférica y que los componentes neurogénicos están implicados en

muchas enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades orales como la periodontitis y la pulpitis.

La pulpa dental es un tejido blando, mesenquimal, que está encerrado en una rígida dentina mineralizada, situándola en un entorno que limita la capacidad de aumentar el volumen durante la inflamación.

La pulpa se trata del tejido más densamente innervado de todo el cuerpo. Por lo tanto, los agentes neurales son una señal importante en la inflamación neurogénica tanto para la estimulación y reparación, como para regular la homeostasia en la pulpa. (3)

Las fibras nerviosas de la pulpa son componentes de un sistema nervioso periférico más grande que incluye fibras aferentes (sensoriales), fibras somatosensoriales que provienen del ganglio del trigémino (ganglio de Gasser) y fibras simpáticas que vienen ganglio cervical superior.

Tabla 1: Neuropeptidos en las terminaciones nerviosas pulpares

NEUROPEPTIDO	LOCALIZACIÓN	REFERENCIA
Sustancia P	Pulpa dental	Olgart y col.,1977
Sustancia P	Pulpa: junto a vasos sanguíneos	Luthman y col., 1992
Sustancia P	Tejidos periapicales	Blackman.,1992
VIP	Pulpa dental de mamífero	Uddman y col., 1980
VIP	Pulpa: plexo sub-dentino-blástico	Casasco y col.,1990
VIP	Pulpa: plexo sub-dentino-blástico	Luthman y col., 1992
VIP	Pulpa: junto a vasos sanguíneos	Luthman y col., 1992
VIP	Pulpa apical	Luthman y col., 1992
VIP	Tejidos periapicales	Blackman.,1992
CGRP	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Neuropeptido Y	Pulpa dental de mamíferos	Uddman y col., 1983
Neuropeptido Y	Región pulpar interna	Luthman y col., 1992
PHI	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
PHI	Pulpa: junto a vasos sanguíneos	Luthman y col., 1992
CCK	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Leu-enkefalina	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Met-enkefalina	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Neuropeptido K	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Somatostatina	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Neurokinina A	Pulpa coronal	Olgart y col.,1993

Siguiendo presente la controversia sobre la inervación parasimpática de la pulpa debido a que el VIP está presente en pulpa y es expresado predominantemente por neuronas parasimpáticas. (1,3,4)

Entre los neuropéptidos más destacables encontrados en la pulpa dental destacan el Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), Sustancia P (SP), Nuerokinina A (NKA), Neuropéptido Y (NY), Péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Fig 1) (1)

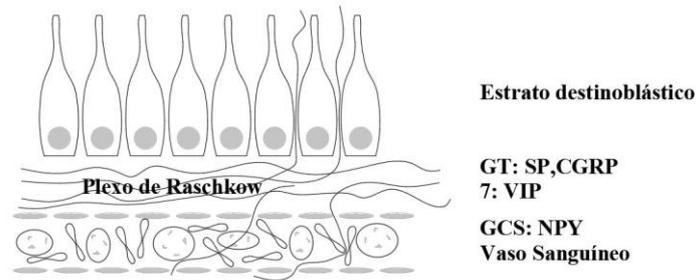


Figura 1: representación esquemática del origen y distribución de los neuropéptidos en la pulpa dental. GT: ganglio trigémino; SP: sustancia P; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; ?: quizás ganglio esfenopalatino; VIP: péptido intestinal vasoactivo; GCS: ganglio cervical superior; NPY: neuropéptido Y. (1)

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es un neurotransmisor derivado del sistema nervioso parasimpático que procede de la familia del glucagón y la secretina y se co-localiza con acetilcolina en las neuronas parasimpáticas. Trata de un péptido de 28 aminoácidos (octacosapeptido) (Fig 2) (5) de peso molecular de 3.326 dalton, con una histidina en el extremo N-terminal y una asparagina amidasa en el extremo C-carboxi terminal. (1,4,6,7,8)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
VIP	His	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Thr	Asp	Asn	Tyr	Thr	Arg	Leu	Arg
SEC.	His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg
GLU.	His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu
GIP	Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
VIP	Lys	Gln	Met	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ile	Leu	Asn-NH
SEC.	Asp	Ser	Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Gly	Leu	Val	NH ₂
GLU.	Asp	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asp-Th
GIP	Asp	Lys	Ile	Arg	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Ala	Gln

Fig. 2 Secuencia de aminoácidos de VIP, secretina, glucagón y GIP humanos (sólo presentan los primeros 28 aminoácidos del GIP)

Figura 2: secuencia de aminoácidos del VIP en humanos (5)

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH₂

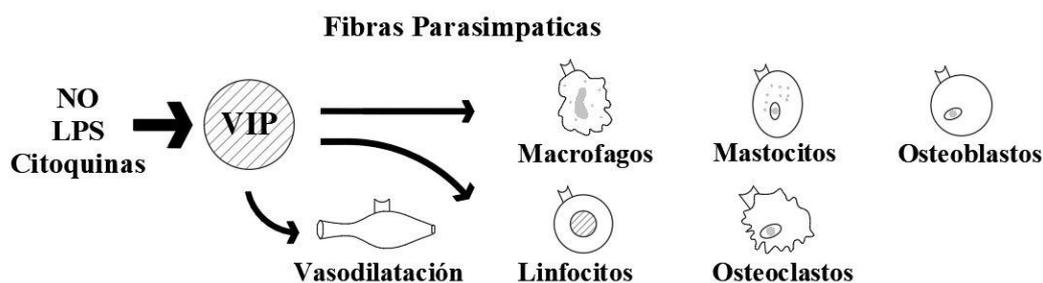
VIP esta extensamente distribuido en el intestino, estómago, aparato genitourinario, mucosa nasal, vías aéreas superiores e inferiores, en el sistema nervioso central y varios tejidos neuronales, incluyendo cerebro, medula espinal y glándulas pituitarias, y produce un extenso rango de efectos psicológicos en cada tejido. (9)

En la región oral, las fibras inmunorreactivas del VIP pueden verse en el plexo subodontoblastico y odontoblastico llegándose a ver en los cuernos pulpares, adyacentes a los vasos sanguíneos de la pulpa o atravesando pequeños vasos, también pueden observarse sin ninguna asociación con vasos sanguíneos, así como en el ligamento periodontal rodeando la furca de las raíces de los molares, también están distribuidas en varios haces de nervios en la zona pulpar apical, central y coronal (1,3,9,10,11)

Los estímulos precisos que desencadenan la liberación de VIP por parte de las neuronas parasimpáticas durante una reacción de inflamación no están bien aclarados.

El óxido nítrico es un posible candidato puesto que se ha demostrado que este induce a la liberación de VIP por el ganglio entérico (Fig 3) (3). Las células inmunes son capaces de expresar VIP, por tanto, los estimuladores de células inmunes como los lipopolisacáridos, citoquinas, concanavalina A, o los anticuerpos de los receptores de las células T actuaran como inductores de la liberación de VIP (Tabla 2) (3). Una vez que el VIP es secretado por terminaciones nerviosas <<VIPérgicas>> actúa de forma paracrina sobre las células que están cercanas del lugar de donde ha sido liberado. La unión del péptido con su receptor específico en la membrana plasmática de la célula diana produce la activación de una proteína GS (proteína estimuladora) y eso lleva a que active la enzima adenilato ciclasa y forme un segundo mensajero, que es el AMPc, este a su vez activará a una proteína quinasa, se producirá la fosforilación de una proteína blanco que será la responsable de los efectos producidos (vasodilatación y función inmunomoduladora) (1,3)

Figura 3: mecanismo de acción del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)(3)



Los receptores del VIP son los VPAC1 y VPAC2 (antes llamados VIPR1 y VIPR2), provienen de la superfamilia de las proteínas G acopladas, un dominio de siete receptores transmembrana. (3,8,9)

En cuanto a sus acciones biológicas produce vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo, así como también favorece a la secreción de agua y electrolitos (glándulas salivares, intestino delgado, colon y vesícula biliar). También ha sido demostrado que tiene propiedades inmunomoduladoras. Su presencia se ha demostrado en células inmunes e inflamatorias y el VIP regula la respuesta inmune mediante una inhibición general de las citoquinas pro-inflamatorias y una alta regulación de las citoquinas anti-inflamatorias como la IL-10. (1,7,8)

Esto lleva a que se considere al VIP como una molécula citoprotectora que actúa en muchos niveles con un importante papel en la regulación de la apoptosis y la inflamación.

Una gran cantidad de evidencias han demostrado que uno de los mayores papeles fisiológicos del VIP es actuar como un factor de supervivencia. VIP ha demostrado ser una molécula neuroprotectora involucrada en el normal desarrollo neuronal, actuando como un factor esencial para la supervivencia de las neuronas después de varios daños. (8)

Además, VPAC1 y VPAC2 han sido identificados en otras células inmunes como son los macrófagos, mastocitos, linfocitos B y T, sugiriendo esto que el VIP juega un importante papel en la modulación endógena de la respuesta inmune. También han sido identificados en osteoclastos y osteoblastos (3) (Tabla 2)

Dada la evidencia de VIP en la pulpa dental, sus acciones biológicas en esta y en la fisiopatología periapical sería un control del flujo sanguíneo pulpar produciendo vasodilatación balanceando así a la acción simpática (VC), regula las vías nociceptivas debido a su localización en el plexo sub-dentinoblastico de Raschkow y también gracias a que controla la presión vascular intrapulpar y presenta respuesta inflamatoria e inmune periapical por su acción vasodilatadora así como por su relación con los linfocitos y macrófagos. (1,3) (Tabla 2)

Se ha demostrado que los macrófagos tienen una importante función en el desarrollo de las lesiones periapicales y en la perpetuación de reacciones inflamatorias crónicas mediante la activación de la respuesta humoral y celular.

El VIP ejerce una función sobre los macrófagos bloqueando la producción de factor de necrosis tumoral e interleuquina 6 y 12 cuando estas son estimuladas por los lipopolisacáridos, lo que consecuentemente reduce la inflamación. Estos resultados sugieren que el VIP puede tener un papel en el control del crecimiento de lesiones periapicales.

La apoptosis de los linfocitos es conocido como el mayor elemento en controlar la respuesta inmune porque constituye un mecanismo periférico de manteamiento de la tolerancia y limita la progresión de la respuesta inmune. El VIP participa en la apoptosis de los linfocitos T, protegiendo a los linfocitos T CD4 y estimulando a la apoptosis de los linfocitos T CD8. (Fig 4) (3)

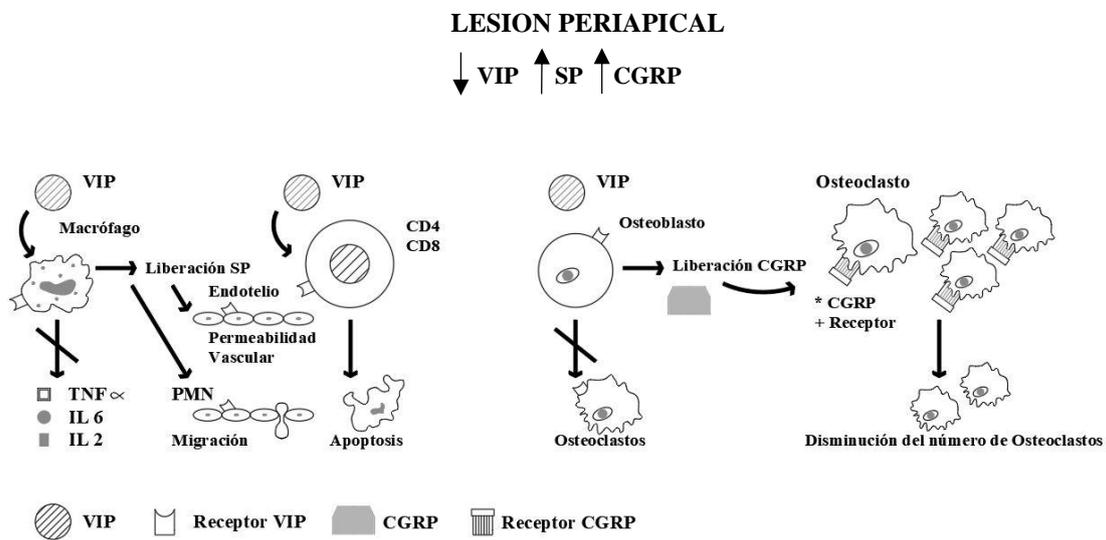


Figura 4: Papel del VIP en el crecimiento y curación de lesiones periapicales. El VIP bloquea la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-2 (IL-2) y interleuquina-6 (IL-6) mediante los macrófagos y estimula a la apoptosis de linfocitos CD8. El aumento en la concentración de VIP reduce la actividad osteoclástica lo que inhibe la reabsorción ósea. Además, los osteoblastos presentan receptores del VIP.

VIP: péptido intestinal vasoactivo; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; PMN: polimorfonucleares. (3)

VIP puede participar también en el crecimiento y maduración de las lesiones, porque este se ha asociado con la reabsorción de hueso y la regulación en la función de los osteoclastos. La presencia de VIP en lesiones periapicales ha sido demostrada y sus niveles son inversamente proporcional al tamaño de la lesión. Por tanto, se determina que el VIP puede regular el crecimiento de las lesiones periapicales. (3)

Tabla 2: tabla resumen del VIP (3)

PEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO		REFERENCIA
ORIGEN	Ganglio parasimpático	Caviedes- Bucheli y col., 2008
LOCALIZACION	Fibras parasimpáticas	Caviedes- Bucheli y col., 2008
ESTIMULO QUE LO LANZA	No están bien aclarados	Caviedes- Bucheli y col., 2008
	Citoquinas	Gomariz RP y col., 2001
	Lipopolisacáridos	Gomariz RP y col., 2001
	Óxido nítrico	Grider JR y col., 1993
RECEPTOR	VPAC 1	Caviedes- Bucheli y col., 2008
	VPAC2	Caviedes- Bucheli y col., 2008
CELULAS QUE EXPRESAN EL RECEPTOR	Osteoblastos	Lundberg y col., 2000
	Osteoclastos	Lundberg y col., 2000
	Mastocitos	Sakakibara y col., 1994
	Macrófagos	Sakakibara y col., 1994
	Linfocitos T	Sakakibara y col., 1994
	Linfocitos B	Sakakibara y col., 1994
EFECTOS BIOLÓGICOS	Vasodilatación	Olgart I y col., 1988
	Inmunomodulador	Ransjo M y col., 2000
	Regulación de inflamación	Rodini CO y col., 2001

IV. OBJETIVOS

El Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) es un péptido de 28 aminoácidos que proviene de la familia del glucagón y la secretina. Es un neurotransmisor derivado del sistema nervioso parasimpático. Produce vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo, también ha sido demostrado que tiene propiedades inmunomoduladoras y su presencia se ha demostrado en células inmunes e inflamatorias, osteoblastos y osteoclastos, por lo que este también interviene en la respuesta inflamatoria. Del mismo modo, regula las vías nociceptivas debido a su localización en el plexo sub-dentinoblastico de Raschkow y a que controla la presión vascular intrapulpar.

Aun así, aun es cuestionada la inervación parasimpática de la pulpa a pesar de existir evidencia de la existencia del VIP en la pulpa dental, del mismo modo se cuestiona su acción nociceptiva, al existir otros neuropéptidos en pulpa con mayor acción nociceptiva que este y ciertos estudios no concluyen en su acción inmunomoduladora e inflamatoria.

El objetivo del presente estudio consiste es hacer una Revisión Exploratoria (Scoping Review) sobre el papel fisiológico del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) en la patología pulpar y periapical.

Se pretende con esto examinar el alcance, rango y naturaleza de la evidencia científica existente, así como mapear la evidencia científica existente y/o documentos de políticas públicas e informes que guían la práctica clínica a un área en particular e identificar los vacíos del conocimiento en esta evidencia científica existente.

La Revisión Exploratoria se pueden realizar para dar respuesta a una serie de preguntas de investigación, en este caso en concreto, para las preguntas de investigación se usa el formato CPC, respondiéndose a la siguiente pregunta: ¿Cuál es el alcance del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) en la pulpa (concepto) en cualquiera quienes presenten (población) un proceso patológico pulpo-periapical (contexto)?

Es por ello por lo que se procede a evaluar el papel del VIP en diferentes ámbitos. Centrándonos en el papel del VIP en la inflamación pulpar y periapical, así como su función inmunomoduladora dentro de la patología pulpo-periapical y la asociación del VIP con el dolor.

V. MATERIAL Y MÉTODO

i. Estrategias de búsqueda bibliográfica

La metodología propuesta para una Revisión Sistemática Exploratoria (RSE) consistirá en el planteamiento de una pregunta de investigación relacionada con los objetivos de la RSE, que, en este caso, la pregunta planteada puede ser ampliamente definida, a diferencia de una Revisión Sistemática (12) y a partir de la cual se establecerá la búsqueda sistematizada de la evidencia científica presente.

Posteriormente, se deben de establecer los criterios de inclusión, seleccionar las palabras claves y establecer una estrategia de búsqueda de forma integral y detallada (13), hacer una selección de los estudios y extracción e interpretación de los datos (14,15)

La estrategia de búsqueda fue la siguiente. Se realizó una búsqueda en bases de Datos Biomédicas como MEDLINE/PubMed, Scopus y Dialnet utilizando la siguiente combinación de términos MeSH y palabras claves: (vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND (dental pulp OR pulpitis OR periapical periodontitis OR apical periodontitis OR apical granuloma OR periapical granuloma OR apical cyst OR periapical cyst OR apical abscess OR periapical abscess)

(vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND review AND dental Pulp.

ii. Identificación de fuentes de información

La información encontrada ha sido obtenida de bases de Datos Biomédicas como MEDLINE/PubMed, Scopus y Dialnet, aunque por requerimiento de la temática de la revisión sistemática exploratoria y de los objetivos de la misma, se ha recurrido a 'literatura gris' (páginas web de organismos e instituciones y tesis doctorales).

También se realiza una búsqueda manual en varias revistas de impacto (Journal of Endodontics; Revista Europea de Odonto-Estomatología y Journal of Neuroimmunology) y en la bibliografía relevante.

iii. Selección de Estudios y Criterios de Inclusión y Exclusión

Se procede a seleccionar todos los títulos y los resúmenes de los artículos obtenidos en las búsquedas clasificándolos como “pertinentes o no pertinentes” a partir de la información que se extrae del título y del resumen del artículo. (15)

Seguidamente se aplicarían los criterios de inclusión y eliminación de estudios duplicados. De todos los artículos restantes se revisan sus textos completos basados en los siguientes criterios de inclusión:

- Todos aquellos artículos que hablen del papel fisiológico del Péptido Intestinal Vasoactivo en la patología pulpar y periapical

No serán aplicados criterios de inclusión por año de publicación, idioma, tipo de estudio, etc.

Como criterios de exclusión se entenderá que serán todos aquellos artículos que no hablen del papel del VIP en la patología pulpar y periapical

iv. Evaluación de Calidad y Extracción de Datos

Se procede a la lectura crítica y obtención de la información necesaria de cada uno de los artículos seleccionados para completar las tablas con las variables descritas a continuación. (15)

Cuando se tenga el número final de estudios que se incluirán para el análisis, se recomienda realizar, para aquellos estudios realizados en laboratorio, una evaluación de la calidad de dichos estudios, para ello se analizarán los siguientes parámetros: (i) cálculo del tamaño de la muestra, (ii) muestras con dimensiones similares, (iii) grupo control, (iv), análisis estadísticos, (v) procedimientos estandarizados. Estos parámetros serán estudiados para cada uno de los estudios seleccionados y serán clasificados como “bajos”, “alto” o “no determinado” en relación al riesgo de sesgos que supone. (15)

v. Variables de Resultado y Análisis Estadístico

Para cada estudio seleccionado se realizará una tabla que recoja las siguientes variables:

- Variables de filiación del artículo o variables bibliométricas: Hacen referencia a aquellos aspectos del documento que sirven para filiarlo y enmarcarlo en un contexto sin entrar en detalles de contenido (15) En nuestro caso registraremos: autores y año de publicación.

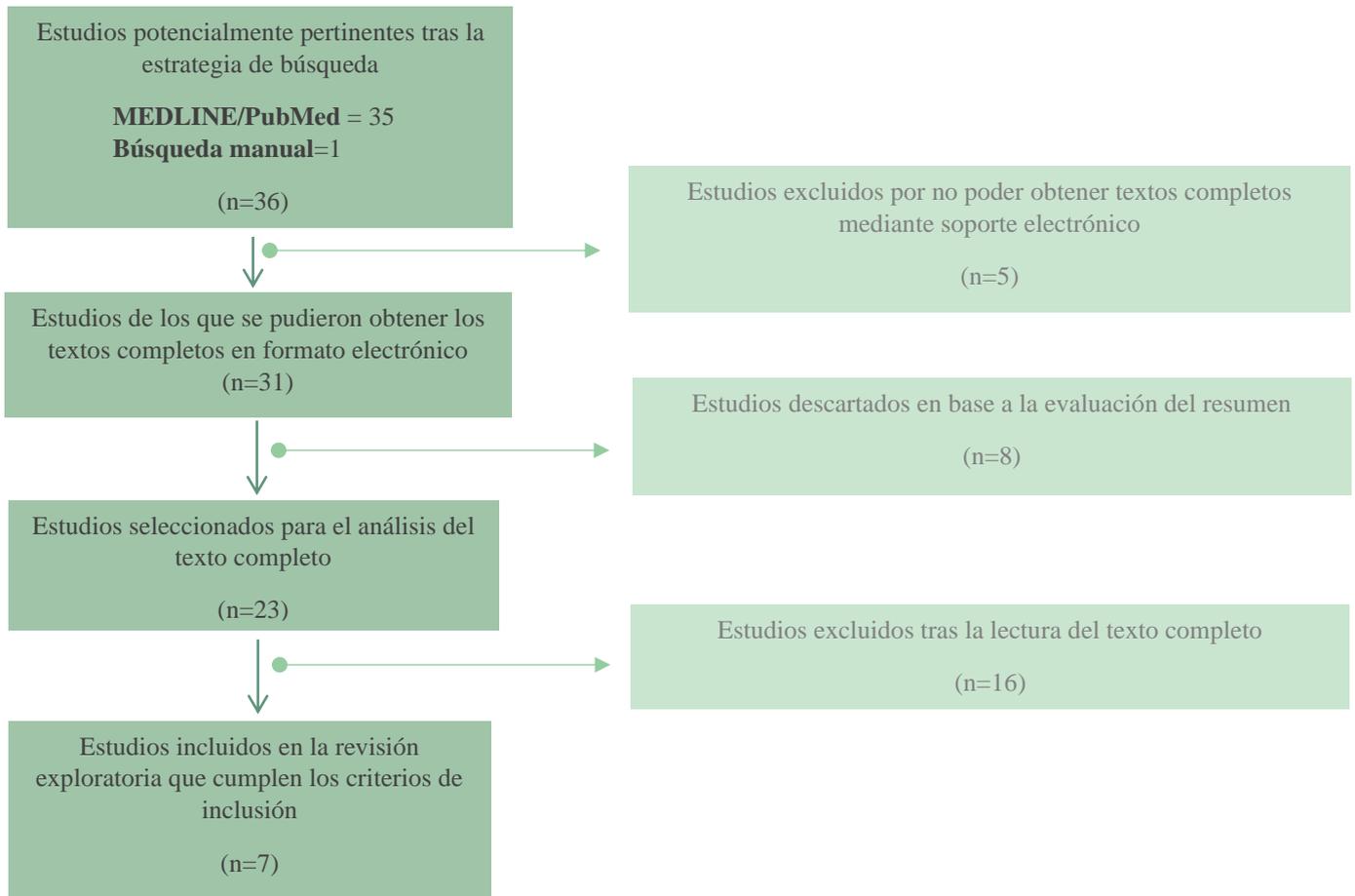
- VARIABLES PARA EVALUAR LA CALIDAD Y GRADO DE EVIDENCIA: a partir de las cuales puede valorarse la calidad de la metodología aplicada a la investigación, así como su grado de evidencia (15). Las variables que aquí recogeremos en nuestra tabla serán: tipo de estudio y material y método empleado.
- VARIABLES QUE RECOGEN INFORMACIÓN DEL CONTENIDO DEL ARTÍCULO: Estas vendrán determinadas por la pregunta de estudio y los objetivos (15). Las variables que recogeremos en la tabla en este caso serán: resultados y conclusiones

VI. RESULTADOS

En base a la estrategia de búsqueda mostrada con anterioridad y la obtención de documentos mediante préstamos interbibliotecarios con la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla, se han identificado 36 títulos. Las referencias que no han podido ser obtenidas sus textos completos mediante ningún tipo de soporte electrónico (5 artículos) se han descartado (17-21). De los 31 títulos restantes, 8 de ellos han sido descartados basados en la evaluación del resumen, puesto que entre ellos se encuentran: un artículo que habla sobre los efectos del VIP sobre el desarrollo de la Vaina radicular de Hertwig's (9), otro que habla sobre el efecto de los neuropéptidos sobre la remodelación ósea generada por movimientos ortodóncicos sin tener en consideración la presencia de VIP (22), así como las características de la inervación pulpar en quienes presentan neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias (23), entre otros muchos que no cumplen los criterios de inclusión previamente descritos.

Quedan así los 23 títulos restantes seleccionados para el análisis del texto completo. De ellos, 16 serán excluidos tras la lectura del texto completo, y serán seleccionado 7 artículos finalmente que cumplen con los criterios de inclusión descritos (Figura 5).

Figura 5: Proceso de selección de los estudios incluidos en la Revisión Exploratoria



i. Características de Estudio

En el análisis final se incluyen 7 estudios, designados como estudio 1 a 7, los cuales están ordenados por orden cronológico: **1.** Fristad I et al (1998) (4); **2.** Rodd HD et al. (2003) (24); **3.** Caviedes- Bucheli J et al (2006) (6); **4.** J.Caviedes-Bucheli et al (2007) (25); **5.** Zubrzycka M et al (2007) (26); **6.** Caviedes- Bucheli et al (2008)(3); **7.** Campos Soriani Azevedo et al (2019) (27).

La tabla 3 los autores, el año de publicación, el tipo de estudio realizado, material y método, resultados obtenidos de los estudios y conclusiones.

Tabla 3: Estudios incluidos en la Revisión Exploratoria. Autores, año de publicación, tipo de estudio, Material y Método, Resultados y Conclusiones

AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	MATERIAL Y METODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
1. Fristad I et al	1998	Inmunohistoquímico	Axotomía en el nervio alveolar inferior de ratas y observación de la expresión de las fibras del VIP en la pulpa del primer molar	Aumento de la inmunorreactividad del VIP en 3-4% de las neuronas de la mandíbula tras axotomía. Casi una completa coexpresión entre el aumento del VIP y de la proteína 43. La coexpresión del VIP y SP se encontró en un pequeño número de neuronas inmunorreactivas de pequeño tamaño. En el ganglio no lesionado pocos gránulos VIP positivos fueron encontrados tampoco en la pulpa de los molares control, excepto en pocas pulpas radiculares cerca del ápice.	El VIP está claramente expresado y transportado en neuronas aferentes primarias regeneradas después de la axotomía del nervio alveolar inferior.
2. Rodd HD et al.	2003	Inmunocitoquímico	120 muestras (n=120) de dientes permanentes y primarios. Las muestras de pulpa fueron marcadas con la combinación	20% de los vasos sanguíneos de la pulpa tenían inervación positiva (arteriolas). Los capilares, vénulas y vasos linfáticos fueron mayormente desprovisto de una inervación	Existe una clara asociación entre fibras nerviosas que liberan neuropéptidos y los vasos sanguíneos de la pulpa, estando la gran mayoría asociados a los vasos en un gran porcentaje a

			de los distintos antisue- ros. La pulpa medio-co- ronal fue examinada me- diante fluorescencia mi- croscópica para determi- nar la proporción de va- sos con inervación posi- tiva.	asociada. 92% de los nervios relacionados con los vasos ex- presaron CGRP, un 87% ex- presó SP, un 15% expreso VIP y un 80% expreso NPY. Sin existir grandes diferencias en- tre la inervación y los péptidos liberado entre dientes prima- rios y permanentes.	excepción del VIP que se en- cuentra en una más baja pro- porción. Y manteniendo valo- res similares en ambas denti- ciones y en dientes cariados y no cariados.
3. Caviedes- Bucheli J et al	2006	Estudio comparativo- descriptivo	6 muestras de pulpa con pulpitis irreversible aguda. 12 muestras de premolares que estaba indicados su extracción por causas ortodóncicas. En 6 premolares se in- dujo a la inflamación Todas las muestras fue- ron procesadas y los neuropéptidos fueron cuantificados	Hubo expresión de 5 neuropé- ptidos en la muestra de pulpa de humanos. Se demuestran un aumento significativo ($p < 0.05$) en la expresión de , CGRP,SP,NKA, NPY en am- bas condiciones inflamatorias en comparación con pulpas sa- nas de los controles. Sin em- bargo, VIP se mantuvo estable durante la inflamación.	La expresión de CGRP,SP,NKA liberadas por las fibras-C y NPY liberado por las fibras simpáticas están en aumento en los casos de pulpa dental humana inflamada en comparación con pulpa sana. La expresión del VIP liberada por el sistema parasimpático no aumenta durante la inflamación en pulpa dental humana.
4. J.Caviedes- Bucheli et al	2007	Estudio comparativo- descriptivo.	12 muestras con lesiones periapicales y periodon- titis apical crónica, con indicación de endodon- cia. Se clasificaron en función del tamaño de la lesión en dos grupos (n=6) (<5mm y >5mm).	Los receptores del VIP fueron mayormente expresados en las muestras con lesiones mayores de 5 mm	Los receptores del VIP se ex- presaron en lesiones periapica- les crónicas en proporciones in- versamente proporcional a el tamaño de la lesión

			<p>Los sitios de unión se identificaron mediante ensayos de competición para establecer diferencias estadísticas entre la expresión de receptores del VIP en los dos grupos.</p> <p>los receptores del VIP fueron expresados mayoritariamente en las muestras con lesiones periapicales > 5 mm.</p>		
5. .Zubrzycka M et al	2007	Caso- control	<p>Se estudia el reflejo nociceptivo trigémino-hipogloso de las sacudidas de la lengua causado por la estimulación de la pulpa dental en ratas, sobre esto se pretende observar la relación de GAL con SP y VIP. Se hace mediante la perfusión de los ventrículos cerebrales de rata.</p>	<p>La perfusión intra cerebrovascular de GAL 5 min antes de la perfusión de SP genera una inhibición dosis- dependiente de las amplitudes de ETJ frente a la estimulación pulpar. Sin embargo la perfusión intra cerebro vascular de GAL 5 min antes de la perfusión de VIP, no genera ningún tipo de inhibición dosis- dependiente de las amplitudes de ETJ frente a la estimulación pulpar.</p>	<p>Hay una clara interacción anti nociceptiva entre el GAL y la SP, y no existe esa interacción entre GAL y VIP, o bien aún no ha sido identificada.</p>

<p>6. Caviedes-Bucheli et al</p>	<p>2008</p>	<p>Artículo de revisión</p>	<p>Revisión sobre los neuropéptidos de la pulpa, incluyendo su papel en la fisiología pulpar, su liberación en respuesta a procedimientos dentales comunes y la respuesta frente a daños de la pulpa y de dentina. Con especial atención en los neuropéptidos que interacciona con la pulpa y con células inmunes a través de su receptor.</p>	<p>Se ha observado que las células inmunes son capaces de expresar VIP, mientras que la estimulación nociva de la pulpa no influye en su liberación. Igualmente, la expresión del VIP ha sido encontrada en pulpa humana sana e inflamada. La presencia de VIP en lesiones periapicales ha sido demostrada y sus niveles son inversamente proporcional al tamaño de la lesión. También ha demostrado tener una acción sobre los osteoclastos y macrófagos.</p>	<p>VIP presenta propiedades inmunomoduladoras potentes y además puede regular el crecimiento de las lesiones periapicales. El VIP no influye en el control del dolor del complejo pulpo dentinario. Se sugiere que la unión de un antagonista del neuropéptido a el receptor de ese péptido puede ser útil para el tratamiento enfermedades asociados con altos niveles de neuropéptidos</p>
<p>7. Campos Soriani Azevedo et al</p>	<p>2019</p>	<p>Estudio caso-control</p>	<p>Papel del VIP en lesiones periapicales humanas (con expresión endógena del VIP) y experimentales en ratones. Granulomas periapicales (n=124) y control (n=48)</p>	<p>Mayor expresión del VIP en granulomas periapicales que en controles. Esto se asocia a la inmunoregulación de lesiones, y a la disminución de la pérdida de hueso. La terapia del VIP en ratones paró el desarrollo de la lesión, papel anti-inflamatorio y una respuesta pro-reparativa del VIP.</p>	<p>La sobreexpresión del VIP en lesiones periapicales humanas y experimentales es asociada con la inactividad de la lesión, y la terapia del VIP produce una atenuación de la progresión en las lesiones experimentales asociada a una respuesta inmunosupresora de las linft t reguladores (tregs)</p>

vi. Interpretación y Evaluación de los Estudios Incluidos

Para los estudios realizados en laboratorio sería necesario hacer una evaluación de la calidad de dichos estudios, para ello se analizaron los siguientes parámetros: (i) cálculo del tamaño de la muestra, (ii) muestras con dimensiones similares, (iii) grupo control, (iv), análisis estadísticos, (v) procedimientos estandarizados. Estos parámetros serán estudiados para cada uno de los estudios seleccionados y serán clasificados como “bajos”, “alto” o “no determinado” con relación al riesgo de sesgos que supone.

Se considerará que un estudio presenta bajo riesgo de sesgos cuando se cumplen 4 o 5 de los parámetros estudiados; riesgo moderado cuando se cumplen 3 o 4 de los parámetros estudiados; y alto riesgo si solo se cumplen 2 o 3 parámetros. (28)

De esta evaluación de calidad y riesgo de sesgos se excluye el estudio de *Caviedes- Bucheli et al (2008)* al tratarse este de un artículo de revisión y no de un estudio en laboratorio.

Tras el la evaluación de calidad de los artículos, se llega a la conclusión de que presentan bajo riesgo de sesgo los artículos: *Caviedes- Bucheli J et al (2006)* ;*J.Caviedes-Bucheli et al (2007)* y *Campos Soriani Azevedo et al (2019)*. Y un riesgo de sesgo moderado los artículos *Fristad I et al (1998)*; *Rodd HD et al. (2003)* y *Zubrzycka M et al (2007)* (Figura 6)

Figura 6: Valoración de calidad y riesgo de sesgos de los artículos incluidos en la Revisión Exploratoria. Indicando (+) bajo riesgo de sesgos, y (-) alto riesgo de sesgos.

	Calculo tamaño de la muestra	Muestras con dimensiones similares	Grupo control	Análisis estadísticos	Procedimientos estandarizados
1. Fristad I et al (1998)	-	+	+	-	+
2. Rodd HD et al. (2003)	+	+	-	-	+
3. Caviedes- Bucheli J et al (2006)	+	+	+	+	+
4. J. Caviedes-Bucheli et al (2007)	+	+	-	+	+
5. Zubrzycka M et al (2007)	-	+	-	+	+
7. Campos Soriani Azevedo et al (2019)	+	-	+	+	+

En el estudio de Fristad I et al (4) se procede a la realizar la axotomía del nervio alveolar inferior de ratas, realizando este proceso solo en un lado mandibular, y dejando el lado contralateral como control.

Los resultados fueron observados pasadas 3 semanas de la lesión del nervio, tiempo el cual toman los nervios sensoriales en reinervarse en la pulpa del primer molar, que fue el observado.

Tras esto, en el lado experimental se observó un aumento significativo de las fibras inmunorreactivas del VIP, especialmente en la zona del periodonto apical y pulpa radicular, se observó coexpresión de este con CGRP en el periodonto apical, del mismo modo el VIP se coexpresó con la proteína 43 (marcador de neuronas dañadas), así como se observó una coexpresión del VIP con SP en aquellas neuronas que de forma general presentaban menos intensidad inmunorreactiva de estos neuropéptidos.

Del mismo modo, aproximadamente un 3-4% de las neuronas que se encuentran en la zona mandibular del ganglio del trigémino expresaron intensa inmunoreactividad del VIP

En el lado control no se encontraron fibras del VIP en la pulpa de los molares, excepto en la parte más apical de la pulpa radicular donde si fueron observadas algunas fibras perivasculares del VIP, pero sin encontrar VIP en pulpa coronal y en el resto de la pulpa radicular.

Rodd HD et al (23) observaron los vasos sanguíneos de la pulpa de dientes permanentes y primarios, cariados y no cariados, buscando ver la inervación que tenían estos vasos. La evaluación cuantitativa de la inervación vascular fue limitada a la región coronal de la pulpa ya que es la que contiene la mayor proporción de arteriolas, que son los vasos con mayor probabilidad de estar inervados, puesto que las pequeñas arteriolas tienen una inervación más escasa y los capilares y vénulas parecen no tener ninguna inervación. Del estudio se concluyó que 20% de los vasos sanguíneos de la pulpa tenían inervación positiva, en su mayoría se trataba de arteriolas de paredes gruesas, 92% de los nervios relacionados con los vasos expresaron CGRP, un 87% expresó SP, un 15% expreso VIP y un 80% expreso NPY, sin existir grandes diferencias entre la inervación y los péptidos liberado entre dientes primarios y permanentes, y tampoco entre dientes cariados y no cariados. La contribución de fibras nerviosas que contienen VIP a la inervación vascular parece ser menos que la que se ha visto en otros neuropéptidos. En ciertas secciones de la pulpa, se ha visto que hay ciertos vasos que no tienen inervación del VIP. Sin embargo, otras secciones han demostrado vasos que estaban claramente inervados por fibras que expresan el VIP

Caviedes- Bucheli J et al (6) procede a estudiar los neuropéptidos presentes en pulpa de dientes con diagnóstico de pulpitis aguda irreversible, dientes a los que se le induce la inflamación y dientes control, tras esto se observa la expresión de CGRP,SP,NKA,NKY y VIP en bajos niveles en pulpa sana y algo más en pulpas con inflamación reducida, así como se observaron la mayor expresión de CGRP, SP, NKA y NPY en los dientes con pulpitis aguda irreversible, en el caso del VIP mostro valores inalterados durante los distintos estadios de la pulpa, incluso durante la inflamación, donde se mantuvo estable.

J. Caviedes-Bucheli et al (25) en su estudio establece que la presencia de receptores del VIP ha sido demostrada en las lesiones periapicales, tanto en aquellas mayores como menores de 5mm, que fueron las evaluadas en este estudio, observándose valores mayores

de estos receptores en lesiones menores de 5mm (media de 12.96 ± 3.26 pmol/100 lg) que en las lesiones mayores de 5mm (media de 4.79 ± 1.19 pmol/100), es decir, se establece una relación inversamente proporcional entre los valores del VIP y el tamaño de la lesión (correlación de Pearson -0,76)

Zubrzycka M et al (26) estudia la relación de la Galanina (GAL) con la SP y el VIP, haciendo una perfusión intracerebral de GAL 5 minutos antes de la perfusión de SP y de VIP. Para ello se estudia el reflejo nociceptivo trigémino- hipogloso mediante las amplitudes de la sacudida de la lengua (ETJ) que se producen tras generar una estimulación pulpar. En el caso de la perfusión intracerebral de GAL 5 min ante de la SP, se observó que esta generó una inhibición dosis-dependiente de las amplitudes de

sacudida de la lengua tras la estimulación pulpar (amplitudes de 30,5 mm para concentraciones de 50 nM de GAL, y de 9,8 mm para concentraciones de 200 nM de gal, siendo su norma 24 mm), por el contrario, GAL 5 min antes del VIP no genero ningún tipo de inhibición dosis- dependiente de la amplitudes de sacudidas de la lengua (amplitudes de 31,6 mm a concentraciones de 50 nM de GAL, y 33,4 mm a concentraciones de 200 nM de GAL, siendo su norma 23 mm)

Caviedes- Bucheli et al (3) realiza una revisión sistemática sobre los distintitos neuropéptidos presentes en pulpa, respecto al VIP, se llega a la conclusión de que las células inmunes son capaces de expresar VIP, también ha sido demostrada la acción del VIP sobre osteoclastos y macrófagos, mientras que la estimulación nociva de la pulpa no influirá en su liberación. Igualmente han sido observados valores de VIP en pulpa sana e inflamada, y en el caso de lesiones periapicales, se han demostrado niveles de VIP inversamente proporcional al tamaño de la lesión

Campos Soriani Azevedo et al (27) estudia los niveles del VIP en lesiones periapicales humanas (granuloma periapical) con expresión endógena del VIP y en lesiones periapicales experimentales en ratones, en los cuales se le administró una terapia de VIP, todo esto comparado con grupo control. Se observó mayores niveles de VIP en los granulomas periapicales que en los controles, estando asociado con la expresión de factores inmunoreguladores, antiinflamatorios y marcadores de curación, además, la terapia del VIP en ratones llevo a que se frenara el desarrollo de la lesión, de manera que la sobreexpresión del VIP está asociada con la no progresión o inactividad de la lesión.

VII. DISCUSIÓN

Existen diversos estudios que tienen como finalidad estudiar la acción que los diferentes neuropéptidos tienen en la pulpa, en concreto, varios de ellos se centran en la acción del Péptido Intestinal Vasoactivo y su función en pulpa sana y pulpas inflamadas. En dicho estudio se decide analizar la función que este neuropéptido tiene tanto a nivel inmunomodulador, inflamatorio, como en la nocicepción de la pulpa dental.

La finalidad de dicho estudio es la de realizar una revisión sistemática exploratoria sobre el papel fisiopatológico del VIP en la respuesta pulpo-periapical, motivo por el cual, cualquier artículo que trate sobre este tema ha podido ser incluido en el estudio, sin establecer diferencias entre tipos de estudios, origen de la muestra, año de publicación, etc. Ya que toda información aportada sobre el VIP en dicha situación se ha considerado como válida.

A pesar de que muchos de los resultados de los estudios no son concluyentes, se llega a establecer que hay una clara asociación entre el VIP con la inmunoregulación, y el control de la inflamación, sin concluir o establecer una relación entre el VIP y la nocicepción.

Respecto a la función inmunorreguladora del VIP, son muchos los estudios que demuestran esto, principalmente debido a su clara acción en la regulación del flujo sanguíneo pulpar mediante vasodilatación (1,3,27), existiendo estudios que corroboran la íntima relación de fibras nerviosas liberadoras de neuropéptidos con los vasos sanguíneos pulpares (10,23). Así como por su acción sobre los linfocitos T (3), en concreto los T CD4 sobre los que actúa protegiéndoles para que estos puedan llevar a cabo su actividad inmune. Dichos linfocitos se encuentran elevados en estadios iniciales de lesiones periapicales, donde estudios han demostrado un alto nivel de VIP en estos estadios donde aún la lesión es de pequeño tamaño, concluyéndose entonces en que los niveles de VIP guardan una relación inversamente proporcional al tamaño de la lesión (25), motivo de más para confirmar ese papel inmunomodulador del VIP, el cual influye en el progreso y crecimiento de la lesión periapical de una forma pro-reparativa, no solo a través de los linf T, sino también a través de los macrófagos que presentan receptores para el VIP (3,25), ejerciendo una inhibición transitoria de los osteoclastos (3) o bien mediante acción directa

de los receptores del VIP presentes en la lesión perirradicular lo que aún no se ha demostrado (25), y no solo en el caso de lesiones periapicales, sino que también interfiere en la reparación del nervio alveolar inferior dañado, ya que se han demostrado altos niveles de fibras inmunorreactivas de VIP en el nervio alveolar inferior regenerado (4) y en el proceso de angiogénesis (29).

Del mismo modo, estudio como el de Campos Soriani Azevedo et al (27) ha demostrado que altos niveles de VIP se asocian a su vez con factores inmunorreguladores, antiinflamatorios y marcadores de curación (OPG, IL-4, IL-9, IL-10, FOXP3 y TGF-B1) y presentan una relación inversa con factores proinflamatorios, proteolíticos y osteoclásticos (TFN, IL-17, IL-21 y RANKL/OPG), estableciendo así una clara función inmunorreguladora.

En contraposición a todo esto, ciertos estudios concluyen en que no existe variación de los niveles del VIP e influencia de este en estados de pulpa inflamada (3,6) o bien que estos se encuentran en bajas proporciones (23), pudiéndose llegar a la conclusión de que esto puede ser debido a la localización del VIP, ya que las fibras de este se encuentran mayoritariamente en el estrato subodontoblastico, por lo que aquellos estudios que estudien otras regiones (6,23) en las que no exista presencia de dichas fibras o bien se encuentren en baja proporción, pueden llegar a la conclusión errónea de que el VIP no ejerce su acción inmunomoduladora.

Esto también puede estar apoyado por la teoría de que el VIP se encuentra elevado en estadios más avanzados de afectación pulpar, ya que en estadios iniciales de caries, hay estudios que demuestran que no hay variaciones en los niveles del VIP entre dientes cariados y no cariados (8,23), así como también estos valores resultan bajos en lesiones periapicales ya avanzadas y de gran tamaño (25), pudiendo llegar así a la conclusión de que este ejerce función inmunorreguladora en estadios de inflamación pulpar (pulpitis) o de patología periapical en estadios iniciales (periodontitis apical) (27), sin ejercer su acción en estadios previos a la afectación pulpar, como es la caries, ni tampoco en estadios avanzados como son las lesiones periapicales crónicas de gran tamaño, es decir, requiere que el proceso inflamatorio se encuentre en una situación aguda para poder llevar a cabo su función inmunorreguladora. Esto puede explicar la inalteración de sus valores durante un proceso inflamatorio, o bien sus bajos niveles en una lesión crónica de gran tamaño. Descartando la opción de que el VIP en esos casos no se encuentre en pulpa, ya que la presencia de este ha sido demostrada también en pulpa sana (3,6)

En cuanto a la acción del VIP en la inflamación, son también varios los estudios que concluyen en su acción antiinflamatoria, tanto por su acción vasodilatadora, ya mencionada previamente, como por su acción sobre los macrófagos (25) de manera que actúa sobre estos inhibiendo la producción de citoquinas pro- inflamatorias como TNF, IL 6, IL12 y aumentando las citoquinas antiinflamatorias como IL-10 (1), lo que de forma consecuente reduce la inflamación (3), otros estudios han demostrado que también limita a factores proinflamatorios como th1, th17 y respuesta osteoclastogenica del ápice, y en contraposición aumentan los niveles de th2 y la actividad de las células T reguladoras (27), lo cual, no solo detiene la inflamación sino que, al igual que se mencionaba en su función inmunorreguladora, detiene también la progresión de la lesión.

Sin embargo, en cuanto al papel de VIP en la nocicepción y control del dolor del complejo pulpo-dentinario, pocos estudios son los presentes en cuanto a esto (30), y ninguno de ellos muestra que exista una relación entre el VIP y la nocicepción, ya que se han encontrado valores del VIP inalterados en presencia de Galanina, un inhibidor de la liberación de neurotransmisores participantes en la nocicepción cuando se estudia un reflejo nociceptivo trigémino-hipogloso, a diferencia de otros neuropéptidos, como la SP del que está comprobado su papel nociceptivo, (30,31) redujo significativamente sus valores en presencia de Galanina, por lo que se llega a la conclusión de que el VIP no se trata de un péptido participante en la nocicepción, y por tanto, no interviene en el proceso de dolor pulpar, aun así, son pocos los estudios centrados en este aspecto, por lo que los resultados obtenidos se consideran poco concluyentes (26)

VIII. CONCLUSIÓN

La evidencia científica disponible indica que el VIP presenta un papel inmunomodulador y antiinflamatorio en la pulpa dental. En cuanto a su papel en la nocicepción y control del dolor pulpar resulta necesario que se promueva la investigación para establecer o bien descartar esta relación, así como se debe realizar una mayor investigación en el estudio de la inervación pulpar para confirmar la inervación parasimpática de esta, sin ser meramente la presencia del VIP en pulpa lo que afirme dicha inervación que genera bastante controversia a los distintos autores, aun así, actualmente ese hecho sirve para establecer que existe una inervación parasimpática positiva de la pulpa.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Segura Egea, Juan José, Jimenez Rubio-Manzanares, Alicia, Jimenez Planas, Amparo, Llamas Cadaval, Rafael. Neuropéptidos en la Pulpa Dental: el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) y su Participación en la Fisiopatología Pulpo-Periapical. vol8. pag107-114.revista europea odonto-estomatologia.pdf.
2. <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurop%C3%A9ptido>)
3. Caviedes-Bucheli J, Muñoz HR, Azuero-Holguín MM, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. *J Endod.* 2008;34(7):773–88.
4. Fristad I, Jacobsen EB, Kvinnsland IH. Coexpression of vasoactive intestinal polypeptide and substance P in reinnervating pulpal nerves and in trigeminal ganglion neurones after axotomy of the inferior alveolar nerve in the rat. *Arch Oral Biol* [Internet]. 1998;43(3):183–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9969\(98\)00009-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9969(98)00009-0)
5. Avila Fernandez A. File (1).pdf. Vol. 33, *Thematya. revista de filosofia.* 2004. p. 369–74
6. Caviedes-Bucheli J, Lombana N, Azuero-Holguín MM, Munoz HR. Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J.* 2006;39(5):394–400.
7. El-Karim I, Lundy FT, Linden GJ, Lamey PJ. Extraction and radioimmunoassay quantitation of neuropeptide Y (NPY) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) from human dental pulp tissue. *Arch Oral Biol.* 2003;48(3):249–54.
8. El Karim IA, Lamey PJ, Ardill J, Linden GJ, Lundy FT. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and VPAC1 receptor in adult human dental pulp in relation to caries. *Arch Oral Biol.* 2006;51(10):849–55.
9. Xu J, Kawashima N, Fujiwara N, Harada H, Ota MS, Suda H. Promotional effects of vasoactive intestinal peptide on the development of rodent Hertwig's epithelial root sheath. *Congenit Anom (Kyoto).* 2012;52(3):162–7.
10. Luthman J, Luthman D, Hökfelt T. Occurrence and distribution of different neurochemical markers in the human dental pulp. *Arch Oral Biol.* 1992;37(3):193–208.

11. Rodd HD, Boissonade FM. Comparative immunohistochemical analysis of the peptidergic innervation of human primary and permanent tooth pulp. *Arch Oral Biol.* 2002;47(5):375–85.
12. Sucharew H, Macaluso M. Methods for research evidence synthesis: The scoping review approach. *J Hosp Med.* 2019;14(7):416–8.
13. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Baldini-Soares C, Khalil H, Parker D. Joanna Briggs Institute Reviewer’s Manual. 2017 (11).
14. Salud I De, Iii C. Revisões Sistemáticas Exploratórias. 2009;55(216):12–9.
15. King K. Scoping Reviews as a methodology for scientific Revisões Exploratórias Sistemáticas como científico.
16. 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;169(7):467–73.
17. Lundberg JM. Proc Finn Dent Soc. Peptidergic control of the autonomic regulation system in the orofacial region. 1989;85(4-5):239-50.
18. Zhu S, Yao J, Zhu Y. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* The VIP-immunoreactive nerve fibers in dental pulp-dentin complex of human premolar. 2001;36(1):55-7.
19. Ngassapa DN. *East Afr Med J.* Update on the concepts and probable role of peptidergic nerves in dentine sensitivity and pain mechanisms. 1996;73(4):268-70.
20. Blackman. Modern concepts in endodontics. *R. Oral Health.* 1992;82(8):29-32.
21. Marini R, Piemontesi F, Corvetti G. *Minerva Stomatol.* Peptidergic innervation of the human dental pulp: localization of VIP. 1988;37(11):819-21.
22. Norevall LI, Matsson L, Forsgren S. *Ann N Y Acad Sci.* Main sensory neuropeptides, but not VIP and NPY, are involved in bone remodeling during orthodontic tooth movement in the rat. 1998; 11;865:353-9.
23. Rodd HD, Loescher AR, Boissonade FM. Immunocytochemical and electron-microscopic features of tooth pulp innervation in hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Arch Oral Biol.* 1998;43(6):445–54

24. Rodd HD, Boissonade FM. Immunocytochemical investigation of neurovascular relationships in human tooth pulp. *J Anat.* 2003;202(2):195–203.
25. Caviedes-Bucheli J, Azuero-Holguín MM, Moreno GC, González IL, Mateu E, Salazar JF, et al. Vasoactive intestinal peptide receptor expression in chronic periapical lesions. *Int Endod J.* 2007;40(7):521–5.
26. Zubrzycka M, Janecka A. *J Physiol Pharmacol.* Effect of galanin on substance P- and vasoactive intestinal polypeptide-induced nociceptive trigemino-hypoglossal reflex in rats. 2007;58(3):479-86.
27. de Campos Soriani Azevedo M, Garlet TP, Francisconi CF, Colavite PM, Tabanez AP, Melchiades JL, et al. Vasoactive Intestinal Peptide Immunoregulatory Role at the Periapex: Associative and Mechanistic Evidences from Human and Experimental Periapical Lesions. *J Endod.* 2019;45(10):1228–36.
28. Alarcón Palacios M, Ojeda Gómez RC, Ticse Huaricancha IL, Cajachagua Hilario K. Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo TT - Critical analysis of randomized clinical trials: The risk of bias. *Rev Estomatológica Hered [Internet].* 2015;25(4):304–8.
29. El karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT. Neuropeptides Regulate Expression of Angiogenic Growth Factors in Human Dental Pulp Fibroblasts. *J Endod [Internet].* 2009;35(6):829–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2009.03.005>
30. Özdemir MB, Karataş E, Albayrak M, Bayır Y. Effect of intracanal medicaments on matrix metalloproteinase-9 and vasoactive intestinal peptide secretion in periapical lesions of re-treated canals: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(2):921–8.
31. Wakisaka S, Ichikawa H, Nishikawa S, Matsuo S, Takano Y, Akai M. Immunohistochemical observation on the correlation between substance P- and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivities in the feline dental pulp. *Arch Oral Biol.* 1987;32(6):449–53

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE ESTE TRABAJO:

- Artículo de Investigación “El péptido intestinal vasoactivo (VIP) en la respuesta inflamatoria pulpar: revisión exploratoria” en la Revista oficial de la Asociación Española de Endodoncia.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) en la respuesta inflamatoria pulpar: revisión exploratoria

Vasoactive intestinal peptide (VIP) in pulpal inflammatory response: a scoping review

María Serrano Gómez, M^a Carmen Jiménez-Sánchez, Daniel Cabanillas-Balsera, Victoria Areal-Quecuty, Jenifer Martín-González, Juan J. Segura-Egea

Departamento de Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla; C/ Avicena s/n, 41009-Sevilla.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión exploratoria (Scoping review) sobre el papel fisiológico del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) en la inflamación pulpar.

Método: Se realizó una búsqueda en las bases de datos biomédicas MEDLINE/PubMed, Scopus y Dialnet utilizando los siguientes términos MeSH y palabras claves: (vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND (dental pulp OR pulpitis OR periapical periodontitis OR apical periodontitis OR apical granuloma OR periapical granuloma OR apical cyst OR periapical cyst OR apical abscess OR periapical abscess). Siete estudios sobre la influencia del VIP en la patología pulpoperiapical cumplieron los criterios de inclusión, por lo que fueron seleccionados e incluidos.

Resultados: el VIP presenta un claro papel inmunomodulador en la patología pulpo-periapical. Controla el flujo sanguíneo pulpar, actúa sobre linfocitos T y presenta función pro-reparativa. Del mismo modo tiene un papel en la inflamación pulpar, ya que actúa sobre los macrófagos. Sin ser concluyente en su acción en la nocicepción o control del dolor pulpar.

Conclusión: La evidencia científica disponible indica que el VIP juega un papel inmunomodulador y antiinflamatorio en la respuesta inflamatoria pulpar. En cuanto a su papel en la nocicepción y control del dolor pulpar resulta necesario que se promueva la investigación para establecer o bien descartar esta relación.

Palabras clave: Péptido intestinal vasoactivo, neuropéptido, pulpa dental, pulpitis, periodontitis apical

ABSTRACT

Objective: Make a Scoping Review about the physiological role of VIP in dental pulp inflammation.

Methods: Biomedical databases such as MEDLINE/PubMed, Scopus and Dialnet were searched using the following MeSH and key words: (vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND (dental pulp OR pulpitis OR periapical periodontitis OR apical periodontitis OR apical granuloma OR periapical granuloma OR apical cyst OR periapical cyst OR apical abscess OR periapical abscess). Seven studies reporting data on the influence of VIP in pulp-periapical pathology are included.

Results: VIP has an immune-modulatory function in pulpal and periapical inflammatory response. It control pulp blood flow, exerts an effect on T-lymphocyte and has a pro-reparative function. Moreover, VIP controls pulp inflammation because it exerts an effects on macrophages. It is not clear if there are any interactions between VIP and nociception.

Conclusion: VIP has immune-modulatory and anti-inflammatory function in dental pulp. Its role in pulp nociception is still unclear, and more research is needed in this regard.

Key words: Vasoactive intestinal peptide, neuropeptide, dental pulp, pulpitis, apical periodontitis

Correspondencia: Juan J. Segura Egea. Dpto. de Estomatología, Universidad de Sevilla. Facultad de Odontología. C/ Avicena s/n, 41002- Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Los neuropéptidos son moléculas pequeñas de naturaleza peptídica, formadas por la unión de tres o más aminoácidos, que presentan un papel funcional en el sistema nervioso. Pueden ejercer funciones como neurotransmisores, pero también se ha descrito su actuación como neuromoduladores o neurohormonas^{1,2}. Son cadenas polipeptídicas de 3-100 aminoácidos, hasta 50 veces más largas que los neurotransmisores. Están extensamente distribuidos por todo el cuerpo humano y están presentes en todas las divisiones del sistema nervioso, tanto del Sistema Nervioso Central (SNC) como del Sistema Nervioso Periférico (SNP), incluyendo neuronas autónomas y somatosensoriales.

La pulpa dental está constituida por tejido conectivo de origen ectomesenquimatoso. Está encerrada en una rígida caja de tejido mineral, la dentina, lo que limita su capacidad de aumentar el volumen durante la inflamación. La pulpa es el tejido más densamente inervado de todo el organismo, jugando los nervios un papel muy importante durante la respuesta inflamatoria pulpar (inflamación neurogénica), y participando tanto en la reparación y homeostasis pulpar³.

Entre los neuropéptidos encontrados en la pulpa dental destacan el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), la Sustancia P (SP), la Neurokinina A (NKA), el Neuropéptido Y (NY), y el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) (Fig. 1)¹.

El VIP es un neuropéptido con funciones neurotransmisoras en el sistema nervioso parasimpático. Pertenece a la familia del glucagón y la secretina, con los que tiene importantes analogías estructurales. Presenta 28 aminoácidos (octacosapéptido) (Fig. 2)⁵, y un peso molecular de 3.326 dalton, con una histidina en el extremo N-terminal y una asparagina amidada en el extremo C-carboxi terminal^{1,4,6,7,8}.

El VIP se co-localiza con la acetilcolina en las neuronas parasimpáticas, estando extensamente distribuido en el organismo a nivel del intestino, estómago, aparato genitourinario, mucosa nasal, vías aéreas superiores e inferiores, en el sistema nervioso central y varios tejidos neuronales, incluyendo cerebro, médula espinal y glándula pituitaria⁹.

En la región oral, se identifican fibras inmuno-reactivas para VIP en el plexo subodontoblástico de Rashkow. En los cuernos pulpaes se localizan ad-

yacentes los vasos sanguíneos pulpaes, aunque también pueden observarse fibras sin ninguna asociación con vasos sanguíneos. Las fibras inmuno-reactivas para VIP se localizan también en el ligamento periodontal, rodeando la furca de las raíces de los molares^{10,11}. También están distribuidas en varios haces de nervios en la zona pulpar apical, central y coronal^{1,3,9,10,11}. Se ha demostrado la expresión de VIP en las células inmunes de la pulpa (Tabla 2)³.

Los estímulos precisos que desencadenan la liberación de VIP por parte de las neuronas parasimpáticas durante una reacción inflamatoria no están bien aclarados. El óxido nítrico es un posible candidato (Fig. 3)³. Cuando el VIP es secretado por las terminaciones nerviosas "vipérgicas" se une a sus receptores específicos (VPAC1 y VPAC2) en la membrana plasmática de la célula diana, activando una proteína GS (proteína estimuladora), lo que a su vez hace que se active la enzima adenilato ciclasa, sintetizándose el segundo mensajero del VIP, el AMPc. El AMPc activa a una proteína quinasa que fosforila a la proteína blanco, que será la responsable final de los efectos producidos por el VIP (vasodilatación y función inmunomoduladora)^{1,3}.

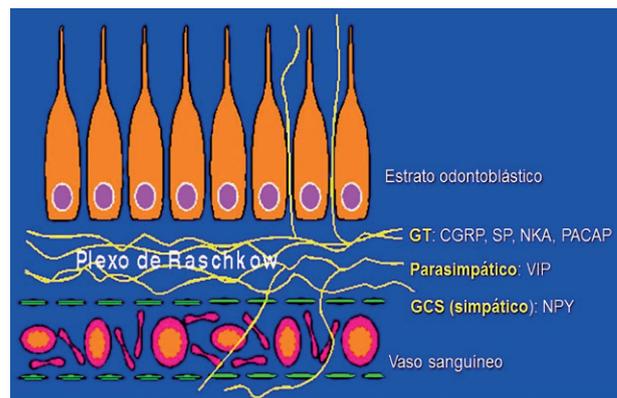


Fig.1 Representación esquemática del origen y distribución de los neuropéptidos en la pulpa dental. GT: ganglio trigémino; SP: sustancia P; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; VIP: péptido intestinal vasoactivo; GCS: ganglio cervical superior; NPY: neuropéptido Y. (1).

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-
Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-
NH₂

Fig.2 Secuencia de aminoácidos del VIP en humanos (5).

Respecto a sus acciones biológicas del VIP, son varias. Por una parte, el VIP produce vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo, y favorece la secreción de agua y electrolitos. Por otro lado, el VIP tiene un papel inmunomodulador anti-inflamatorio. El VIP inhibe la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias (IL-2, IL-6) e induce la sobre-expresión (*up-regulation*) de las citoquinas anti-inflamatorias como la IL-10^{1, 7, 8}. Además, los receptores de VIP, VPAC1 y VPAC2, han sido identificados en células inmunes como son los macrófagos, mastocitos, linfocitos B y T, sugiriendo esto que el VIP juega un importante papel en la modulación endógena de la respuesta inmune. Los receptores de VIP también han sido identificados en los osteoclastos y osteoblastos³ (Tabla 2). El VIP inhibe la producción de TNF, IL-6 e IL-12 en los macrófagos cuando son estimulados por el lipopolisacárido capsular (LPS) de las bacterias gram-negativas lo que consecuentemente reduce la inflamación. Estos resultados sugieren que el VIP podría tener un papel en el control del crecimiento de lesiones periapicales.

El VIP es considerado una molécula cito-protectora con un importante papel en la regulación de la apoptosis y la inflamación, regulando la apoptosis de los linfocitos T, protegiendo a los linfocitos T CD4 y estimulando la apoptosis de los linfocitos T CD8 (Fig. 4)³. El VIP actúa como neuroprotector en el normal desarrollo neuronal, siendo un factor esencial para la supervivencia de las neuronas tras sufrir daño⁸.

La revisión sistemática y el meta-análisis permiten sintetizar y resumir la evidencia científica sobre estudios con resultados cuantitativos. Sin embargo, es la revisión exploratoria, que incorpora gran parte de la metodología de las revisiones sistemáticas, la que permite sintetizar la evidencia existente respec-

to a temas complejos y diversos, no cuantitativos, incorporando diferentes diseños de estudio, con el fin de clarificar resultados y efectos, y generar nuevas hipótesis y líneas de investigación. Esto es posible aplicando criterios de evaluación de la calidad de los documentos encontrados y del grado de evidencia científica similares a los utilizados en las revisiones sistemáticas.

El objetivo de esta revisión exploratoria es sintetizar la evidencia disponible sobre el papel que juega el VIP en la inflamación pulpar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda bibliográfica

La metodología propuesta para una Revisión Sistemática Exploratoria (RSE) consistirá en el planteamiento de una pregunta de investigación relacionada con los objetivos planteados. La pregunta que se planteó fue la siguiente: ¿Qué papel juega el VIP en los procesos inflamatorios pulpares y periapicales? A partir de esta pregunta se estableció la sistemática de búsqueda de la evidencia científica existente, determinándose los criterios de inclusión, la selección de las palabras clave y la estrategia de búsqueda de forma integral y detallada¹³. En definitiva, se hizo la selección de los estudios y la extracción e interpretación de los datos^{14,15}.

La combinación de términos MeSH y palabras claves utilizados fueron: (vasoactive intestinal peptide OR VIP) AND neuropeptide AND (dental pulp OR pulpitis OR periapical periodontitis OR apical periodontitis OR apical granuloma OR periapical granuloma OR apical cyst OR periapical cyst OR apical abscess OR periapical abscess).

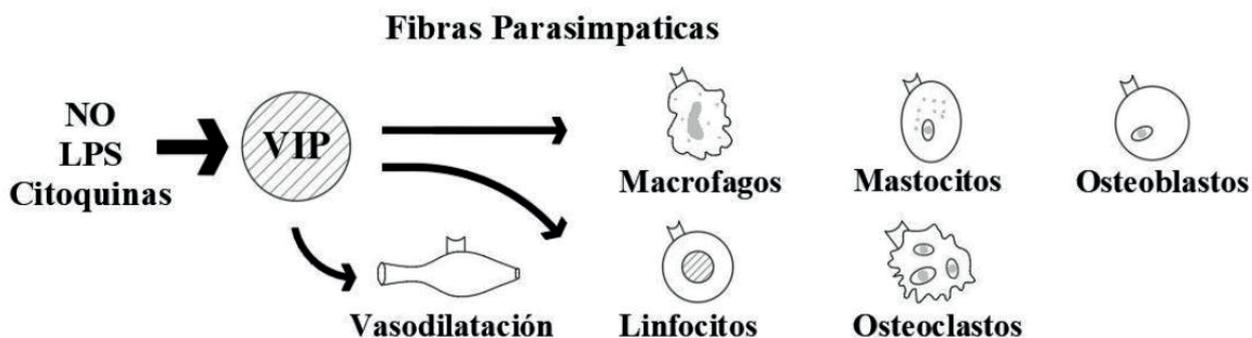


Fig.3 Mecanismo de acción del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) (3).

Identificación de fuentes de información

La información encontrada ha sido obtenida de bases de Datos Biomédicas como MEDLINE/Pub-Med, Scopus y Dialnet, aunque por requerimiento de la temática de la revisión sistemática exploratoria y de los objetivos de esta, se ha recurrido a ‘literatura gris’ (páginas web de organismos e instituciones y tesis doctorales). También se realizó una búsqueda manual en varias revistas de impacto (Journal of Endodontics; Revista Europea de Odonto-Estomatología y Journal of Neuroimmunology) y en la bibliografía relevante.

Selección de Estudios y Criterios de Inclusión y Exclusión

Una primera selección se hizo en base a los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos clasificándolos como “pertinentes o no pertinentes” a partir de la información que obtiene de ello¹⁵. Seguidamente se aplicaron los criterios de inclusión y eliminación de estudios duplicados. De todos los artículos restantes se revisan sus textos completos basados en los siguientes criterios de inclusión:

- Todos aquellos artículos que hablen del papel fisiológico del Péptido Intestinal Vasoactivo en la patología pulpar y periapical

No se aplicaron criterios de inclusión por año de publicación, idioma, tipo de estudio, etc.

Evaluación de Calidad y Extracción de Datos

Se procedió a la lectura crítica y obtención de la información necesaria de cada uno de los artículos seleccionados para completar las tablas con las variables descritas¹⁵. Una vez obtenido el número final de artículos que se incluirán en el análisis, para aquellos estudios realizados en laboratorio, se debe realizar una evaluación de la calidad, para ello se analizarán los siguientes parámetros: (i) cálculo del tamaño de la muestra, (ii) muestras con dimensiones similares, (iii) grupo control, (iv), análisis estadísticos, (v) procedimientos estandarizados.

Estos parámetros serán estudiados para cada uno de los estudios seleccionados y serán clasificados como “bajos”, “alto” o “no determinado” en relación al riesgo de sesgos que supone¹⁵.

Variables de Resultado y Análisis Estadístico

Para cada estudio seleccionado se realizará una tabla que recoja las siguientes variables:

- Variables de filiación del artículo o variables bibliométricas: aspectos del documento que sirven para filiarlo y enmarcarlo en un contexto sin entrar en detalles de contenido¹⁵. En nuestro

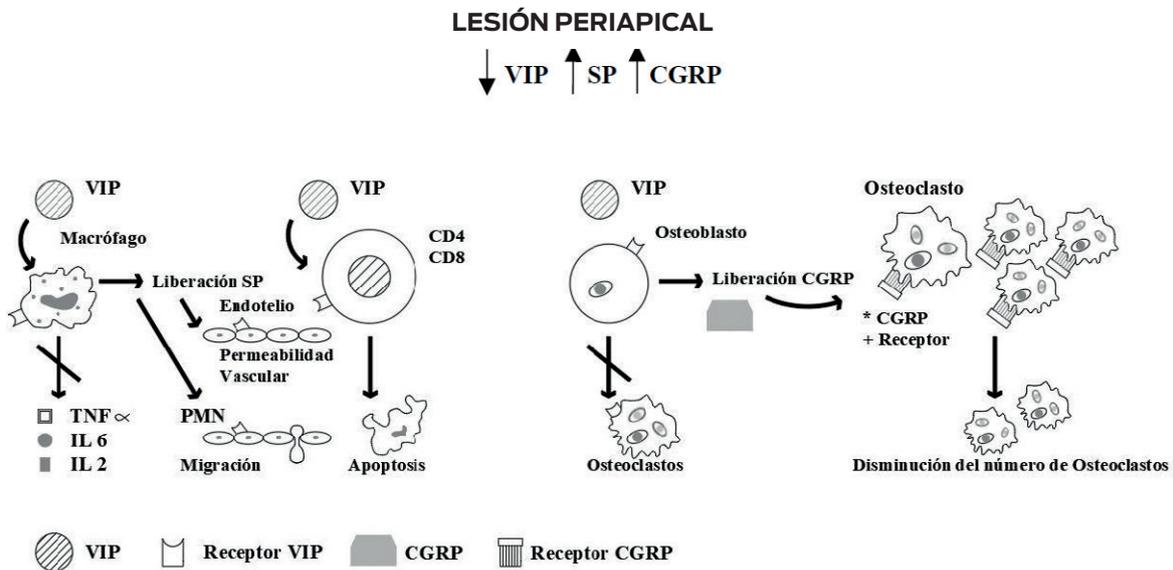


Fig.4 Papel del VIP en el crecimiento y curación de lesiones periapicales. El VIP bloquea la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-2 (IL-2) y interleuquina-6 (IL-6) mediante los macrófagos y estimula a la apoptosis de linfocitos CD8. El aumento en la concentración de VIP reduce la actividad osteoclástica lo que inhibe la reabsorción ósea. Además, los osteoblastos presentan receptores del VIP. VIP: péptido intestinal vasoactivo; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; PMN: polimorfonucleares. (3)

caso registraremos: autores y año de publicación.

- Variables para evaluar la calidad y grado de evidencia: para valorar la calidad de la metodología aplicada a la investigación, así como su grado de evidencia¹⁵. Las variables que aquí recogeremos en nuestra tabla serán: tipo de estudio y material y método empleado.
- Variables que recogen información del contenido del artículo: vienen determinadas por la pregunta de estudio y los objetivos¹⁵. Las variables que recogeremos en la tabla en este caso serán: resultados y conclusiones.

radicular de Hertwig's⁹, otro habla sobre el efecto de los neuropéptidos sobre la remodelación ósea generada por movimientos ortodóncicos sin tener en consideración la presencia de VIP²², así como las características de la inervación pulpar en quienes presentan neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias²³, entre otros muchos que no cumplen los criterios de inclusión previamente descritos.

Quedan así los 23 títulos restantes seleccionados para el análisis del texto completo. De ellos, 16 fueron excluidos tras la lectura del texto completo y, finalmente, se seleccionaron 7 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión descritos (Fig. 5).

RESULTADOS

En base a la estrategia de búsqueda mostrada con anterioridad y la obtención de documentos mediante préstamos interbibliotecarios con la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla, se han identificado 36 títulos. Las referencias de las que no se han podido obtener sus textos completos (5 artículos) se han descartado¹⁷⁻²¹. De los 31 títulos restantes, 8 de ellos han sido descartados basados en la evaluación del resumen, puesto que entre ellos se encuentran: un artículo que menciona los efectos del VIP sobre el desarrollo de la Vaina

Interpretación y Evaluación de los Estudios Incluidos

Para los estudios realizados en laboratorio sería necesario hacer una evaluación de la calidad, para ello se analizaron los siguientes parámetros: (i) cálculo del tamaño de la muestra, (ii) muestras con dimensiones similares, (iii) grupo control, (iv), análisis estadísticos, (v) procedimientos estandarizados. Estos parámetros serán estudiados para cada uno de los estudios seleccionados y serán clasificados como “bajos”, “alto” o “no determinado” con relación al riesgo de sesgos que supone.

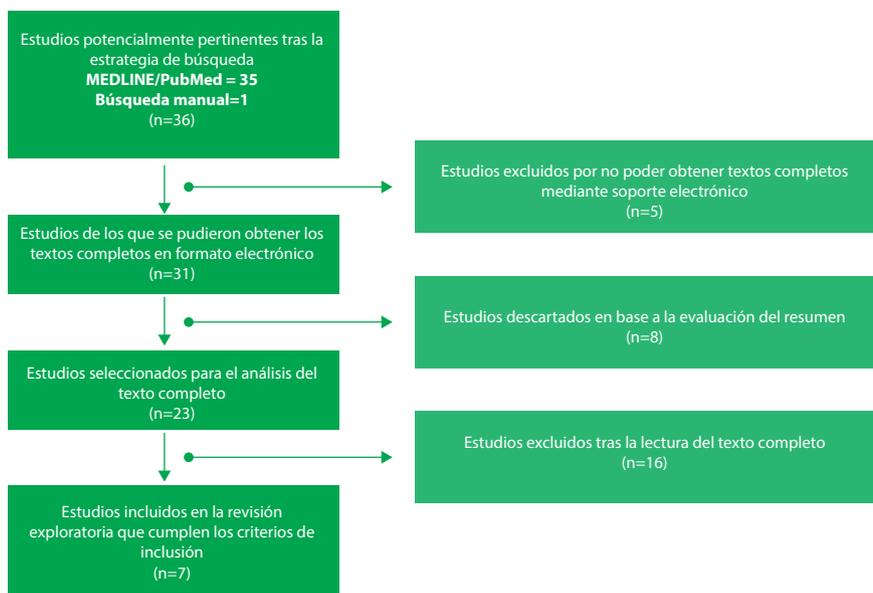


Fig.5 Proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión exploratoria.

Se considerará que un estudio presenta bajo riesgo de sesgos cuando se cumplen 4 o 5 de los parámetros estudiados; riesgo moderado cuando se cumplen 3 o 4 de los parámetros estudiados; y alto riesgo si solo se cumplen 2 o 3 parámetros²⁸.

De esta evaluación de calidad y riesgo de sesgos se excluye el estudio de Caviedes-Bucheli et al (2008) al tratarse este de un artículo de revisión y no de un estudio en laboratorio.

Tras la evaluación de calidad de los artículos, se llega a la conclusión de que los siguientes presentan bajo riesgo de sesgo: Caviedes-Bucheli et al. (2006), Caviedes-Bucheli et al. (2007) y Campos Soriani Azevedo et al. (2019), mientras que los estudios de Fristad et al. (1998); Rodd et al. (2003) y Zubrzycka et al. (2007) presentan un riesgo de sesgo moderado (Figura 6).

En el estudio de Fristad et al.⁴ se procedió a realizar la axotomía del nervio alveolar inferior de ratas, realizando este proceso solo en un lado mandibular, y dejando el lado contralateral como control.

Los resultados fueron observados pasadas 3 semanas de la lesión del nervio, tiempo el cual toman los nervios sensoriales en reinervarse en la pulpa del primer molar, que fue el observado. Tras esto, en el lado experimental se observó un aumento significa-

tivo de las fibras inmunorreactivas del VIP, especialmente en la zona del periodonto apical y pulpa radicular, este se coexpresó con CGRP en el periodonto apical, así como la también lo hizo con la proteína 43 (marcador de neuronas dañadas), y con SP en aquellas neuronas que de forma general presentaban menos intensidad inmunorreactiva de estos neuropéptidos. Del mismo modo, aproximadamente un 3-4% de las neuronas que se encuentran en la zona mandibular del ganglio del trigémino expresaron intensa inmunoreactividad del VIP. En el lado control no se encontraron fibras del VIP en la pulpa de los molares, excepto en la parte más apical de la pulpa radicular donde si fueron observadas algunas fibras perivasculares, pero sin encontrar VIP en pulpa coronal y en el resto de la pulpa radicular.

Rodd et al.²³ observaron los vasos sanguíneos de la pulpa de dientes permanentes y primarios, cariados y no cariados, en busca de la inervación que estos presentaban. La evaluación cuantitativa de la inervación vascular fue limitada a la región coronal de la pulpa ya que es la que contiene la mayor proporción de arteriolas, que son los vasos con mayor probabilidad de estar inervados, las pequeñas arteriolas tienen una inervación más escasa y los capilares y vénulas parecen no tener ninguna inervación. Del estudio se concluyó que 20% de los vasos sanguíneos de la pulpa tenían inervación positiva, en su mayoría se trataba de arteriolas de paredes gruesas, 92% de los nervios relacionados con los vasos expresaron CGRP, un 87% expresó SP, un 15% expreso VIP y un 80% expreso NPY, sin existir grandes diferencias entre la inervación y los péptidos liberado entre dientes primarios y permanentes, y tampoco entre dientes cariados y no cariados. La contribución de fibras nerviosas que contienen VIP a la inervación vascular parece ser menos que la que se ha visto en otros neuropéptidos. En ciertas secciones de la pulpa, se ha visto ciertos vasos que no tienen inervación del VIP en contraposición a otras secciones que mostraban vasos que estaban claramente inervados por fibras que expresan el VIP.

Caviedes- Bucheli et al.⁶ proceden a estudiar los neuropéptidos presentes en pulpa de dientes con diagnóstico de pulpitis aguda irreversible, dientes a los que se le induce la inflamación y dientes control, tras esto se observa la expresión de CGRP,SP, NKA,NKY y VIP en bajos niveles en pulpa sana y algo más en pulpas con inflamación reducida, así como se observaron la mayor expresión de CGRP, SP, NKA y NPY en los dientes con pulpitis aguda

	Calculo tamaño de la muestra	Muestra con dimensiones similares	Grupo control	Análisis estadísticos	Procedimientos estandarizados
1. Fristad I et al (1998)	-	+	+	-	+
2. Rodd HD et al. (2003)	+	+	-	-	+
3. Caviedes - Bucheli J et al (2006)	+	+	+	+	+
4. J. Caviedes-Bucheli et al (2007)	+	+	-	+	+
5. Zubrzycka Metal (2007)	-	+	-	+	+
7. Campos Soriani Azevedo et al (2019)	+	-	+	+	+

Fig.6 Valoración de la calidad y riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión exploratoria. Indicando (+) bajo riesgo de sesgos, y (-) alto riesgo de sesgo.

NEUROPEPTIDO	LOCALIZACIÓN	REFERENCIA
Sustancia P	Pulpa dental	Olgart y col.,1977
Sustancia P	Pulpa: junto a vasos sanguíneos	Luthman y col., 1992
Sustancia P	Tejidos periapicales	Blackman.,1992
VIP	Pulpa dental de mamífero	Uddman y col., 1980
VIP	Pulpa: plexo sub-dentinoblástico	Casasco y col.,1990
VIP	Pulpa: plexo sub-dentinoblástico	Luthman y col., 1992
VIP	Pulpa: junto a vasos sanguíneos	Luthman y col., 1992
VIP	Pulpa apical	Luthman y col., 1992
VIP	Tejidos periapicales	Blackman.,1992
CGRP	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Neuropéptido Y	Pulpa dental de mamíferos	Uddman y col., 1983
Neuropéptido Y	Región pulpar interna	Luthman y col., 1992
PHI	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
PHI	Pulpa: junto a vasos sanguíneos	Luthman y col., 1992
CCK	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Leu-enkefalina	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Met-enkefalina	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Neuropéptido K	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Somatostatina	Pulpa radicular y coronal	Casasco y col.,1990
Neurokinina A	Pulpa coronal	Olgart y col.,1993

Tabla 1. Neuropeptidos en las terminaciones nerviosas pulpares¹.

PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO		REFERENCIA
ORIGEN	Ganglio parasimpático	Caviedes- Bucheli y col., 2008
LOCALIZACIÓN	Fibras parasimpáticas	Caviedes- Bucheli y col., 2008
ESTÍMULO QUE LO LANZA	No están bien aclarados	Caviedes- Bucheli y col., 2008
	Citoquinas	Gomariz RP y col., 2001
	Lipopolisacáridos	Gomariz RP y col., 2001
	Óxido nítrico	Grider JR y col., 1993
RECEPTOR	VPAC 1	Caviedes- Bucheli y col., 2008
	VPAC2	Caviedes- Bucheli y col., 2008
CÉLULAS QUE EXPRESAN EL RECEPTOR	Osteoblastos	Lundberg y col., 2000
	Osteoclastos	Lundberg y col., 2000
	Mastocitos	Sakakibara y col., 1994
	Macrófagos	Sakakibara y col., 1994
	Linfocitos T	Sakakibara y col., 1994
	Linfocitos B	Sakakibara y col., 1994
EFFECTOS BIOLÓGICOS	Vasodilatación	Olgart I y col., 1988
	Inmunomodulador	Ransjo M y col., 2000
	Regulación de inflamación	Rodini CO y col., 2001

Tabla 2. Tabla resumen del VIP³.

irreversible, en el caso del VIP mostró valores inalterados durante los distintos estadios de la pulpa, incluso durante la inflamación, donde se mantuvo estable.

Caviedes-Bucheli et al.²⁵ en su estudio establecen que la presencia de receptores del VIP ha sido demostrada en las lesiones periapicales, tanto en aquellas mayores como menores de 5 mm, que fueron las evaluadas en este estudio, observándose valores mayores de estos receptores en lesiones menores de 5mm (media de 12.96 ffl 3.26 pmol/100 lg) que en las lesiones mayores de 5mm (media de 4.79 ffl 1.19 pmol/100), es decir, se establece una relación inversamente proporcional entre los valores del VIP y el tamaño de la lesión (correlación de Pearson -0,76).

Zubrzycka et al.²⁶ estudian la relación de la Galanina (GAL) con la SP y el VIP, haciendo una perfusión intracerebral de GAL 5 minutos antes de la perfusión de SP y de VIP. Para ello se estudia el reflejo nociceptivo trigémino-hipogloso mediante las amplitudes de la sacudida de la lengua (ETJ) que se producen tras generar una estimulación pulpar. En el caso de la perfusión intracerebral de GAL 5 min antes de la SP, se observó que esta generó una inhibición dosis-dependiente de las amplitudes de sacudida de la lengua tras la estimulación pulpar (amplitudes de 30,5 mm para concentraciones de 50 nM de GAL, y de 9,8 mm para concentraciones de 200 nM de GAL, siendo su norma 24 mm), por el contrario, GAL 5 min antes del VIP no generó ningún tipo de inhibición dosis-dependiente de las amplitudes de sacudidas de la lengua (amplitudes de 31,6 mm a concentraciones de 50 nM de GAL, y 33,4 mm a concentraciones de 200 nM de GAL, siendo su norma 23 mm).

Caviedes-Bucheli et al.³ realizan una revisión sistemática sobre los distintos neuropéptidos presentes en pulpa, respecto al VIP, se llega a la conclusión de que las células inmunes son capaces de expresar VIP, también ha sido demostrada la acción del VIP sobre osteoclastos y macrófagos, mientras que la estimulación nociva de la pulpa no influirá en su liberación. Igualmente han sido observados valores de VIP en pulpa sana e inflamada, y en el caso de lesiones periapicales, se han demostrado niveles de VIP inversamente proporcional al tamaño de la lesión

Campos Soriani Azevedo et al.²⁷ estudian los niveles del VIP en lesiones periapicales humanas (granuloma periapical) con expresión endógena del

VIP y en lesiones periapicales experimentales en ratones, a los que se le administró una terapia de VIP, todo esto comparado con grupo control. Se observó mayores niveles de VIP en los granulomas periapicales que en los controles, estando asociado con la expresión de factores inmunoreguladores, antiinflamatorios y marcadores de curación, además, la terapia del VIP en ratones llevó a que se frenara el desarrollo de la lesión, de manera que la sobreexpresión del VIP está asociada con la no progresión o inactividad de la lesión.

DISCUSIÓN

La finalidad de este estudio ha sido realizar una revisión sistemática exploratoria sobre el papel fisiopatológico del VIP en la respuesta inflamatoria pulpo-periapical, motivo por el cual, cualquier artículo que tratase sobre este tema ha sido incluido en el estudio, sin establecer diferencias entre tipos de estudios, origen de la muestra, año de publicación, etc.

A pesar de que muchos de los resultados de los estudios no son concluyentes, se llega a establecer que hay una clara asociación entre el VIP con la inmunoregulación y el control de la inflamación en la pulpa y el periápice, sin concluir o establecer una relación entre el VIP y la nocicepción.

Son muchos los estudios que demuestran la función inmunorreguladora del VIP, principalmente debido a su clara acción en la regulación del flujo sanguíneo pulpar mediante vasodilatación^{1,3,27}, existiendo estudios que corroboran la íntima relación de fibras nerviosas liberadoras de neuropéptidos con los vasos sanguíneos pulpares^{10,23}. Así como por su acción sobre los linfocitos T³, en concreto los T CD4 sobre los que actúa protegiéndoles para que estos puedan llevar a cabo su actividad inmune. Dichos linfocitos se encuentran elevados en estadios iniciales de lesiones periapicales, donde estudios han demostrado altos niveles de VIP y donde aún la lesión es de pequeño tamaño, concluyéndose entonces en que los niveles de VIP guardan una relación inversamente proporcional al tamaño de la lesión²⁵, motivo de más para confirmar ese papel inmunomodulador del VIP, el cual influye en el progreso y crecimiento de la lesión periapical de una forma pro-reparativa, no solo a través de los linf T, sino también a través de los macrófagos que presentan receptores para el VIP^{3,25}, ejerciendo una inhibición transitoria de los osteoclastos³ o bien mediante acción directa de los

AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
1. Fristad I et al	1998	Inmunohistoquímico	Axotomía en el nervio alveolar inferior de ratas y observación de la expresión de las fibras del VIP en la pulpa del primer molar	Aumento de la inmunorreactividad del VIP en 3-4% de las neuronas de la mandíbula tras axotomía. Casi una completa coexpresión entre el aumento del VIP y de la proteína 43. La coexpresión del VIP y SP se encontró en un pequeño número de neuronas inmunorreactivas de pequeño tamaño. En el ganglio no lesionado pocos gránulos VIP positivos fueron encontrados, tampoco en la pulpa de los molares control, excepto en pocas pulpas radicales cerca del ápice.	El VIP está claramente expresado y transportado en neuronas aferentes primarias regeneradas después de la axotomía del nervio alveolar inferior.
2. Rodd HD et al.	2003	Inmunocitoquímico	120 muestras (n=120) de dientes permanentes y primarios. Las muestras de pulpa fueron marcadas con la combinación de los distintos antisueros. La pulpa medio-coronal fue examinada mediante fluorescencia microscópica para determinar la proporción de vasos con inervación positiva.	20% de los vasos sanguíneos de la pulpa tenían inervación positiva (arteriolas). Los capilares, vénulas y vasos linfáticos fueron mayormente desprovisto de una inervación asociada. 92% de los nervios relacionados con los vasos expresaron CGRP, un 87% expresó SP, un 15% expresó VIP y un 80% expresó NPY. Sin existir grandes diferencias entre la inervación y los péptidos liberado entre dientes primarios y permanentes.	Existe una clara asociación entre fibras nerviosas que liberan neuropéptidos y los vasos sanguíneos de la pulpa, estando la gran mayoría asociados a los vasos en un gran porcentaje a excepción del VIP que se encuentra en una más baja proporción. Y manteniendo valores similares en ambas denticiones y en dientes cariados y no cariados.
3. Caviedes-Bucheli J et al	2006	Estudio comparativo-descriptivo	6 muestras de pulpa con pulpitis irreversible aguda. 12 muestras de premolares que estaba indicados su extracción por causas ortodóncicas. En 6 premolares se indujo a la inflamación. Todas las muestras fueron procesadas y los neuropéptidos fueron cuantificados	Hubo expresión de 5 neuropéptidos en la muestra de pulpa de humanos. Se demuestra un aumento significativo ($p < 0.05$) en la expresión de , CGRP, SP, NKA, NPY en ambas condiciones inflamatorias en comparación con pulpas sanas de los controles. Sin embargo, VIP se mantuvo estable durante la inflamación.	La expresión de CGRP, SP, NKA liberadas por las fibras-C y NPY liberado por las fibras simpáticas están en aumento en los casos de pulpa dental humana inflamada en comparación con pulpa sana. La expresión del VIP liberada por el sistema parasimpático no aumenta durante la inflamación en pulpa dental humana.
4. J.Caviedes-Bucheli et al	2007	Estudio comparativo-descriptivo.	12 muestras con lesiones periapicales y periodontitis apical crónica, con indicación de endodoncia. Se clasificaron en función del tamaño de la lesión en dos grupos (n=6) (<5mm y >5mm). Los sitios de unión se identificaron mediante ensayos de competición para establecer diferencias estadísticas entre la expresión de receptores del VIP en los dos grupos. Los receptores del VIP fueron expresados mayoritariamente en las muestras con lesiones periapicales < 5 mm.	Los receptores del VIP fueron mayormente expresados en las muestras con lesiones menores de 5 mm	Los receptores del VIP se expresaron en lesiones periapicales crónicas en proporciones inversamente proporcional a el tamaño de la lesión

AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
5. Zubrzycka M et al	2007	Caso- control	Se estudia el reflejo nociceptivo trigémino-hipogloso de las sacudidas de la lengua causado por la estimulación de la pulpa dental en ratas, sobre esto se pretende observar la relación de GAL con SP y VIP. Se hace mediante la perfusión de los ventrículos cerebrales de rata.	La perfusión intra cerebro-vascular de GAL 5 min antes de la perfusión de SP genera una inhibición dosis-dependiente de las amplitudes de ETJ frente a la estimulación pulpar. Sin embargo la perfusión intra cerebro vascular de GAL 5 min antes de la perfusión de VIP, no genera ningún tipo de inhibición dosis- dependiente de las amplitudes de ETJ frente a la estimulación pulpar.	Hay una clara interacción anti nociceptiva entre el GAL y la SP, y no existe esa interacción entre GAL y VIP, o bien aún no ha sido identificada.
6. Caviedes-Bucheli et al	2008	Artículo de revisión	Revisión sobre los neuropéptidos de la pulpa, incluyendo su papel en la fisiología pulpar, su liberación en respuesta a procedimientos dentales comunes y la respuesta frente a daños de la pulpa y de dentina. Con especial atención en los neuropéptidos que interacciona con la pulpa y con células inmunes a través de su receptor.	Se ha observado que las células inmunes son capaces de expresar VIP, mientras que la estimulación nociva de la pulpa no influye en su liberación. Igualmente, la expresión del VIP ha sido encontrada en pulpa humana sana e inflamada. La presencia de VIP en lesiones periapicales ha sido demostrada y sus niveles son inversamente proporcional al tamaño de la lesión. También ha demostrado tener una acción sobre los osteoclastos y macrófagos.	VIP presenta propiedades inmunomoduladoras potentes y además puede regular el crecimiento de las lesiones periapicales. El VIP no influye en el control del dolor del complejo pulpo dentinario. Se sugiere que la unión de un antagonista del neuropéptido a el receptor de ese péptido puede ser útil para el tratamiento enfermedades asociados con altos niveles de neuropéptidos
7. Campos Soriani Azevedo et al	2019	Estudio caso-control	Papel del VIP en lesiones periapicales humanas (con expresión endógena del VIP) y experimentales en ratones. Granulomas periapicales (n=124) y control (n=48)	Mayor expresión del VIP en granulomas periapicales que en controles. Esto se asocia a la inmunoregulación de lesiones, y a la disminución de la pérdida de hueso. La terapia del VIP en ratones paró el desarrollo de la lesión, papel anti-inflamatorio y una respuesta pro-reparativa del VIP.	La sobreexpresión del VIP en lesiones periapicales humanas y experimentales es asociada con la inactividad de la lesión, y la terapia del VIP produce una atenuación de la progresión en las lesiones experimentales asociada a una respuesta inmunosupresora de las linft t reguladores (tregs)

Tabla 3. Estudios incluidos en la Revisión Exploratoria. Autores, año de publicación, tipo de estudio, material y método, resultados y conclusiones.

receptores del VIP presentes en la lesión perirradicular (aún no demostrado)²⁵.

También interfiere en la reparación del nervio alveolar inferior dañado, ya que se han demostrado altos niveles de fibras inmunorreactivas de VIP en el nervio alveolar inferior regenerado⁴ y en el proceso de angiogénesis²⁹.

Del mismo modo, estudio como el de Campos Soriani Azevedo et al.²⁷ han demostrado que altos niveles de VIP se asocian a su vez con factores inmunorreguladores, antiinflamatorios y marcadores

de curación (OPG, IL-4, IL-9, IL-10, FOXp3 y TGF-B1) y presentan una relación inversa con factores proinflamatorios, proteolíticos y osteoclasticos (TFN, IL-17, IL-21 y RANKL/OPG), confirmando así su función inmunorreguladora.

En contraposición a todo esto, ciertos estudios concluyen en que no existe variación de los niveles del VIP e influencia de este en estados de pulpa inflamada^{3,6} o bien que estos se encuentran en bajas proporciones²³, llegando a la conclusión de que esto puede ser debido a la localización del VIP, que mayoritariamente se encuentra en el estrato subodon-

to blástico, por lo que aquellos estudios que estudien otras regiones^{6, 23} en las que no exista presencia de dichas fibras o bien se encuentren en baja proporción, pueden llegar a la conclusión errónea de que el VIP no ejerce su acción inmunomoduladora.

Esto también puede estar apoyado por la teoría de que el VIP se encuentra elevado en estadios más avanzados de afectación pulpar, puesto que hay estudios que demuestran que no hay variaciones en los niveles del VIP entre dientes cariados y no cariados^{8, 23}, así como que estos valores resultan bajos en lesiones periapicales ya avanzadas y de gran tamaño²⁵, pudiendo llegar así a la conclusión de que este ejerce función inmuno-reguladora en estadios de inflamación pulpar (pulpitis) o de patología periapical en estadios iniciales (periodontitis apical)²⁷, sin ejercer su acción en estadios previos a la afectación pulpar, como es la caries, ni tampoco en estadios avanzados como son la lesiones periapicales crónicas de gran tamaño, es decir, requiere que el proceso inflamatorio se encuentre en una situación aguda para poder llevar a cabo su función inmunorreguladora. Llegando a dicha conclusión se descarta la hipótesis de que el VIP no se encuentre en pulpa en los casos mencionados, ya que la presencia de este ha sido demostrada también en pulpa sana^{3, 6}.

En cuanto a la acción del VIP en la inflamación, son también varios los estudios que concluyen en su acción antiinflamatoria, tanto por su acción vasodilatadora, como por su acción sobre los macrófagos²⁵ de manera que actúa sobre estos inhibiendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF, IL 6, IL12 y aumentando las citoquinas antiinflamatorias como IL-10¹, lo que de forma consecuente reduce la inflamación³, otros estudios han demostrado que también limita a factores proinflamatorios como th1, th17 y respuesta osteoclastogénica del ápice, y en contraposición aumentan los niveles de th2 y la actividad de las células T reguladoras²⁷, lo cual, no solo detiene la inflamación sino que, detiene también la progresión de la lesión.

Sin embargo, en cuanto al papel de VIP en la nocicepción y control del dolor del complejo pulpo-dentinario, pocos estudios son los presentes en cuanto a esto³⁰, y ninguno de ellos muestra que exista una relación entre el VIP y la nocicepción, se han encontrado valores del VIP inalterados en presencia de Galanina, (inhibidor de la liberación de neurotransmisores participantes en la nocicepción), a diferencia de otros neuropéptidos, como la SP, con

claro papel en la nocicepción^{30, 31}, que redujo significativamente sus valores en presencia de Galanina, por lo que se llega a la conclusión de que el VIP no se trata de un péptido participante en la nocicepción, y por tanto, no interviene en el proceso de dolor pulpar, aun así, son pocos los estudios centrados en este aspecto, por lo que los resultados obtenidos se consideran poco concluyentes²⁶.

CONCLUSIÓN

La evidencia científica disponible indica que el VIP juega un papel inmunomodulador y antiinflamatorio en la respuesta inflamatoria pulpar. En cuanto a su papel en la nocicepción y control del dolor pulpar resulta necesario que se promueva la investigación para establecer o bien descartar esta relación. También se debe realizar una mayor investigación en el estudio de la inervación pulpar para confirmar la inervación parasimpática de esta, sin ser meramente la presencia del VIP en pulpa lo que afirme dicha inervación que genera bastante controversia.

Las posibles líneas futuras de investigación deberían investigar las acciones biológicas del VIP en el control del flujo sanguíneo pulpar y en la regulación de las vías nociceptivas del dolor pulpo-periapical. Debe también investigarse la posible participación del VIP en el crecimiento y maduración de las lesiones periapicales, ya que el VIP se ha asociado con la reabsorción de hueso y la regulación en la función de los osteoclastos.

REFERENCIAS

- Segura Egea J, Jimenez Rubio-Manzanares A, Jimenez Planas A, Llamas Cadaval R. Neuropeptidos en la Pulpa Dental: el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) y su Participación en la Fisiopatología Pulpo-Periapical. *Revista Europea Odonto-Estomatología*. 1996;8:107-114.
- <https://es.wikipedia.org/wiki/Neuropeptido>
- Caviedes-Bucheli J, Muñoz HR, Azuero-Holguín MM, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. *J Endod*. 2008;34:773-88.
- Fristad I, Jacobsen EB, Kvinnsland IH. Coexpression of vasoactive intestinal polypeptide and substance P in reinnervating pulpal nerves and in trigeminal ganglion neurones after axotomy of the inferior alveolar nerve in the rat. *Arch Oral Biol* [Internet]. 1998;43:183-9.
- Segura JJ, Calvo JR, Guerrero JM, Sampedro C, Jimenez A, Llamas R. The disodium salt of EDTA inhibits the binding of vasoactive intestinal peptide to macrophage membranes: endodontic implications. *J Endod*. 1996;22:337-40.
- Caviedes-Bucheli J, Lombana N, Azuero-Holguín MM, Muñoz HR. Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J*. 2006;39:394-400.
- El-Karim I, Lundy FT, Linden GJ, Lamey PJ. Extraction and radioimmunoassay quantitation of neuropeptide Y (NPY) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) from human dental pulp tissue. *Arch Oral Biol*. 2003;48:249-54.
- El Karim IA, Lamey PJ, Ardill J, Linden GJ, Lundy FT. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and VPAC1 receptor in adult human dental pulp in relation to caries. *Arch Oral Biol*. 2006;51:849-55.
- Xu J, Kawashima N, Fujiwara N, Harada H, Ota MS, Suda H. Promotional effects of vasoactive intestinal peptide on the development of rodent Hertwig's epithelial root sheath. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012;52:162-7.
- Luthman J, Luthman D, Hökfelt T. Occurrence and distribution of different neurochemical markers in the human dental pulp. *Arch Oral Biol*. 1992;37:193-208.
- Rodd HD, Boissonade FM. Comparative immunohistochemical analysis of the peptidergic innervation of human primary and permanent tooth pulp. *Arch Oral Biol*. 2002;47:375-85.
- Sucharew H, Macaluso M. Methods for research evidence synthesis: The scoping review approach. *J Hosp Med*. 2019;14:416-8.
- Peters MDJ, Godfrey C, Mclnerney P, Baldini-Soares C, Khalil H, Parker D. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. 2017.
- Salud I De, Iii C. Revisión Sistemática Exploratoria. 2009;55:12-9.
- King K. Scoping Reviews as a methodology for scientific Revisões Exploratórias Sistemáticas como científico.
- 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;169:467-73.
- Lundberg JM. Peptidergic control of the autonomic regulation system in the orofacial region. *Proc Finn Dent Soc*. 1989;85:239-50.
- Zhu S, Yao J, Zhu Y, Zhonghua Kou Qiang, Yi Xue Za Zhi. The VIP-immunoreactive nerve fibers in dental pulp-dentin complex of human premolar. 2001;36:55-7.
- Ngassapa DN, East Afr Med J. Update on the concepts and probable role of peptidergic nerves in dentine sensitivity and pain mechanisms. 1996;73:268-70.
- Blackman. Modern concepts in endodontics. *R.Oral Health*. 1992;82:29-32.
- Marini R, Piemontesi F, Corvetti G. *Minerva Stomatol*. Peptidergic innervation of the human dental pulp: localization of VIP. 1988;37:819-21.
- Norevall LI, Matsson L, Forsgren S. Main sensory neuropeptides, but not VIP and NPY, are involved in bone remodeling during orthodontic tooth movement in the rat. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;865:353-9.
- Rodd HD, Loescher AR, Boissonade FM. Immunocytochemical and electron-microscopic features of tooth pulp innervation in hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Arch Oral Biol*. 1998;43:445-54.
- Rodd HD, Boissonade FM. Immunocytochemical investigation of neurovascular relationships in human tooth pulp. *J Anat*. 2003;202:195-203.
- Caviedes-Bucheli J, Azuero-Holguín MM, Moreno GC, González IL, Mateu E, Salazar JF, et al. Vasoactive intestinal peptide receptor expression in chronic periapical lesions. *Int Endod J*. 2007;40:521-5.
- Zubrzycka M, Janecka A. Effect of galanin on substance P- and vasoactive intestinal polypeptide-induced nociceptive trigemino-hypoglossal reflex in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58:479-86.
- de Campos Soriani Azevedo M, Garlet TP, Francisconi CF, Colavite PM, Tabanez AP, Melchades JL, et al. Vasoactive Intestinal Peptide Immunoregulatory Role at the Periapex: Associative and Mechanistic Evidences from Human and Experimental Periapical Lesions. *J Endod*. 2019;45:1228-36.
- Alarcón Palacios M, Ojeda Gómez RC, Ticse Huaricanha IL, Cajachagua Hilario K. Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo TT - Critical analysis of randomized clinical trials: The risk of bias. *Rev Estomatológica Hered* [Internet]. 2015;25:304-8.
- El karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT. Neuropeptides Regulate Expression of Angiogenic Growth Factors in Human Dental Pulp Fibroblasts. *J Endod* [Internet]. 2009;35:829-33.
- Özdemir MB, Karataş E, Albayrak M, Bayır Y. Effect of intracanal medicaments on matrix metalloproteinase-9 and vasoactive intestinal peptide secretion in periapical lesions of re-treated canals: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig*. 2019;23:921-8.
- Wakisaka S, Ichikawa H, Nishikawa S, Matsuo S, Takano Y, Akai M. Immunohistochemical observation on the correlation between substance P- and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivities in the feline dental pulp. *Arch Oral Biol*. 1987;32:449-53.