

**REPÚBLICA DOMINICANA
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA
FACULTAD DE CIENCIAS EN LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



UNIBE
¡Forjando líderes!

**“FUNCIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS DE LA LEPTINA EN UNA PULPA
DENTAL INFLAMADA. UNA REVISIÓN LITERARIA”**

Estudiante:

Ludybeth Vázquez 18-0536

Los conceptos
expuestos en la
presente investigación
son exclusiva
responsabilidad del
autor.

Docente Especializado:

Dra. Jenny de Jesús

Docente Titular:

Dra. Helen Rivera

**Santo Domingo, Distrito Nacional
Diciembre 2023.**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero darle las gracias a Dios quien me ha guiado en esta etapa de mi vida y me ha dado sabiduría e inteligencia para alcanzar esta meta. Hoy me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda. Este trabajo de tesis ha sido una gran bendición para mí. Gracias a mi universidad por haberme permitido formarme en ella, gracias a todas las personas que fueron partícipes de este proceso, agradezco a mis compañeros porque de cada uno me llevo algo muy lindo en el corazón, gracias a ustedes fueron los responsables de su aporte, que el día de hoy se vería reflejado en la culminación de mi paso por la universidad. Gracias a mis padres, que fueron mis promotores durante este proceso. En este momento muy especial espero, que mis aportaciones perduren, no solo en la mente de las personas a quienes agradecí, sino también a quienes intervinieron su tiempo a mirar mi proyecto de tesis, gracias a todos por aportar un granito en mi corazón. Les agradezco con todo mi ser.

Ludybeth Vázquez

DEDICATORIA

Este proyecto va dedicado a mis padres, quienes han sido el ejemplo a seguir y mi sustento para llevar a cabo este logro en mi vida y poder formarme como una profesional. Por lo tanto, estoy eternamente agradecida. Muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los cuales se incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron continuamente para alcanzar mis anhelos y luchar por mis metas.

Gracias por todo.

Ludybeth Vázquez

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo identificar cómo la leptina actúa fisiológicamente y patológicamente en una pulpa dental inflamada, a través de revisiones bibliográficas de artículos científicos encontrados hace más de 10 años, en las bases científicas como PubMed, Redalyc, Scopus y EBSCO. Para la búsqueda de la revisión científica de las publicaciones, se seleccionaron los criterios de inclusión referidos al papel de la leptina en una pulpa dental inflamada. Los resultados de las publicaciones indican que la leptina tiene un papel importante en la pulpa dental y que a través de estudios se ha demostrado como la leptina ayuda inmunológicamente a una pulpa dental inflamada. En otras palabras, la pulpa dental está preparada para invasiones de bacterias. Por lo tanto, es necesario que los futuros profesionales de Odontología se orienten y adquieran mucho más conocimiento para poder planificar estrategias terapéuticas y nuevos tratamientos para poder mantener la vitalidad de la pulpa dental incluso en lesiones de caries más profundas.

Palabras clave: leptina, pulpa, papel fisiológico de la leptina , patología, tejido, hipotálamo.

ABSTRACT

The objective of this research work was to identify how the leptin acts physiologically and pathologically in an inflamed dental pulp, through bibliographic reviews of scientific articles found more than 10 years ago in scientific bases such as PubMed, Redalyc, Scopus and EBSCO. For the search and scientific review of the publications, inclusion employed, focusing on the role of leptin in inflamed dental pulp were selected. The results of the publications indicate that leptin has an important role in the dental pulp and that through studies it has been shown how leptin immunologically helps an inflamed dental pulp. In other words, the dental pulp is prepared for bacterial invasions. Therefore, it is necessary for future dental professionals to orient themselves and acquire much more knowledge to be able to plan therapeutic strategies and new treatments to maintain the vitality of the dental pulp even in deeper injuries caused by cavities.

Keywords: leptin, pulp, physiological role of leptin, pathology, tissue, hypothalamus.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	8-9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10-11
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo General.....	12
3.2 Objetivos específicos	12
4. MARCO TEÓRICO	13
4.1 Antecedentes históricos	13-15
4.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	15
4.2.1 Leptina	15-16
4.2.2.1 Estructura de la leptina.....	16-17
4.2.2.2 Aspectos fisiológicos de la leptina	18-19
4.2.2.3 Aspectos patológicos de la leptina	19-20
4.2.3 Pulpa dental.....	21-22
4.2.3.1 Mecanismo inmunológico de la pulpa dental.....	22-23
4.2.3.2 Células que participan en la inmunidad de la pulpa dental.....	24-29
4.2.3.3 Inmunidad adquirida de la pulpa dental	29
4.2.3.4 Citocinas de la inmunidad adquirida de la pulpa dental.....	29-30
4.2.3.5 Relación entre la producción de citocinas y microorganismos.....	31-32

4.3 Relación de leptina y pulpa dental inflamada.....	32-33
5. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	33
6. MARCO METODOLOGICO.....	34-35
6.1 Diseño de la investigación.....	34
6.2 Tipo de estudio	34
6.2.1 Estudio descriptivo	34
6.3.1 Estrategia de la búsqueda de información	34
6.4. Palabras clave	35
6.5 Criterios de inclusión	35
6.6 Criterios de exclusión.....	35
7. DISCUSIÓN	36-39
8. CONCLUSIÓN	40-41
9. RECOMENDACIONES	42
10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43-49
ÍNDICE DE FIGURA TABLAS Y GRÁFICO	
Figura 1.....	17
Figura 2.....	17
Figura 3.....	19
Figura 4	24
Figura 5	28

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han encontrado muchos péptidos en el cuerpo que forman parte del sistema neuroendocrino que resulta bastante evidente en el carácter pleiotrópico que pueden llegar a tener mucha importancia para los seres humanos. Dentro de estos la leptina representa uno de los mejores ejemplos de una hormona multifactorial, ya que puede ser provocada por muchos factores congénitos. Debido a la función multifactorial de la leptina, existe una relación médica y odontológica que se refleja en los procesos inflamatorios orales y enfermedades sistémicas. Se han demostrado en muchos estudios epidemiológicos que han encontrado asociación entre el estado de salud general y procesos inflamatorios orales, gracias a esto los profesionales de la salud han mejorado su manera de diagnóstico y tratamientos a sus pacientes.^{9,1}

La leptina es una hormona no glucosilada de 146 aminoácidos codificada como el gen *ob*, con una estructura terciaria semejante (IL-6, IL-11, IL-12, LIF, G-CSF, CNTF, y oncostatina M), también es una hormona sintetizada por el tejido adiposo. Este tejido regula la respuesta inmune cuyo receptor se encuentra en el hipotálamo. La leptina se ha considerado importante ya que esta actúa en el desarrollo de la obesidad porque influye en el gasto energético. Además, la leptina es sintetizada por otros tejidos tales como: el estómago, el músculo esquelético, la placenta, y la médula ósea. Los niveles de leptina que son reflejados en el tejido adiposo son proporcionales a la masa adiposa del cuerpo. Por lo tanto, las personas delgadas contienen menos leptina en el cuerpo que las personas obesas.¹

La leptina no sólo actúa en el hipotálamo para mantener homeostasis, además actúa en tejidos periféricos así como células hematopoyéticas y en células inmunes implicadas tanto como adaptativas e innatas. Existe evidencia que la leptina que la leptina está explicada en la fisiología oral, se ha demostrado la presencia de esta en tejido gingival, en la pulpa dental sana e inflamada, en el fluido crevicular gingival, así como en lesiones periapicales crónicas y también se ha identificado en la saliva. Como dato muy importante se ha observado una asociación entre una concentración de leptina muy elevada en sangre con mayor prevalencia a periodontitis apical crónica. La leptina tiene efectos sobre las células madres mesenquimales pulpares y se ha demostrado que esta hormona se expresa en los ameloblastos, odontoblastos y células de la papila dental. Esta hormona puede actuar como paracrina y autocrina, por lo tanto, desempeña respuestas inflamatorias e inmunes pulpares . Además, se ha demostrado que la leptina es secretada y sintetizada por los fibroblastos pulpares in vitro. Sin embargo, hay otras células dentales humanas que pueden ser una fuente de leptina. ²

La conexión que tiene la leptina, las respuestas defensivas inflamatorias pulpares y reparativas podría proporcionar nuevas evidencias entre la relación de la obesidad, inflamación, y las infecciones orales.¹ Por lo tanto, la leptina y su receptor se expresan en la pulpa dental y también en tejidos periapicales, jugando como un papel de modulador local de la respuesta inflamatoria.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pulpa dental es un tejido conectivo blando y laxo especializado; este contiene nervios, vasos sanguíneos de pared delgada y terminaciones nerviosas que se encuentran dentro de la dentina . Además, la pulpa posee células especializadas como los odontoblastos, que se encuentran en contacto directo con la matriz de la dentina. En consecuencia, existe una relación entre los odontoblastos y la dentina por lo que se le denomina “complejo dentino-pulpar” actuando en conjunto como una unidad funcional. Normalmente, los pacientes llegan a consultas con varios procesos inflamatorios orales incluyendo la pulpa dental. ³

La leptina es una hormona derivada de los adipocitos la cual es sintetizada y secretada por el tejido adiposo que presenta su receptor en el hipotálamo. A través de diferentes estudios se ha demostrado que la leptina implica efectos funcionales a partir de la interacción con su receptor LEPR en la pulpa dental generando un proceso de biomineralización en las respuestas inflamatorias de la misma tanto en la pulpa como en el área apical. ⁴

Hace años, el tejido adiposo era considerado sólo como un reservorio de energía, sin embargo, en la actualidad se conoce como un órgano endocrino capaz de producir numerosas moléculas proteicas bioactivas multifuncionales llamadas adipoquinas, entre otras proteínas. En relación a las adipocinas, hay distintos procesos patológicos involucrados debido a la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, los procesos inflamatorios en la pulpa dental y periodontal, entre otras patologías. El

vínculo prueba que existe un aumento en la concentración de leptina y que la hormona induce a las células diana a volverse resistentes a sus acciones, mientras que cuando poseen un nivel bajo de leptina logra reducir la resistencia.^{6,7}

De acuerdo a lo mencionado, se plantea las siguientes interrogantes:

- ¿Cuáles son las consecuencias del aumento en la concentración de la leptina en la pulpa dental inflamada?
- ¿Cuáles son los beneficios fisiológicos que posee la leptina en una pulpa dental?
- ¿Qué relación existe entre la leptina y los procesos inflamatorios en la cavidad bucal?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Analizar las funciones fisiológicas y patológicas que posee la leptina en aquellos casos que se encuentre la pulpa dental inflamada.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las posibles consecuencias del aumento de la concentración de leptina en los procesos de la pulpa dental inflamada.
2. Describir las funciones fisiológicas y patológicas durante el proceso de inflamación en la pulpa dental inflamada.
3. Analizar las relaciones que existen entre la leptina ligado a los procesos inflamatorios en la cavidad oral.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia de la leptina comenzó en el año 1950 en un laboratorio de Bar Harbor en Maine. La leptina apareció accidentalmente en roedores una cepa llamada ob/ob y caracterizada como hiperfagia, obesidad, letargia e hiperglucemia moderada. En 1965, apareció esta nueva cepa con hiperfagia y obesidad que mostraba una diabetes más acentuada y asociada con hiperlipademia, recibiendo el nombre db/db. En 1973 el mismo laboratorio realizó varios experimentos con estas cepas y se utilizaron parabiosis de ratones normales. Sin embargo, en el ratón db/db no encontraron ningún tipo de cambios que sugieran que en los ratones circulaba una molécula que regula el apetito y evita la obesidad, así que ob/ob no estaba presente en esa molécula. Sin embargo, en los ratones ob/ob desapareció la hiperfagia y la obesidad. Se propuso que en los ratones normales circulaba una molécula que regulaba el apetito y previene la obesidad. Así, que en la mutación ob/ob no estaba presente esa molécula y en la db/db no existía ese receptor.^{5, 12}

El desarrollo que utilizaron y las técnicas de ingeniería genética que Jeffrey Friedman utilizó, quien fue estudiante del laboratorio Coleman, el localizó la mutación genética de brazo largo del cromosoma largo 6, a continuación pudo clonar el gen denominado ob y de manera se pudo identificar la leptina. La leptina se produce de manera exclusiva del tejido adiposo y circula acompañado de una proteína que es parecida al receptor que se encuentra en el hipotálamo, que es el sitio donde está suprime el apetito a través de inhibir al neuropéptido. Esta hormona es una proteína de 146 aminoácidos. La leptina

es especialmente secretada por adipocitos, que tiene el papel de regulación de peso corporal a través de efectos corporales sobre el apetito. Por otra parte, estimula la termogénesis periférica, tanto la leptina como el receptor producen el mismo efecto fenotípico y metabólico en los animales y en el humano. Estudios han demostrado que sus procesos inmunológicos, en la angiogénesis y también en aspectos reproductivos así como en un probable efecto sobre los osteoblastos.^{5,12}

Los adipocitos secretan la leptina y estos tienen un papel muy importante en la regulación del peso corporal a través de los efectos que produce sobre el apetito y el gasto energético. La concentración de leptina disminuye en condiciones de ayuno y aumenta la respuesta de ingesta, principalmente en respuesta de la glucosa. Durante mucho tiempo se consideró el tejido adiposo como un depósito inerte de triglicéridos teniendo como su función participar en la regulación de reservas energéticas. Sin embargo, a mediados de la década de los 90s se identificó en la leptina un factor proteico que es producido por el tejido adiposo pero que también trabaja en el sistema nervioso central. De esta manera en el presente se considera al tejido adiposo como un tejido endocrino.^{10,11}

En estudios se ha confirmado el papel de la leptina como la regulación del apetito y balance energético, actuando como adipostato, que regula automáticamente la cantidad de tejido adiposo y la ingesta calórica dentro del escenario metabólico en que participan muchas hormonas. Con sorpresa de encontrar muchas personas obesas con niveles circulantes de leptina. Por ello, en estos casos se pudo descubrir qué hay

resistencia a la leptina en la forma similar de resistencia a la insulina, como se ha identificado en la diabetes y obesidad. ^{5,12}

4.2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

4.2.1. Leptina

La leptina es una hormona peptídica sintetizada por el tejido adiposo blanco en un 95% en distintas especies, incluyendo lo humano, la concentración de esta se encuentra mayor en individuos con sobrepeso que en los delgados y ligada a su receptor en el hipotálamo inhibiendo de esta manera al neuropéptido, estimulando así la proopiomelanocortina, todo esto a su vez incrementa la actividad simpática en conjunto con el balance de energía, por lo tanto esta se encargará de inhibir la ingesta de alimentos, regula la homeostasis lipídica intracelular, favorece la oxidación de los ácidos grasos. La leptina ejerce sus acciones uniéndose a los receptores de leptina en la superficie de las células. ¹²

Esta hormona también se ha encontrado en otros órganos y tejidos como: hipotálamo, hipófisis, placenta, músculo esquelético, mucosa gástrica, en el epitelio mamario, mucosa gástrica, osteoblastos, glándulas salivares y en la cavidad oral. La regulación de la expresión de la proteína depende de los depósitos grasos del organismo por lo que los adipocitos de que poseen un mayor tamaño producen más leptina, mientras que los adipocitos epiplóicos secretan menos que los subcutáneos. ¹³

El receptor de leptina es proveniente de la familia de citoquinas, el cual fue clonado siguiendo una secuencia de distintos grupos, dividido en tres formas: La forma corta

denominada Ra: esta se ha identificado en distintas regiones cerebrales, en en tejidos periféricos como el hígado, el páncreas y el músculo estriado. También en el cerebro, está asociada a la regulación del comportamiento alimentario y de la regulación y equilibrio energético. La forma larga denominada Rb: está predomina en el sector periférico, se encuentra en órganos como intestino, pulmón y riñón. Por medio de una mutación glutamina por treonina en el dominio intracelular se identificó en los ratones db/db.¹⁴

4.2.2.1 Estructura de la leptina

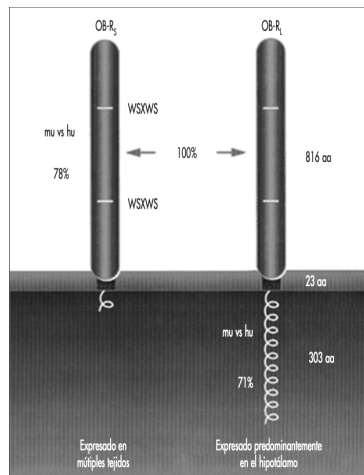
De acuerdo a su estructura esta hormona posee 146 aminoácidos que se produce a través de la síntesis de proteínas dirigida por ARN producida , esto es a partir de un precursor de 167 aminoácidos en secuencia señal de 21 aminoácidos que es separada antes de que la leptina pase a la sangre, posee un peso molecular de 16 KD y una estructura terciaria, en conjunto de cuatro hélices similar a las citoquinas clase I (Figura 1) . La leptina pertenece a la familia de receptores de citoquinas de la glicoproteína 130 y comprende la 6-isoforma. También presenta un enlace disulfuro intercadena, que implica en su actividad . La estructura de la leptina muestra similitud en las diferentes especies, siendo el porcentaje de homología entre el hombre y el ratón de un 84% y entre el hombre y la rata de un 83%. El gen OB de los humanos se localiza en el cromosoma 7q31-3. Contiene más de 15.000 pares de bases y tres exones separados por dos intrones. En los exones 2 y 3 es donde se codifica la síntesis de la leptina .^{15,47}

Figura 1. Estructura de la leptina, que posee un conjunto de cuatro hélices.



Fuente: San Miguel A, Del Campo F, Mazón MA, Alonso N, Calvo B, Martín-Gil FJ, et al. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. Vol. 25, Quimica Clinica. 2006.

Figura 2. Esquema de las formas corta y larga del receptor de leptina (Ob-R).



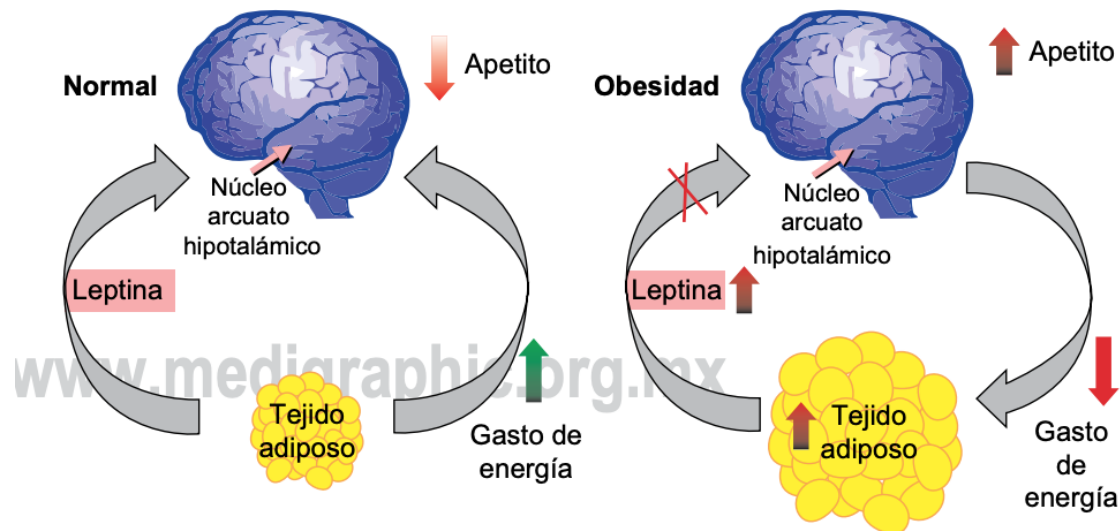
Fuente: San Miguel A, Del Campo F, Mazón MA, Alonso N, Calvo B, Martín-Gil FJ, et al. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. Vol. 25, Quimica Clinica. 2006.

4.2.2.2 Aspectos fisiológicos de la leptina

El principal lugar de acción de la leptina es en el cerebro, en específico en el tronco encefálico y el hipotálamo. Cuando esta es activada genera diferentes cambios en los ejes tiroideos, en la hormona adrenocorticotrópica, hormona de crecimiento, cortisol, y cambios en la cognición, las emociones, la memoria y la estructura en todo el cerebro. Por otra parte, la acción de la leptina actúa sobre el núcleo ARC, el cual tiene importancia en la regulación del apetito y la homeostasis energética, también contiene neuronas que incluyen proteínas relacionada con agutí/neuropéptido Y (AgRP/NPY) orexigénicas, neuronas que contienen proopiomelanocortina anorexigénica (POMC). Entonces al actuar sobre el núcleo ARC estimula las neuronas que contienen proopiomelanocortina anorexigénica y siguiendo esto inhibe las neuronas que contienen AgRP/NPY de esta manera genera efecto total de disminución del apetito. Esto indica que el aspecto fisiológico principal de la leptina es generar las reservas de energía a largo plazo para el sistema nervioso central.⁴²

En relación a esto es importante destacar que en los seres humanos la leptina actúa como regulador del apetito y el balance energético, por medio de la señal de saciedad que genera el cerebro, al mismo tiempo que estimula el lipostato hipotálamo regulando así la cantidad de tejido adiposo suficiente y la ingesta calórica dentro del metabolismo en el que participan diversas hormonas, por lo tanto, crea una reducción en la ingesta de alimentos y aumento en el gasto energético (Figura 3).⁴³

Figura 3: Leptina que es producida en el adipocito regula el apetito a nivel cerebral y estimula el gasto energético. Del lado derecho se observa la diferencia que existe cuando se genera un exceso de tejido adiposo.



Fuente: Manuel L, Zárate A, Hernández-Valencia M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. Acta Médica Grupo Ángeles. 2012;10(3).

4.2.2.3 Aspectos patológicos de la leptina

Por otra parte si existe una deficiencia o resistencia de la leptina ocurre una irregularidad de la producción de citoquinas, lo que genera infecciones, trastornos autoinmunes, desnutrición y respuestas inflamatorias. En definitiva, los estados de hiperleptinemia están asociados a un mayor riesgo de infección debido a que afectan directamente la función inmunitaria por lo que la deficiencia completa de leptina produce los fenotipos clínicos de obesidad grave, hiperfagia intensa, saciedad alterada por búsqueda constante de alimentos, aparición de infecciones bacterianas,

hiperinsulinemia. Es decir que la mutaciones en LEP o en el gen LR y se conocen como deficiencias congénitas de leptina. Simultáneamente las enfermedades asociadas con la hiperleptinemia incluyen la enfermedad del hígado graso no alcohólico, el síndrome de Rabson-Mendenhall, los trastornos neurodegenerativos, la depresión y la adicción a la comida.⁴⁵

La leptina presenta diferentes roles que engloban distintas patologías las cuales alteran diferentes vías, tanto en enfermedades inflamatorias humanas, infecciones agudas y en respuesta a diversos estímulos proinflamatorios, además LepRb se expresa en células del sistema inmune, incluyendo monocito y macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos y linfocitos. En humanos se ha determinado que la leptina circulante es mayor en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, presenta relación con la severidad anatomopatológica del daño hepático. Esta correlación, sin embargo, pudiera ser meramente circunstancial, dada la alta prevalencia de obesidad y resistencia insulínica en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, ambos factores vinculados a la progresión de esta enfermedad hepática. Sin embargo, en un estudio reciente se encontró que la concentración circulante de leptina normalizada por los niveles de adiponectina, una adipoquina antiinflamatoria, correlación positiva, independiente y significativamente con mayor inflamación en pacientes con hígado graso no alcohólico . Por lo que se llega a entender que las concentraciones de esta hormona podrían estar aumentadas en individuos con predisposición a la obesidad, pero no en individuos normales.^{16, 17}

4.2.3 Pulpa dental

La pulpa dental es un tejido conectivo blando y laxo especializado; este contiene nervios, vasos sanguíneos de pared delgada y terminaciones nerviosas que se encuentran dentro de la dentina . Además, la pulpa posee células especializadas como los odontoblastos, que se encuentran en contacto directo con la matriz de la dentina. En consecuencia, existe una relación entre los odontoblastos y la dentina por lo que se le denomina “complejo dentino-pulpar” actuando en conjunto como una unidad funcional. Normalmente, los pacientes llegan a consultas con varios procesos inflamatorios orales incluyendo la pulpa dental. ³

La pulpa dental posee una porción coronaria y otra radicular, en esta se observan diferencias en forma dependiendo de la pieza dental . La porción coronaria o pulpa coronal presenta techo con cuerpos pulpaes, según las cúspides de la pieza y también tiene un piso, con uno, dos o tres conductos radiculares, cada uno termina en un orificio denominados foramen apical o ápice radicular por donde ingresan y salen los vasos sanguíneos y nervios propios del diente. ¹⁹

La pulpa es altamente vascularizada e inervada de tejido conectivo existente dentro de la cámara pulpar, se encuentra caracterizada por varios tipos de células como: fibroblastos, odontoblastos, histiocitos, macrófagos, mastocitos y células plasmáticas. También contiene una matriz extracelular compuesta de fibras colágenas y sustancia fundamental. Además la pulpa es una de las encargadas del desarrollo de nueva dentina, de manera que proporciona una barrera entre los irritantes y así disminuir el

avance de lesiones de caries. Igualmente el proceso crea una estimulación en la acción de los odontoblastos o inicia la producción de otros nuevos para la formación de ella. Cabe destacar que en la pulpa se genera inflamación denominada pulpitis la cual posee dos variaciones. La pulpitis reversible se caracteriza por una inflamación de leve a moderada que remite con el tratamiento de la causa de la lesión. Las causas frecuentes de pulpitis reversible incluyen infección bacteriana por caries, traumatismo agudo, traumatismo repetitivo por bruxismo, choque térmico, deshidratación excesiva de una cavidad durante la restauración e incluso irritación de la dentina expuesta. A diferencia de la pulpitis reversible, la pulpitis irreversible tiene una sola causa, específicamente, el compromiso de la pulpa por una infección bacteriana más allá del punto de no retorno donde la curación no es posible. ⁴⁶

4.2.3.1 Mecanismo inmunológico de la pulpa dental

El sistema inmune del cuerpo humano actúa como defensa de cualquier microorganismo maligno que haya en el medio ambiente. En la endodoncia, el tejido de pulpa es la defensa ante estímulos térmicos, químicos, bacterianos y mecánicos. El mayor agente de inflamación pulpar son las caries dentales. Las bacterias que causan la aparición de caries dental activan al sistema inmunológico. Las inmunoglobulinas tratan de neutralizar los microorganismos malos que entran por los tubos dentinarios. ³

En la pulpa inflamada aumentan los neuropéptidos, los cuales intensifican en el proceso inflamatorio así como las células inmunocompetentes como: neutrófilos, macrófagos y, células dendríticas plasmáticas. Estas células inmunocompetentes son las que participan en la respuesta inmunológica de la pulpa dental. El acceso

inflamatorio inmunológico puede alcanzar el foramen apical y puede producir otras enfermedades como periodontitis apical que ha demostrado ser una de las protagonistas en la activación de osteoclastos que causan la reabsorción ósea y una expansión de las lesiones periapicales.¹⁵

Para que se produzca una respuesta inflamatoria pulpar no es necesario que las bacterias toquen la pulpa, por lo contrario, hay evidencia de experimentos que demuestran que los antígenos bacterianos metabólicos se pueden difundir a través de los túbulos dentinarios y provocar respuestas inmunes en la pulpa dental.¹⁵ Durante una respuesta inmune pulpar se pueden formar unos complejos inmunes y liberarse fagocitosis y enzimas proteolíticas extracelulares que empeoran la inflamación pulpar. La inflamación de la pulpa puede causar el daño de la pulpitis reversible manteniendo una pulpa vital. En este caso el dolor aparece en ciertos estímulos y nunca espontáneo. Cuando el proceso inflamatorio pulpar es irreversible el paciente presenta mucho dolor intenso, espontáneo y episodios dolorosos más frecuentes.¹⁷

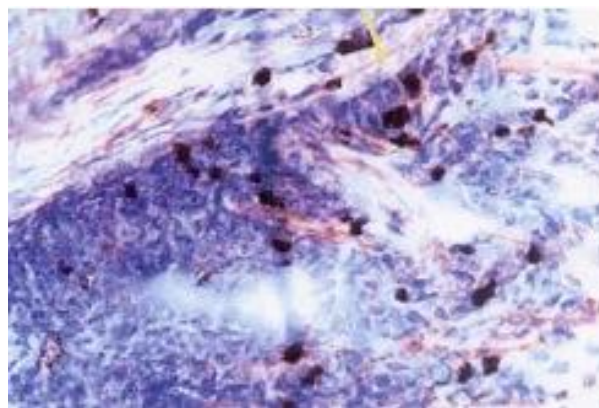
La pulpa dental y sus tejidos conectivos están protegidos por estímulos exógenos de tejidos dentales duros. Una vez que esta barrera ha sido rota los elementos nocivos exógenos pueden ganar entrada hacia el tejido.¹⁵ Esto dará un resultado de una amplia gama de respuestas biológicas que se encuentran dirigidas a eliminar elementos bacterianos que actúan contra los antígenos que activan diversas reacciones inmunológicas.¹⁶

4.2.3.2 Células que participan en la inmunidad de la pulpa dental

La pulpa dental reacciona a muchas situaciones clínicas que han sido estudiadas y descritas. Se han observado reacciones vasculares así como migración y células inflamatorias, tanto como la fase inicial hasta la fase reparativa. Estudios experimentales que se han hecho han demostrado que los antígenos de los microorganismos de la cavidad bucal llevan a reacciones inflamatorias en los tejidos de la pulpa a través de una dentina expuesta. ¹⁶

Las principales células en la mayoría de los tejidos, son neutrófilos fagocitos mononucleares y linfocitos incluyéndose células NK.

Los neutrófilos son las células que facilitan la respuesta inmune innata. Estos pueden no ser de importancia en la pulpitis reversible, ya que los neutrófilos se han visto en tejidos de caries superficiales y una barrera física de la dentina que previene el contacto íntimo entre las bacterias y estos. Sin embargo, se ha demostrado que los neutrófilos actúan por parte del odontoblasto en la respuesta inmune innata. ¹⁸



Células Natural Killer en pulpas coronarias inflamadas

Fuenté: Mousavi S, Talebi A, Kianoosh S. Immunohistochemical Assessment of Natural Killer Cells in Normal and Inflamed Dental Pulps. JRMS 2006; 11(2): 119-121

Los macrófagos tienen una diversidad de términos de morfología, fenotipo y función. Las condiciones microambientales y el resultado de diferentes estados de activación y diferenciación generalmente están caracterizados por una superficie irregular de prolongaciones e indentaciones, un aparato de Golgi bien desarrollado y un retículo rugoso endoplásmico prominente.^{18,19,20}

Los macrófagos actúan en la pulpa y se localizan predominantemente en la proximidad de vasos sanguíneos. Muchos de los estudios que aplican la técnica inmunohistoquímica han demostrado que hay una gran cantidad de células que liberan antígenos asociados a los macrófagos y que éstas se localizan en la zona perivascular de la pulpa.

Los macrófagos de la pulpa tienen múltiples fenotipos y poseen variedades de combinaciones de moléculas asociadas a otros macrófagos.^{18,19}

Cuando se activan los macrófagos, se eliminan patógenos en la respuesta inmune innata y adaptativa y son importantes en la reparación de tejidos después de una inflamación. Sin embargo, el número de macrófagos aumenta con una progresión de caries dentales y siempre es mayor de las células dendríticas en toda la invasión de las caras por lo que estos macrófagos pueden ser activados en la etapa temprana de la pulpitis para proteger la pulpa dental, aumentando la permeabilidad vascular y removiendo antígenos extraños y tejidos dañados de la pulpa dental infectada.^{21,22,23}

Sin embargo, a medida que progresan las infecciones, el infiltrado celular se intensifica con las células T-citotóxicas, células B, células plasmáticas, inmunoglobulinas y componentes no especificados que incluyen las células como monocitos completos componentes de las células NK. ²⁴

Los linfocitos T se encuentran en la pulpa sana y estos destruyen las células infectadas por virus o células del huésped que sean transformadas por apósito dosis o por medio de una producción de porfirinas. Aunque no se ha explicado aún la presencia, estudios recientes han demostrado que los linfocitos presentan una mayor capacidad migratoria conjuntamente con las células endoteliales, por lo tanto, se propone una supervivencia inmune. ²⁵

Se ha demostrado que las células B como tal se encuentran en las células residentes de la zona pulpar, las cuales son sugeridas a participar en fases iniciales de la respuesta inmunológica de la pulpa. ²⁴ Sin embargo, en otros estudios se sostiene que en el caso de la pulpa sana hay mayor cantidad de linfocitos T que de linfocitos B. ²⁵

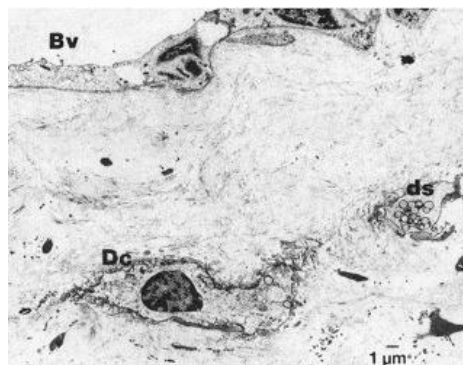
Las células “natural killers” son linfocitos largos que se encuentran mayormente en el torrente sanguíneo. ²⁶ Éstas poseen receptores similares a los linfocitos T y tienen el potencial de atraer mutuamente a través de la producción de estos, ambas células que coexisten en el tejido de los inflamados. Cuando se activan las células “natural killers”, proveen una maduración de células dendríticas y producción de citocinas, lo cual aumentan la liberación de la célula y su producción. ²⁶ Se ha demostrado que las

lesiones cariosas abundan en una gran cantidad de microorganismos por lo que son los primeros antígenos en el procesador de la célula y los macrófagos de la pulpa. Se ha encontrado que las células mononucleares sanguíneas periféricas para la respuesta inflamatoria inicial de las caries pueden ser una respuesta medida por la célula tipo I. Las células S. Mutants pueden transformar rápidamente los monocitos en células maduras 24 horas a la maduración local en la pulpa dental inflamada. ²⁷

Las células dendríticas son poblaciones hematopoyéticas derivadas de leucocitos, distribuidas por todos los tejidos y órganos del cuerpo. Las células dendríticas se encargan por su morfología peculiar de liberar la molécula clase dos, de alta movilidad y actividad fagocitar delimitada. Además, estas células tienen una gran capacidad para la presentación de antígenos linfocitos T. ²⁷ Sin embargo, durante una respuesta inmunológica primaria, son la única célula que son capaces de estimular a los linfocitos intactos.

Durante una respuesta inmune secundaria, tanto las células dendríticas como los macrófagos con la molécula clase II pueden presentar el antígeno a los linfocitos T de memoria. ²⁹ La fisiología de estas funciona y está representada por otros estados de maduración íntimamente relacionados con la inflamación. En el sitio de la lesión y preparación de cavidades o caries, se produce una activación de las células dendríticas, gracias a la acción quimiotáctica de neuropéptidos como SP, CGRP y VIP. Las células que pertenecen a las fases natas de la respuesta inmunológica se localizan en las regiones blásticas en la pre dentina donde una vez captado el antígeno por

medio de la liberación de la molécula clase II, migran a la región de los nódulos linfáticos para presentar el antígeno de linfocitos T porque incluye una migración de tejido periférico y nódulo secundario.³⁰ La importancia de estas no sólo radica en la supervivencia y la respuesta inmunológica adquirida, sino también en la diferenciación y regeneración de odontoblasto. Varios estudios han mostrado una estrecha relación en las células que presentan la molécula clase II con los odontoblastos nerviosos localizados en la capa odontoblástica, en donde existe una relación dinámica entre ellas y la pulpa dental. Además, la fibra nerviosa aumenta a medida de las caries y se profundiza lo que puede explicarse como una propiedad quimiotáctica de los neuropéptidos.^{32,33}



Células dendríticas en la pulpa dental.

Fuente: Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. Immune Defense Mechanisms of the Dental Pulp. Crit. Rev. Oral Biol. Med 1998; 9; 179-200

La pulpa está ocupada con muchas células dendríticas como su población menor que posee en la molécula clase II. La función primaria consiste en monitorear la invasión de antígenos, seguida por la ingesta de estos antígenos por vías migrando a la respuesta inmune primaria. La presentación de antígenos locales de linfocitos T de memoria

circundantes ocurre cuando los antígenos invaden la pulpa y corresponde a la respuesta inmunológica secundaria.³²

4.2.3.3 Inmunidad adquirida de la pulpa dental

La inmunidad adquirida también es conocida como inmunidad adaptativa o específica, para enfatizar más el hecho de que esta es una respuesta protectora. La inmunidad adquirida incluye linfocitos T y linfocitos B y sus productos, los cuales incluyen las quimiocinas ya mencionadas, las citocinas y los anticuerpos. El resultado final de la inmunidad adquirida es la respuesta inflamatoria exagerada e inflamación inmune intentando eliminar la infección. Sin embargo, si la fuente de infección que son las caries no se elimina, la inflamación inmune pulpar evidentemente conlleva a la destrucción irreversible de la pulpa.^{35,36,31}

4.2.3.4 Citocinas de la inmunidad adquirida de la pulpa dental

Las citocinas son secretadas por linfocitos T, y actúan para estimular la proliferación de las células, actúan también en las NK y promueven la función de las células B a través de la activación de las células T cooperadoras. Los linfocitos T están activados para reconocer antígenos y diferenciarse de la sala plasmática productora de los anticuerpos. Esta actividad enfatiza la importancia de la respuesta inmunológica y sugiere que puedan cumplir un papel principal en la inflamación pulpar.³⁸

Se ha demostrado que las prostaglandinas inhiben la producción de citocinas. La presencia de prostaglandina en la pulpa inflamada está bien establecida ya que tiene diversos efectos en el sistema inmune, como la supresión de la actividad de las células NK y la inhibición de la producción de los macrófagos a células presentadoras de los antígenos como los macrófagos. Además, las prostaglandinas estimulan las células y a su vez secretan interleucina-2.³⁰

Una vez progresa, esta aumenta significativamente el número de células plasmáticas encontradas en la pulpa dental irreversible, junto a un aumento de la relación del aporte que soporta la respuesta inmune tipo II. Aunque las poblaciones de las células interleucina II e interleucina I en una pulpa inflamada no han sido identificadas, se puede evidenciar un cambio celular que es asociada con la cara superficial, a una mezcla de inmunidad celular/humoral en pulpas inflamadas irreversiblemente por debajo de caries profundas. Esto se atribuye a varios factores asociados al hospedero y a los productos bacterianos, puesto que aumentó en los antígenos péptidos que genera un cambio de la respuesta tipo I. Sin embargo, al igual que ocurre un cambio de tipo de respuesta de acuerdo al avance de carne dental o microorganismos presentes, también se ha investigado en qué estados tempranos existen pocas células B, y esto hace que aumente la medida de caries y se aproxime a la pulpa junto a un aumento de células T.^{40,41,43}

4.2.3.5 Relación entre la producción de citocinas y microorganismos

La presencia de inmunoglobulinas en la pulpa, está relacionada a la presencia de microorganismos. En el 1978 Falkler y col realizaron un estudio en donde fueron evaluados las inmunoglobulinas reactivas de 17 microorganismos que fueron aislados en un fluido de cultivos pulpares por medio de una técnica de ELISA. Los microorganismos que utilizados fueron los siguientes: streptococcus mutans, actinomyces naeslundii, lactobacillus casei, Actinomyces israelii, Eubacterium alactolyticus, Peptostreptococcus micros, Veillonella parvula, Eubacterium brachy, Eubacterium nodatum, Capnocytophaga ochracea, Bacteroides intermedius, Peptostreptococcus anaerobius, Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus magnus y Actinomyces viscosus. Se observaron niveles estadísticamente significativos de anticuerpos reactivos anti-s mutans y L en las pulpas y la respuesta fue positiva al frío cuando se comparó con aquellas pulpas normales o que responden tanto al frío como al calor. Esto daba la indicación de que las inmunoglobulinas están presentes en la pulpa dental y reaccionan con los microorganismos implicados en proceso carioso. ⁴³

Nakanishi y col ⁴⁴, comparan por medio de varios métodos para la recolección de sangre pulpar, los niveles de Ig, IgA, IgM que es elástica y prostaglandinas E2 y citocinas como IL-1, IL-1 y TNF en pulpas clínicamente inflamadas, con pulpas normales.

En este estudio, a diferencia de otros estados se tomó la muestra de sangre en lugar de tomar el tejido pulpar y se encontraron diferencias significativas de niveles de

IgG, IgA y IgM entre una pulpa que no está inflamada y una pulpa inflamada. En pulpas que estaban inflamadas se observó niveles elevados de IgG, seguidas por IgA y bajas en IgM. También se logró observar las inmunoglobulinas en pulpas no inflamadas en sangre periférica, pero con menor concentración de IgG e IgA. ⁴⁵

La elastina es una proteasas natural, es un componente granular lisosomal de los leucocitos polinucleares. La liberación de lactasa con la granulación de PMNs elimina las bacterias, sin embargo, este proceso resulta una degradación simultáneamente de proteoglicanos y colágeno tipo III, el mayor de los componentes extracelular que contiene la pulpa dental ya que estos pueden ser utilizados como métodos de diagnósticos de una pulpitis irreversible. ⁴⁶

Las prostaglandinas séricas naturales, como había mencionado, son un componente que induce a efectos inflamatorios que incluye dolor, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y migración de los leucocitos. Las prostaglandinas aumentan conforme a que se establece la inflamación pulpar, así como liberación de citocinas como la IL-1, la IL-1 y el TNF. Todo representa marcadores que son específicos de un estado de inflamación pulpar y pueden ser usados para contribuir. ⁴⁶

4.3 Relación entre leptina y pulpa dental inflamada

Se han hecho varios estudios y se ha demostrado que el papel regulador de la leptina en la formación ósea, expresión en el tejido adiposo, así como aumento de los niveles de circulación cuando se administran estímulos inflamatorios como los

lipopolisacáridos. En las pulpa dental inflamada, se pueden encontrar varios factores y mediadores en el sistema inmunitario, se encuentra una familia de citoquinas que son de suma importancia. Las bacterias causan un proceso inflamatorio que es estimulado por infecciones dentro de la pulpa dental, antes de afectar la región periapical. La infección que causan las bacterias en las pulpas dentales, generalmente aparecen como secuelas de caries dental y esta puede provocar lesiones periapicales crónicas. Este tipo de lesión puede ser inmunitaria a las bacterias y los subproductos del sistema de conductos radiculares que puede conducir a una destrucción del hueso alveolar y periapical. La lesión inflamatoria es caracterizada por la presencia de células inmunes inflamatorias que son las citoquinas. La leptina es una adipocitoquina que juega un papel muy importante en el metabolismo. Estudios que se han hecho recientemente han demostrado que la leptina está involucrada en respuestas inflamatorias, inducción de la síntesis de proteína y la estimulación de macrófagos y células T. ⁴⁸

5. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

La leptina en función patología se observa reflejado más los procesos inflamatorios en la cavidad oral, que en las enfermedades del organismo.

6. MARCO METODOLÓGICO

6.1 Diseño de la investigación

Este es un diseño no experimental, debido a que no se modifican las variables a investigar, situaciones basadas en conceptos en los que no se manipulan y se colocan tal cual es el objetivo a interpretar. Esto genera una mayor precisión de los resultados a investigar por medio de un estudio continuo de la información presentada.

6.2 Tipo de estudio

6.2.1 Estudio descriptivo

Estudio de tipo exploratorio, en el que se busca determinar las funciones fisiológicas y patológicas que posee la leptina en aquellos casos que se encuentre la pulpa dental inflamada. La información recopilada permitió desarrollar la revisión literaria basada en los objetivos de estudio previamente expresados.

6.3.1 Estrategia de búsqueda de la información

Se llevó a cabo una búsqueda de literatura científica durante el periodo mayo a diciembre del 2023. Esta investigación se basó en una minuciosa revisión de la literatura y recopilación de datos de organizaciones de literatura y páginas científicas como Pubmed, Scielo, Cochrane. En estas se usaron palabras clave relevantes relacionadas con el tema de esta revisión de la literatura, para la reducción de los artículos y mantener el enfoque en el tema requerido, de esta manera fueron aumentadas las posibilidades de obtener la información precisa y relevante para la elaboración de este proyecto de grado.

6.4. Palabras clave

Se utiliza el descriptor de ciencias de la salud Mesh Medical Subject Headings (MeSH) para seleccionar las palabras clave de la Leptina, pulp, Physiological Role of Leptin , patología, tejido adiposo, hipotálamo.

6.5 Criterios de inclusión

- Se utilizaron artículos de investigaciones publicadas entre el periodo de publicaciones 2013-2023.
- Artículos originales y revisiones de literatura.

6.6 Criterios de exclusión

Se excluye de la búsqueda:

- Metaanálisis

7. DISCUSIÓN

La leptina y su receptor se expresan en una pulpa dental inflamada. La leptina es una de las hormonas más importantes ya que esta es secretada por el tejido adiposo, y es implicada a la homeostasis de la energía a nivel central que ha sido descrita. La leptina también es secretada por otros tejidos como la placenta, ovarios, músculo esquelético, estómago, células epiteliales mamarias, hueso medular, pituitaria e hígado ⁴⁹.

Los adipocitos no son un componente celular normal en la pulpa dental. Se han hecho varios estudios que han demostrado que las células madre de la pulpa son capaces de diferenciarse en adipocitos. Por lo tanto, la leptina podría ser creada por las células madres de la pulpa dental que sufren diferenciación adipogénica. Las células madres pulpares podrían expresar el receptor de la leptina. Además, se ha demostrado que otras células podrían ser también fuente de la leptina. Los fibroblastos pulpares humanos en cultivo son capaces de sintetizar y secretar leptina ⁵¹.

Se ha demostrado que la leptina se expresa por odontoblastos de ratas y gérmenes de dientes humanos ⁵⁹. Estos tipos de células también podrían ser el origen de la leptina pulpar. La expresión del receptor de la leptina en una pulpa dental puede explicarse porque contiene varios tipos de células que pueden expresarse tales como los monocitos, las células natural killers y las células CD4 T y CD8 T. La leptina modula el sistema inmune a nivel del desarrollo, influencia, maduración y activación celular. Sin embargo, los receptores de la leptina han sido encontrados en los neutrófilos,

monocitos y linfocitos. Este receptor pertenece a la familia de receptores de las citoquinas clase I. Además, la leptina es activada por vías de señalización similares a las activadas por otros miembros de la familia de citoquinas ⁵². La acción global de la leptina en el sistema inmune es un efecto pro inflamatorio durante una respuesta inmune adaptativa activando las células pro inflamatorias promoviendo la respuesta de linfocitos T1 y mediando una producción de otras citoquinas pro inflamatorias.

Se han documentado estudios realizados por Zarkesh-Esfahani et al ⁵³, donde la quimioatrayente de los macrófagos fue la leptina, muestra que los macrófagos toman un papel en la quimiotaxis de estos durante la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, la presente investigación ha demostrado la sobreexpresión de leptina y su receptor en la pulpa dental inflamada. La significativa mayor expresión de la leptina y el receptor de la pulpa dental inflamada allá en el presente estudio apoya el concepto del desempeño de uno de los procesos inflamatorios pulpares. Jontell et al ⁵⁶, ha documentado que la pulpa dental bajo condiciones de normalidad se encuentra equipada con una gran variedad de células asociadas con el sistema inmune de defensa.

Sin embargo, Kim et al ⁵⁷, demuestra que estas células de defensa en especial de sus poblaciones de linfocitos T pueden variar de acuerdo a un tipo de agresión y tipo de microorganismo. La infección bacteriana es una de las causas más importantes de la inflamación pulpar que aumenta significativamente la expresión de las moléculas. Sin embargo, en etapas tempranas, la inflamación pulpar inducida por *P. endotelis* ha demostrado una fuerte reacción de secreción. Los microorganismos pueden llegar a la

pulpa dental a través de varios caminos. Los microorganismos entran a través de los tejidos duros dentarios causados por las lesiones de caries dental, por procedimientos odontológicos o trauma inducido son las entradas más comunes para la infección pulpar. Por otro lado, se han aislado algunos microorganismos de órganos dentarios con una pulpa necrótica, pero con sus coronas que están totalmente intactas. La infección en estos dientes está presidida por una necrosis. Se sugiere que las bacterias que están en la gingiva, pueden alcanzar el conducto radicular a través de vasos sanguíneos del periodonto. Sin embargo, es muy poco probable que los microorganismos sobrevivan las defensas inmunológicas entre el margen gingival y el formante apical. Otra vía de entrada para estos es por medio de los túbulos dentinarios expuestos en las zonas cervicales de los dientes.

Los investigadores están a favor de la idea de que los microorganismos pueden llegar al conducto radicular por medio de la circulación sanguínea que es un proceso llamado Anacoresis ⁶⁰. Sin embargo, Bucheli et al ⁶², documentó un estudio donde evalúan que el CGRP por medios de anticuerpos son identificados por medios de citometría de flujos y evidenciando que CGRP se activa en la inflamación pulpar y es el modelador de la respuesta inflamatoria de esta. Por otra parte, Killogh et al ⁶¹, determinan la liberación de SP en los fibroblastos pulpaes por medio de transcriptasa reversa de PCR, encontrando que la SP se libera en los fibroblastos pulpaes tanto al nivel de ARN como al nivel de las proteínas, sugiriendo que los fibroblastos pulpaes complementan una importante función en la inflamación neuro energética. Nucci et al ⁵⁸, evidenciaron que el óxido nítrico, el cual es una molécula intracelular mensajera con

unas funciones importantes cardiovasculares, neurológicas e inmunológicas, que aumentan en la pulpa dental cuando está inflamada junto a mediadores inflamatorios, en su estudio observaron seis premolares sin inflamación y seis premolares de pulpitis y reversible, después de ser procesados los resultados demuestra un aumento significativo en una pulpa dental inflamada, que en la pulpas normales. Esto puede ser usado como un marcador para identificar las patologías pulpar junto a otros mediadores inflamatorios. Identificar el estado pulpar es un reto porque existen múltiples variables que presentan distintos fenómenos en reacción a amenazas inmunológicas. Li et al ⁶³, realizaron un estudio donde evaluaron 82 pacientes con pulpitis irreversible y 29 pulpas sanas de control, determinando por medio de esta prueba de reacción polimerasa PCR y la transcripción reversa. Warfvinge et al ⁶⁴, para que se produzca una inflamación pulpar no es necesario que las bacterias alcancen físicamente la pulpa, por otro lado existen evidencias de estudios documentados que antígenos bacterianos y subproductos metabólicos pueden difundir a través de túbulos dentinarios y provocar respuestas inmunes en la pulpa dental. Bergenholtz et al ^{65,66}, durante la respuesta inmune pulpar se pueden formar complejos inmunes y liberarse por fagocitosis, enzimas proteolíticas extracelulares que agravan y empeoran la inflamación pulpar. Um et al ⁶⁷, ha descrito que la leptina tiene efectos sobre las células madres de la pulpa dental actuando como un importante modulador en la diferenciación de las células madres mesenquimales. Karim et al ⁶⁸, se ha demostrado que la leptina sintetizada y secretada in vitro por fibroblastos pulpar es derivada de molares sanos extraídos. Logramos el éxito al aplicar el procedimiento terapéutico que derrote la amenaza inmunológica del caso en cuestión y al aliviar las consecuencias fisiológicas.

8. CONCLUSIÓN

- A través del análisis establecimos que la leptina se sobreexpresa en la pulpa dental humana inflamada. La leptina desempeña un papel importante en los procesos inflamatorios. Las principales vías de señalización del receptor de leptina, MAPK, PI3K y JAK/STAT3, son activadas por la leptina en las células de la pulpa dental humana. Estos resultados proporcionan apoyo del posible papel de la leptina en la fisiología de la pulpa. Se ha demostrado el papel de la leptina como proliferación celular, así como también se ha asociado una elevada concentración plasmática de este péptido.
- Se concluye que la leptina tiene un alto índice de proliferación celular. Se ha encontrado que existe una correlación entre la leptinemia y la progresión de diferentes variantes histopatológicas del carcinoma de células escamosas y también se ha determinado que la concentración de leptina en la saliva de sujetos con diferentes tipos de tumores de glándulas salivales, es mucho mayor que la presentada por sujetos sanos.
- La unión de la leptina a su receptor activa una cascada de señalización intracelular que provoca todas las acciones descritas para esta hormona, como resultado de la transducción de señales. Las células muestran inmunoreactividad ante los anticuerpos de la leptina. Los macrófagos fueron reactivos a los anticuerpos de la leptina. Las células plasmáticas, linfocitos y fibroblastos no mostraron expresión de leptina.
- La cavidad oral es susceptible a ser atacada por diferentes agentes microbianos. Esto puede ser causado por estrés fisiológico ya sea por una prótesis o irritación

química asignada al tabaco o por el estrés biológico causado por microorganismos residentes. En todos estos procesos la leptina parece tener un papel protector a través de diferentes mecanismos. Se ha encontrado que la leptina disminuye el poder patógeno de la bacteria porphyromona gingivalis presente en el periodonto, inhibiendo efectos causados por su lipopolisacárido. Además es capaz de inhibir la apoptosis y la producción a favor de la necrosis tumoral.

8. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar estudios a largo plazo para caracterizar las principales rutas de la leptina en los tejidos pulpaes. De esta manera, podemos valorar el papel predominante de ella e identificar que las células pulpaes humanas expresan el receptor de la leptina por efecto de la unión de la leptina a su receptor de los tejidos que fueron estudiados. Esto ayudará a largo plazo a comprender mejor cómo funciona nuestro sistema inmunitario bucal. Mediante la revisión de la literatura que fue formulada para llevar a cabo este proyecto de grado, se demostró la presencia de leptina en una pulpa dental inflamada.
2. Se recomienda realizar estudios de la leptina en la fisiología oral ya que esta se manifiesta de manera aislada y de manera moduladora a la sensibilidad del sabor al dulce y de la deglución, probablemente tenga una conexión sobre el hipotálamo potenciando la manera regulada del apetito. Esto ayudará a nosotros los odontólogos a largo plazo a manejar mejor la situación con pacientes que tienen estos tipos de problemas de obesidad y la manera en cómo la hormona actúa ante ello.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martín-González D, Víctor S, Margalet, Juan J, Segura-Egea. Demostración experimental de la presencia de leptina y su receptor en pulpa dental y tejido periapical humanos. Mediante Western Blot, PCR e Inmunohistoquímica (2015). p. 108-122.
2. Martín González, J. Leptina y su receptor en tejido dental humano sano e inflamado. Universidad de Sevilla, Sevilla.(2014).
3. Chiego, D. Pulpa Dental. Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación Clínica. 4a. Barcelona: Elsevier Health Sciences. (2014). p. 113-127.
4. Martín-González J, Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, Carmona-Fernández A, Sánchez-Margalet V, Segura-Egea JJ. Leptin expression in healthy and inflamed human dental pulp. Int Endod J. 2013;46(5).
5. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M del C, Pérez Martínez M, Jorge Díaz M de los Á, Linares Valdés H. Papel de la leptina como señal aferente en la regulación de la homeostasis energética. Cubana de Pediatría. (2016). p.88.
6. Álvarez-Vásquez JL, Bravo-Guapisaca MI, Gavidia-Pazmiño JF, Intriago-Morales RV. Adipokines in dental pulp: Physiological, pathological, and potential therapeutic roles. Journal of Oral Biosciences. (2022).
7. Botella Carretero JI, Lledín Barbancho MD, Valero González M a, Varela DaCosta C. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. Anales de Medicina Interna. (2001).
8. Yamakoshi Y. Dentinogenesis and Dentin Sialophosphoprotein (DSPP). Journal of Oral Biosciences. (2009).
9. Hernández Guitián J, Papel de la leptina en la fisiología y fisiopatología oral. Investigación Clínica. (2015) 56(4): 421-431
10. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2013;25(01):27-35.

11. Reyes JM. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(2):136-44.
12. Manuel L, Zárate A, Hernández-Valencia M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2012;10(3):154-7.
13. Zárate A, Saucedo R BL. El tejido adiposo: una nueva glándula del sistema endócrino. *Ciencia*. 2007;58(0):69–76.
14. Bergenholtz G. Pathogenic mechanisms in pulpal disease. *J Endod* 1990; 16: 98-101.
15. Pashley DH. Dynamics of the pulp-dentin complex. *Crit Rev Oral BiolMed* 1996; 7(2): 104-33.
16. Abdulmesih C. *Inmunología de la Pulpa Dental y de los Tejidos Periapicales*. Odontólogo, Universidad Central de Venezuela. 2011
17. Jontell M., Gunraj M, Bergenholtz G. Immunocompetent Cells in the Normal Dental Pulp. *J Dent Res* 1987; 66: 1149- 1153
18. Torabinejad M, Kettering JD. Identification and Relative Concentration of B and T Lymphocytes in Human Chronic Periapical Lesions. *J Endodon* 1985;11:122-5.
19. Trowbridge H. Immunological Aspects of Chronic Inflammation and Repair. *J Endod* 1990; 16(2): 54- 61
20. Veerayutthwilai O, Byers M, Pham T, Darveau R, Dale B. Differential Regulation of Immune Responses by Odontoblasts. *Oral Microbiology Immunology*. 2007; 22: 5-13
21. Goldberg M, Farges J, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F et al. Inflammatory and Immunological Aspects of Dental Pulp Repair. *Pharmacological Research* 2008; 58: 137-147
22. Kawashima N, Okiji T, Kosaka T, Suda H. Kinetics of Macrophages and Lymphoid Cells During the Development of Experimentally Induced Periapical Lesions in Rat Molars: A Quantitative Immunohistochemical Study. *J Endod* 1996; 22(6): 311-16

23. Gilbert T, Pashley D, Anderson R. Response of Pulpal Blood Flow to Intra-arterial Infusion of Endothelin. *J Endod* 1992; 18(5): 228-31
24. Hahn C, Falkler W, Siegel M. A Study of T And B Cells in Pulpal Pathosis. *J Endod* 1989; 15(1): 20-6
25. Mousavi S, Talebi A, Kianoosh S. Immunohistochemical Assessment of Natural Killer Cells in Normal and Inflamed Dental Pulp. *JRMS* 2006; 11(2): 119-121.
26. Hahn C, Liewehr F. Innate Immune Responses of the Dental Pulp to Caries. *J Endod* 2007; 33: 643-51
27. Harmon M, Tew J, Hahn C. Mature Dendritic Cells in Inflamed Human Pulp Beneath Deep Caries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 727-732
28. Nakanishi T, Takahashi K, Hosokawa Y, Adachi T, Nakae H, Matsuo T. Expression of macrophage inflammatory protein 3 α in human inflamed dental pulp tissue. *J Endod.* 2005;31(2):84–7.
29. Okiji T, Suda H, Kawashima N, Kaneko T, Sakurai K. Responses of pulpal dendritic cells to microbial challenges across dentin. *DENTIN/PULP COMPLEX.* 2002.
30. Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C, Ait-Yahia S. Regulation of Dendritic Cell Recruitment by Chemokines. *Transplantation* 2002; 73: 7-11.
31. Trowbridge H. Pathogenesis of Pulpitis Resulting from Dental Caries. *J Endod* 1981;7:52-60
32. Hahn C, Liewehr F. Relationships Between Caries Bacteria, Host Responses, and Clinical Signs and Symptoms of pulpitis. *J Endod* 2007; 33: 213-19
33. Okiji T. Pulp as a Connective Tissue. En: Hargreaves K, Goodis H. Seltzer and Bender's dental pulp. Quintessence Publishing Co, Inc. China. 2002: 95-122

34. Hahn C, Liewehr F. Update on the Adaptive Immune Responses of the Dental Pulp. *J Endod* 2007; 33: 773-81
35. Anderson L, Dumsha T, McDonald N, Spitznagel J. Evaluating IL-2 Levels in Human Pulp Tissue. *J Endod* 2002; 28(9): 651-5
36. Mousavi S, Talebi A, Kianoosh S. Immunohistochemical Assessment of Natural Killer Cells in Normal and Inflamed Dental Pulp. *JRMS* 2006; 11(2): 119-121
37. Hernández-Guerrero J, Jiménez-Farfán D, Castel-Rodríguez A, Garcés-Ortiz M, Ledesma-Montes C. Immunoexpression of HLA-DR Clase II Molecule in Cells from Inflamed Dental Pulp. *Arch Med Res* 2006; 37: 461-464
38. Nagaoka S, Tokuda M, Sakuta T, Taketoshi Y, Tamura M, Takada et al. Interleukin-8 Gene Expression by Human Dental Pulp Fibroblast in Cultures Stimulated with Prevotella Intermedia Lipopolysaccharide. *J Endod* 1996; 22(1): 9-12
39. Okiji T, Suda H, Kawashima N, Kaneko T, Sakurai K. Response of Pulpal Dendritic Cells to Microbial Challenges Across Dentin. In: Ishikawa T, Takahashi K, Maeda T, Suda H, Shimono M, Inoue T, eds. *Proceedings of the International Conference on Dentin/Pulp Complex 2001*, Chiba, Japan. Chicago: Quintessence, 2001; 24 &endash;30
40. Hahn C Lo, Best AM. The pulpal origin of immunoglobulins in dentin beneath caries: An immunohistochemical study. *J Endod*. 2006;32(3).
41. Wisithphrom K, Windson J. The Effects of Tumor Necrosis Factor-, Interleukin-1, Interleukin-6, and Transforming Growth Factor-1 on Pulp Fibroblast Mediated Collagen Degradation. *J Endod* 2006; 32: 853-61
42. Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. *StatPearls*. 2018
43. Manuel L, Zárate A, Hernández-Valencia M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2012;10(3).

44. Manuel L, Zárata A, Hernández-Valencia M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2012;10(3).
45. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. Vol. 301, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2011.
46. Ghannam MG, Alameddine H, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Pulp (Tooth). *StatPearls*. 2022; 7.
47. San Miguel A, Del Campo F, Mazón MA, Alonso N, Calvo B, Martín-Gil FJ, et al. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. Vol. 25, *Química Clínica*. 2006.
48. Kangarlou Haghighi A, Davar M, Kazem M, Dianat O. Presence of leptin in chronic periapical lesions. *Iran Endod J*. Fall 2010;5(4):147–50.
49. Martín-González J, Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Carmona-Fernández A, Sanchez-Margalet V, Segura-Egea JJ. Leptin receptor (LEPR) is up-regulated in inflamed human dental pulp. *J Endod*. 2013; 39: 1567-71.
50. Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002; 81: 531-5. *J Dent Res* 2002; 81: 1407-33.
51. El Karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT. Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibro-blasts. *J Endod*. 2009; 35: 829-33.
52. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators of Inflammation*. 2010; 568343.

53. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *Journal of Immunology*. 2001; 167: 4593-9.
54. Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH . Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007; 293.
55. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. Immune Defense Mechanisms of the Dental Pulp. *Crit. Rev. Oral Biol. Med* 1998; 9; 179-200.
56. Jontell M., Gunraj M, Bergenholtz G. Immunocompetent Cells in the Normal Dental Pulp. *J Dent Res* 1987; 66: 1149- 1153
57. Kim S, Liu M, Simchon S. Effects of Selected Inflammatory Mediators on Blood Flow and Vascular Permeability in the Dental Pulp. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 56: 131-90
58. Nucci L, Mardegan J, Aparecida E. Action of Nitric Oxide on Healthy and Inflamed Human Dental Pulp Tissue. *Micron* 2008; 39: 797-801
59. Ide S, Tokuyama R, Davaadorj P, Shimosuma M, Kumasaka S, Tate-hara S, Satomura K. Leptin and vascular endothelial growth factor regulate angiogenesis in tooth germs. *Histochemistry and Cell Biology*. 2011; 135: 281-92.
60. Okiji T. Pulp as a Connective Tissue. En: Hargreaves K, Goodis H. Seltzer and Bender's dental pulp. Quintessence Publishing Co, Inc. China. 2002: 95-122
61. Killough S, Lundy F, Irwin C. Substance P Expression by Human Dental Pulp Fibroblast: A Potential Role in Neurogenic Inflammation. *J Endod* 2009; 35: 73-79
62. Caviedes-Bucheli J, Muñoz R, Azuero-Holguín M, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: the Silent Protagonists. *J Endod* 2008; 34: 773-88

63. Li H, Chen V, Chen Y, Graig J, Machida C. Herpesviruses in endodontic pathoses: association of epstein-barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. *J Endod* 2009; 35:23 endash;29
64. Warfvinge J, Dahlen G, Bergenholtz G. Dental pulp response to bacterial cell wall material. *J Dent Res* 1985;64:1046
65. Bergenholtz G, Ahlstedt S, Lindhe J. Experimental pulpitis in immunized monkeys. *Scand J Dent Res* 1977;85:396-406.
66. Bergenholtz G. Evidence for bacterial causation of adverse pulpal responses in resin-based dental restorations. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:467-80.
67. Um S, Choi JR, Lee JH, Zhang Q, Seo BM (2011) Effect of leptin on differentiation of human dental stem cells. *Oral Diseases* 17, 662.
68. El Karim IA, Linden GJ, Irwin CR, Lundy FT (2009) Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibroblasts. *Journal of Endodontics* 35, 829.