



VASOS LINFÁTICOS Y PROCESO DE LINFANGIOGÉNESIS EN PULPA DENTAL: REVISIÓN NARRATIVA

Trabajo de Investigación
Requisito para optar al
Título de Especialista en Odontopediatría

Alumna: Dra. Viviana Mieres Araya
Docente Guía: Dra. Karina Cordero
Dra. Kiyoko Suzuki

Valparaíso - Chile

2025

Agradecimientos Personales

A Dios.

A mi Familia, en especial a mi madre.

Y a aquellos quienes han estado en mi camino apoyándome Uds. saben quiénes son,
¡Gracias infinitas!

AGRADECIMIENTOS

- A Prof. Dr. Eduardo Couve, quien generosamente me abrió las puertas de su laboratorio y del mundo de la Biología, pero quien voló antes de tiempo.
- A Dra. Kiyoko Suzuki Barrera, por su guía.
- Al Prof. Dr. Juan Eduardo Onetto y Prof. Dra. Marie Therese Flores,
- A todos los Docentes de la Especialidad quienes me acogieron en mi retorno y quienes pudieron felicitarme y darme retroalimentación positiva cuando correspondía, ¡gracias!
- Al equipo que trabaja en la Clínica de Odontología Pediátrica y del Adolescente de la Universidad de Valparaíso, a las Residentes de la Especialidad de Odontopediatría y a las internas de Odontología UV.
- A Don Patricio, aquel de los mejores regalos de Navidad y buen corazón.

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. MARCO TEORICO	10
3.1 Sistema Linfático	10
3.1.a. Anatomía, función y generalidades	10
3.1.b Sistema Linfático y su Relación con el proceso de inflamación.....	20
3.1.c Procesos Linfangiogénicos	30
3.2 Complejo Pulpo Dentinario	35
3.2. a Generalidades	35
3.2.b Origen embriológico.....	36
3.2.c Zonas de la pulpa y Odontoblastos	37
3.2.d Otros componentes celulares de la Pulpa dental	45
3.2.f. Poblaciones celulares del sistema inmune y respuesta defensivas de la pulpa	48
3.2.g Inervación Pulpar	54
4. Planteamiento del Problema	56
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	57
6. OBJETIVOS.....	58
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	58
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	58
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	59
7.1 Tipo de estudio.....	59
7.3 Variables a investigar	60
7.4. Palabras claves y operadores booleanos utilizados	60
7.5 Estrategia de Búsqueda por Subtema	62
7.5.1 Anatomía y función de sistema linfático	62
7.5.2 Búsqueda en motor PubMed.....	62
Anatomía y microestructura del Sistema Linfático.....	62
7.5.3 Búsqueda en Motor PubMed.....	62
Anatomía vascular linfática, microvasculatura linfática, microestructura y su función	62
7.5.4. Búsqueda en motor PubMed.....	63
Sistema Linfático y relación con la inflamación	63
7.5.5 Búsqueda en motor PubMed.....	64

Complejo Dentino-Pulpar o Pulpo-dentinario	64
7.5.6. Búsqueda en motor PubMed.....	66
Pulpa y sus Componentes Vasculares.....	66
7.5.7. Búsqueda en motor PubMed.....	66
Pregunta de investigación.....	66
Vasos linfáticos y procesos de linfangiogénesis en Pulpa dental	66
7.5.8 Búsqueda Linfangiogénesis en Pulpa Dental	67
8. RESULTADOS	67
8.1. Caracterización de la microestructura del sistema linfático y diferencias entre vasos sanguíneos y linfáticos	67
8.2 Describir la vasculatura de la pulpa dental	76
8.3. Caracterizar la evidencia en relación a estudios sobre vasos linfáticos en la pulpa dental.	81
8.4. Evidencia sobre procesos de linfangiogénesis en pulpa dental en estado de inflamación	96
9. DISCUSIÓN.....	105
10. BIBLIOGRAFÍA.....	115
11. ANEXOS.....	124
11.1 Búsqueda en Motor Cochrane Library	124
11.2 ANEXOS MOTOR BÚSQUEDA PUBMED	128

1. RESUMEN

Debido a que la pulpa se encuentra en una cavidad rígida dada por la dentina circundante, el control de la presión tisular dentro de ella juega un rol muy importante (Kim 1985, Chien, 1985, Berggreen, 2020). La inflamación intrapulpar de distintos orígenes genera un aumento transitorio de la presión del tejido intersticial y un flujo de líquido dentinario hacia afuera. Se ha descrito que si la pulpa está sana, el exceso de líquido intersticial resultante de la inflamación transitoria se absorberá en el sistema circulatorio o linfático a través de mecanismos de prevención de edema (Hahn and Liewher, 2007), pero las funciones del sistema linfático en la pulpa dental no se entienden completamente aún, dado que aún existe controversia frente a la existencia de vasos linfáticos intrapulpares y más aún sobre la existencia de procesos de linfangiogénesis dentro de la pulpa dental (Winiewska, 2021). Por lo cual revisar la evidencia actual sobre la existencia de Vasos linfáticos en Pulpa dental parece relevante para comprender la resolución de la inflamación pulpar. En este estudio se realizó una revisión Narrativa de la Literatura, para la cual se aplicó una metodología ordenada para la búsqueda y selección de los artículos revisados. Sobre procesos linfangiogénicos, la literatura carece de evidencia concluyente de que se puedan formar vasos linfáticos en la pulpa dental (Winiewska 2021). Se esperaría extrapolando lo que sucede en otros tejidos, que la linfangiogénesis ocurriría en una pulpa inflamada, si se define esta, como el desarrollo de vasos linfáticos a partir de los ya existentes, tal mecanismo solo es posible cuando los vasos linfáticos están presentes en los dientes sanos, por lo cual sigue siendo importante definir esto y a la luz de lo investigado, los estudios no son completamente concluyentes, siendo dispares en sus resultados y aun controversial entre investigadores definir la presencia de vasos linfáticos en pulpas de dientes sanos (Bernick and Patek, 1969), (Bernick, 1977), (Berggreen *et al.*, 2009), (Pimenta et al 2003) (Marchetti, 2002; Pimenta et al, 2003) (Gerli *et al.*, 2010) (Martin et al 2010), (Berggreen et al 2020) , (Wiśniewska *et al.*, 2022).

2. INTRODUCCIÓN

Los factores ambientales juegan un papel crítico en la inflamación de la pulpa dental, en este aspecto se ha descrito a la infección bacteriana como el factor etiológico más importante en activar el proceso inflamatorio pulpar (Trope, 2008).

Luego de iniciado el proceso de inflamación, su balance con el proceso de reparación determinaría el resultado de una pulpitis (Hui, 2017). Por esto se describe que tanto la inflamación como la resolución de ella median la reparación pulpar (Golberg, 2008, Cooper, 2017). Se considera como prerrequisito para la reparación de tejidos pulpares (Golberg, 2017) que se inicie el proceso inflamatorio, sin embargo, la resolución de éste en el cuerpo humano ha sido menos estudiada que su inicio (Headland, 2015).

A su vez la persistencia de la inflamación se ha indicado como la patogénesis de varias enfermedades en donde parece existir una disfunción en la capacidad del tejido para retornar a un fenotipo preinflamatorio (Headland, 2015). Y tanto en el inicio de la inflamación como en la resolución de ésta el sistema linfático juega un rol crucial activo en todos los órganos donde se encuentra presente (Marchetti, 1990, Alitalo, 2007, Headland, 2015). En otros tejidos, si el estímulo persiste sin ser controlado y la inflamación se sostiene y la neoformación vascular no logra oxigenar y nutrir tejidos, se genera un colapso del sistema de retorno vascular con el resultado de acumulación de mediadores inflamatorios, líquido y plasma, produciéndose una necrosis caracterizada por la coagulación de proteínas intracelulares debido a un bajo nivel de oxígeno (Caviedes -Bucheli, 2016).

Debido a que la pulpa se encuentra en una cavidad rígida dada por la dentina circundante, el control de la presión tisular dentro de ella juega un rol muy importante (Kim 1985, Chien, 1985, Berggreen, 2020). Los componentes claves en la inflamación de la pulpa son la microcirculación y la actividad de los nervios sensoriales. Una injuria de la pulpa puede activar los nervios sensoriales para la liberación de neuropéptidos, que provocan una

alteración de la hemodinámica mediada por citokinas (Kim 1990, Yu, 2007). Lo anterior contribuye a la respuesta vascular inicial frente a la caries. A su vez los procesos de angiogénesis tienen una relevante función en la reparación de heridas cuando exista una injuria pulpar (Hui, 2017) lo cual también se observa en otros órganos como la piel (Alitalo, 2007).

La inflamación genera un aumento transitorio de la presión del tejido intersticial y un flujo de líquido dentinario hacia el exterior. Se ha descrito que si la pulpa está sana, el exceso de líquido intersticial resultante de la inflamación transitoria se absorberá en el sistema circulatorio o linfático a través de mecanismos de prevención del edema (Hahn and Liewher, 2007) pero las funciones del sistema linfático en la pulpa dental no se entienden completamente aún, dado que persiste la controversia frente a la existencia y localización de los vasos linfáticos intrapulpares y más aún sobre la existencia de procesos de neovascularización dentro de la pulpa dental (Winiewska, 2021). Por lo cual suponemos que si se determina la existencia de Vasos linfáticos en Pulpa dental, este sistema podría tener un rol vital en este órgano.

Durante años y por distintos medios se ha investigado la presencia de vasos linfáticos en pulpa dental, la cual se describe en la literatura clásica (Bernick and Patek, 1969), (Bernick, 1977), sin embargo, investigadores antes y ahora ponen en duda su real presencia en el órgano dental debido a que es difícil distinguirlos de vasos sanguíneos por los medios de microscopía óptica convencional. Es por esto que últimamente destacan los estudios realizados por medio de la inmunohistoquímica con marcadores anti-proteínas específicas para sistema linfático, siendo a veces contradictorios sus resultados respecto a la presencia de microvasculatura linfática en el órgano pulpo dentinario dado que utilizan distintas metodologías y distintas especies (Winiewska, 2021) (Winiewska, 2022).

Recientemente se han investigado los procesos de linfangiogénesis en otros órganos y cómo su desregulación se relacionaría con enfermedades que afectan distintos sistemas (Alitalo 2005, Alitalo 2011) (Stritt, 2021) Por lo cual comprender si existen procesos linfangiogénicos en la pulpa dental relacionados a procesos inflamatorios o degenerativos parece interesante de investigar.

La presente revisión narrativa tiene como objetivo realizar una búsqueda estructurada de la literatura científica respecto a la presencia de vasos linfáticos en pulpa dental e investigar sobre la existencia de procesos linfangiogénicos dentro del complejo pulpodeninario y así comprender mejor el estado del arte sobre el papel de los vasos linfáticos en el proceso inflamatorio de la pulpa.

3. MARCO TEORICO

Para la construcción de este marco teórico se utilizaron estrategias de búsquedas que combinan la literatura clásica de Libros y la búsqueda estructurada de la literatura científica por tema, metodología que se incluye en los materiales y métodos por tema y subtema.

3.1 Sistema Linfático

3.1.a. Anatomía, función y generalidades

El Sistema linfático (Figura 1) tiene un rol crítico en la homeostasis de fluidos, en la inmunidad y en la absorción de lípidos (Betterman and Harvey, 2016) (Kazenwadel and Harvey, 2016) (Petrova and Koh, 2020).

Una vasculatura linfática funcional es un requisito para complementar al sistema de circulación sanguíneo cerrado y de alta presión que está presente en vertebrados (Breslin, 2014) (Breslin *et al.*, 2018), el cual se encuentra ausente en invertebrados (Venero Galanternik *et al.*, 2016).

A diferencia del sistema sanguíneo el sistema linfático es considerado un sistema semicircular **abierto** de baja presión (Andrade and Jacomo, 2007). Este sistema se ha conservado en las especies de vertebrados, desde el pez al ser humano, tanto a nivel estructural como molecular, existiendo múltiples patologías asociadas a la vasculatura linfática que abarcan desde el linfedema, las metástasis tumorales, enfermedades inflamatorias, hipertensión, obesidad y glaucoma (Kazenwadel and Harvey, 2016) , (Pollmann, Hägerling and Kiefer, 2014), (Betterman and Harvey, 2016) Galanternik, 2016, (Scallan *et al.*, 2016). Es así como se puede rescatar la importancia de los vasos linfáticos en varios procesos como: la regulación de los procesos inflamatorios, modular la presión sanguínea, la absorción de lípidos, mediar el transporte de colesterol y en la respuesta

inmune (Chen Y. 2014) (Berggreen and Wiig, 2014) y por ende la relevancia que tiene su investigación en los distintos tejidos y órganos, a nivel estructural como también funcional.

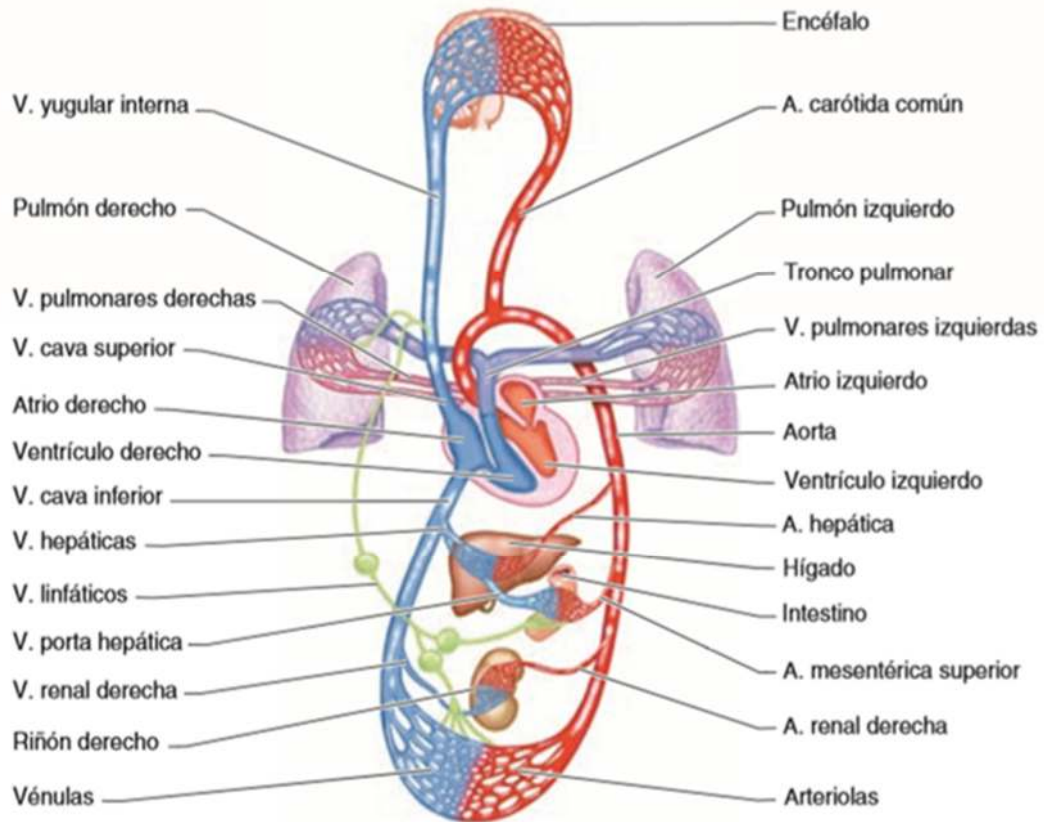


Figura 1. Esquema del sistema circulatorio en humanos. El sistema linfático se encuentra representado en verde. Los vasos linfáticos originados en los tejidos, desembocan en el sistema circulatorio en el torrente venoso, devolviendo la linfa al torrente sanguíneo a nivel de vena subclavia izquierda (Pró Ted, 2012)

El sistema linfático fue primero reconocido en el siglo XXVII por Gasparo Aselli. En el año 1622 éste describe los lacteales, los cuales correspondían a vasos linfáticos mesentéricos (Foster, 1996). Estos descubrimientos ocurren más o menos al mismo tiempo que descripciones más detalladas del sistema circulatorio (Andrade, 2007) (Morfoisse and Noel, 2019). Muy anterior a eso Aristóteles ya había descrito los vasos linfáticos como fibras que

contienen un fluido incoloro, las cuales se localizaban entre los vasos sanguíneos y los nervios. Aproximadamente en el año 1860 Virchow propone que los nódulos linfáticos podían tener una función como barrera en la diseminación del cáncer (Foster, 1996).

La anatomía de los vasos linfáticos fue casi completamente caracterizada a principios del siglo XIX, sin embargo, el conocimiento y entendimiento del sistema linfático ha tenido un crecimiento más lento respecto al progreso en el conocimiento del sistema circulatorio, donde los esfuerzos de los investigadores se enfocaron en mayor medida inicialmente (M.A. Swartz, 2001, Breslin, 2019).

Dada la morfología de los capilares linfáticos (Figura 2 y 3), se ha descrito su rol en facilitar la invasión de células tumorales como es el caso del melanoma, dichas células se adhieren a la fibronectina del espacio extracelular donde se anclan las células endoteliales linfáticas, las cuales al no estar protegidas por una lámina basal continua a diferencia de los vasos sanguíneos permitirían la invasión tumoral (Duenne, 2000, Galanternik, 2016, Petrova, 2020).

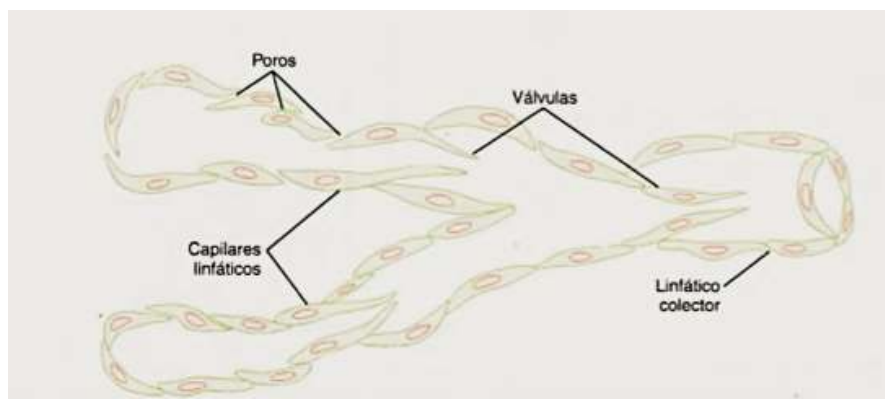


Figura 2. Estructura de los Capilares Linfáticos iniciales (Extraído de Guyton y Hall, Tratado de Fisiología, Edición 2005).

En el sistema circulatorio la sangre viaja desde las arteriolas a pequeños capilares, donde las proteínas y los fluidos son forzados hacia el espacio intersticial, gran parte de este exudado es reabsorbido luego en las vénulas post capilares. Sin embargo, debido a la presión osmótica resultante de la extravasación proteica, queda un pequeño flujo de fluido fuera de la vasculatura. Este exceso de fluido por convección según la Ley de Starling (Stritt, Koltowska and Mäkinen, 2021), (Berggreen, 2014) es llevado por medio del intersticio a los linfáticos iniciales, los que dada sus características anatómicas mencionadas previamente son libremente permeables a macromoléculas, por lo que **cumplen un importante rol en mantener la presión osmótica e hidrostática en el espacio tisular** (Morfoisse, 2019).

En los seres humanos, este sistema filtra desde 8 a 12 litros de líquido y proteínas por día, los que de otro modo se acumularían en los compartimentos extravasculares en vez de devolverse al torrente sanguíneo (Scallan, 2016). La salida neta de fluidos y por lo tanto el flujo neto de linfa es de aproximadamente 100-500 veces menor que la tasa de flujo de la sangre. (Goswami *et al.*, 2020)

Se describe la existencia de vasos linfáticos en todos los tejidos donde existe circulación sanguínea **excepto en las córneas, en la placenta y en el cerebro** (Andrade, 2007).

En este aspecto es curioso mencionar que el parénquima cerebral estaría libre de vasos linfáticos, donde las funciones de drenaje de detritus y productos de desecho se realizarían a través de una vía llamada Glinfática (Petrova, 2020). El cerebro humano entonces es un órgano que no depende de los vasos linfáticos para el drenaje del fluido extracelular, ya que drena a través de los espacios Virchow-Robin y a través de un flujo cerebroespinal (Kumar. G.S., 2015)

Como se observa en la **Figura 2 y 3** las células endoteliales linfáticas de los capilares iniciales se encuentran ancladas a la matriz extracelular circundante por pequeños

filamentos, los cuales se insertan en la membrana plasmática de la célula endotelial (Alitalo, 2005).

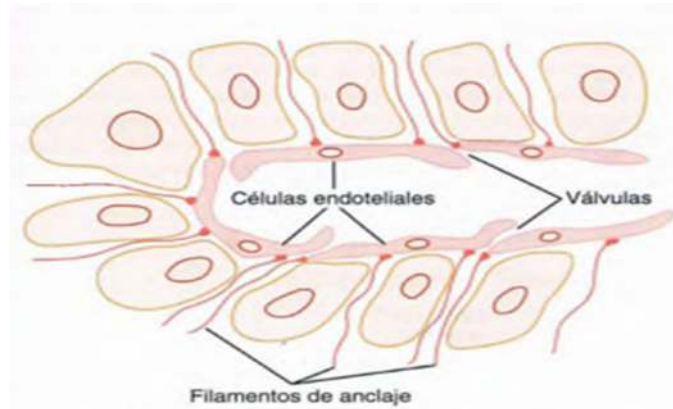


Figura 3. Estructura de los capilares linfáticos que permite el paso de sustancias de alto peso molecular hacia la linfa, filamentos de anclaje y válvulas (Guyton y Hall, Tratado de Fisiología, 2005).

Los capilares linfáticos absorben el líquido intersticial para formar linfa. El mecanismo de formación de linfa involucra válvulas microscópicas de una vía ubicadas en las uniones entre las células endoteliales linfáticas iniciales.

Los vasos colectores y los troncos linfáticos presentan una estructura anatómica similar a las venas, aunque sus tres capas, íntima, media y adventicia, son más delgadas y tienen una separación menos evidente que las observadas en el sistema venoso. Poseen válvulas semilunares más numerosas e histológicamente similares a las válvulas de las venas, formadas por pliegues de endotelio, músculo liso y tejido conectivo. En la confluencia del sistema linfático al torrente sanguíneo a nivel de la vena subclavia existe una válvula que evita el flujo retrógrado desde el sistema sanguíneo al sistema linfático (Andrade, 2007)

Anatómicamente el sistema linfático en el cuerpo humano está constituido de los vasos y de los nódulos linfáticos (Figura 8), los vasos linfáticos se encuentran en el trayecto de los

vasos hacia los nódulos y recogen la linfa desde todos los tejidos hacia los troncos colectores (Alitalo, 2005).

Las características anatómicas macroscópicas de los vasos linfáticos corresponden a las siguientes: son blancos, se anastomosan entre sí y poseen válvulas semilunares, regularmente dispuestas por pares y siempre más numerosas que en las venas. En el intervalo entre válvulas la pared de ellos se dilata, lo cual da al vaso un aspecto moniliforme (forma de rosario o cuenca). Los vasos linfáticos se dividen en superficiales (suprafasciales) y profundos (subfasciales). Los nódulos o ganglios linfáticos son masas de tejido linfoide situadas en el trayecto de los vasos linfáticos, pueden ser de forma globulosa, aplanada, alargada o reniforme. Sus dimensiones son variables, siendo algunos microscópicos, mientras que otros alcanzan un volumen de 1 cm³. A menudo los nódulos se reúnen en grupos de 2 a 15 de ellos (Rouviere y Delmas, 2005).

Tal como se muestra en la Figura 4 cada nódulo recibe por una parte de su superficie vasos linfáticos aferentes y de cada nódulo se emiten por el lado opuesto vasos linfáticos más voluminosos pero en menor número llamados vasos linfáticos eferentes (Rouviere y Delmas, 2005).

Los ganglios o nódulos linfáticos funcionan en armonía para el desarrollo de la función inmune, coordinados para proteger al cuerpo de las infecciones, ambos se forman en el mismo marco de tiempo embriológicamente, lo que se asocia al desarrollo de un sistema linfático funcional. Luego de una infección, las células presentadoras de antígenos transportan los antígenos desde la zona de infección hacia los ganglios linfáticos, donde presentan el antígeno a los linfocitos los que inician la respuesta inmune adaptativa (Van Der Pavert, 2013).

Una característica interesante de los grandes vasos linfáticos y ganglios es su asociación con el tejido adiposo, que generalmente les rodea (Figura 4 y 5), se ha señalado que este tejido adiposo podría actuar como un reservorio de energía para impulsar la respuesta inmunitaria local (Betterman, 2016).

El sistema linfático en humanos según su ubicación topográfica se puede dividir en tres: superficial, profundo y visceral. El sistema superficial drena la piel y el tejido subcutáneo mientras que el sistema linfático profundo es el responsable del drenaje del tejido subfascial. El sistema visceral también puede considerarse parte del sistema profundo. Existen vasos perforantes que cruzan la fascia y conectan los sistemas superficial y profundo (Andrade, 2007).

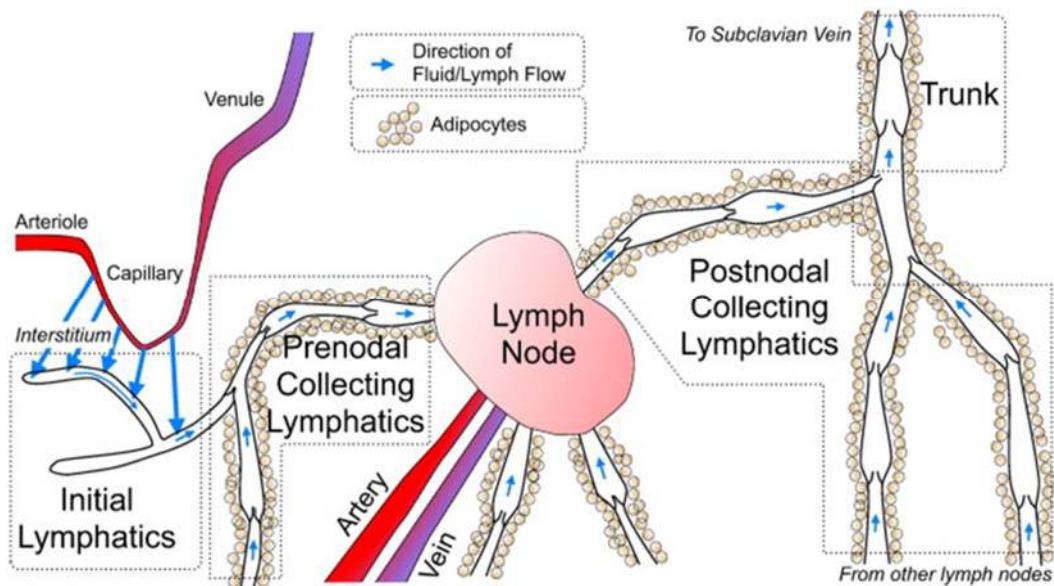


Figura 4. Esquema que muestra el flujo unidireccional de la linfa desde los linfáticos iniciales, colectores prenodales o aferentes, nódulos linfáticos, colectores postnodales o eferentes y troncos o ductos colectores linfáticos que retornan la linfa hacia el sistema venoso a nivel de venas subclavas (Breslin, 2014).

Hay cinco categorías de vasos en el sistema linfático: los capilares, vasos colectores, nodos linfáticos, troncos y ductos linfáticos, sus tamaños van desde los 10 μm a los 2 mm de diámetro. Los troncos linfáticos drenan la linfa desde los nodos linfáticos a los ductos y los últimos son los que regresan la linfa al torrente sanguíneo completando el circuito de transporte de fluidos. (M.A. Swartz, 2001).

La primera categoría de vasos son los capilares linfáticos o también llamados iniciales o terminales, generalmente tienen terminaciones ciegas, con un diámetro de 10-60 μm compuesta por una sola capa de endotelio que tiene una membrana basal ausente o discontinua, los capilares son no contráctiles, pero tienen filamentos de fibras elásticas que permiten la convección de fluido y por lo tanto facilitan el drenaje linfático. Los vasos colectores en sus paredes contienen músculo liso y válvulas unidireccionales, lo que promueve la propulsión de linfa y evita el flujo retrógrado como se ha mencionado previamente. (Breslin, 2019).

Los ganglios linfáticos (Figura 4 y 5) consisten en un aglomerado de tejido linfóide rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo denso y algunas fibras musculares lisas. Su estructura interna está formada por trabéculas que son extensiones de la cara interna de la cápsula que limitan los folículos. Después de llegar al ganglio linfático, la linfa fluye a través de su espacio subcapsular y es filtrada por los senos trabecular y medular. Los ganglios linfáticos están dispuestos como cadenas que se encuentran en áreas razonablemente constantes del cuerpo y contienen un número variable de ganglios; se estima que el número total de ganglios linfáticos en humanos es de alrededor 600–700. La forma de los ganglios linfáticos suele ser esférica o redonda, y puede variar considerablemente en tamaño, y pueden alcanzar un diámetro normal de hasta 1 pulgada (2,54 cms.). Estructuralmente, tienen una pequeña depresión llamada hilio y una superficie opuesta convexa (Andrade, 2007).

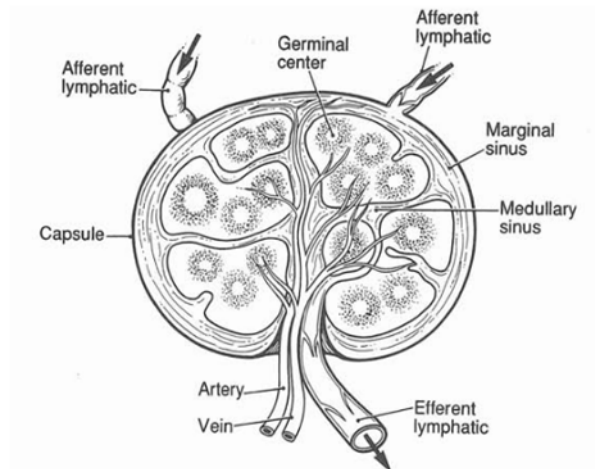


Figura 5. Dibujo esquemático de un nódulo linfático mostrando vasos aferentes entrando por el seno marginal a través de la cápsula del nódulo. Y los vasos eferentes emergen desde el hilio del nódulo. Una arteria y una vena entran a través del hilio (Foster, 1996)

En la función inmunitaria los ganglios o nódulos linfáticos juegan un importante rol. Para estos efectos, su estructura se puede dividir en tres regiones principales: la corteza, la paracorteza y la médula. La corteza contiene células inmunitarias tipo B densamente empaquetadas dispuestas en folículos, mientras que las células T se acumulan en la zona de la paracortical. Las células inmunitarias, tanto como las células dendríticas y las células T, ingresan a los vasos linfáticos iniciales y se alojan en los ganglios linfáticos de drenaje a través de múltiples vasos linfáticos aferentes que vacían su contenido en los ganglios. Luego el tráfico de células inmunitarias sale de los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos eferentes (Betterman and Harvey, 2016).

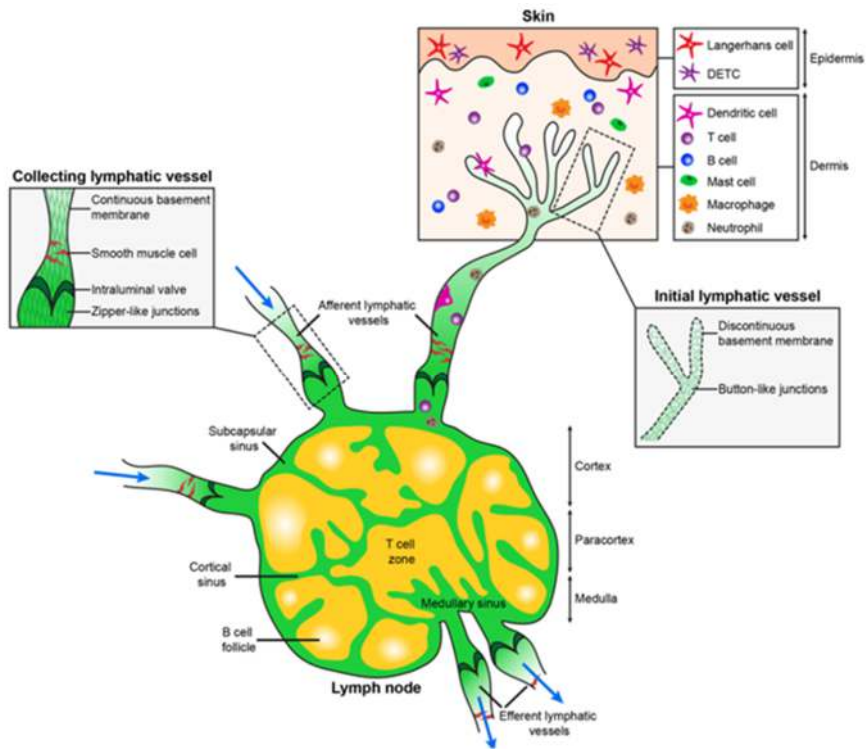


Figura 6. Estructura de ganglios linfáticos y diagrama de flujo de linfa aferente y eferente, destacando células inmunitarias que viajan desde los tejidos a los ganglios.

En la boca según Literatura clásica, existiría un drenaje de linfa desde lengua, mucosas, encías y dientes según Figura 7.

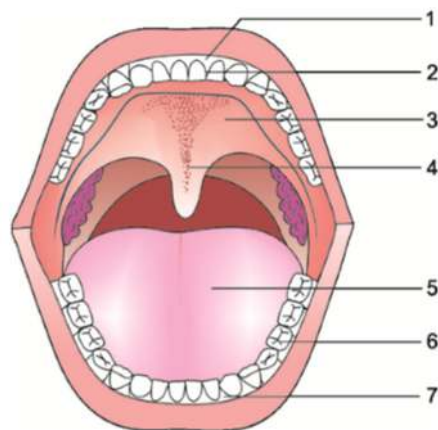


Figura 7. Diagrama del drenaje linfático de diferentes sitios de la cavidad bucal según Biología de Orban, Edición 14°. 1. Encía maxilar (Nódulos submandibular y bucal), 2. Dientes maxilares (Nódulo Submandibular), 3. Paladar duro (Nódulos cervical profundo y retrofaríngeo) 5. Lengua (Punta de la lengua hacia el Nódulo submental, 2/3 anteriores hacia nódulos submandibulares y cervicales profundos bajos, lengua posterior hacia nódulos superiores cervicales profundos) 6. Dientes mandibulares (Incisivos hacia nódulos submentales o mentonianos, caninos, premolares y molares hacia nódulos submandibulares) y 7. Encía mandibular (bucal o vestibular drena hacia nódulos submandibulares, lingual hacia nódulos anteriores y submandibulares y encía mandibular de molares drena hacia nódulos profundos cervicales).

3.1.b Sistema Linfático y su Relación con el proceso de inflamación

La Inflamación corresponde a una respuesta biológica estrictamente regulada y se produce frente a estímulos externos e internos. El objetivo de dicha respuesta es eliminar una noxa, inhibir su posterior diseminación y eventualmente reparar el tejido dañado.

La inflamación puede ser inducida por agentes físicos, químicos y/o por microorganismos patógenos. Semiológicamente los signos típicos o cardinales de la inflamación son: rubor (enrojecimiento), calor, tumor (hinchazón), dolor y la pérdida de función (function laesa) (Mouta and Heroult, 2003), (Wilting *et al.*, 2009), (Schwager and Detmar, 2019).

También se describe a la inflamación como una respuesta localizada protectora que se genera frente a una lesión tisular (bacteriana, viral, química, física o por radiación) con la función de destruir, diluir o bloquear el agente infeccioso y reparar el tejido lesionado (Saharinen *et al.*, 2004), (Mouta and Heroult, 2003). Importante es señalar que para que se produzca la inflamación, se deben activar procesos angiogénicos (formación de nuevos vasos sanguíneos) así como procesos linfangiogénicos (formación de nuevos vasos desde

la vasculatura preexistente) en el tejido afectado (Schwager and Detmar, 2019), (Liao and von der Weid, 2015), (Ran and Wilber, 2017), (Saharinen *et al.*, 2004).

El papel y las respuestas de los vasos sanguíneos en la inflamación está bien caracterizada, así mismo los vasos linfáticos juegan un rol a lo largo de las tres fases de la respuesta inflamatoria: inicio, progresión y resolución (Mouta and Heroult, 2003) (Alitalo, 2011), (Schwager and Detmar, 2019).

La inflamación es parte de un proceso fisiológico de reparación de daños, sin embargo, cuando este proceso no se controla y la inflamación se propaga, pierde su función reparadora e incluso puede causar daños, por lo tanto su regulación es importante (Ji, 2007).

La vasculatura linfática regula la respuesta inflamatoria al influir en el drenaje del líquido extravasado y al transportar tanto mediadores inflamatorios como células inmunitarias (leucocitos y células presentadoras de antígenos: como las células dendríticas), jugando a la vez un importante rol en la función del sistema inmune (Aebischer, Lolyeva and Halin, 2014) (Kim, Kataru and Koh, 2012; Liao and von der Weid, 2015).

Los principales microorganismos patógenos desencadenantes de respuestas inflamatorias son las bacterias, virus, hongos y parásitos (Schwager, 2019. Wilting, 2009. Angeli, 2006). Además de los patógenos, también se generan respuestas inflamatorias a estímulos nocivos originados por sustancias químicas, células cancerosas, daño físico (radiación, quemaduras) y daño mecánico a los tejidos (Mouta, 2003).

Se describen procesos inflamatorios hiperagudos, agudos y crónicos. Una inflamación hiperaguda causa rápidamente la muerte debido a la masiva destrucción de órganos o por shock circulatorio. Una inflamación aguda comienza rápidamente, pero cuando no hay complicaciones asociadas, es seguida inmediatamente por una vuelta a la normalidad y

homeostasis. Sin embargo, una inflamación aguda puede dar lugar secundariamente a un proceso de inflamación crónica, descrita principalmente de manera histológica como un tejido de granulación complejo con una zona de reabsorción que contiene gran cantidad de macrófagos, histiocitos y células epiteloides (Wilting, 2009).

Las noxas señaladas activan las paredes de los vasos, generándose la liberación de leucocitos que desencadenan una plétora de señales pro-inflamatorias. Las moléculas generadas varían dependiendo del estímulo y el sitio de la lesión (Mouta, 2003). La mayor parte de lo que se sabe acerca de los mecanismos de inflamación proviene de estudios en entornos cutáneos (Schwager, 2019). Minutos después de la exposición a lesiones, se genera una dilatación de los capilares y aumento del flujo sanguíneo, mientras que ciertos cambios estructurales permiten tanto el escape de proteínas plasmáticas del torrente sanguíneo que promueven la formación de exudado y edema, así como la transmigración de leucocitos a través del endotelio para su acumulación en el sitio de la lesión (Mouta, 2003).

Una lesión a un tejido da como resultado la liberación de mediadores químicos y la activación de efectores celulares. Se produce edema el que determina aumento de volumen como resultado de las acciones de histamina, bradicinina, leucotrienos, componentes del complemento, sustancia P y el factor activador de plaquetas.

La naturaleza del edema depende del tipo y la intensidad de la lesión. En un traumatismo mecánico, por ejemplo, los tejidos pueden aplastarse y lacerarse con rotura generalizada de los vasos sanguíneos, lo que provoca un derrame de sangre en los tejidos vecinos.

En aquellas lesiones como quemaduras térmicas o químicas e infecciones bacterianas o virales en las que generalmente hay poca o ninguna ruptura de los vasos sanguíneos los mediadores que provocan la inflamación se activan de otra manera (Ji, 2007).

El edema se debe casi en su totalidad a una exudación de una sustancia rica en proteínas y líquido a través de la pared capilar. Proteínas y material particulado en el líquido tisular pueden entrar más fácilmente a los vasos linfáticos iniciales como linfa para ser transportada al ganglio linfático más cercano. Esto se aplica también a bacterias, virus y toxinas, y varias células inflamatorias (Alitalo, 2011). Además, independientemente de la intensidad de la lesión, las respuestas inflamatorias y edematosas varían según su localización, lo que, por tanto, se explicaría por la existencia de una susceptibilidad diferencial específica según el tejido afectado (Schwager, 2019).

Tal como se muestra en la Figuras 1 y 2, durante el proceso de inflamación, los vasos linfáticos experimentan un agrandamiento pronunciado en el tejido afectado y muestran una mayor fuga o extravasación de líquido extracelular, lo que indica una funcionalidad reducida (Schwager, 2019).

Sin embargo, la linfangiogénesis en entornos inflamatorios facilita la resolución del edema tisular y promueve la movilización de macrófagos y células inmunitarias (Alitalo, 2011) (Aebischer, Iolyeva and Halin, 2014) (Schwager, 2019).

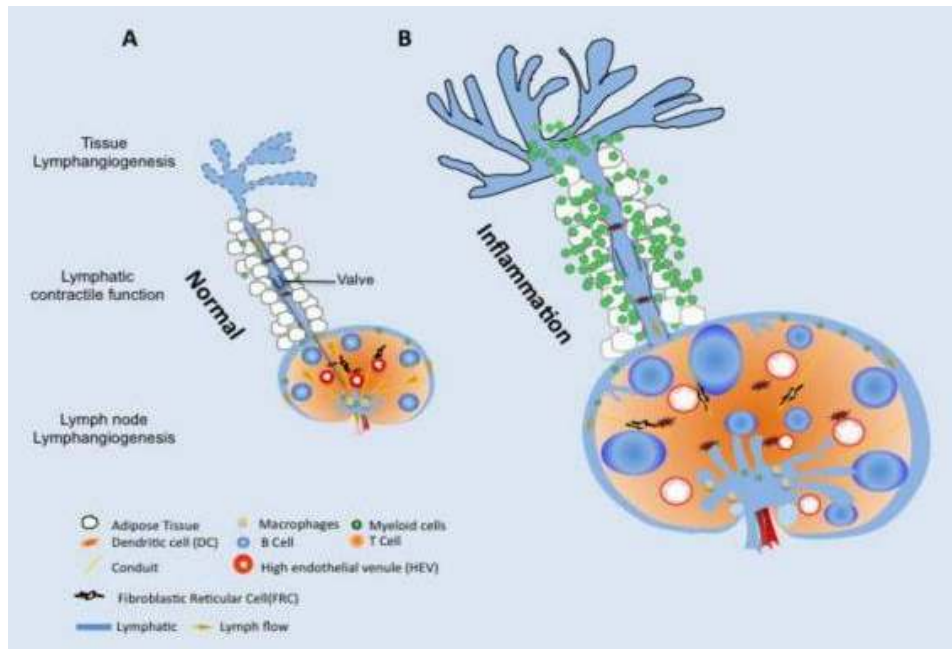


Figura 1. Ilustración Esquemática de los cambios que ocurren en la estructura linfática durante la inflamación. En esquema A: sistema linfático en normalidad. Esquema B: sistema linfático durante procesos inflamatorios, donde se observa linfangiogenesis a nivel tisular y dificultades en la capacidad contráctil de los vasos colectores linfáticos hacia los nódulos (Liao y Van der Weid 2014).

Los cambios bruscos en los vasos linfáticos se asocian con una inflamación tisular aguda, como la que se produce en una infección bacteriana. **Los vasos linfáticos sirven como conducto principal para que los antígenos solubles y células presentadoras de antígenos viajen desde los tejidos periféricos a los ganglios linfáticos y a otros órganos linfoides secundarios** (Tammela, 2010, Mouta, 2003, Kim, 2012).

Leucocitos (células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, mastocitos, linfocitos T y B, células plasmáticas y células Natural Killer NK) son las células efectoras de este mecanismo de defensa; por lo general, llegan al sitio lesionado a través de los capilares sanguíneos y

viajan a los ganglios o nódulos linfáticos a través de vasos linfáticos aferentes (Mouta, 2003).

En el sitio de la injuria citoquinas proinflamatorias inducen la expresión de factores de crecimiento como el VEGF-C en varios tipos de células (Wilting, 2009; Angeli, 2006). Las citoquinas son importantes proteínas para el control de procesos homeostáticos, actuando en la regulación del sistema inmune así como en el proceso de inflamación. Éstas corresponden a polipéptidos pequeños de 70 a 100 aminoácidos, que se configuran en una estructura terciaria y se dividen en varias subfamilias según las variaciones en su estructura cuaternaria y residuos críticos de cisteína. Los linfáticos pueden ser la fuente de las citoquinas, como también pueden expresar sus receptores o realizar ambas funciones. Además los vasos linfáticos actúan como un conducto que permite el flujo de dichas citoquinas, por lo que la interacción entre sistema linfático y citoquinas es un constante (Farnsworth *et al.*, 2019).

El daño tisular y la necrosis dentro del tejido inflamado activa macrófagos tisulares residentes, queratinocitos epidérmicos, células endoteliales, células estromales y monocitos para liberar los mediadores de la maduración de células dendríticas residentes (derivadas de la médula ósea) como prostaglandinas, IL-1 β y TNF α (Mouta, 2003).

Las células dendríticas (CD) que corresponden a células presentadoras de antígenos y que se encuentran en el tejido periférico, son estimuladas a madurar por distintas señales originadas por los patógenos, tales como productos microbianos y productos de origen viral: LPS, DNA o dsRNA (Angeli and Randolph, 2006), los que estimulan los receptores Toll-Like que se encuentran en la superficie de ellas, lo que induce la generación de citoquinas proinflamatorias ya señaladas: TNF- α e IL1 β , junto con la expresión de un patrón distinto de receptores de citoquinas en su superficie (disminución o aumento de expresión) (Angeli, 2006, Maby-El Hajjami , 2008), (Platt and Randolph, 2013). En el

esquema de la Figura 2, se observa el proceso de migración de CD durante la inflamación desde el tejido lesionado a los nódulos linfáticos (NL), esquematizándose el rol del sistema linfático para el transporte de las CD maduras como respuesta a toxas bacterianas.

En la fase secundaria de la respuesta, los propios leucocitos se activan dentro del tejido inflamado. Los monocitos circulantes son reclutados en grandes números en el tejido inflamado y habiendo absorbido el antígeno se desarrollan en células dendríticas, su maduración también involucra IL-4 derivada de mastocitos para este proceso (Tammela, 2010). Se ha observado que tras la maduración de las CD dérmicas e intestinales, el receptor CCR7 les confiere capacidad de localización de ganglios linfáticos (sólo los linfáticos capilares y las vénulas endoteliales altas expresan el ligando CCR7 y CCL21) lo que les permite su viaje desde los tejidos inflamados a los NL a través de los capilares linfáticos (Mouta, 2003, Farnsworth 2019).

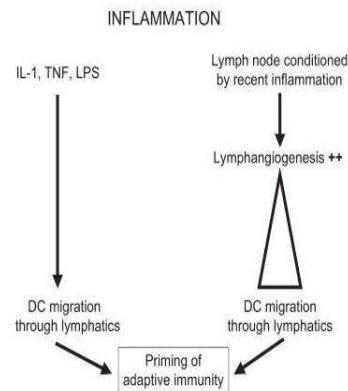


Figura 2. Se esquematiza la activación y migración de CD desde los tejidos periféricos por mediadores inflamatorios hacia los nódulos linfáticos (NL) a través de los vasos linfáticos aferentes.

Los mediadores inflamatorios como TNF, IL1 y LPS actúan rápidamente para inducir la migración de CD desde la periferia de los tejidos a los NL. Una linfangiogénesis sostenida

en el tiempo por días permite una migración más robusta de DC a los NL (Angeli and Randolph, 2006). También se describe que existen mecanismos de intravasación o diapédesis de CD a través del endotelio linfático (Mouta, 2003)

Curiosamente, la acumulación anormal de CD ha sido notada en algunas condiciones inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias crónicas y en ciertas enfermedades linfoproliferativas (Mouta, 2003, Angeli, 2006).

Los vasos linfáticos parecen estar también regulados por moléculas de adhesión celular como CLEVER-1 y receptor de manosa 1. Se ha descrito un mecanismo por el cual el endotelio linfático inflamado es capaz de atenuar la maduración de células dendríticas a través de la interacción de CD11b con el receptor ICAM-1 en las células endoteliales linfáticas, **lo que da cuenta del proceso de modulación de la inflamación y respuesta inmune mediado por dichas citoquinas** (Tammela 2010, Farnsworth 2019).

Las células presentadoras de antígenos llegan primero al seno subcapsular de los nódulos linfáticos (NL) y luego pasan a la paracorteza donde se agregan alrededor de vénulas de alto endotelio (VAE). Esta localización permite que las células dendríticas presenten los antígenos periféricos recientemente adquiridos a las células B y T que se reclutan desde la sangre (Tammela and Alitalo, 2010) (Maby-El Hajjami, 2008).

Los linfocitos T y B activos expresan citoquinas de receptor CCR7 mediante la producción de su ligando CCL21 (también llamada citoquina linfoide secundaria, SLC). Las células T positivas para CCR10 son guiadas hacia los vasos aferentes por una subpoblación de células endoteliales linfáticas que expresan niveles bajos de podoplanina y CCL21 pero altos niveles del ligando CCR10 y receptor de antígeno del grupo sanguíneo Duffy para citoquinas (DARC), la interacción de dichas citoquinas y las células inmunes se diagrama en la Figura 4 (Tammela 2010), (Farnsworth *et al.*, 2019)

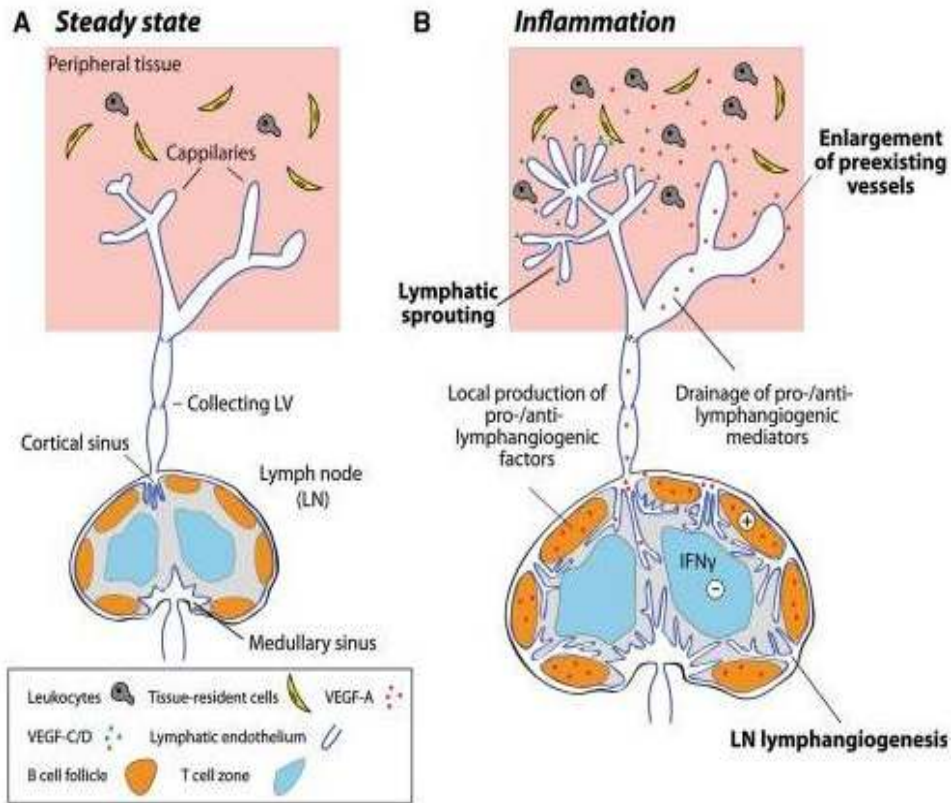


Figura 3. Se muestran los cambios estructurales y anatómicos de la vasculatura linfática durante los procesos inflamatorios y los lugares de linfangiogenesis inducida por inflamación en el tejido periférico injuriado y en los nódulos linfáticos (Aebischer, 2014).

La linfangiogenesis transitoria que ocurre en paralelo con la angiogenesis contribuye de manera crucial al proceso de curación de heridas y es un proceso regulado por señalización molecular, entre otros factores el Factor de crecimiento endotelial C (VEGF-C), que es liberado por plaquetas activadas y macrófagos reclutados durante la hemostasia permite un brote de células desde los vasos linfáticos existentes en el borde de la herida. **La producción de VEGF-C y VEGF-D está asociada con la activación inflamatoria de macrófagos reclutados durante la inflamación y lo que puede impulsar la linfangiogenesis en tejidos en condiciones inflamatorias.** Las propias LEC secretan citoquinas que pueden influir de forma autocrina y/o paracrina en la linfangiogenesis y en la

respuesta inmunitaria, como por ejemplo la expresión del ligando 8 de quimiocina (CXCL8) (Stritt, 2021).

Los macrófagos secretan factores angiogénicos y linfangiogénicos, incluidos los factores de crecimiento endotelial tipo C Y D (VEGF-C y VEGF-D). El factor de crecimiento VEGF-C es quimiotáctico para macrófagos y su receptor VEGFR-3 se expresa en una fracción de monocitos de la sangre y tejidos periféricos. Los leucocitos activados secretan VEGF, cuya expresión es inducida por hipoxia y el cual tiene un rol en la angiogénesis tumoral. VEGF es quimiotáctico para macrófagos y aumenta la migración transendotelial de leucocitos (Saharinen *et al.*, 2004), (Stephens and Liao, 2018).

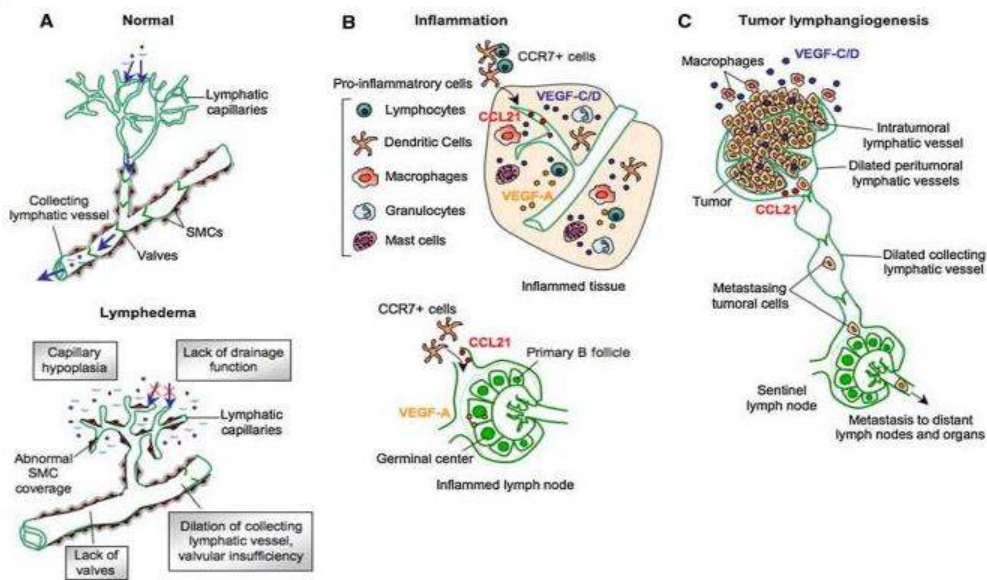


Figura 4. Estructura y función de vasculatura linfática en normalidad y linfedema (A), durante la inflamación (B) y en procesos tumorales (C). En B se observan diagramadas las células proinflamatorias que actúan en el sitio de la inflamación, junto a las citoquinas y factores de crecimientos más relevantes en el inicio y progresión de la inflamación en el sitio de inflamación y en NL (Maby-EI Hajjami, 2008).

3.1.c Procesos Linfangiogénicos

En la edad adulta se sabe que la linfangiogénesis ocurre sólo durante ciertas circunstancias patológicas tales como la inflamación, la reparación de tejidos, la cicatrización de heridas y en los crecimientos tumorales, todas condiciones asociadas con una neovascularización rápida (Tammela, 2010) (Saharinen *et al.*, 2004). Anteriormente se pensaba que la linfangiogénesis solamente podía originarse desde brotes de vasos linfáticos existentes, sin embargo, actualmente se discute si la linfangiogénesis depende exclusivamente de la proliferación local de CELs o si los progenitores endoteliales circulantes pueden contribuir directamente a la formación de vasos linfáticos, proceso al cual se le ha nombrado linfovasculogénesis (Kim, 2012).

La linfangiogénesis es un proceso menos frecuente en adultos, siendo ampliamente observado durante la embriogénesis, sin embargo, tal como se señalaba su activación en adultos está restringida a estados patológicos o reparativos (Saharinen *et al.*, 2004), (Ran and Wilber, 2017). Por ejemplo: un daño irreparable en la pared de los vasos linfáticos originado por el nemátodo *Wuchereria bancrofti*, desencadena linfedemas desfigurantes en las personas afectadas, dada la alteración de la función linfática de manera irreversible y la nula capacidad de retorno del líquido extravasado, dicha enfermedad deja de manifiesto la importancia de la vasculatura linfática (Mouta, 2003)

En algunos contextos patológicos, la estimulación de la linfangiogénesis puede ser beneficiosa al ayudar a la resolución del edema, la eliminación de células inmunitarias dañinas y el suministro de células inmunitarias que promueven la curación. En otros contextos, la linfangiogénesis excesiva se asocia con la formación de vasos disfuncionales que contribuyen al edema crónico y la fibrosis asociada. (Stritt, 2021)

La linfangiogenesis continua y la remodelación de los vasos linfáticos están asociados a patologías como edema, inflamación y metástasis tumoral. En procesos inflamatorios y autoinmunes se ha considerado que los vasos linfáticos cumplen una función agravante, ya que como parte del brazo efector de la respuesta inmune, aseguran el transporte eficiente de material antigénico a la región de los ganglios linfáticos.

En la Figura 5 se enlistan una serie de mediadores de la actividad linfangiogenica con actividad demostrada en vitro o en vivo, información relevante para comprender más adelante los estudios realizados para determinar presencia de linfangiogenesis en pulpa dental y otros tejidos (Aebischer, 2014).

Mediator	Lymphangiogenic activity	In vitro (1) In vivo (2)
VEGF-C	+	1 & 2
VEGF-A	+	1 & 2
LT α	+	2
LT $\alpha\beta_2$	+	1 & 2
IL-17	+	1 & 2
IL-8 (CXCL8)	+	1 & 2
HGF	+	1 & 2
IL-3	+	1
FGF-2 (bFGF)	+	1 & 2
LPS	+	1 & 2
CXCL12	+	1 & 2
S1P	+	1 & 2
TNF α	-	1
IL-27	-	1
IFN α	-	1
IFN γ	-	1 & 2
TGF β	-	1 & 2
CXCL10/11	-	1

Figura 5. Mediadores de la actividad linfangiogenica con actividad demostrada en estudios in vivo o in vitro según muestra la tabla. (HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos, S1P: Esfingosina-1 fosfato) Se ha demostrado la acción del factor de crecimiento en la regulación de células endoteliales linfáticas en experimentos con diseño in vitro (Aebischer, 2014).

La expansión inducida de la vasculatura linfática mejora la función linfática, evaluada en experimentos con drenaje de marcadores fluorescentes y células inflamatorias marcadas. La capacidad de drenaje de los vasos linfáticos está influenciada por la permeabilidad vascular y la actividad de bombeo de los vasos, procesos mediados por la señalización de VEGF-C/VEGFR-3, así como por varios mediadores inflamatorios nombrados anteriormente incluidos TNF- α , IL-1 β , junto con el óxido nítrico (Kim, 2012).

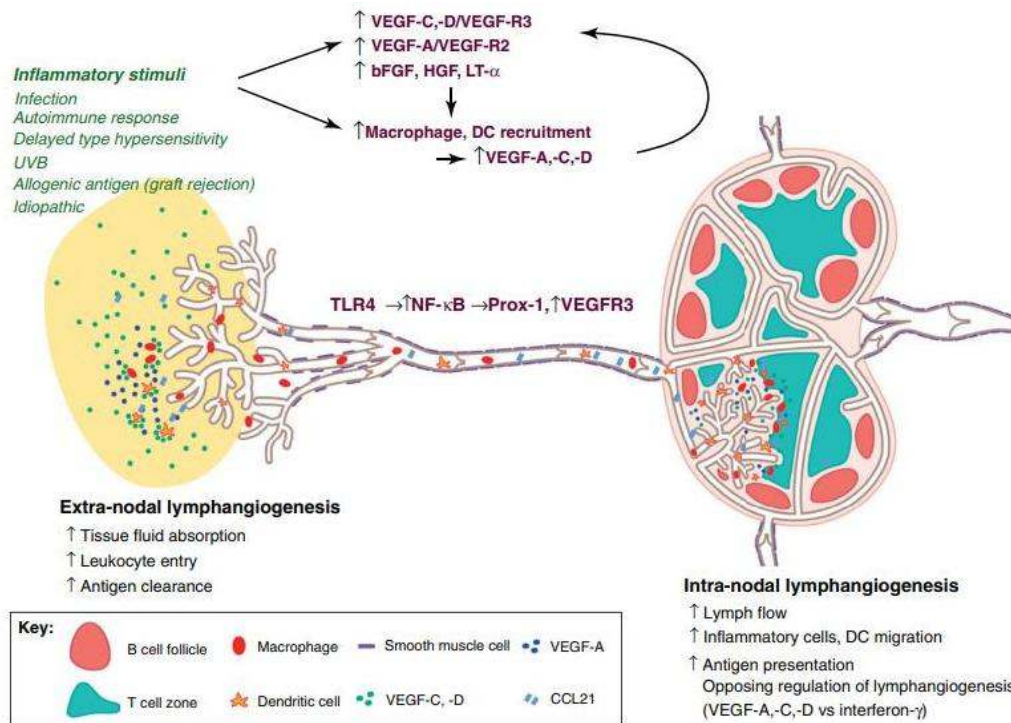


Figura 6. Proceso de linfangiogénesis extranodular (externo a nódulo linfático) e intranodal, células inmunes, citoquinas y factores de crecimiento involucrados (Kim 2012)

Los antígenos solubles más grandes pueden también llegar a los ganglios linfáticos a través de la linfa, los que son capturados por células dendríticas y macrófagos residentes en la región cortical para iniciar eventos tempranos de reclutamiento de células T (Tammela, 2010).

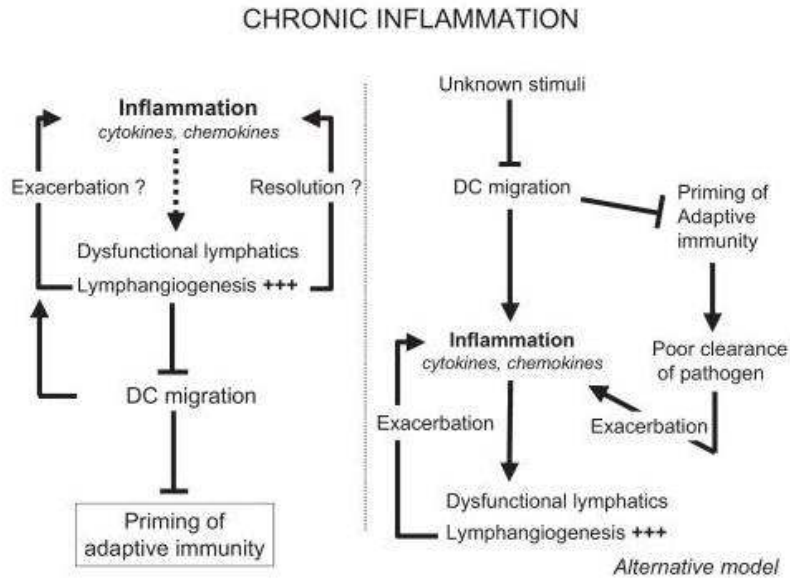


Figura 7. Esquema de modelo de Inflamación crónica y su relación con fenómenos de linfangiogénesis y fallas en la migración de Células dendríticas (Angeli, 2006)

La migración y maduración de las CD durante el proceso de inflamación es de vital importancia, tal como se observa en la figura 7 se ha descrito que una función linfática impedida como en el caso del linfedema o en enfermedades que se relacionan con la inflamación crónica (enfermedad de Chron, psoriasis, rechazo de órganos transplantados), dificulta la migración de las CD hacia los NL, impidiendo la resolución del proceso inflamatorio y exacerbando su presentación (Angeli, 2006).

En condiciones inflamatorias, las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 se sobrerregularon en células endoteliales linfáticas (Cimpean and Raica, 2015) . La salida de los linfocitos depende de la expresión de un receptor acoplado a proteína G, la esfingosina-1-fosfato 1 (S1P1) (Maby-El Hajjami and Petrova, 2008).

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un lípido bioactivo, sintetizado por esfingo kinasas, S1P1 es expresada en las células endoteliales linfáticas y se ha demostrado que estimula la linfangiogénesis in vitro, así como en un modelo de ratón. Se sugiere que S1P regula la

maduración de los vasos linfáticos ya sea directamente o por mecanismos mediados por linfocitos (Tammela, 2010)

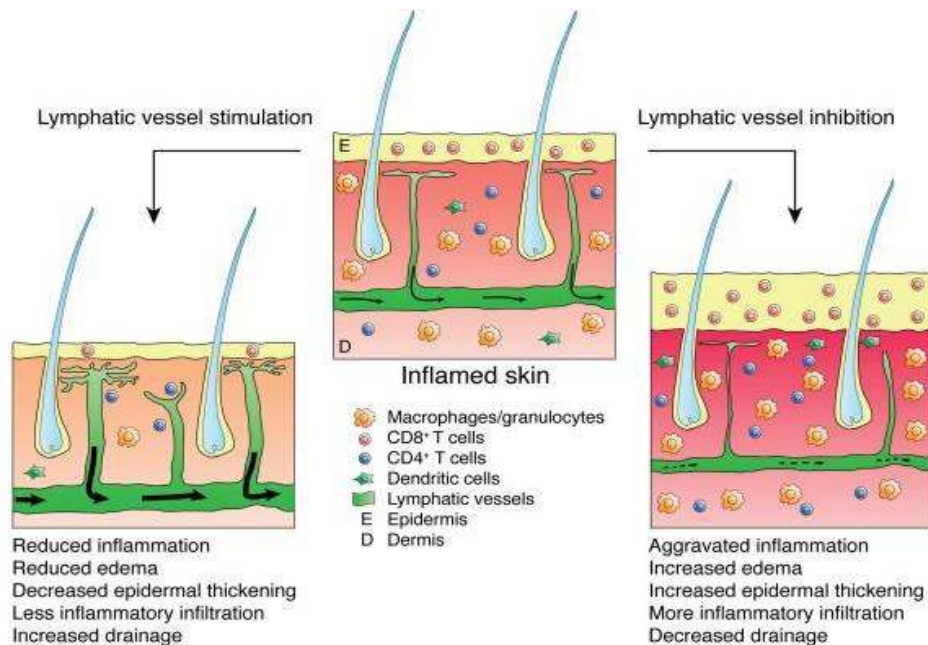


Figura 8. Efectos de la estimulación o inhibición de vasos linfáticos durante la inflamación de la piel (Schwager, 2019).

Como se observa en la Figura 8, durante la inflamación de la piel, se observa la importancia de los vasos linfáticos en el inicio de la respuesta inflamatoria así como también para la resolución de esta, observándose un agravamiento del edema y del proceso inflamatorio cuando se inhiben las funciones de los vasos linfáticos. La promoción de la linfangiogénesis tiene un importante rol en la resolución de la inflamación pudiendo ser esto clave en nuevos acercamientos terapéuticos para patologías en donde existen patrones de inflamación crónica (Schwager, 2019). En otros estudios, al Interferir con la expansión linfática al bloquear el eje de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C) se exagera la inflamación en una variedad de modelos de enfermedades, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la inflamación de la piel. Por el contrario, se ha demostrado que la estimulación de la vasculatura linfática, por ejemplo,

mediante sobreexpresión viral o transgénica, así como inyecciones locales de VEGF-C, reduce la gravedad de la inflamación en modelos de las mismas enfermedades antes mencionadas (Tammela, 2011).

Sin embargo todo lo anterior, aún se necesita una mejor comprensión de los mecanismos que promueven la linfangiogénesis funcional, inhiben la linfangiogénesis excesiva o inducen la regresión los vasos linfáticos anormalmente desarrollados para la creación de terapias pro y anti-linfangiogénicas efectivas (Stritt, 2021)

3.2 Complejo Pulpo Dentinario

3.2. a Generalidades

La pulpa dental y la dentina funcionan como una unidad. Los odontoblastos (Figura 1), secretan la predentina que luego se transformará en dentina y se localizan en la periferia del tejido pulpar produciendo extensiones hacia la parte interna de la dentina, las que se denominan procesos odontoblásticos (Trowbridge HO, Kim S, 1998), (Nanci, A. 2018), (Orchardson and Cadden 2001). La dentina es una de las primeras manifestaciones dentro de la evolución de las especies de una matriz extracelular basada en colágeno mineralizado (Couve, Osorio, and Schmachtenberg 2013).

La dentina no existiría de no ser producida por los odontoblastos y la pulpa dental depende de la protección ofrecida por la dentina y el esmalte en una cavidad rígida aislada del medio oral (Kritikou, 2021). Así mismo la dinámica integrada entre la pulpa y la dentina implica que injurias producidas en la dentina pueden alterar los componentes pulpaes, y a su vez alteraciones de la pulpa pueden alterar la calidad y cantidad de dentina producida (Cohen). Por todo lo anterior es importante entender ambos tejidos como un complejo en continúa relación (Mattuella, 2007), por lo cual se ha denominado su interacción como Complejo pulpo dentinario a pesar que sus componentes y su organización biológicamente sean distintas (Mattuella, 2007), (Kawashima, 2016)

Junto con una abundante red de fibras del nervio trigémino, el **Complejo Pulpo-dentinario** constituye un **órgano sensorial complejo** que detecta y transmite cambios de temperatura, estímulos mecánicos y de dolor, entendiéndose entonces como una unidad funcional que actúa en comunicación (Couve, Osorio, and Schmachtenberg 2013).

3.2.b Origen embriológico

La pulpa es un tejido conectivo de origen mesenquimático y ectomesenquimático, (Jontell, 1998) (Didilescu, 2013), (Tziafas, 2010), (Nancy, 2018), (Kritikou 2021), (Kerkis 2012). Sin embargo, los odontoblastos que son las células secretoras de dentina derivan embriológicamente desde células de la cresta neural, la que da origen a la papila dental (Tziafas, 2010, Yu, 2007). La cresta neural es una estructura que evolutivamente emerge tempranamente durante la evolución de los vertebrados (Couve, 2013).

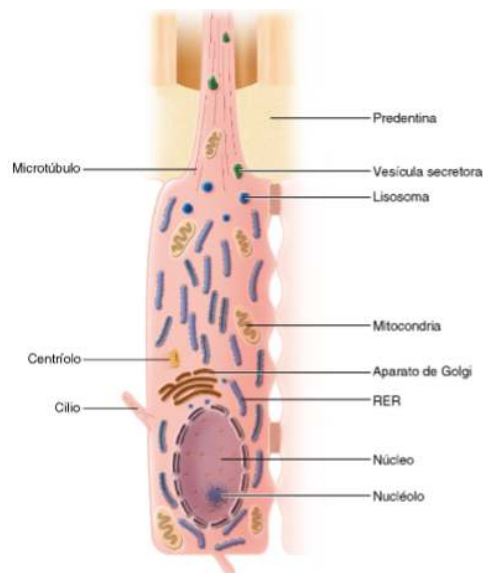


Figura 1. Esquema de un odontoblasto totalmente desarrollado. RER: Retículo endoplasmático rugoso (Nanci, A. 2018, Ten Cate Oral Histology).

3.2.c Zonas de la pulpa y Odontoblastos

El estrato más externo de células de la pulpa dental está compuesto por la capa de **empalizada de odontoblastos**. Estas corresponden a células pos-mitóticas especializadas organizadas en una empalizada celular continua que determina una interfase dentino-pulpar, donde mantienen la aposición de predentina y dentina durante toda la vida de un diente, proceso denominado **dentinogénesis**, que determina una función secretora de la pulpa (Goldberg 1993, Couve, 2013, Cooper, 2017). Se le denomina células postmitóticas

a aquellas que se hiperdiferencian y se salen del ciclo celular, por lo cual no sufren de mitosis, un ejemplo de ellas, además de los odontoblastos son las neuronas (Goldberg, 2008).

Esta capa celular se localiza inmediatamente debajo de la predentina y se compone principalmente de los cuerpos celulares de los odontoblastos, donde se encuentran además finos capilares y fibras nerviosas, quienes forman un plexo en esta zona (Kritikou, 2021), tal como se observa en la Figura 2. (Trowbridge HO, Kim S, 1998)

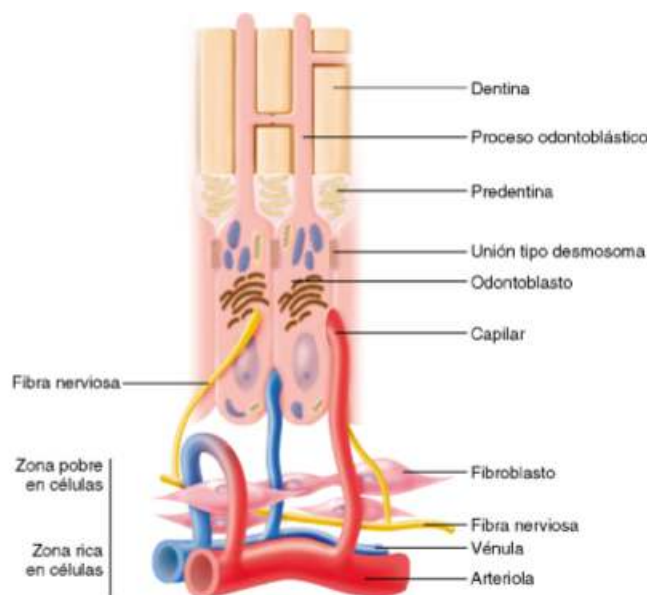


Figura 2. Representación esquemática de la capa odontoblástica y la región subodontoblástica de la pulpa (Extraído de Nanci, A, 2018, Cohen “Los Caminos de la Pulpa”)

En la porción coronal de una pulpa joven, los odontoblastos adoptan una forma columnar alta. El apretado empaquetamiento de estas células delgadas produce la apariencia de una empalizada (Kritikou, 2021), y de allí deriva nombre. Los odontoblastos varían en altura; en consecuencia, sus núcleos no están todos al mismo nivel y están alineados en una matriz

escalonada. Esto a menudo produce la apariencia de una capa de tres a cinco células de espesor en los cortes de microscopia, lo que es un artefacto de imagen (Nanci, A, 2018).

Entre los odontoblastos hay pequeños espacios intercelulares de aproximadamente 300 a 400 Å de ancho. La capa de odontoblastos en la pulpa coronal contiene más células por unidad de área que en la pulpa radicular. Mientras que los odontoblastos de la pulpa coronal madura suelen ser cilíndricos, los de la porción media de la pulpa radicular son más cúbicos. Y en la zona del foramen apical los odontoblastos aparecen como una capa celular aplanada. Dado que hay menos túbulos dentinarios por unidad de área en la raíz que en la corona del diente, los cuerpos celulares de los odontoblastos están menos abarrotados y pueden extenderse lateralmente (Nanci, A, 2018).

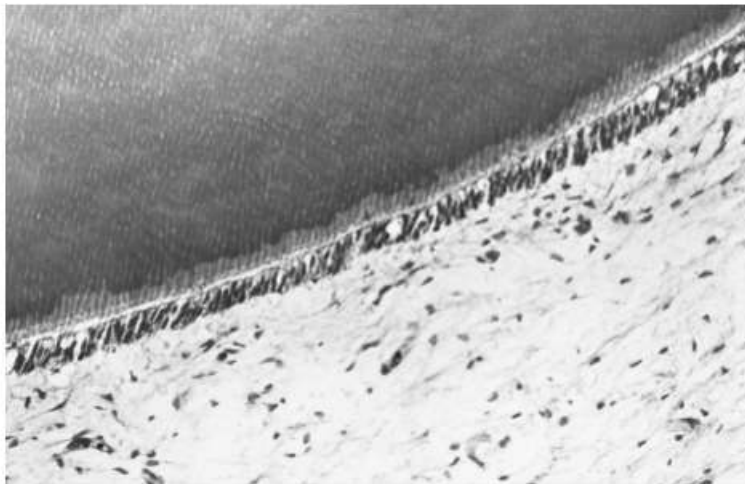


Figura 3. Odontoblastos de forma cilíndrica en pulpa radicular. La zona rica en células destaca poco en esta zona del diente (Trowbridge HO, Kim S, 1998).

Dentro de la pulpa se pueden observar microscópicamente zonas morfológicas distinguibles, denominadas en orden de la periferia hacia el centro: capa Odontoblástica, bajo ella está la zona pobre o libre de células (Zona de Weil), bajo ella la zona rica en células o zona de Höehl y en la parte más interna se encuentra la pulpa central (Figuras 3 y 4) (Trowbridge HO, Kim S, 1998), (Nanci, A, 2018), (Yu, 2007), Goldberg, 2008)).

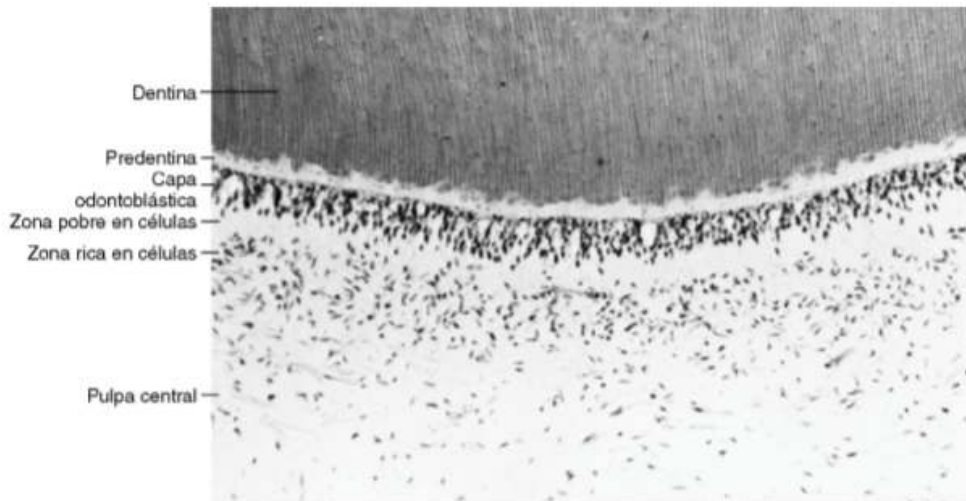


Figura 4. Zonas Morfológicas de la pulpa madura (Nanci, A, 2018, Cohen: Los caminos de la pulpa)

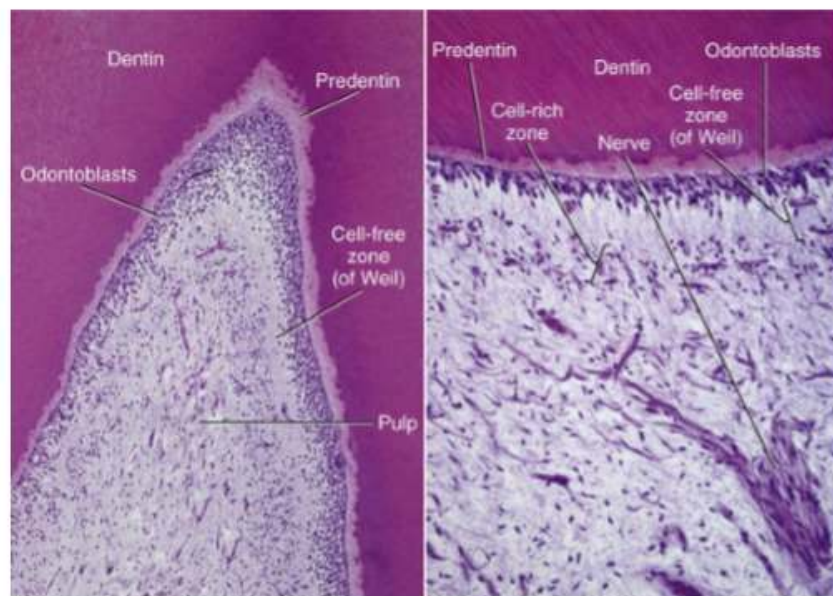


Figura 5. A. Fotomicrografía de bajo poder del complejo dentino pulpar. **B.** A mayor aumento se observa la zona libre de células de Weil bajo la capa Odontoblástica, así como la zona rica en células cerca del centro de la pulpa (Nanci, A. 2018).

Entre un odontoblasto y otro hay tres tipos de uniones de célula a célula especializadas: los desmosomas (o mácula adherente) ubicados en la parte apical de los cuerpos celulares de los odontoblastos los que los unen mecánicamente (Yu, 2007, (Nanci, A. 2018).

Numerosas uniones comunicantes (nexos) proporcionan vías a través de las cuales pueden circular impulsos eléctricos entre los odontoblastos (Yu, 2007). Estas uniones son más numerosas durante la formación de la dentina primaria. También se han observado uniones comunicantes y desmosomas uniendo odontoblastos a las prolongaciones de fibroblastos que se encuentran en el área subodontoblástica (Áviles- Vásquez, 2022).

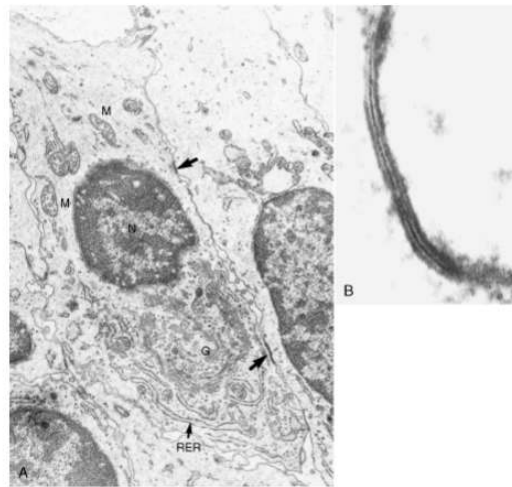


Figura 6. Microfotografía electrónica en donde se observan las uniones tipo hendiduras (flechas) entre Odontoblastos en un molar de ratón. B: Ampliación de imagen de una unión en hendidura típica (Trowbridge HO, Kim S, 1998)

Las uniones estrechas (zonula occludens) se encuentran principalmente en la parte apical de los odontoblastos de dientes jóvenes. Estas estructuras cierran el espacio intercelular. Y al parecer determinarían una permeabilidad de la capa de odontoblastos al restringir el paso de moléculas, iones y fluidos (Nanci, A. 2018), lo que constituye una barrera defensiva (Couve, 2013). El complejo de unión distal es un firme enlace entre los cuerpos celulares lo que aísla la predentina del compartimiento de la pulpa., Las fibras de Von Korff ubicadas

en espacios intercelulares. de los OD pasan por el complejo distal, ubicándose en la predentina (Goldberg, 1995)

Como ya se mencionó las estrechas uniones entre odontoblastos constituyen una barrera de permeabilidad selectiva, que regula el movimiento de fluidos y solutos (incluidos los nutrientes) entre la pulpa y los túbulos dentinarios. En dientes sanos, dicha barrera es permeable al agua y pequeños iones pero impermeables a iones metálicos más grandes (Orchardson, 2001).

Es así como se puede evidenciar que la empalizada de odontoblastos constituye una primera línea de defensa celular del complejo pulpodentinario, formando una barrera física, pero también participando en la activación de respuestas inmunes bien coordinadas (Farges and Keller, 2009).

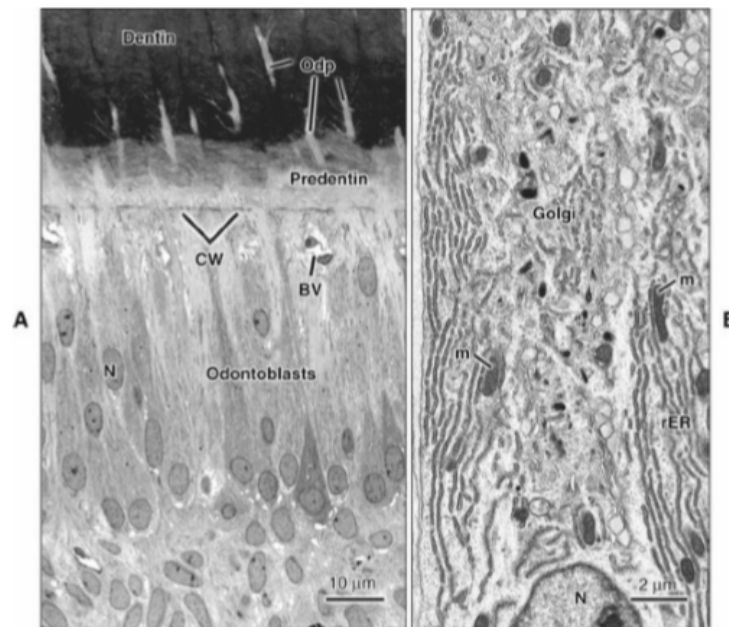


Figura 7. A. Vista de Baja Magnificación de Odontoblastos con microscopía electrónica. Se observa la morfología de los Odontoblastos que se ordenan como una empalizada, los cuales extienden sus procesos odontoblásticos (Odp) a través de la predentina dentro de

la dentina, se observan Vasos Sanguíneos (BV) entre las células. **B.** Microfotografía de transmisión electrónica en donde se observan los compartimientos supranucleares de los odontoblastos, Complejo de Golgi (Golgi), Retículo endoplasmático rugoso (Rer) y mitocondrias (M). (Trowbridge HO, Kim S, 1998).

La síntesis de la matriz de la predentina se produce en los cuerpos celulares de los odontoblastos, mientras que sólo la secreción y la reabsorción ocurren en distintos niveles del proceso odontoblástico. Las fibras producidas en el cuerpo celular del OD son transportadas hacia el frente de mineralización, donde se secretan proteínas no colagénicas. Los componentes de la matriz se mineralizan y es transformada en dentina intertubular (Goldberg, 1995).

Respecto a la secreción de colágeno por los odontoblastos, estos secretan mayormente colágeno tipo I, representando éste al menos el 97% de la matriz colágena de la predentina. El tipo V ha sido identificado en dentina por inmunohistoquímica. Mientras que en la pulpa, el colágeno Tipo I constituye el 56,4%, el Tipo III un 41%, y el Tipo V un 2%. (Goldberg, 1995)

Es importante señalar que el odontoblasto como célula postmitótica tiene un curso de vida en relación a la edad fisiológica del diente, lo que ha sido demostrado en su función secretora y defensiva a través del tiempo, determinando cambios morfológicos evidenciables bajo microscopía (Figura 7) como en la distribución de sus componentes celulares (Couve and Schmachtenber, 2011).

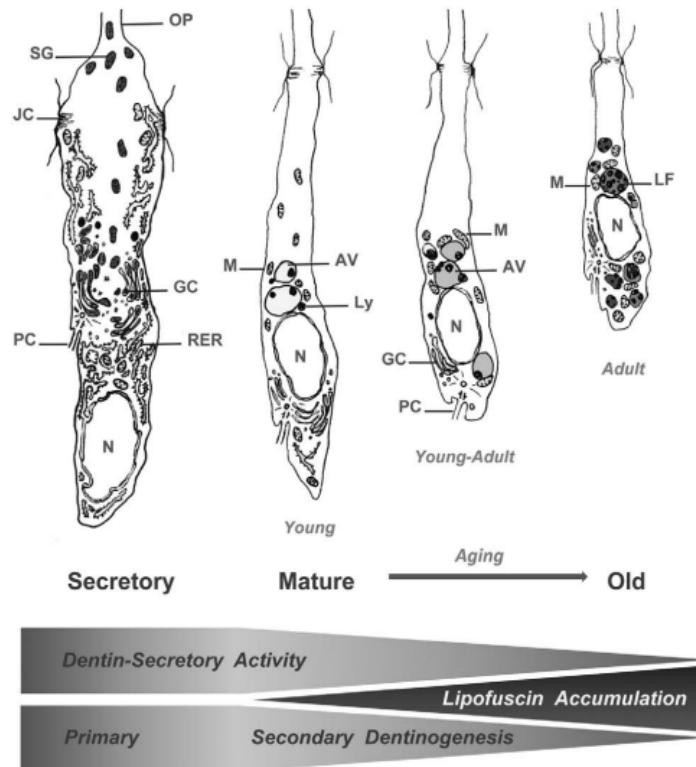


Figura 8. Cambios morfológicos celulares según estado secretor de los Odontoblastos. Estado secretor, maduro y envejecido, relacionado con ciclo de vida de dientes. Representación esquemático del ciclo de vida de odontoblastos humanos (Couve and Schmachtenber, 2011).

Los Odontoblastos están relacionados con la respuesta inmune de la pulpa al liberar citoquinas frente a determinados estímulos asociados a la presencia de caries en el tejido dentinario, por ejemplo durante la inflamación neurogénica, los Odontoblastos liberarán TGF (Factor de crecimiento transformador Beta) y VEGF entre otras citoquinas. El TGF puede atraer Células dendríticas inmaduras (Figura 9 y 12) presentes en la pulpa quienes expresan complejo de histocompatibilidad y son cruciales en la detección de antígenos, como también el VEGF, tendrá un efecto vascular en la angiogénesis (Hahn a y Liewehr, 2007). Esto resulta interesante, ya que tal como se explicó previamente las CD viajan e intermedian funciones con el sistema linfático en piel por lo que es de suponer que si es

que existen Vasos linfáticos y linfangiogénesis en pulpa dental, las CD podrían viajar y actuar similar a cómo actúan en otros órganos.

Además los Odontoblastos con capaces de expresar Receptores Tipo Toll (Toll like receptors), que es una molécula capaz de reconocer patrones moleculares asociados con patógenos como el LPS y el LTA y a través de este desencadenar respuestas inmunes e inflamatorias con el fin de eliminar los agentes bacterianos y reparar posteriormente las zonas de injuria (Cooper, 2017).

3.2.d Otros componentes celulares de la Pulpa dental

Los Fibroblastos (Figuras 9 y 10) son las células que se encuentran en mayor cantidad en la pulpa dental (Aváles- Vásquez, 2022) , (Nanci, A. 2018) y se sitúan mayormente en la parte coronal, donde son parte de la zona rica en células que se observa microscópicamente como una capa bajo la zona libre de células.

Su función principal es formar y mantener la matriz pulpar, que consiste mayormente de colágeno, proteoglicanos, fibronectina y glicoproteínas (Kritikou, 2021). Sin embargo, su actividad dentro de la pulpa dental es muy relevante, no siendo pasivo su actuar, tal como estudió Avalez- Vasquez en una revisión de la literatura reciente del año 2022, los fibroblastos tienen una participación en la regeneración del complejo pulpodentinario activa, participando en distintos roles al tener la capacidad de liberar neuropéptidos que activan la inflamación neurogénica, además de estimular la diferenciación de Macrófagos tipo 1 y tipo 2 durante la inflamación y reparación de la zona de injuria pulpar, además de actuar como precursores de miofibroblastos durante la reparación pulpar en los sitios de injuria permitiendo la reorganización de la matriz con cierta elasticidad (Avalez- Vásquez, 2022), es así como se entiende que el fibroblasto tiene un importante rol en el proceso de inflamación y resolución de esta.

La apariencia histológica de los fibroblastos refleja su estadio funcional. La morfología de de ellos cambia según su estado secretor, por ejemplo, en pulpas jóvenes estos se encuentran activamente secretando matriz extracelular, por lo tanto sus organelos celulares se encuentran más desarrollados.

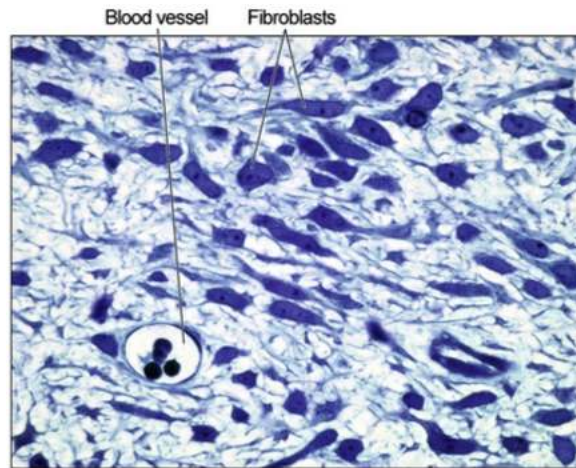


Figura 9. Apariencia de los fibroblastos de la pulpa dental vistos bajo microscopía de luz ((Nanci, A. 2018, Ten Cate Oral Biology))

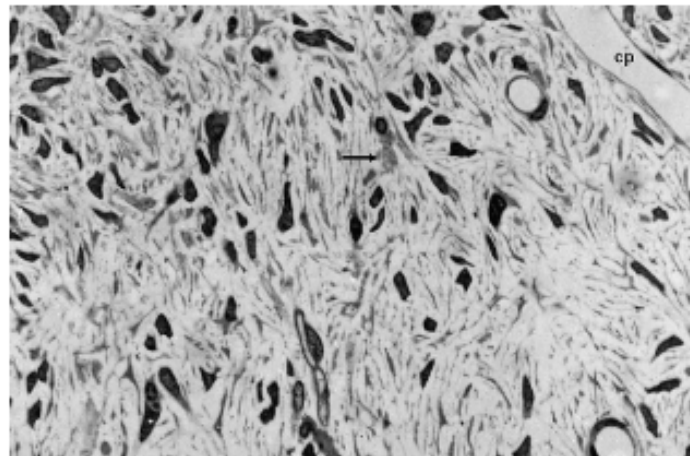


Figura 10. Pulpa de un incisivo de rata vista con microscopía óptica de luz. La población celular es densa, heterogénea, mayormente constituida por fibroblastos (Trowbridge HO, Kim S, 1998).

Otro componente celular muy importante de la pulpa son las células ectomesenquimales no diferenciadas y representan el pool desde el cual las células del tejido conectivo pulpar derivan, como por ejemplo los fibroblastos (Golberg 1995), (Orchadson, 2001). Estas células pueden encontrarse en la zona rica en células o en el centro de la pulpa, en este caso se encontrarán cercanas a vasos sanguíneos. Bajo el microscopio óptico, las células mesenquimales no diferenciadas se observan como células poliédricas grandes que poseen un núcleo central grande, ligeramente teñido. Estas células muestran abundante citoplasma y extensiones citoplasmáticas periféricas. En las pulpas más viejas, el número de células mesenquimatosas indiferenciadas disminuye, junto con el número de otras células en el núcleo de la pulpa. Esta reducción, junto con otros factores de envejecimiento, reduce el potencial regenerativo de la pulpa (Nanci, A. 2018)

Se ha investigado que estas células podrían diferenciarse en células similares a odontoblastos (Odontoblast-like) los cuales pueden secretar un tejido dentinoide en determinadas circunstancias de injuria pulpar (Ziaief, 1995), sin embargo, no son realmente odontoblastos entendiendo el origen (Kritikou, 2021) ya que tanto la diferenciación de estos como de los ameloblastos está dada por la interacción entre el epitelio externo del esmalte y la papila dental mesenquimal en etapas tempranas de la formación de un germen dental (Didilescu, 2018).

La otra población celular que se puede aislar desde la pulpa son las células madre mesenquimales (Kritikou 2021, Didilescu, 2018). Estas células madre posnatales tienen la capacidad de autorrenovarse y en condiciones ambientales apropiadas, pueden diferenciarse en determinados linajes celulares, lo que representa una función regenerativa de la pulpa, la que se activa en determinadas situaciones (Kerkis, 2012, Ten Cate), tales como la liberación de sustancia P por fibras nerviosas tipo C no mielinizadas y algunas fibras tipo A-delta (Emilia, 2015), sustancia que corresponde a un neuropéptido que se ha

visto puede estimular la diferenciación de estas células a un linaje de células similares a odontoblastos para la producción de dentina terciaria o reparativa y el cual se expresa en la **inflamación neurogénica** (Didilescu, 2018).

3.2.f. Poblaciones celulares del sistema inmune y respuesta defensivas de la pulpa

En el centro de la pulpa se encuentran poblaciones celulares relacionadas con el sistema inmune, entendiéndose por lo tanto, que la pulpa dental tiene la potencialidad de desarrollar una función defensiva no sólo físicamente como barrera, sino a través de la presencia de elementos celulares del sistema inmune como en su relación con él (Jontell, 1998, Nanci, A. 2018, Farges and Keller, 2009).

Estudios de inmunohistoquímica y morfológicos han provisto evidencia de que la pulpa dental contiene poblaciones celulares inmunocompetentes que residen allí o que son reclutadas. Estas células se comunican para permitir responder frente a la invasión bacteriana y frente a estímulos nocivos. Es sí como frente a alguna injuria, se establecen vías de respuesta específicas del complejo pulpodentinario (Jontell 1998).

En la pulpa central se pueden observar macrófagos, los cuales se distinguen como células ovaladas grandes o, a veces, alargadas que, bajo el microscopio óptico, exhiben un núcleo teñido de oscuro. Como en otros tejidos, los macrófagos participan en la eliminación de células muertas, y su mayor presencia indica recambios de fibroblastos de la pulpa dental (Jontell, 1998). En pulpas sanas se observan con frecuencia linfocitos T, siendo los linfocitos B escasos. También se pueden observar algunos leucocitos (neutrófilos y eosinófilos), que aumentan sustancialmente durante procesos infecciosos (Nanci, A. 2018).

En la pulpa dental a diferencia de otros tejidos no se ha observado la presencia de mastocitos como población residente, esta línea celular usualmente participa en reacciones liberadoras de histamina en reacciones de hipersensibilidad, Jontell hipotetiza que su

ausencia protegería a la pulpa de las potentes sustancias vasoactivas que liberan los mastocitos, lo que afectaría considerablemente la presión tisular (Jontell, 1998).

Otra población celular de alta importancia inmunocompetente son las Células dendríticas que se encuentran presente en la Pulpa dental (Jontell, 1998).

Las células dendríticas CD (presentadoras de antígeno) derivan de la médula ósea y se encuentran dentro y alrededor de la capa de odontoblastos en dientes no erupcionados y en dientes erupcionados debajo de la capa de odontoblastos como células residentes (Nanci, A. 2018). Su función es muy relevante para lo cual tienen una estrecha relación con los elementos vasculares y nerviosos, siendo su función similar a la de las células de Langerhans encontradas en epitelio, ya que capturan y presentan antígenos a las células T activando la respuesta inmune en nódulos linfáticos (Jontell, 1998, Angeli, 2006, Kritikou, 2021). Estas células participan en la inmunovigilancia y aumentan en número en los dientes cariados, donde se infiltran en la capa de odontoblastos y pueden proyectar sus procesos hacia los túbulos (Nanci, A. 2018).

Las CD tienen la capacidad de ser células presentadoras de antígenos debido a que expresan moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor Clase II (CHM) las que permiten que los linfocitos T maduren y reconozcan los antígenos localmente (los linfocitos B constitutivamente también expresan moléculas del CHM II) (Jontell, 1998, Cooper, 2017).



Figura 11. Células dendríticas en la capa odontoblástica (Bergengoltz) (Extraído de Ten Cate, Nanci, A. 2018)

Como ya se mencionó previamente, los complejos de unión intercelular entre odontoblastos forman una barrera que constituye la primera línea de defensa contra patógenos. La posición más periférica de los odontoblastos dentro de la pulpa permite la detección de componentes bacterianos producidos por el proceso de caries de forma temprana y desencadenando una respuesta inmunitaria innata rápida, principalmente mediante la secreción de citoquinas que facilitan las reacciones inmunitarias y la reparación de la dentina (Couve, 2013, Farges and Keller, 2009).

Los odontoblastos responden a los receptores tipo Toll que reconocen componentes bacterianos, activando la producción de citoquinas a través de una cascada de señalización intracelular (Kritikou, 2021) lo que corresponde a una respuesta coordinada defensiva, por lo cual también les compete una importante función defensiva mancomunada.

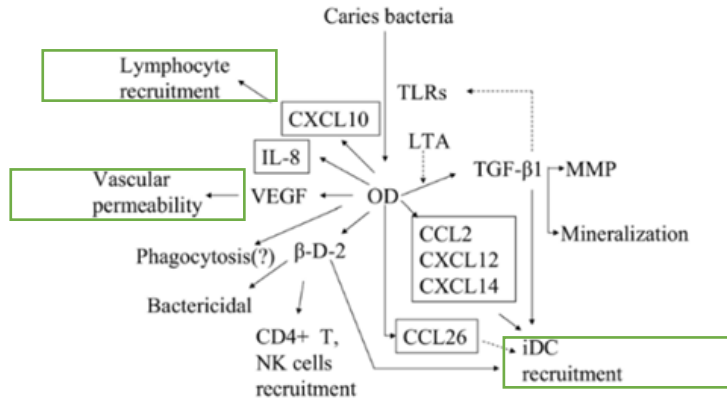


Figura 12. Diagrama extraído de Hahn and Liewehr, 2007, donde se grafica la respuesta inmune innata de defensa de los odontoblastos frente a la invasión provocada por caries al liberar citoquinas que activan respuestas inmunes.

Las citoquinas secretadas por los odontoblastos se encuentran representadas en diagrama de la Figura 12. Se ha propuesto una función fagocítica por OD no demostrada. A través de distintos mediadores el OD participaría de una respuesta mancomunada con el sistema inmune, al aumentar la permeabilidad vascular, reclutamiento de CD y Linfocitos T, entre otros (Hahn amd Liewehr, 2007)

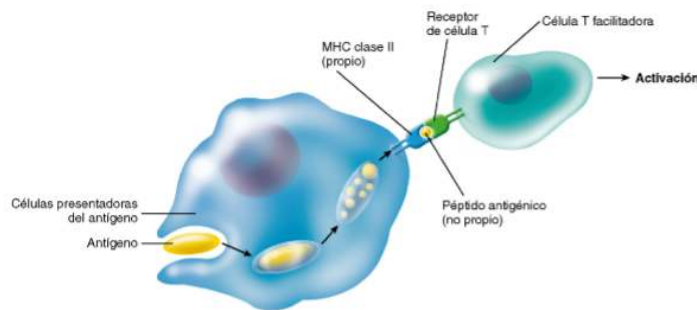


Figura 13. Células dendríticas que expresan moléculas del complejo molecular MHC-II, las que actúan como células presentadoras de antígenos Acción esencial para inducir la respuesta inmune dependiente de Linfocitos T (Referencia)

Las células dendríticas típicamente engullen los antígenos que encuentran tales como productos microbianos como el lipopolisacárido (LPS). En órganos provistos por sistema linfáticos, estas CD viajan y llegan a los nódulos linfáticos donde presentan los antígenos a Células linfocitos T Naive (inmaduros), quienes se transforman en linfocitos maduros que viajan al sitio de infección, para este proceso se requiere la liberación de mediadores inflamatorios que promueven el tráfico de las células dendríticas, mediadores que se producen durante procesos inflamatorios (Jontel, 1998).

Señales que estimulan este importante proceso de tráfico dendrítico son por ejemplo algunos mediadores inflamatorios como las Citoquinas IL-1 alfa y TNF-alfa, las que activan la expresión de receptores de citoquinas quimiotácticas como CCR7, promoviendo la migración de las CD hacia los nódulos linfáticos (Angeli, 2006).

En la literatura no se evidencia en pulpa dental estudios que demuestren este tráfico a través de linfáticos, pero se presume este tráfico se haría a través de esta vasculatura como en otros órganos (Jontell, 1998). En este proceso células dendríticas inmaduras cambian su fenotipo a CD maduras, las que tienen una mayor capacidad de estimular los linfocitos T en nódulos linfáticos, activando su transformación a linfocitos T de memoria (Angeli, 2006).

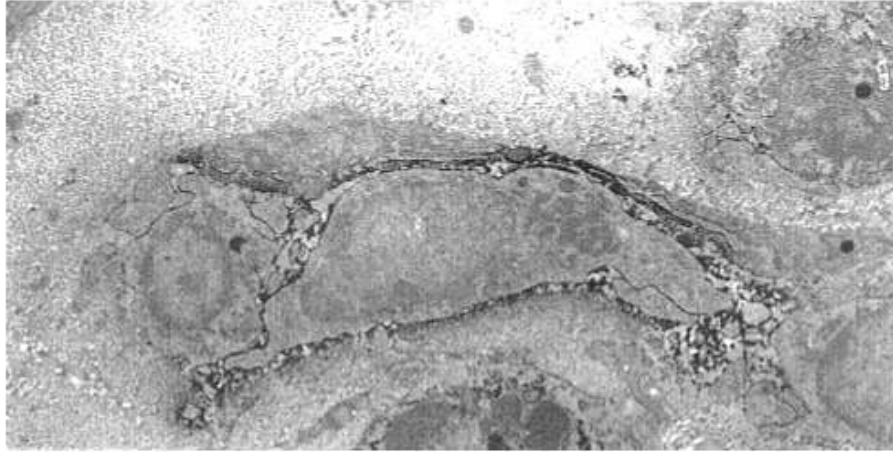


Figura 14. Microfotografía electrónica de la Interacción entre una célula dendrítica y un linfocito. Se observa el contacto célula a célula. (Trowbridge HO, Kim S. Pulp development, structure and function. In: Cohen S, Burns RC, eds. Pathways of the Pulp).

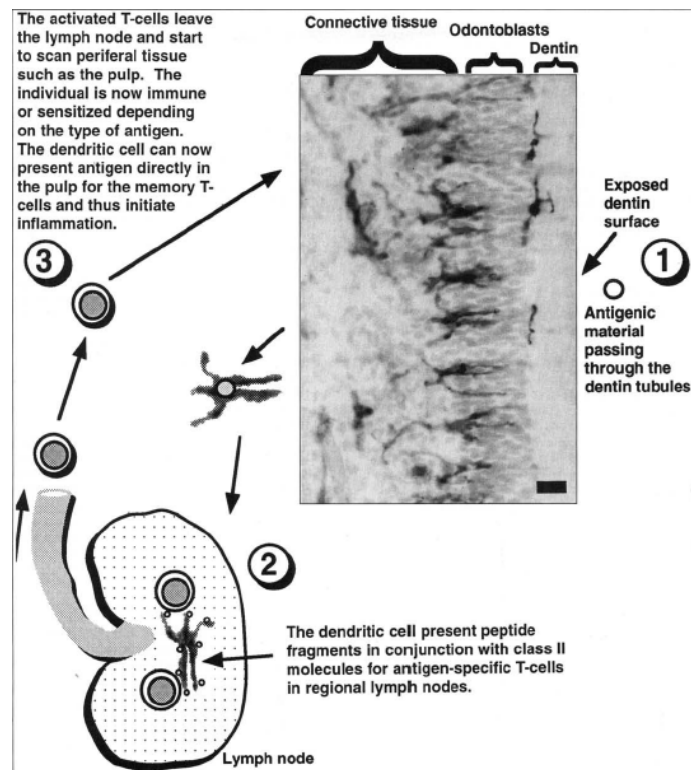


Figura 15. Diagrama que Muestra las Interacciones entre células dendríticas y células linfocitos T en la inducción de respuesta inmune primaria en pulpa dental humana. Las células dendríticas han sido teñidas por inmunohistoquímica con anticuerpos anti HLA-DR.

Barra de 20 um. Se diagrama cómo funcionaría el sistema inmune en la respuesta de linfocitos de T de memoria activados por CD presentadoras de antígenos en ganglios linfáticos (Jontell 1998)

De esta forma y según la figura del diagrama, las CD pueden presentar ahora directamente los antígenos detectados en el tejido de origen a Linfocitos T de memoria que se encuentran localmente, haciendo más eficiente la respuesta inmune, gatillándose la fase efectora de la respuesta inmune (Angeli, 2006) (Trowbridge HO, Kim S, 1998).

3.2.g Inervación Pulpar

Las fibras nerviosas entran a los dientes a través de agujeros apicales en forma de ramilletes. Probablemente fue Arwil quien demostró por primera vez la ultraestructura de los axones mielinizados y no mielinizados en dientes humanos. Se cree que los axones pasan a través del conducto radicular y arborizan coronalmente para formar el plexo subodontoblástico de Rashkow (Nair, 1995)

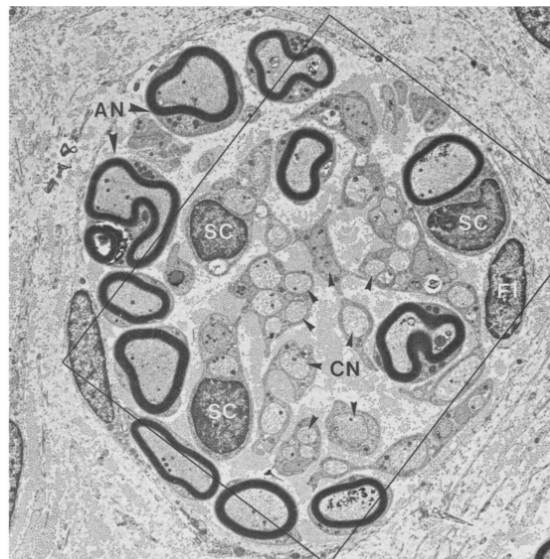


Figura 16. Microfotografía de transmisión electrónica de un haz de fibras nerviosas que contiene axones mielinizados (AN) y no mielinizados (CN), (Nair, 1995) También se

observan las células de Schwann alrededor de axones (SC) y fibroblastos (Fi).
Magnificación x6800 (Nair, 1995)

La inervación dentinaria juega un rol importante en el papel sensorial del complejo pulpodentinario, se ha visto que axones dejan el plexo de Rashkow pasando entre los odontoblastos (Orchadon, 2001) y perdiendo la envoltura de mielina al viajar a la dentina más interna como axones no mielinizados, siendo mayor su número en los cuernos pulpares que en el ápice dental (Nair, 1995)

Junto a la capacidad somatosensorial que está determinada por la inervación de la pulpa dental, también en ella se encuentran fibras nerviosas del tipo simpáticas y parasimpáticas que permiten una regulación rápida y mancomunada del flujo sanguíneo, estas fibras se encuentran cercanas a vasos sanguíneos (Caviedes and Bucheli, 2016).

Se ha demostrado que fibras nerviosas peptidérgicas regulan la microcirculación, median en la inflamación y estarían estrechamente asociadas con áreas de formación de dentina terciaria. Por lo tanto, además del crucial rol en la señalización de alarma nociceptiva frente a noxas, los axones sensoriales de los dientes de mamíferos también pueden estar involucrados en la regulación de funciones fisiológicas como en la regulación de la circulación sanguínea (Orchadson, 2001).

Estudios han demostrado esta relación donde se observaron aumentos significativos en la inervación nerviosa y un aumento de la concentración de neuropéptidos después de la lesión pulpar. Se detectaron concentraciones significativamente aumentadas de neuropéptidos en muestras de pulpitis dolorosa comparadas a muestras asintomáticas (Hahn and Liewher 2007).

4. Planteamiento del Problema

No es claro aún el papel de los vasos linfáticos durante los procesos inflamatorios pulpares y a la luz de las funciones del sistema linfático en el cuerpo, parece importante entender y validar la presencia del sistema linfático dentro del órgano pulpodentinario, así como comprender si presenta caracterizaciones particulares dado los requerimientos especiales de una cavidad rígida inextensible como lo es la cavidad pulpar.

Junto a lo anterior se observa como relevante investigar la evidencia sobre procesos de linfangiogénesis en pulpa dental y si esta se ha relacionado con procesos inflamatorios pulpares y/o con su resolución.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el estado actual de la información relacionada con vasos linfáticos y procesos de linfangiogénesis en pulpa dental?

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el estado actual de la información disponible relacionada con vasos linfáticos y procesos de linfangiogénesis en pulpa dental mediante una revisión sistematizada de la literatura.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar la microestructura del sistema linfático.
2. Identificar diferencias entre vasos sanguíneos y linfáticos a nivel de microestructura.
3. Describir origen embrionario de vasculatura linfática
4. Describir la vasculatura de la pulpa dental
5. Caracterizar la evidencia en relación a estudios enfocados a estudiar la presencia de vasos linfáticos en la pulpa dental
6. Explorar la evidencia existente sobre procesos de linfangiogénesis en pulpa dental en estado de inflamación, a partir de estudios de microestructura e inmunohistoquímica.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Tipo de estudio

Revisión Narrativa con Metodología Sistemática de la Literatura científica.

7.2 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Estudios escritos sólo en Español o Inglés
- Los artículos seleccionados debieron incluir información referente a Sistema linfático, estructura, función y su relación con procesos de inflamación y procesos de linfangiogénesis en pulpa dental.

Criterios de Exclusión:

- Estudios publicados en Idiomas distintos al Inglés o español
- Estudios que trataran en específico sobre un órgano o sistema: Sistema nervioso, sistema digestivo, riñón, hígado, etc, que no fuese cabeza/cuello o complejo pulpodentinario.
- Estudios que no fuesen descargables por acceso UV.
- Estudios en que su principal objetivo fuese la descripción de técnicas quirúrgicas
- Estudios específicos sobre terapia pulpar cuyo principal motivo e indexado fuera técnicas regenerativas de Terapia Pulpar.

No se restringieron las búsquedas a sólo especie humana. En determinadas búsquedas donde los resultados fueron muy amplios superando la capacidad de la revisión manual, se limitó estratégicamente el resultado arrojado a revisiones sistemáticas, Reviews y se aplicaron filtros de años de publicación, lo que se describe con exactitud en cada subtema.

7.3 Variables a investigar

Se investigaron las siguientes variables por separado, determinando en ellas las palabras clave para su búsqueda según si estas correspondían a Términos MESH (PubMed). Se dividieron las variables a investigar en subtemas que se describen en detalle en cada apartado. La metodología de la elección de los términos como palabra clave usada se describe con mayor detalle en cada subtema también.

- Anatomía del Sistema Linfático
- Microestructura del sistema linfático
- Capilares Linfáticos
- Función del sistema linfático
- Inflamación
- Complejo Pulpodentinario
- Pulpa y sus componentes Vasculares (Microvessels)
- Linfangiogénesis

Para responder al Objetivo de la Investigación se construyeron enunciados con las Variables Capilares linfáticos y Pulpa Dental, lo que se describe en detalle en el apartado correspondiente, además se realizó Búsqueda en motor PubMed con las palabras claves Vasos linfáticos y procesos de linfangiogénesis en Pulpa dental.

7.4. Palabras claves y operadores booleanos utilizados

Las palabras claves se determinaron explorando las definiciones de sus términos MESH en PubMed para todos los términos utilizados descritos anteriormente como Variables. En la construcción de cada enunciado con las palabras claves se utilizaron operadores Booleanos AND y NOT dependiendo de la búsqueda, las cuales se describen por subtema en cada apartado, el uso de los operadores permitieron linkear las variables y conceptos elegidos de manera de acotar o aumentar los resultados de las búsquedas según el número de resultados y el análisis cualitativo de lo atingente de los resultados que eran arrojados.

Se realizaron búsquedas de la literatura científica en las principales fuentes de información de evidencia como Medline (vía Pubmed) y Cochrane Library (Anexo 1), usando los términos de búsqueda mencionados para cada subtema, dichas búsquedas se ingresaron en el rango de tiempo que comprende entre Agosto a Diciembre 2022. Los artículos seleccionados debieron incluir información referente a Sistema linfático, estructura, función y su relación con procesos de inflamación y procesos de linfangiogénesis. Además se realizó una búsqueda de artículos que se refirieran a la Anatomía y función del complejo pulpo dentinario y una búsqueda final de artículos referentes a Vasos linfáticos y procesos de linfangiogénesis en pulpa dental.

Todos los artículos seleccionados a partir de las búsquedas descritas a continuación se descargaron en carpetas por subtema y fueron subidas a PaperPile para el trabajo de referencia y lectura.

7.5 Estrategia de Búsqueda por Subtema

7.5.1 Anatomía y función de sistema linfático

7.5.2 Búsqueda en motor PubMed

Anatomía y microestructura del Sistema Linfático

Se realizó una búsqueda avanzada en motor Pubmed con los siguientes términos como palabras claves: términos MeSH: “lymphatic”, “Lymphatic Capillaries” and “anatomy” con descriptores booleanos (AND). se restringió dicha búsqueda a Libros, documentos, revisiones y revisiones sistemáticas, sin restricción de años de publicación generándose **n= 29 resultados**.

De estos 29 artículos resultantes fueron revisados manualmente, **de los cuales se obtuvieron finalmente 15 referencias de Pubmed**, número resultando luego de leer los Abstracts disponibles o los títulos en caso que los abstracts no estuviesen disponibles en PubMed o en la Revista de publicación. Se descartaron aquellos títulos que correspondían a Sistema linfático de órganos en específico o que trataran sobre técnicas quirúrgicas de abordaje de órganos linfáticos en específico, que no incluyan cabeza y/o cuello, así como aquellos artículos que estuviesen en otros idiomas que no fuesen inglés, ni español.

7.5.3 Búsqueda en Motor PubMed

Anatomía vascular linfática, microvasculatura linfática, microestructura y su función

Se realizó una búsqueda avanzada en motor Pubmed a partir del término MeSH: **lymphatic vessels** sólo en título/abstract: con lo que se obtuvieron **7077 resultados**. Esta búsqueda se filtró hasta encontrar **100 resultados** agregando el término “physiology” en título/abstract, con el operador Booleano “AND” junto a lo anterior se llevó la búsqueda a filtrar excluyendo resultados en donde el tema de título/abstract nombrara sistemas u órganos en específico (Sistema nervioso, sistema digestivo, riñón, hígado) y se limitó la

búsqueda a Revisiones sistemáticas con **filtro de hasta 10 años atrás**, dado el gran volumen de referencias arrojadas.

Se listaron los resultados de los títulos de n= 100 papers encontrados, de los cuales al revisar los títulos manualmente con la Dra. Kiyoko Suzuki, se seleccionan n= **33 artículos atinentes para su revisión** para esta trabajo de Investigación.

Junto a los textos encontrados se ocuparon libros de Fisiología médica y de Anatomía como referencia Bibliográfica dado la temática de la búsqueda, existían limitantes en la obtención de información en extenso descriptiva de anatomía y fisiología encontrándose dicha información en textos que se obtuvieron por descarga o por acceso a Biblioteca UV.

7.5.4. Búsqueda en motor PubMed

Sistema Linfático y relación con la inflamación

Se realizó una búsqueda avanzada en motor Pubmed con los siguientes términos: Se buscaron los términos **MeSH : “inflammation”, “lymphatic”, “Lymphatic Capillaries”**.

Se comenzó por definir los términos MeSH, a utilizar para la búsqueda para el término inflamación y los subtemas (SubHeadings) relacionados a la búsqueda para enfocar resultados en temas atinentes al tema de capítulo dado lo amplio del concepto inflamación, para lo cual se accedió a la página web de National Institute Of Health (NIH) y se determinaron las definiciones de Términos MeSH a buscar, obteniéndose el siguiente resultado para la **definición de Inflamación**: “Proceso patológico caracterizado por lesión o destrucción de tejidos causada por una variedad de reacciones citológicas y químicas. Por lo general, se manifiesta por signos típicos de dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de función”.

Se desglosaron los subtemas indexados por PubMed y se eligieron aquellos con relación al tema buscado, los cuales se destacan en negrita a continuación: Subheadings para el término MeSH “Inflammation” para ser utilizados en la construcción del enunciado de búsqueda: **”anatomy and histology”**, **”immunology”**, **”injuries”**, **”pathology”**, **”physiology”** y **”physiopathology”**

Al realizar la búsqueda de este termino MESH con los subtemas respectivos se encontraron 264.182 resultados (Resultados Búsqueda #12 Imagen de Anexo con Captura de Pantalla):

A continuación, se originó una búsqueda del resultado #12 con el Término MeSH “Capillaries Lymphatic”, correspondiente al resultado #16 (10854 artículos), utilizando el operador Booleano AND se buscó enunciado que unió los dos términos MESH ya mencionados para este apartado (#12 AND #16 en Imagen adjunta en Anexo). De esta búsqueda se originaron 253 Resultados, de los cuales al ser filtrados en Review, Systematic Reviews y Documentos/Libros, generaron un resultado de **68 artículos**.

A continuación se listaron los **68 artículos obtenidos**, de los cuales se filtraron manualmente hasta llegar a **32 artículos a revisar**. Se seleccionaron los artículos según título que se encontraban en idiomas inglés o español y se dejaron para lectura completa los artículos cuyos abstracts fueran pertinentes a la revisión narrativa y al subtema de vasos linfáticos y su rol en la inflamación.

7.5.5 Búsqueda en motor PubMed

Complejo Dentino-Pulpar o Pulpo-dentinario

Se buscó el término Mesh para complejo dentino pulpar. Se encontró el término “Dental Pulp” como término MESH (Anexo muestra detalles del alcance de término en Captura de Pantalla con descripción del término en PubMed), Sin embargo se realizó otra búsqueda

con el término “Complejo dentino pulpar” en inglés: Dentin Pulp Complex, búsquedas que se sumaron por separado para extraer la mayor cantidad de artículos científicos atingentes, sin restricción de fecha.

Se acotó la búsqueda a artículos publicados en Inglés y cuyo investigación en caso de estudios experimentales fuesen realizados en humanos (criterios de exclusión: estudios en otras especies)..

Para la búsqueda de “Dental Pulp” como término Mesh se encontraron **717** artículos con variadas temáticas en donde se encuentran indexados por término Mesh artículos de tratamiento, endodoncia y técnicas de bioingeniería, por lo cual se acotaron los resultados realizando la búsqueda “Dental Pulp” en Título (Title), eliminando los resultados que incluyeran “orthodontic”, “periodontal” y “scaffolds” en el título, debido a que no es atingente a la búsqueda, obteniéndose de resultado el número de **104** artículos científicos.

En Anexos en Imagen se detalla el proceso de búsqueda en Motor PubMed del término MeSH “Dental Pulp” orientado a generalidades anatómicas, funcionales e histológicas del complejo pulpo dentinario.

De la lista de los **104 artículos** encontrados bajo los criterios de búsqueda ya descritos y explicados en detalle, y después de ser revisados los Títulos manualmente se identificaron **n=37** para su lectura, eliminando aquellos estudios que se enfocaran en terapia de técnica regenerativa, bioingeniería celular a través de células pulpares, técnicas reenerativas a través de stem cells o estudios de terapias a través de células madres pulpares, además se eliminaron estudios que fuesen reflexiones de publicaciones anteriores, ya que dichas temáticas se distancian del tema a investigar.

Se complementó la literatura encontrada con Bibliografía de los libros de Histología Oral de Ten Cate de Antonio Nancy,, “Las vías de la Pulpa “ y “Oral Biology de Orban”s.

7.5.6. Búsqueda en motor PubMed

Pulpa y sus Componentes Vasculares

Para la Búsqueda de Pulpa y sus componentes vasculares se determinó el uso de los siguientes Términos MeSH: “Dental Pulp” y “Microvessels”, usando el operador Booleano AND.

El número de Resultados para la Búsqueda de Microvasculatura en pulpa dental en Motor PubMed según criterios descritos y construcción enunciado mencionado fue **n=62** (Detalles búsqueda en Anexo 6)

Luego de generados los **62 resultados** para la búsqueda descrita, se eligieron de estos manualmente los títulos de los artículos científicos atinentes para desarrollar el capítulo de vasculatura en pulpa dental. Algunos de los resultados obtenidos incluyen experimentos en pulpas dentales de animales los cuales fueron excluidos para su lectura, quedando un **n = 34** artículos científicos para revisar en cuanto a microvasculatura o microcirculación en pulpa dental de humanos, por lo que en este apartado se limitó el estudio investigaciones o revisiones en especie humana.

7.5.7. Búsqueda en motor PubMed

Pregunta de investigación

Vasos linfáticos y procesos de linfangiogénesis en Pulpa dental

A continuación de seleccionar el término MeSH a utilizar para la Búsqueda Bibliográfica de Vasos linfáticos, se desarrolló un enunciado para el Motor de búsqueda PubMed, el cual contuvo el enunciado “Lymphatic Vessels”(MeSH Term) AND “Dental Pulp” (MeSH Term). Utilizándose el Operador Booleano “AND”, de manera que el motor buscara todos los artículos que hubiesen sido indexados con ambos términos MESH.

Se realizó listado de Resultados para la Búsqueda ya definida, encontrándose un número de 14 resultados arrojados con ese enunciado, de los cuales se excluyeron 3 por estar en otros idiomas que no fueran Inglés ni Español, dando un total de 11 artículos para su lectura. Revisados manualmente sus Abstracts se determinó que todos eran atingentes para su lectura y revisión. En Anexo se grafica la búsqueda en Imagen para detalles de la construcción de la búsqueda en PubMed con Captura de pantalla.

7.5.8 Búsqueda Linfangiogénesis en Pulpa Dental

En esta búsqueda se utilizaron los Términos MeSH o palabras claves Linfangiogénesis y pulpa dental en Inglés: “Lymphangiogenesis “ y “ Dental Pulp”. Se construyó el enunciado con el operados Booleano AND para buscar “Lymphangiogenesis “ AND “ Dental Pulp” arrojando Pubmed todos los artículos que contuvieran y hubiesen sido indexados con términos Mesh a la fecha de la búsqueda. **Se encontraron n= 4 resultados, listado que se encuentra en el anexo (Anexo).**

Se incluyeron todos los resultados dado el número acotado de artículos encontrados y títulos pertinentes a la búsqueda, todos se encontraban en inglés y pudieron ser descargados para su lectura.

8. RESULTADOS

8.1 y 8.2 Caracterización de la microestructura del sistema linfático y diferencias entre vasos sanguíneos y linfáticos

La microestructura de los vasos linfáticos a nivel de vasos iniciales es relevante ya que se relaciona de manera directa con sus funciones a través de todas sus características morfológicas. Es así como las células endoteliales linfáticas (Cels) presentan una forma característica de hoja de roble (Figura 1), las cuales al superponerse de manera holgada permiten la entrada de moléculas grandes tales como linfocitos, bacterias, proteínas y

grasas dentro del lumen endotelial (Galanternik, 2016) (Breslin, 2019) conformando de esta forma un sistema de circulación abierto a diferencia del sistema sanguíneo, el cual es un circuito cerrado.

Los linfáticos corresponden a un sistema de transporte de una sola vía para fluidos, los cuales se recolectan desde el tejido intersticial hacia el torrente sanguíneo, a través de una red de vasos iniciales ciegos, formados por células endoteliales superpuestas.

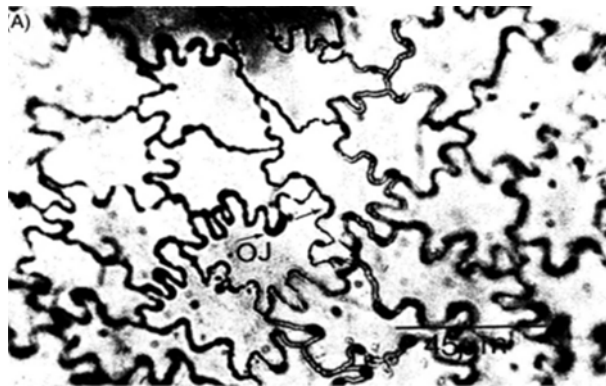


Figura 1. Forma de Hoja de Roble de las células endoteliales de los capilares linfáticos iniciales (Tinción en plata de células de vasos linfáticos iniciales de útero de ratón, OJ: “Open junction”, Escala: 45um) (Breslin, 2019).

El lumen de los vasos linfáticos iniciales es de 30 a 50 um (Duenne, 2000) y las uniones de células endoteliales linfáticas tienen características estructurales únicas que reflejan las demandas específicas del sistema linfático ya nombradas como la permeabilidad a grandes moléculas. A diferencia de los capilares linfáticos, los capilares sanguíneos pueden tener un diámetro de 3-4 um hasta 40 um (Normén, Tammela, Petrova, Alitalo 2011).

Uniones discontinuas en forma de botón (“botton like”) (Figura 2) (Lutter, 2013, Kazenwadel, 2016. Chen Y, 2016, Betterman, 2016, Breslin, 2019, Morfoisse, 2019, Petrova, 2020) dotan a los vasos linfáticos iniciales de una alta permeabilidad para permitir la entrada de líquido

intersticial, macromoléculas, lípidos y células del sistema inmunológico al interior de los capilares, a diferencia de los vasos linfáticos colectores, los que tienen un diámetro superior y que presentan uniones de cremallera continua (“zipper like”) que fortalecen la barrera vascular para permitir el transporte linfático, además de una membrana basal continua, una pared de músculo liso contráctil y válvulas que evitan el flujo retrógrado (Scallan 2016, Zhang 2020).

Entre las proteínas expresadas en las uniones intercelulares en forma de botón y proteínas de membrana de Vasos linfáticos iniciales, las más importantes son PECAM y LYVE-1 información importante para entender estudios de inmunohistoquímica (Baluk y col., 2007) (Figura 2).

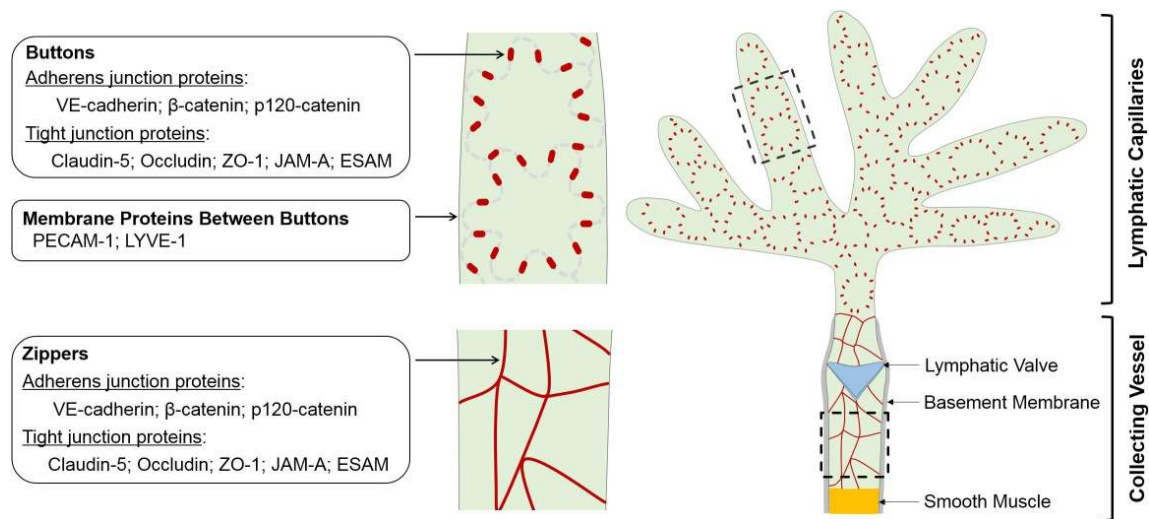


Figura 2. Microestructura de las uniones “Botton-Like” entre células endoteliales linfáticas y uniones “Zipper Like” que unen a las células de vasos colectores linfáticos (VCL). Se observa la membrana basal y capa de músculo liso de los VCL. Se grafican las proteínas expresadas en las uniones intercelulares y proteínas de membrana (PECAM / LYVE-1) (Baluk y col., 2007).

A diferencia de los linfáticos iniciales, los capilares sanguíneos presentan una membrana basal continua rodeada de pericitos o células murales y una pared de músculo liso más gruesa en arterias que en venas (Figura 3), además frecuentemente en su lumen se observan eritrocitos, los cuales tienen un diámetro de 7 μm aproximado o de 2,5 μm mirados de costado (Norrmén, Tammela, Petrova, Alitalo 2011). Estas características son de relevancia para entender los estudios investigados y para diferenciar bajo microscopía óptica capilares linfáticos de sanguíneos.

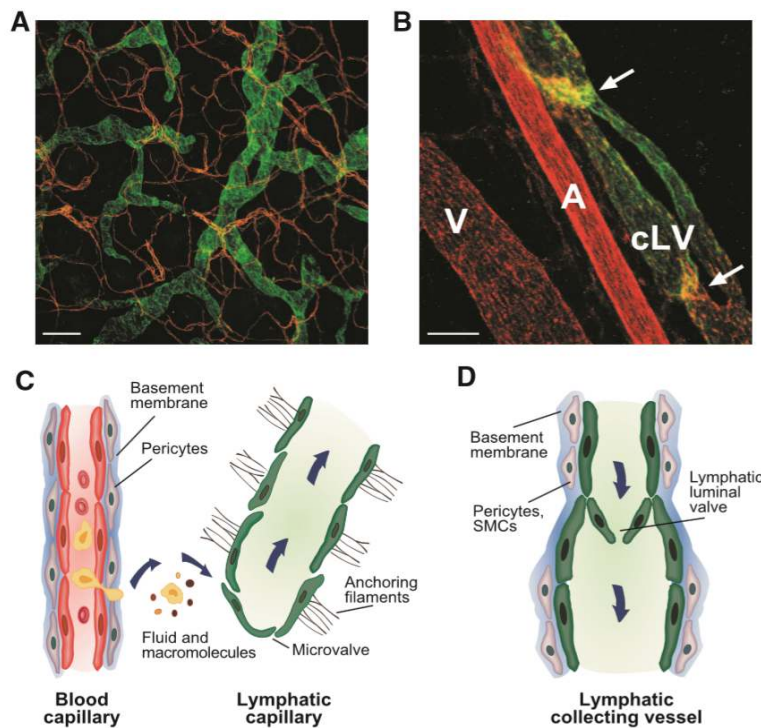


Figura 3. Esquema con las diferencias entre Capilares Sanguíneos y Capilares Linfáticos (Norrmén, Tammela, Petrova, Alitalo 2011).

Las células endoteliales linfáticas de los capilares iniciales se encuentran ancladas a la matriz extracelular circundante por pequeños filamentos de fibrilina (4-10 nm) y emilina 1 (Lutter and Makinen, 2014) que unen la superficie de las células endoteliales linfáticas a la matriz extracelular circundante (Figura 4) y actúan para abrir la luz o lumen linfático en

respuesta al aumento de la presión intersticial (Betterman, 2016) los pequeños filamentos se insertan en la membrana plasmática de la célula endotelial (Alitalo, 2005). En el caso de la *glicoproteína emilina 1* ha sido demostrado su rol en la formación y desarrollo de los filamentos de anclaje en períodos embrionarios en vasos linfáticos iniciales (Chen Y, 2016), la cual puede ser un marcador para estudios futuros de linfangiogénesis embrionaria.

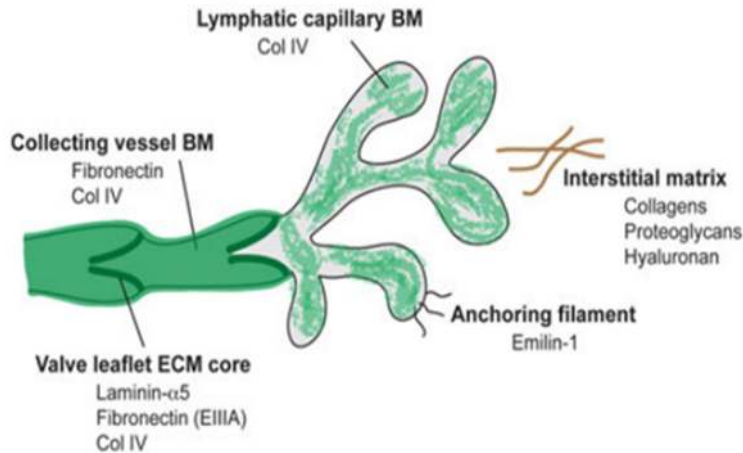


Figura 4. Matriz extracelular de los vasos linfáticos y sus componentes moleculares (Lutter S, 2000). Se esquematiza la disposición de la matriz extracelular que circunda los vasos linfáticos desde el capilar linfático al vaso colector.

Los vasos colectores y los troncos linfáticos presentan una estructura anatómica similar a las venas, aunque sus tres capas, íntima, media y adventicia, son más delgadas y tienen una separación menos evidente que las observadas en el sistema venoso. Poseen válvulas semilunares más numerosas e histológicamente similares a las válvulas de las venas, formadas por pliegues de endotelio, músculo liso y tejido conectivo (Andrade, 2007).

En la confluencia del sistema linfático al torrente sanguíneo a nivel de la vena subclavia (Figura 4) existe una válvula de gran tamaño que evita el flujo retrógrado desde el sistema sanguíneo al sistema linfático (Alitalo, 2005).

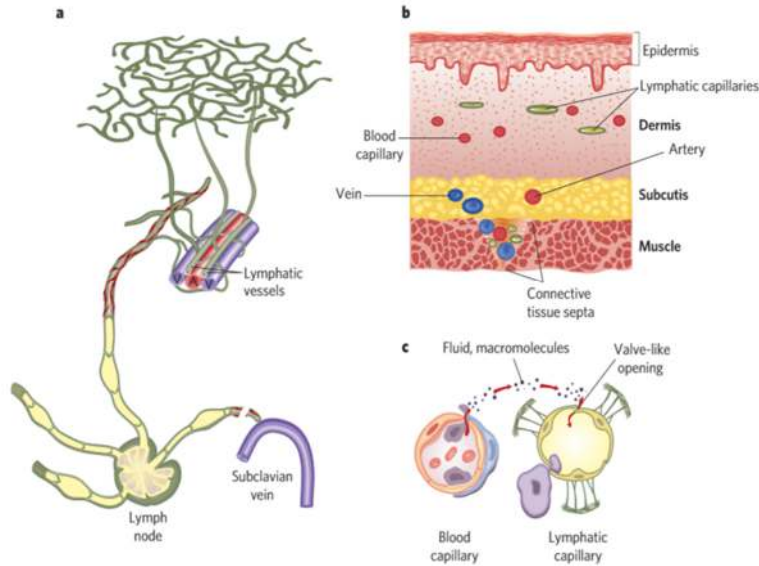


Figura 5. Esquema de Organización de la vasculatura linfática, flujo desde linfáticos iniciales hacia nódulos y retorno a vena subclavia, posición de los linfáticos en piel y diferencias entre CE de capilares sanguíneos y linfáticos (Alitalo, 2005).

El movimiento de la linfa en un sentido es permitido por los potenciales de acción en el músculo liso que se encuentran en los vasos linfáticos colectores, los cuales provocan contracciones fásicas de los vasos como se muestra en la Figura 6 (Guyton y Hall, 2005, Scallan, 2016). Las válvulas bicúspides intraluminales que se encuentran dentro de los vasos linfáticos colectores evitan el reflujo de la linfa, permitiendo un flujo unidireccional (Breslin, 2018).

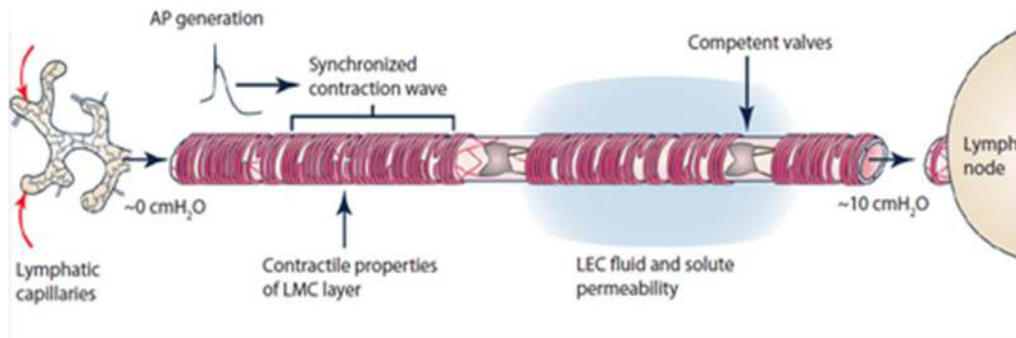


Figura 6. Propiedades contráctiles de vasos linfáticos colectores cubiertos por una capa de músculo liso (Scallan, 2019).

A pesar de las diferencias estructurales y funcionales del endotelio linfático versus el sistema sanguíneo ya mencionadas, se han observado patrones de figuras geométricas similares por inmunohistoquímica en distintas fases embrionarias y en distintos tejidos, conformando figuras tipo panales de abeja (Chen *et al.*, 2014)., como se observa en la Figura 7.

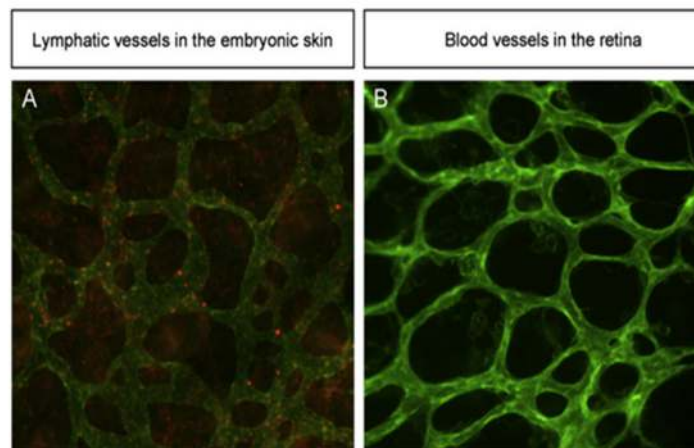


Figura 7. Disposición similar de vasculatura linfática y sanguínea obtenidas con métodos de inmunohistoquímica en distintas fases embrionarias, se observan disposiciones similares a un panal de abejas de ambos endotelios, en distintos tejidos. A) Inmunohistoquímica en la piel periférica de embriones día 15.5 anticuerpos contra Prox1

(rojo) y Vegfr3 (verde) específicos de LEC B) Vasos sanguíneos en la retina de cría de ratón de 10 días inmunoteñida con PECAM1 (Chen *et al.*, 2014).

8.3 Describir origen embrionario de vasculatura linfática

Con respecto al origen embrionario de las células linfáticas a principios de 1900 Florence Sabin (Norrmén, Tammela, Petrova, Alitalo 2011) sugirió que los vasos linfáticos se originan desde las venas embrionarias, brotando y migrando para generar un plexo vascular linfático interconectado (Van de Pavert, 2013), (Galantarnik, 2016).

Estudios posteriores en ratones y peces cebra, que utilizan el rastreo de los linajes genéticos y técnicas de imágenes en vivo, han confirmado que las células progenitoras endoteliales linfáticas positivas para la proteína Prox1 (factor próspero Homeobox 1: sello distintivo de todas las células endoteliales linfáticas) surgen en el endotelio venoso y posteriormente, brotan y migran desde las venas embrionarias para generar un plexo vascular linfático inicial, llamados sacos linfáticos los que luego dan origen a vasos primordiales como el ducto torácico (Betterman, 2016, Galantarnik, 2016).

Entender la especificidad de las células endoteliales linfáticas a la Proteína Prox 1 es importante cuando se investigan a nivel de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica o si se quiere determinar la presencia de Vasos linfáticos en tejidos.

A su vez se ha descrito que los nódulos y vasos linfáticos se generarían en el mismo marco temporal y de manera similar durante el desarrollo embrionario desde las venas embrionarias (Van de Pavert, 2013). Además del origen desde la vena cardinal embrionaria también se ha sugerido a partir de estudios por métodos histológicos que podrían haber otras fuentes para su formación como células mesenquimales progenitoras, que se condensarían para la formación de vasos linfáticos en distintos tejidos, sin embargo se

desconoce si serían una fuente secundaria o más tardía de células endoteliales linfáticas (Galanternik, 2016).

La formación de los vasos linfáticos comienza alrededor del día embrionario 9 (entre 9 a 10) después del coito (E10) en embriones de ratón, en los que se observa una reprogramación de células endoteliales sanguíneas desde la vena cardinal a células endoteliales linfáticas (CEL) (Galanternik, 2016). De manera polarizada, un subconjunto de células endoteliales en la vena cardinal comienzan a expresar factores de transcripción para generar Prox1. Después de la reprogramación, las LEC brotan de la vena cardinal (Van de Pavert, 2013). La expresión de Prox1 en las células endoteliales venosas o sanguíneas determina en modelos de ratón que aquellas que continúan expresando este factor de transcripción, se reprogramen a células endoteliales linfáticas Galanternik, 2016).

Es importante mencionar que los estudios donde se investiga el origen embrionario de las células linfáticas han sido realizados su mayoría en ratones, sin embargo, recientemente se están realizando estudios que utilizan otras especies como los peces cebra (Galanternik, 2016, Chen H, 2014), al respecto, su uso plantea preocupaciones acerca de las interpretaciones funcionalmente significativas sobre los vasos linfáticos de los mamíferos. Es posible que los vasos linfáticos del pez cebra y de los mamíferos sean funcionalmente similares pero morfológicamente únicos en su desarrollo. Por ejemplo, la podoplanina (Pdpn) glicoproteína de mucina tipo O que se expresa en las células endoteliales linfáticas humanas (Yanfan Pan, 2015) se encuentra ausente en el pez cebra (Chen *et al.*, 2014), proteína que se utiliza como marcador en estudios de inmunoreacción para vasos linfáticos.

La Glicoproteína podoplanina (PDPN) se expresa en diversos tipos celulares, tales como las células endoteliales linfáticas (CEL), en el sistema sanguíneo y en células reticulares fibroblásticas (CRF) de los ganglios linfáticos (Pan and Xia, 2015). A pesar de lo anterior,

las células endoteliales linfáticas iniciales son negativas para la proteína Podoplanina (Pdpn), la que comienza a expresarse después de que dichas células se incorporan a las estructuras linfáticas lumenizadas, lo que protege al embrión contra la coagulación inapropiada dentro de la vasculatura sanguínea (Pollman, 2013), (Galanternik, 2016). Este mecanismo permitiría iniciar y mantener la separación de los vasos sanguíneos de los linfáticos. En el sistema vascular, la expresión normal de Pdpn en la superficie de las LEC requiere activación de Pdpn por el factor de transcripción Prox1 (necesario para la diferenciación desde las células venosas cardinales a CELs) y modificación de PDPN con O-glicanos derivados del núcleo (Pan and Xia, 2015). **Es por esto que la inmunorreacción a Prox-1 es utilizado en estudios de inmunohistoquímica para detectar endotelio Linfático.**

En el desarrollo embrionario se ha demostrado que para la formación y maduración de las válvulas y los vasos linfáticos es necesario el flujo oscilatorio de linfa con presiones de cizalla bajas (Betterman, 2016).

En ratones con flujo de linfa aberrante dado la entrada de sangre a los vasos linfáticos durante su formación, se ha demostrado que el flujo es un importante estímulo para el desarrollo de las válvulas y la remodelación/maduración de la vasculatura linfática, importante de comprender para fenómenos de linfangiogénesis o neolinfangiogénesis (Betterman, 2016).

8.2 Describir la vasculatura de la pulpa dental

La investigación de tanto los vasos sanguíneos como de los vasos linfáticos intrapulpares se ve dificultada en su estudio por las características anatómicas de los dientes, ya que la pulpa se encuentra contenida en una cavidad rígida, inextensible, a la cual se llega por métodos indirectos de estudio (Bernick and Patek, 1969), (Bernick, 1977), (Berggreen *et al.*, 2009), (Pimenta, Sá and Gomez, 2003) (Marchetti and Poggi, 2002; Pimenta, Sá and Gomez, 2003) (Gerli *et al.*, 2010) (Martin, Gawsse and Staszuk, 2010), (Berggreen, Wiig and Virtej, 2020) , (Wiśniewska *et al.*, 2022).

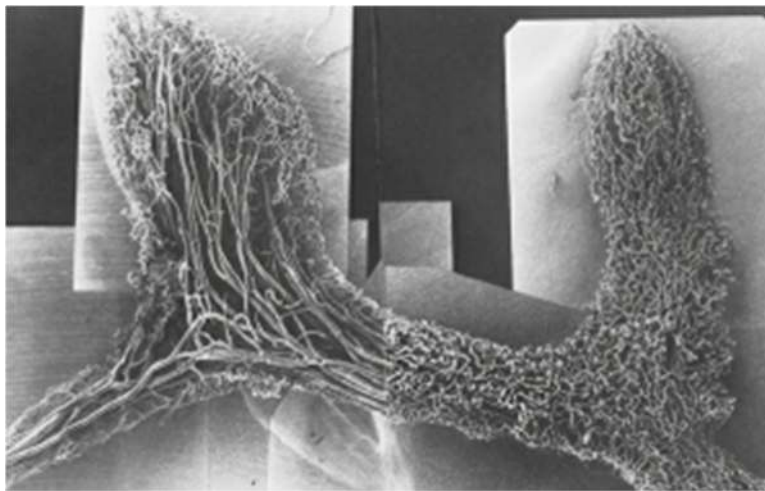


Figura 8. Fijación en Resina de un molar de especie canina, donde se muestra la vascularización sanguínea (Ten Cate Histología Oral, Novena Edición, Nancy A, 2007).

En los textos de Histología Oral de Ten Cate se describe la vascularización sanguínea de la pulpa dental con claridad (Figura 8). Los vasos sanguíneos entran y salen de la pulpa dental a través de los forámenes apical y accesorios. Uno o dos vasos de tamaño arteriolar (de alrededor de 150 μm) entran en la zona del foramen apical junto con los haces de fibras nerviosas sensoriales y simpáticas. Una vez que las arteriolas entran en la pulpa, se produce un aumento en el calibre de la luz con una reducción en el espesor de la pared del vaso (Nancy A, 2007).

Las arteriolas ocupan una posición central dentro de la pulpa y a medida que pasan a través de la porción radicular de la pulpa, emiten ramas laterales más pequeñas que se extienden hacia y se ramifican en el zona sub-odontoblástica (Figura 8 y 9). Lo que ha sido graficado desde estudios en pulpa humana (Dahl and Majör, 1973) y también demostrado a mediados del siglo XX en molares de otras especies como ratas y hamsters (Klingsberg, Cancellaro and Butcher, 1959) (Corpron, Avery y Lee, 1973).

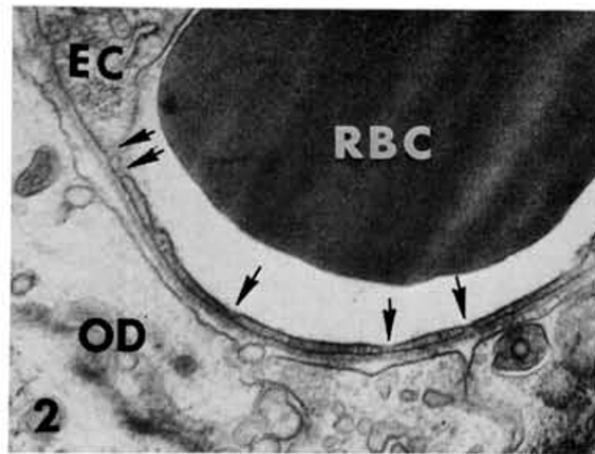


Figura 9. Capilar de capa subodontoblástica visto en microscopía electrónica. Se observan las características típicas de endotelio capilar sanguíneo, además de fenestraciones del endotelio adyacente a Odontoblasto de diente de ratón. (Corpron, Avery y Lee, 1973) Mag.* 32.000

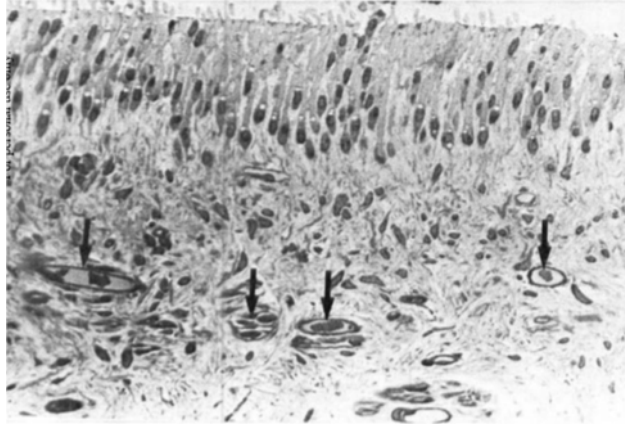


Figura 10. Microscopía de luz de zona subodontoblástica de pulpa dental humana, donde se observan claramente la presencia de capilares sanguíneos (flechas) bajo los odontoblastos a través de microscopía óptica (Dahl and Majör, 1973).

El número de ramas emitidas de esta manera, aumenta a medida que las arteriolas pasan coronalmente de modo que en la región coronal de la pulpa, se dividen y subdividen para formar un sistema de capilares extenso. Ocasionalmente, **se observa un bucle en U en las arteriolas pulpares y se cree que esta configuración anatómica está relacionada con la regulación del flujo sanguíneo.** La porción principal del lecho capilar se encuentra en la zona subodontoblástica (Figura 10) (Dahl and Majör, 1973), pero algunos capilares terminales se extenderían hacia arriba entre los odontoblastos para lindar con la predentina (Figura 8) (Corpron, 1973).

Situados en la periferia de la capilares a intervalos aleatorios se encuentran los pericitos, que forman una capa circunferencial discontinua sobre la pared endotelial, los cuales se cree tendrían capacidad contráctil lo que permitiría reducir el tamaño del lumen arteriolar. También se han identificado anastomosis arteriovenosas en la pulpa dental que tendrían relación con el control del flujo sanguíneo intrapulpar y la presencia de fenestraciones en

los capilares de la pulpa dental es una observación frecuente (Rapp *et al.*, 1977) (Ten Cate Oral Histology)

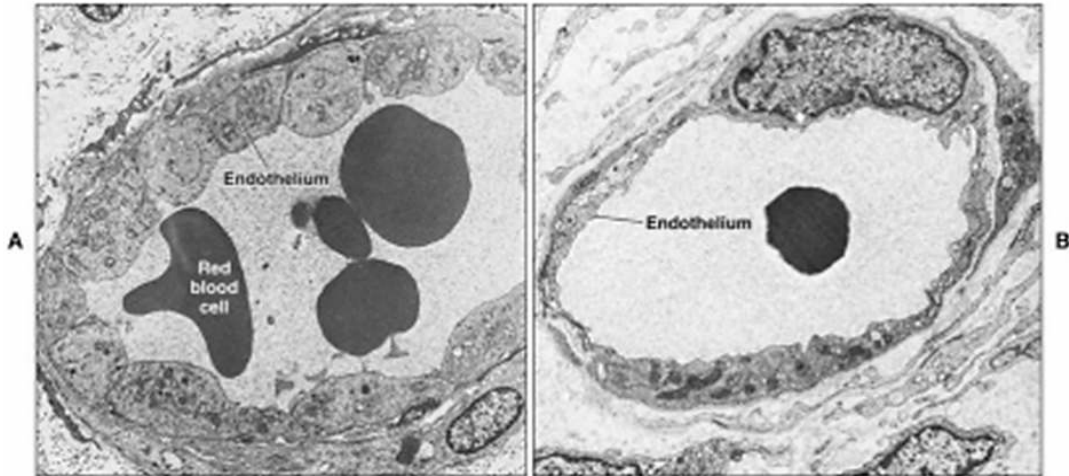


Figura 11. Micrografía Electrónica de unión arteriovenosa en pulpa dental. A: Arteria, V: Vena (Ten Cate Oral Histology, Novena Edición, 2007).

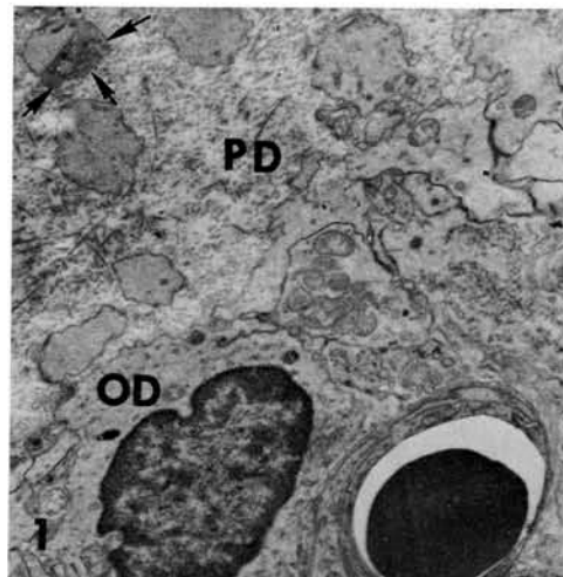


Figura 12. Capilar al lado de un odontoblasto cerca de la Predentina (x8000, reproducción en 83%. (Corpron, Avery y Lee, 1973)

8.3. Caracterizar la evidencia en relación a estudios sobre vasos linfáticos en la pulpa dental.

Se ha descrito que los métodos más específicos para visualizar y evaluar la presencia y función de los vasos linfáticos en el cuerpo son aquellos realizados a través de Linfocintigrafía por medio de radioisótopos (medio no estandarizado) y la linfografía de fluorescencia (aplicable sólo para visualizar vasos linfáticos superficiales). Ambos métodos no se han aplicado todavía en pulpa dental dado la dificultad de acceder a testear los vasos linfáticos que estarían contenidos dentro de los dientes en la cavidad rígida que determina la dentina y esmalte circundante a la pulpa (Wiśniewska *et al.*, 2022)

La presencia de vasos linfáticos en la pulpa dental ha sido investigada desde el Siglo XIX en variadas especies de animales (especies de felinos, perros y ratones) y en dientes humanos y sigue siendo un tema de investigación recurrente a la fecha dada la importancia del drenaje de la pulpa dental durante situaciones de inflamación dada las características rígidas de los tejidos que contienen a la pulpa (Bernick and Patek, 1969; Bernick, 1977) (Dahl and Majör, 1973), (Heyeraas, 1989), (Marchetti *et al.*, 1992), (Poggi *et al.*, 1995), (Matsumoto *et al.*, 1997), (Marchetti and Poggi, 2002), (Oehmke, 2003), (Rodd 2003), (Pimenta 2005), (Berggreen 2008), (Martín 2010), (Wiśniewska *et al.*, 2021) (Wiśniewska *et al.*, 2022).

Estudios sobre vasos linfáticos en pulpa dental con microscopia de luz, que datan de mediados de siglo XX, determinaron su presencia en base a las características morfológicas de los vasos linfáticos: las cuales se describen como vasos de paredes delgadas con formas irregulares con ausencia de eritrocitos en la luz del vaso (Bernick 1969, 1977).

En el año 1969, Bernick y colaboradores, observaron vasos linfáticos en dientes de perro con microscopía óptica, los capilares linfáticos fueron diferenciados de los capilares

sanguíneas según criterios morfológicos conocidos por estudios en otros tejidos y mencionadas previamente; tales como la característica de estar revestidos por una sola capa de células endoteliales, además de estar rodeados de fibroblastos dispersos y finas fibras de colágeno. Sus lúmenes estaban libres de glóbulos rojos, observándose un linfocito ocasionalmente (Figuras 12 y 13). Además en su curso a través de la pulpa los supuestos vasos linfáticos observados, tenían una apariencia de perlas irregulares como resultado de dilataciones y constricciones y ocasionalmente tenían válvulas presentes, registro que concuerda con lo observado en otros tejidos en vasos linfáticos.

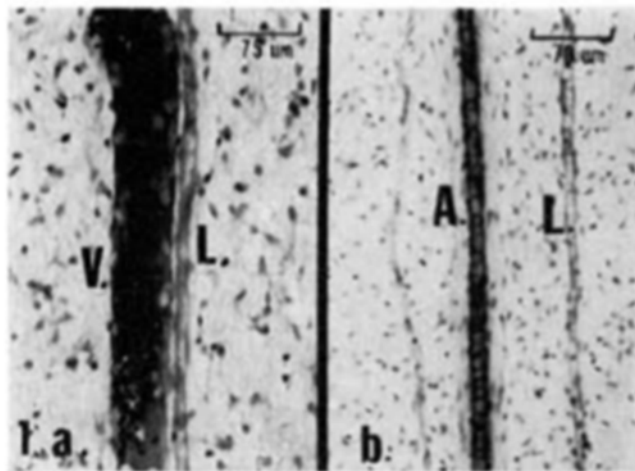


Figura 12. Sección de pulpa de diente de perro. Por método de microscopía óptica: Bernick y cols, describieron Vasos linfáticos (L), acompañados de vénulas (a) y una arteriola (b) Los vasos linfáticos eran de paredes delgadas y con bordes externos irregulares. Se observa ausencia de células sanguíneas (eritrocitos) en sus lúmenes. Magnificación de 250X en 1a (izquierda), y de 200X en 1b (derecha). (Bernick and Patek, 1969).

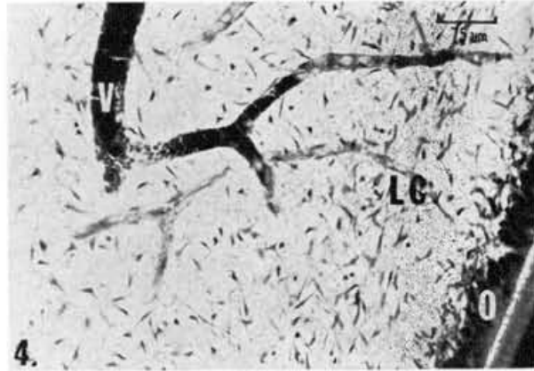


Figura 13. Sección lateral de pulpa de incisivo de perro. En este estudio se observaron capilares linfáticos adyacentes a la capa odontoblástica. Tinción de Verhoeff's Hierro hematoxilina. Original×250. V: Vena, LC: Vasos Linfáticos, O: Capa de Odontoblastos. (Bernick, 1969).

Bernick además propone una gráfica en que reconstruye a través de cortes de secciones gruesas de dientes de perro teñidos con hierro- hematoxilina para mostrar el recorrido de los vasos linfáticos dentro de la pulpa dental y en el ligamento periodontal, ya que en este estudio se realizó una disección craneal de los perros y se observaron cortes tanto del hueso alveolar, ligamento periodontal y pulpa (Figura 14).



Figura 14. Dibujo Ilustrativo presentado en Estudio de Bernick de 1969 que grafica lo observado respecto a vasos linfáticos en pulpa dental de perros. La ilustración se basa en

la reconstrucción de cortes de dientes de perros para mostrar el recorrido de los vasos linfáticos dentro de la pulpa y en el ligamento periodontal.

Dahl en 1973 estudió la microvasculatura de la pulpa dental en dientes de niños de entre 10 a 13 años con microscopía de luz y electrónica. Además de los vasos sanguíneos (capilares sanguíneos, arteriolas y vénulas) se observaron vasos que podrían ser compatibles por sus características morfológicas con los vasos linfáticos lo cual va en relación con lo encontrado en estudios en especies de gato y perro previamente, estos vasos eran de lúmenes pequeños, tenían ausencia de glóbulos rojos en su interior, con endotelio discontinuo y con uniones intercelulares que se mantenían en algunos sitios abiertas para permitir la comunicación directa con el tejido conectivo circundante, además con microscopía electrónica se observó una carencia de desarrollo de la membrana basal (Figuras 15 y 16). Todas estas características morfológicas permitieron a Dahl et al, señalar que los vasos observados y descritos en pulpa dental humana de niños corresponderían a vasos linfáticos.

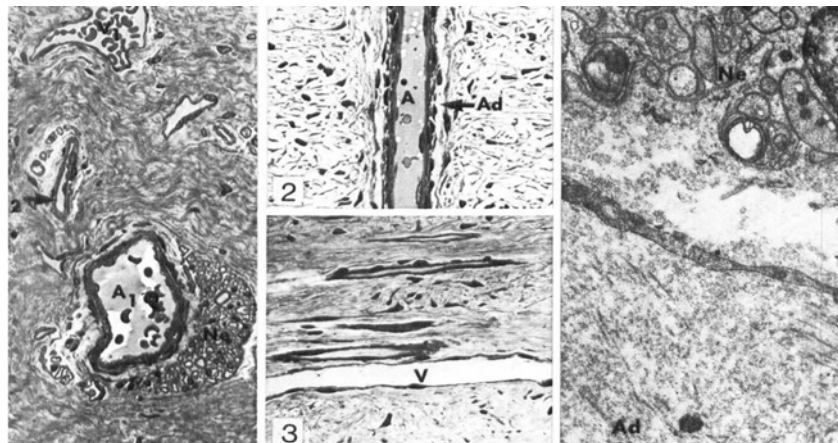


Figura 15. Dahl, 1973. A la izquierda Microscopía de luz de la parte central de la pulpa donde se observan: A1, arteriola. V, vénula y A2 una pequeña arteriola, junto a haces de fibras nerviosas que se posicionan adyacentes a arteriolas X500. Imagen central superior:

corte longitudinal de arteriola (A) en pulpa donde se observan paredes musculares y pared de adventicia. Imagen central inferior (3): corte longitudinal de una vénula en pulpa, se observa una pared endotelial con membrana basal continua pero más delgada que la pared endotelial de la arteriola.

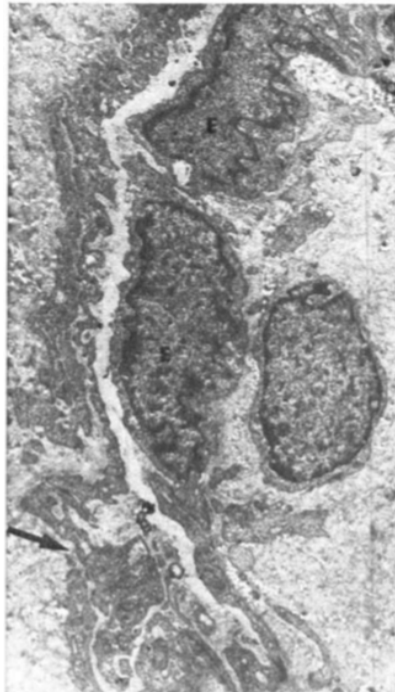


Figura 16. Vaso linfático en Pulpa dental humana, donde se observa la membrana basal discontinua (flecha) Microscopía electrónica. X9000. (Dahl 1973).

En el año 1989, Heyeraas y cols., en un estudio publicado en una revista de endodoncia estudiaron los posibles mecanismos intrapulpares que sirven para mantener un volumen de líquido intersticial pulpar relativamente constante, es decir, mecanismos de prevención del edema. Estos estudios realizados a través de imágenes radiográficas de isótopos fluorescentes en pulpas dentales de gato buscaban la presencia de estructuras que pudieran filtrar el líquido extravasado, encontrándose estructuras que sólo por función podrían ser compatibles con vasos linfáticos (Heyeraas, 1989). Este estudio complementa

lo encontrado anteriormente, ya que se utilizó una técnica indirecta para captar la presencia de drenaje del líquido extracelular, pero no se puede asumir que dichas estructuras sean vasos linfáticos.

Dado que la observación por microscopia de luz y por microscopio electrónico permite la identificación morfológica de estructuras, pero no es específica para detectar las células de los vasos linfáticos, es que últimamente se ha estudiado más la vasculatura linfática por medio de métodos inmunohistoquímicos que utilizan anticuerpos marcados contra antígenos específicos de proteínas presentes en vasos linfáticos.

Sawa y Cols., ya en el año 1998, estudiaron por otro método la presencia de vasos linfáticos en la pulpa dental de terceros molares humanos, los cuales habían sido extraídos por estar impactados. Descubrieron por inmunohistoquímica a través de inmunoglobulinas M de ratón anti ducto torácico humano (mAb-D) y suero de ratón anti Laminina humana (anti-L) presente en la membrana basal de células endoteliales sanguíneas, la presencia de tinción para vasos linfáticos en pulpa dental humana colocalizándose estructuras endoteliales con lúmenes positivas para mAb-D y negativas para Anti -L (Figura 17) , por lo cual según estos resultados descriptivos no cuantitativos se afirma la presencia de estructuras compatibles con Capilares linfáticos en pulpa dental humana con un método específico para diferenciarlos de vasos sanguíneos.

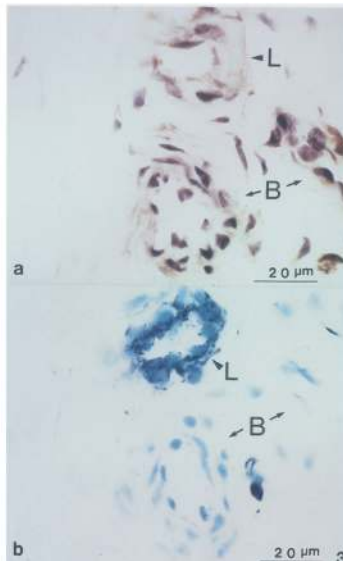


Figura 17. Inmuno-histoquímica resultado estudio de Sawa de 1998, Se observan estructuras luminares que reaccionan por inmunohistoquímica positivamente a Anti-ducto torácico humano

Marchetti y cols, en el año 2002, publicaron un estudio en donde se compara la microestructura de los vasos linfáticos encontrados en distintas zonas de la cavidad oral de humanos: encía, mucosa de la cara interna de mejilla y en la pulpa dental de dientes sanos y de dientes con procesos cariosos importantes, lo que les permitió realizar un trabajo comparativo a través de microscopía de transmisión electrónica y óptica.

Los autores señalan identificar la presencia de capilares linfáticos en pulpa dental; al observar las muestras con microscopía de transmisión electrónica; se detectaron complejas uniones intercelulares entre las células endoteliales de los linfáticos en la pulpa dental (Figura 18 y 19), no observándose esta característica para las células endoteliales de los vasos linfáticos de la cara interna de la mejilla ni de la encía, donde las características de los vasos linfáticos además se presentaba menos compleja (Figura 19), a saber tenían

paredes endoteliales delgadas y lúmenes laxos y aperturas hacia la matriz extracelular simples tipo fenestraciones.

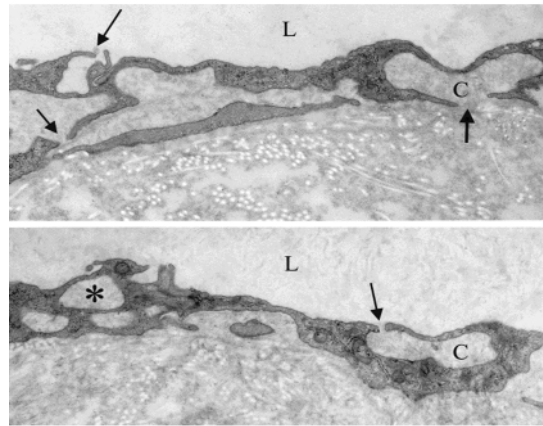


Figura 18. Pulpa dental humana. Microscopía electrónica de la compleja pared de un capilar linfático (L) en pulpa dental humana. Canales intercelulares son contenidos dentro de la pared endotelial linfática (*), abriéndose (C) hacia el Lumen del capilar o hacia el intersticio de la pulpa. (Flechas). Marchetti et al, 2002.

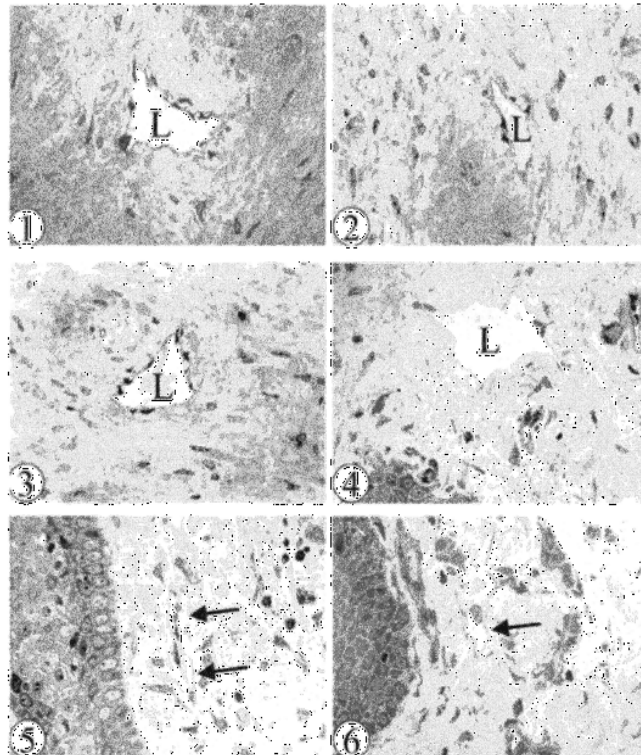


Figura 19. Imágenes numeradas del 1-3: Vasos Linfáticos de la Pulpa dental humana (L), siempre se observaron con lúmenes abiertos y paredes más gruesas (dada la presencia de canales intercelulares entre CELs) comparativamente en relación a linfáticos del cara interna de mejilla, paredes endoteliales muy finas (4) y linfáticos de la mucosa masticatoria sana (5) e inflamada (6), donde se observa lumen capilar colapsado y paredes endoteliales muy finas. Marchetti, 2002.

Los vasos linfáticos pulpares estarían conectados directamente con las fibras de colágeno circundantes, lo que garantiza que los vasos linfáticos resistan la presión intersticial y permanezcan abiertos. En consecuencia y según (Oehmke, Knolle and Oehmke, 2003), la existencia y función adecuada de los vasos linfáticos pulpares parece depender de la disposición del tejido conectivo local según lo hipotetizado en sus investigaciones. Según sus análisis, las distintas configuraciones del tejido conjuntivo podrían favorecer la aparición de vasos linfáticos o la formación de vías de drenaje linfático extravasculares, como hendiduras tisulares. Esta suposición está respaldada por la observación de que en su estudio las hendiduras tisulares se encontraron exclusivamente en la pulpa coronal de premolares y molares humanos, mientras que los vasos linfáticos estaban presentes en la región apical observados bajo microscopía óptica y electrónica (Figura 20) (Oehmke, Knolle and Oehmke, 2003).

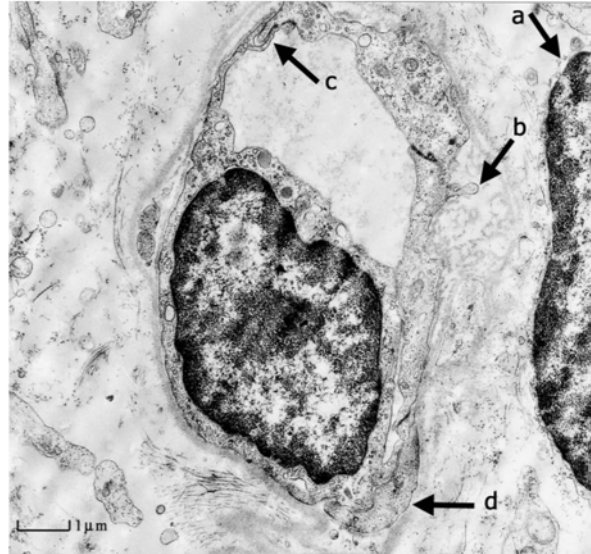


Figura 20. Microfotografía electrónica de pequeño vaso Linfático en la zona de transición entre pulpa coronal y apical humana, en donde se observa el núcleo de la célula endotelial protruyendo a través del lumen del vaso. (Flecha a: célula del tejido conectivo, Flecha C: extensiones celulares, Flecha D: interdigitaciones de la célula endotelial. D: Lámina basal se observa parcialmente presente), (Oehmke, Knolle and Oehmke, 2003)

Dentro de este contexto, el drenaje del tejido pulpar a través de vasos sanguíneos o capilares linfáticos, que se forman temporalmente en respuesta a estímulos inflamatorios, se ha considerado como una opción posible pero fisiológicamente desfavorable para la eliminación normal de exceso de líquido. Los resultados presentados en este estudio sugieren vías extravasculares para el drenaje linfático del tejido pulpar a través de hendiduras tisulares (Oehmke et al. 2003).

En la Tabla 1 extraída de Winiewska, 2022 (Bergreen 2005, Winiewska, 2021), se enlistan los anticuerpos con especificidad que permiten un marcaje específico del endotelio linfático v/s otras estructuras como capilares sanguíneos, lo cual presenta una ventaja de especificidad y complementaridad frente a los estudios de microscopía óptica.

Antibody	Specificity
VEGF-C	Vascular endothelial growth factor C
VEGF-D	Vascular endothelial growth factor D
VEGFR-2	Vascular endothelial growth factor receptor 2
VEGFR-3	Vascular endothelial growth factor receptor 3
Prox1	Prospero homeobox protein 1
LYVE-1	Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1
D2-40	Podoplanin and O-linked sialoglycoprotein expressed on lymphatic endothelial cells

Tabla 1. Marcadores de inmunohistoquímica para Vasos Linfáticos y su especificidad (Wiśniewska *et al.*, 2021).

Estos nuevos métodos de estudio pretenden dar una respuesta más definitiva frente a la existencia o no de vasos linfáticos en dientes humanos y de animales (Winiewska, 2021)

Winiewska en el año 2021 realiza una revisión de la literatura científica respecto a la evidencia en torno a la presencia de vasos linfáticos en pulpas de distintas especies animales y humanos, publicando una tabla la cual se extrae en donde enlista todos los estudios realizados por este método al año 2021, lo que se muestra en la Tabla 2. Generando el resultado que de 7 de los estudios realizados con inmunohistoquímica a esa fecha, 5 de ellos determinaron la existencia de Vasos Linfáticos en pulpa dental, 2 de los cuales se realizaron en dientes humanos (Sawa, 1998 y Pimenta 2003). El estudio de Pimenta se describe posteriormente con mayor detalle, encontrándose inmunorreacción a VEGFR-3 en dientes con procesos cariosos, es decir, probablemente con proceso inflamatorio iniciado.

TABLA 2.					
Estudios de Microscopía a través de IHQ que investigaron Vasos Linfáticos en Pulpa (Modificada de Winiewska 2021) (IHQ: Inmunohistoquímica)					
Autor	Año	Método	Marcador	Especie	Resultado
Sawa	1998	Microscopía de Luz/IHQ	mAb-D, anti –L	Humano	+
Pimenta	2003	Microscopía de Luz/IHQ	Anti-VEGFR-3, anti-CD31	Humano	+
Berggreen	2009	Microscopía de Luz/IHQ/Microscopía Fluorescencia	Anti-LYVE-1, anti-VEGFR-3	Ratas/Ratón	+
Masuyama	2009	Microscopía de Luz/IHQ	anti-LYVE-1	Ratas	+
Gerli	2010	Microscopía de Luz/Microscopía electrónica, Western Blotting e IHQ	Anti-LYVE-1, anti-VEGFR, D2-40, Prox-1	Humano	-
Martin	2010	Microscopía de Luz/IHQ	Anti-LYVE-1, anti-Prox-1	Perro	-
Takahashi	2012	Microscopía de Luz/IHQ	Anti-VEGF.C, anti-VEGF-D, anti-VEGRF-3, anti-vWF	Rata	+

Dentro de los estudios con buena metodología explicada en sus materiales y métodos en donde no se encontró presencia de vasos linfáticos por inmunohistoquímica está el de Martin y colaboradores del año 2010 quienes estudiaron la presencia de vasos linfáticos en preparaciones para inmunohistoquímica en maxilares completos (incluyendo dientes, mucosa, encía y hueso) de 19 perros (2145 cortes) con controles positivos de ganglios linfáticos extraídos de los mismos sujetos de estudio, encontrando ausencia absoluta de inmunoreacción a Prox-1 (marcador característica del epitelio endotelial linfático) en todas las más de 2 mil secciones de cortes de dientes (Figura 21).

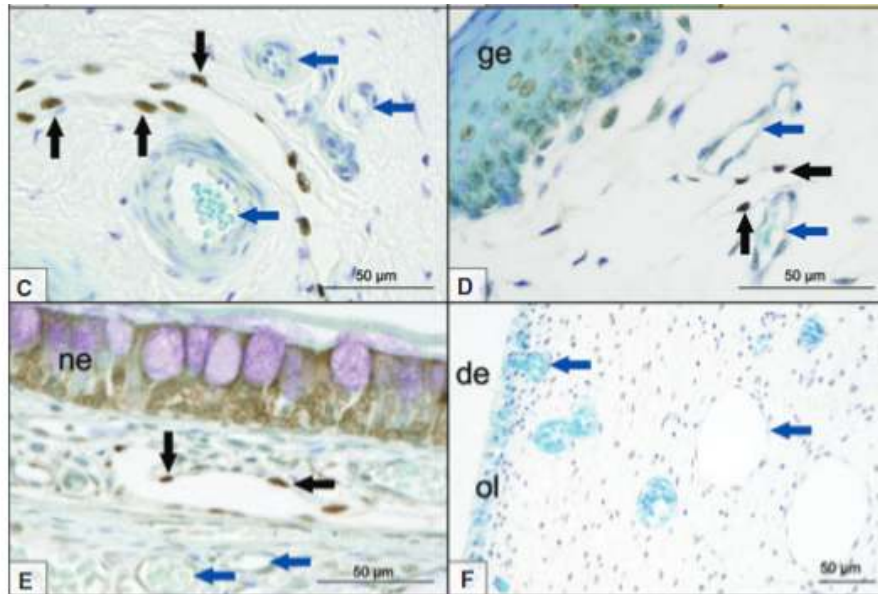


Figura 21. Histomicrografía de tejido oral con tinción anti Prox-1 (inmunotinción de diamoniobenzamida tetrahidrocloruro (BDA) y azul de toluidina), Flechas negras . Ge epitelio gingival, ne epitelio nasal, d: dentina, ol Capa de Odontoblastos. (Martin, 2010).

En la figura 21 se observan los resultados de la inmunotinción en pulpa dental, epitelio gingival y ganglios linfáticos de perro realizados por Martin y cols.. el año 2010. Las células linfáticas endoteliales se tiñieron según muestran las flechas negras versus la falta de tinción de células endoteliales sanguíneas (flechas azules). En la zona subgingival (D) de cortes se observan reacción inmunohistoquímica a endotelio linfático, así como en el epitelio nasal (E) , pero no en la pulpa dental (F) donde sólo se observan células endoteliales sanguíneas (flechas azules), evidenciándose ausencia de inmunorreacción a Prox-1 , es decir, ausencia de capilares linfáticos en pulpa dental de perro versus control.

En esta misma línea de estudios donde no se encontró presencia de estructuras compatibles a capilares linfáticos, Gerli et al en el año 2010 investigaron la presencia de vasos linfáticos en premolares humanos sanos de pacientes de edades entre 10 a 30 años, y tampoco encontraron presencia de linfáticos por microscopía electrónica de transmisión,

ni por microscopía de luz. En sus resultados todos los vasos examinados tenían una membrana basal evidente y continua, la cual es una característica típica de los capilares sanguíneos y no de los vasos linfáticos, junto con la frecuente observación de pericitos alrededor de los capilares encontrados. Además no se observó inmunorreacción en pulpa dental para los marcadores de LYVE-1, D2-40, VEGFR-3, PROX-1 pero sí se observó dicha reacción para la piel que se utilizó como tejido de control (Gerli *et al.*, 2010) (Figura 22). La importancia de este estudio se enmarca en la cantidad de inmuno marcadores utilizados, siendo todos negativos para linfáticos.

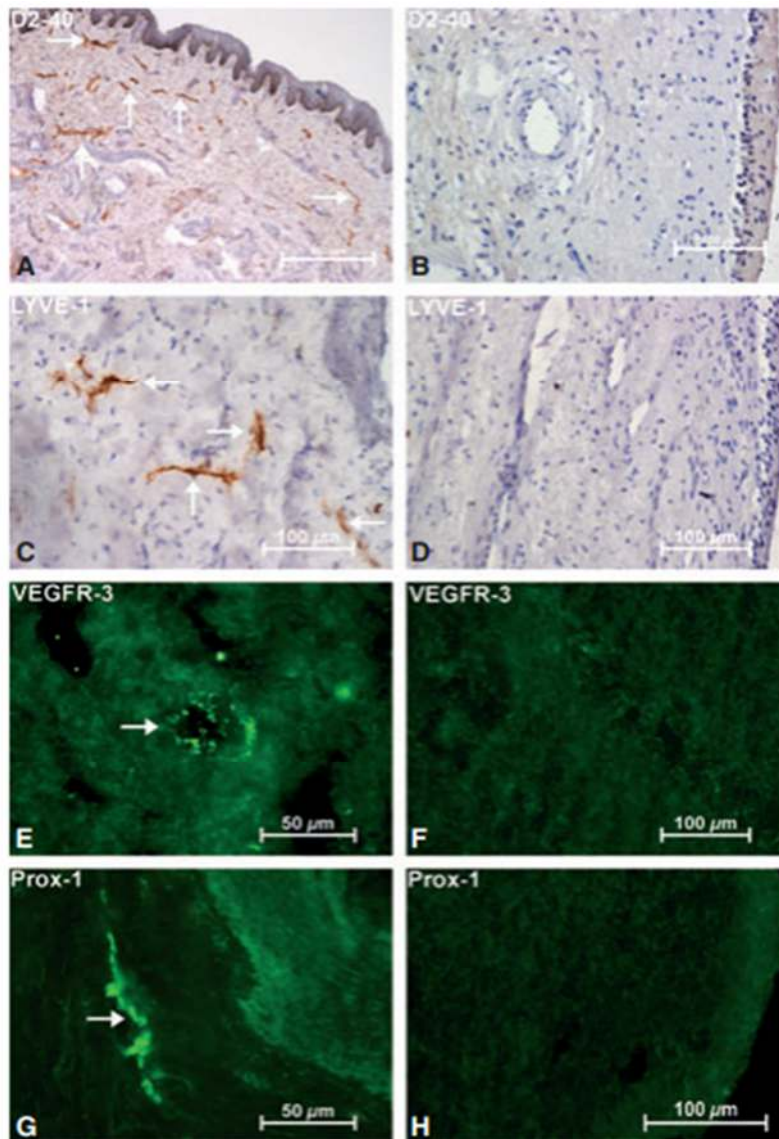


Figura 22. Inmunoreacción de piel (columna de la izquierda) e inmunoreacción de pulpa dental humana (Columna de la derecha) con marcadores linfáticos D2-40 (A, B), LYVE 1 (C Y D), VEGFR-3 (E-F) y Prox-1 (G y H). Se observa una inmunorreacción intensa (flechas) en la piel pero no en la pulpa dental de dientes humanos sanos en este estudio (Gerli *et al.*, 2010).

8.4. Evidencia sobre procesos de linfangiogénesis en pulpa dental en estado de inflamación

Últimamente ha cobrado interés el estudio de los procesos de linfangiogénesis en la pulpa como un medio de responder la pregunta a qué sucede con la resolución de la inflamación intrapulpar después de injurias pulpares (Yoshida *et al.*, 2021), (Wiśniewska *et al.*, 2022).

Anteriormente los estudios de Marchetti *et al.* Del año 1978 habrían documentado las diferentes características ultraestructurales de la pared endotelial de los vasos linfáticos en condiciones normales y edematosas en distintos tejidos no pulpares, encontrándose pequeñas adaptaciones estructurales que ocurren en la microvasculatura linfática debido a cambios funcionales de las condiciones del tejido intersticial como edema (Marchetti, 1978, 1990).

En los estados inflamados y edematosos, el aumento de la presión del líquido intersticial requeriría de un drenaje más rápido del intersticio: las uniones abiertas de capilares satisfecerían esta necesidad funcional (Marchetti *et al.*, 1988). La reducción del número de uniones intercelulares intrincadas y la desaparición de los canales intraparietales observadas en este estudio se explicarían por la distensión de las células endoteliales debido a la expansión de la luz del vaso.

En este ámbito para el estudio de la linfangiogénesis en pulpa dental, se ha ocupado la inmunohistoquímica como medio para determinar su relación con posibles estados inflamatorios en dientes con caries. Pimenta *et al* en el año 2003, estudiaron la presencia de linfáticos en muestras pulpares de dientes humanos con caries e identificaron linfáticos por medio de marcadores endoteliales de VEGFR-3+ (Receptor de factor de crecimiento endotelial-3), pero no se proporcionó una descripción detallada de la localización de los linfáticos en cuanto al sitio de la pulpa donde fueron encontrados, proporcionando como

producto de este estudio una sola imagen derivada del estudio de linfáticos (tinción marrón) que se encuentra en Figura 22.

Los autores sugieren que procesos de linfangiogénesis se podrían haber estado produciendo en pulpas inflamadas ya que encontró una mayor cantidad de vasos positivos para VEGFR-3+ en pulpas de dientes cariados que presentaron mayor cantidad de infiltrado inflamatorio mononuclear en comparación con dientes no cariados, sanos, diferencias estadísticamente significativa (Pimenta, 2003).

Sin embargo, se postuló que dicho aumento en la expresión de VEGFR- 3 podría haberse debido a una sobreexpresión de este marcador de células endoteliales linfáticas dado la regulación de su expresión durante la inflamación (aumento) y no porque hubiese mayor número de vasos linfáticos nuevos (Pimenta, 2005).

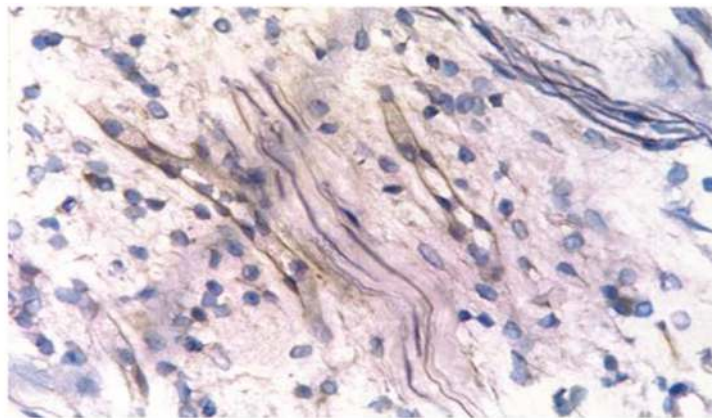


Figura 23. Imagen de Microfotografía: vasos linfáticos en Pulpa dental humana en diente con lesión de caries extensa. Se observa la inmunorreacción por anticuerpo contra VEGFR-3: (Receptor de factor de crecimiento endotelial-3) (color marrón). Amplificación 400X (Pimenta, 2003).

Continuando con los resultados de investigaciones sobre vasos linfáticos e inflamación realizadas a través de métodos de inmunohistoquímica, es interesante el estudio realizado

por Berggreen y cols, quienes el año 2008 investigaron la reacción capilar a perforaciones pulpares realizadas en dientes de ratones, donde se buscaba observar vasos linfáticos por inmunoreacción para LYVE-1 (Receptor Hialurónico de endotelio linfático: altamente expresado en capilares linfáticos de adultos) y VEGFR-3, asociando esta cantidad de reacción con procesos linfangiogénicos (Berggreen, 2008).

Las perforaciones pulpares se realizaron y se observaron en un período de 1 semana después de la exposición de la pulpa con el objetivo de inducir linfangiogénesis (Figura 23), los autores señalan que previamente en otros estudios se habría demostrado el brote de vasos linfáticos en curación de heridas de la piel luego de ese período de tiempo, por lo que al infringir una injuria en los dientes buscaban observar proceso inflamatorio y el papel de los vasos linfáticos en la resolución de la inflamación .

En algunos estudios se propone una evaluación objetiva de la linfangiogénesis a través de la cuantificación de la expresión de factores de transcripción, como la Prox-1, la cual se ha encontrado involucrada en la regulación de la diferenciación de vasos linfáticos precursores iniciales cómo se explicó en este texto al hablar de la embriogénesis de las células endoteliales linfáticas. La diferenciación de células endoteliales también está influenciada entre otros por: VEGF-C, VEGF-D, angiopietina-2 ligando transmembrana, efrina-B2, proteína receptora de neuropilina-2 y ligando de podoplanina (Alitalo, 2015) (Winiewska 2021, 2022)

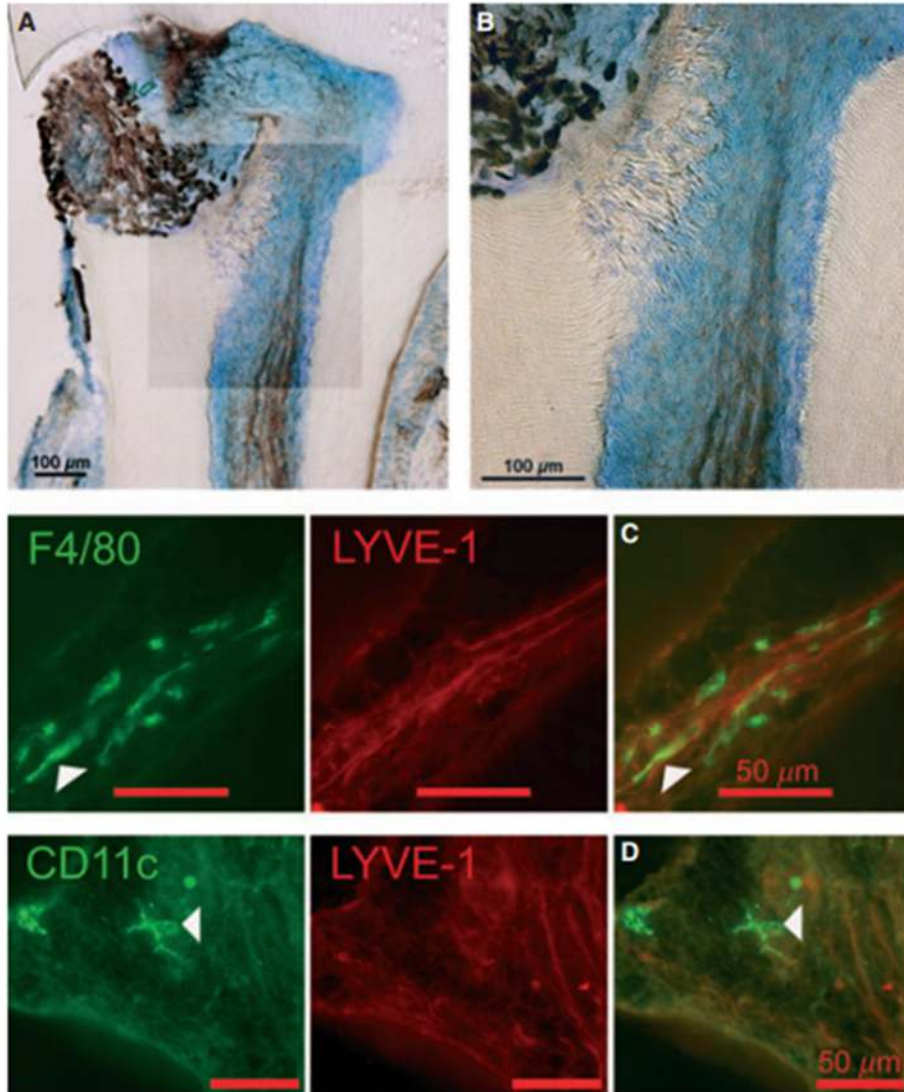


Figura 24. Respuesta de reparación a una herida pulpar en dientes de ratones después de 1 semana de exposición pulpar. Se observan delgados vasos linfáticos positivos a VEGFR-3 en pulpas inflamadas en la zona bajo la exposición pulpar (A.B) Inmunofluorescencia por co-localización de reacción a Anticuerpos contra LYVE-1 y F4/80 en las paredes de los vasos (Flecha). Co-localización de células cercanas a zona de exposición pulpar positivas a anticuerpos CD11c . (Berggreen, 2008).

En la gráfica de la Figura 23 se puede observar que en dientes de ratones con exposición pulpar se configura una fina red de vasos linfáticos encontrada en el área inflamada bajo

la exposición. Se encontró un doble marcaje para LYVE-1 y para anticuerpos F4/80 en parte de la pared de estos nuevos vasos (Figuras 23 y 24), los investigadores de este estudio hipotetizaron que este doble marcaje podría corresponder a células progenitoras de la línea hematopoyética.

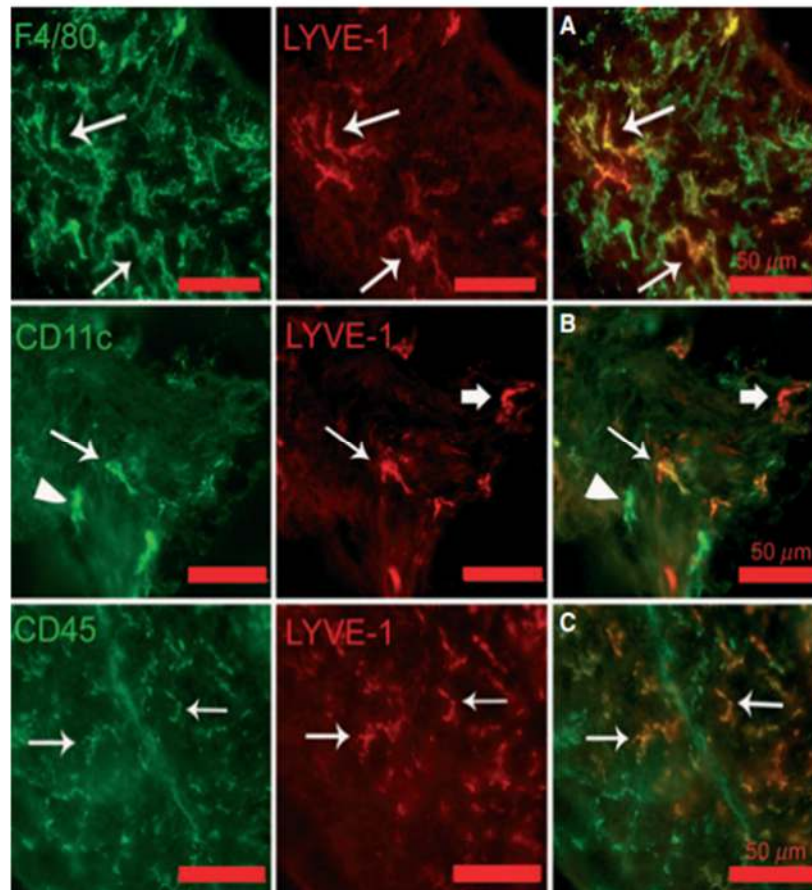


Figura 25. Imagen de Identificación de células positivas para LYVE-1 en pulpa de ratón expuesta por una semana al medio oral, estas células se colocan con otras reacciones inmunohistoquímicas (F4/80), por lo cual los autores del estudio hipotetizan que dichas células podrían corresponder a células progenitoras hematopoyéticas (Berggreen, 2008).

En el estudio realizado por Yoshida en el año 2021 se investigó la distribución de isomorfos de cadenas de laminina en la pulpa dental de dientes humanos y los mecanismos

subyacentes que afectarían el fenotipo de células macrófagos circundantes a vasos presumiblemente linfáticos. En este estudio se diferenciaron los patrones de inmunofluorescencia para vasos sanguíneos (quienes expresaban laminina $\alpha 4$ y $\alpha 5$), células de Schwann (que expresaron laminina $\alpha 2$) encontrándose inesperadamente que los vasos linfáticos fueron marcados por reacción a laminina $\alpha 3$ o laminina-332, ya que está se colocalizó con LYVE-1 en delgados capilares.

Se concluyó que la laminina-332 es presumiblemente la isoforma de laminina de vasos linfáticos pulpaes, lo que puede abrir una nueva vía de estudio a través de inmunohistoquímica en estudios de vasos linfáticos en el futuro (Yoshida, 2021). Además se concluyó que las células LYVE-1 positivas detectadas en el estudio se consideraron macrófagos.

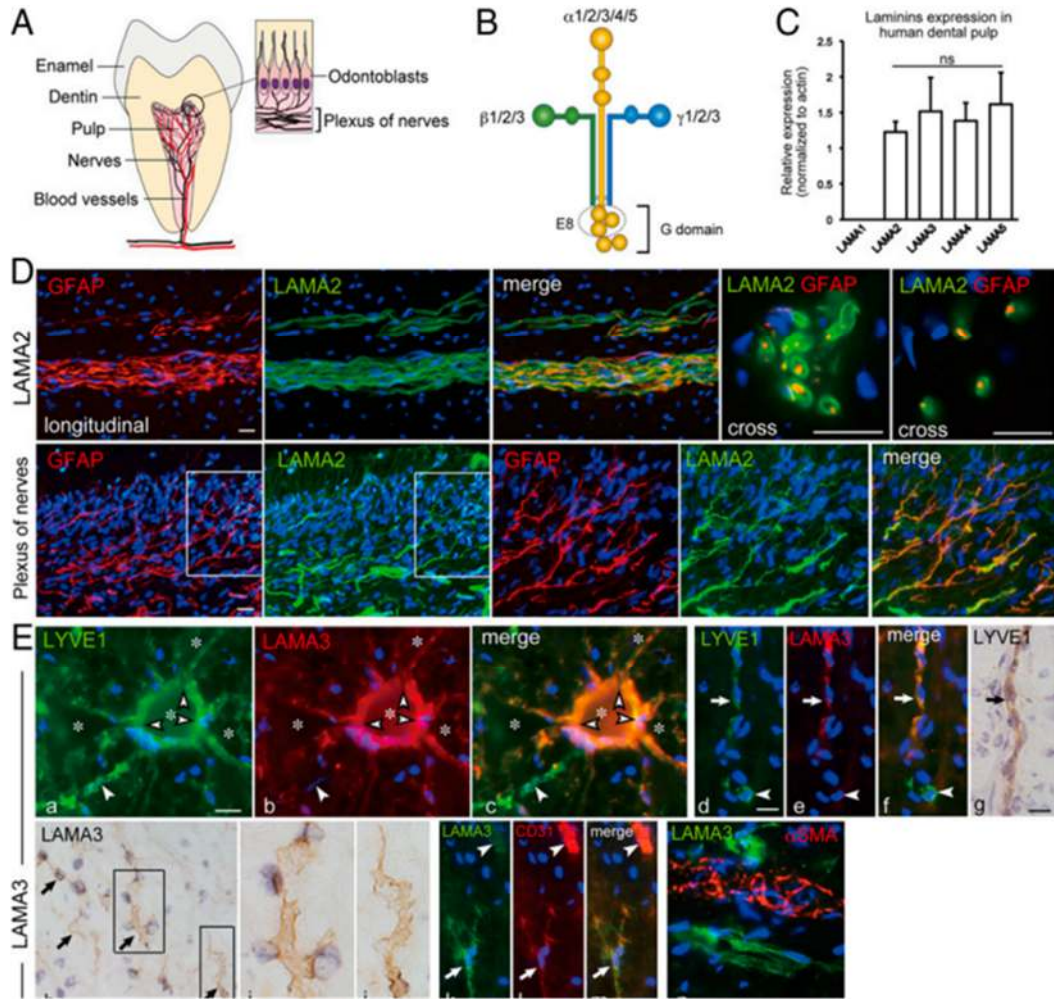


Figura 26. Tinción de inmunofluorescencia doble del receptor de ácido hialurónico endotelial de los vasos linfáticos 1 (LYVE-1) y cadenas $\alpha 3$ de laminina, ambos se colocaron en este estudio en delgados vasos linfáticos (Figuras Ea-Ef). Se muestra la tinción inmunohistoquímica de LYVE1 (Eg) y las cadenas $\alpha 3$ de laminina (Eh–Ej). La flecha indica un vaso linfático (Eg) positivo para LYVE1 (marrón) (Yoshida *et al.*, 2021)

Winiewska el año 2022 estudió y comparó la presencia de vasos linfáticos entre dientes sanos y dientes con caries, con una metodología descrita en detalle observaron y compararon la vasculatura de dientes sanos versus dientes con procesos patológicos bajo microscopía de luz, histoquímica e inmunohistoquímica por inmunorreacción a distintos marcadores: Anti-Prox 1, Anti-VEGFR-3, Anti-LYVE1, Anti-PDPN y el control Anti-Colágeno

IV cuantificando la reacción comparativamente. Este novedoso estudio detalla el N de cada grupo de dientes estudiados y comparados con una muestra total de 20 dientes humanos sanos y 40 dientes con caries en distintas progresiones. En sus resultados los autores sugieren una correlación moderada entre la inflamación pulpar y la formación de nuevos vasos, incluidos los vasos linfáticos.

Se concluyó que a medida que aumenta la inflamación, el tamaño del lecho vascular que permite la circulación los fluidos corporales, la sangre y la linfa también aumentaron. Sin embargo, los estudios microscópicos e inmunohistoquímicos no demostraron de manera concluyente si estos vasos forman sistemas dentro de la pulpa que facilitan el drenaje de la cavidad dental (Figura 26 y 27).

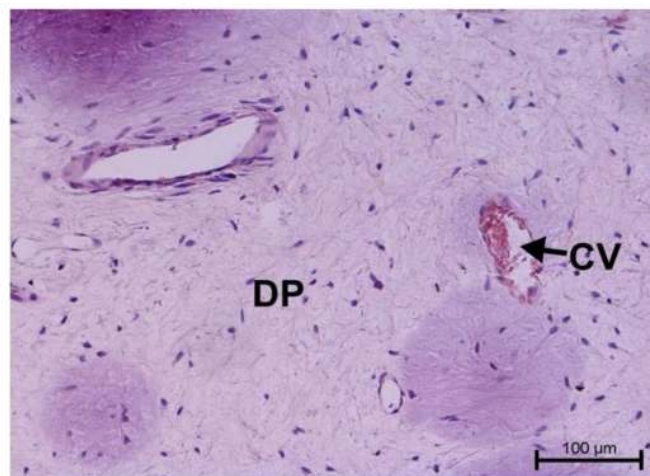


Figura 27. Imagen de diente humano en microscopía óptica, tinción H/E. DP: Pulpa dental, CV: Capilar sanguíneo. Magnificación*200. (Winiewska, 2022)

En la Figura 26 se muestra una imagen de microscopía de luz de un molar humano con caries donde se observa claramente el proceso de angiogénesis asociado al proceso inflamatorio producido por la invasión bacteriana en dientes con caries.

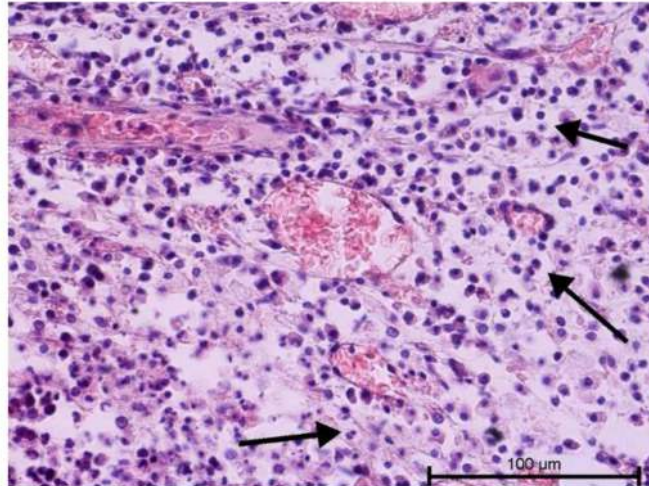


Figura 28. Imagen de microscopía de luz, Molar humano. Se observa Angiogénesis asociada a proceso inflamatorio en dientes con caries. Tinción de Hematoxilina eosina. Magnificación 200x (Winiewska, 2022).

9. DISCUSIÓN

A la luz de los resultados y contrastados con el marco teórico, se observa que la investigación sobre vasculatura linfática es más acotada que la investigación que se ha desarrollado en circulación sanguínea, así como también de la microestructura de ambas circulaciones, lo cual también se correlaciona y se refleja con la evidencia encontrada en Pulpa dental, la cual se encuentra más claramente establecida e investigada para vasos sanguíneos que para vasculatura linfática (Nanci, A. (2018) "Dentin-Pulp Complex," en Histología Oral de Ten Cate).

Las causa de esta diferencia se debería a las dificultades del estudio de los vasos linfáticos dada su translucidez blanquecina característica y lo difícil de realizar estudios de observación en vivo (Galanternik, 2016), eso en otros órganos y no en pulpa dental. En el complejo pulpodentinario se suma la complejidad del estudio por encontrarse en una cavidad rígida y por compartir características morfológicas con vasos sanguíneos como venas, lo cual ha llevado históricamente a investigadores a afirmar que los vasos encontrados en estudios clásicos como Bernick (1977) fueran venas colapsadas y no linfáticos. Por lo cual los estudios actuales se basan en reacciones inmunohistoquímicas con marcadores ya conocidos para células endoteliales linfáticas.

En base a la evidencia encontrada se puede decir que los estudios científicos son dispares en cuanto a los resultados encontrados frente a la pregunta de investigación, lo que difiere con lo mencionado en la literatura clásica investigada donde se da por hecho la existencia de vasos linfáticos en pulpa dental, ya que se acepta que habría una circulación linfática que drenaría desde los ápices dentales hacia los nódulos linfáticos más cercanos como submandibulares y sublinguales (Guyton, Rouviere) y se basan las afirmaciones en

estudios clásicos de microscopía óptica como los de Bernick de 1969 y 1977 (Nanci, A. 2018).

Además en textos de Biología oral que podrían denominarse Literatura clásica, como el libro de Orban's de Histología y Biología Oral se describe y se afirma claramente la presencia de sistemas de drenaje linfático por vasos linfáticos colectores que saldrían desde los ápices dentales hacia los ganglios linfáticos hacia donde drenaría la linfa proveniente de los dientes maxilares y mandibulares, encías y lengua, sin embargo, los estudios científicos encontrados en esta revisión difieren entre ellos en sus resultados sobre la existencia de vasos linfáticos en pulpa dental. Aunque es interesante mencionar que las metodologías y las especies estudiadas difieren en todos los estudios revisados, por lo cual, no son comparables.

Los estudios publicados que datan de la década de los 70', se inician aceptando la existencia de endotelio linfático en pulpa dental de perro visto con técnicas de microscopía óptica, caracterizándolos a través de su morfología típica lo que fue descrito en el marco teórico de esta Investigación: estructuras anatómicas de epitelio discontinuo, ausencia de pericitos y de membrana basal, además de la ausencia de eritrocitos (Bernick, 1969, 1970). Es interesante señalar que la mayoría de los estudios de la época, si bien utilizan la microscopía óptica para la determinación de la presencia de Vasos linfáticos, la mayoría es más bien descriptivo y no cuantitativo, además de carecer en general del N en estudio y del número de dientes utilizados para cada estudio, por lo cual, representarían un acercamiento e determinar la presencia de Capilares linfáticos según sus características morfológicas observadas en otros tejidos y por diferenciación con las características del endotelio sanguíneo.

En este sentido, Dahl el año 1973 profundizó el estudio realizado por Bernick el año 1969, observando características morfológicas de ultraestructura propias de capilares linfáticos a través de microscopía electrónica como lo es la ausencia de membrana basal de vasos que contenían todas las otras características morfológicas ya descritas en muestras de pulpas dentales de niños. A su vez, los estudios de Heyeraas de 1989, concuerdan con el hecho de que existiría algún tipo de estructuras que drenarían el líquido extravasado a nivel apical en pulpas dentales de gato, lo que se identificó por medio de imágenes radiográficas de isótopos fluorescentes, encontrándose estructuras que por función podrían ser compatibles con vasos linfáticos y que concuerdan con la literatura clásica y con estudios de microscopía óptica en torno a la existencia de vías de drenaje desde la pulpa (Heyeraas, 1989).

En cuanto a los estudios realizados por inmunohistoquímica, en los cuales se busca identificar el endotelio linfático dado su inmunorreacción, existen resultados dispares y metodologías distintas difíciles de comparar. Pimenta et al en el año 2003, estudiaron la presencia de linfáticos en muestras pulpares de dientes humanos con caries e identificaron linfáticos por medio de marcadores endoteliales de VEGFR-3+ (Receptor de factor de crecimiento endotelial-3), pero no se proporcionó una descripción detallada de la localización de los linfáticos en cuanto al sitio del diente donde fueron encontrados, proporcionando como producto de este estudio sólo una imagen. Este resultado contrasta al encontrado por Gerli el año 2010 en donde sólo se estudiaron pulpas de premolares extraídos por indicación de ortodoncia que estuviesen sanos, sin procesos cariosos, donde no se observó inmunorreacción en pulpa dental para los marcadores de LYVE-1, D2-40, VEGFR-3, PROX-1 pero sí se observó dicha reacción para la piel que se utilizó como tejido de control (Gerli *et al.*, 2010) . En ambos estudios se utilizó VEGFR-3 para determinar presencia de vasos linfáticos, difiriendo entre ambos, el tipo de muestra utilizada y que dio

una luz a sugerir el estudiar comparativamente la presencia de endotelio linfático en condiciones fisiológicas distintas dentro de la pulpa dental .

Un estudio publicado el año 2010 que se destaca metodológicamente entre aquellos que no encontraron capilares linfáticos en pulpa dental (Martin, Gasse and Staszuk, 2010) y que se realizó en pulpa dental de perros, mostró ausencia absoluta de reacción de inmunohistoquímica para Prox-1 (Homeobox Prospero 1) en la pulpa dental de todos los dientes examinados, pero sí se observó inmunorreacción de tejidos linfáticos de mucosa y en tejido linfoide de control, cuyos resultados contradicen otros estudios anteriores realizados sólo con microscopía de luz y electrónica, los cuales, debido a la técnica utilizada no son específicos para detectar células endoteliales linfáticas (CELs). En consecuencia en dicho estudio la ausencia de Prox-1 sugirió la ausencia de endotelio vascular linfático en las muestras investigadas de pulpa dental, además es interesante el uso de un grupo control positivo (ganglios linfáticos), y la comparación entre tejidos, ya que en este estudio se prestó especial atención a los tejidos de control intraseccionales, es decir, encía y mucosa nasal, para verificar la inmunotinción, encontrándose endotelio linfático en estos últimos tejidos. En base a este estudio, podría a la fecha y en la literatura clásica haberse asumido drenaje desde los dientes hacia vasos colectores linfáticos, dado que en este estudio se demuestra la existencia de vasos linfáticos en mucosa, en encía y tejidos circundantes a los dientes que drenan hacia los nódulos linfáticos próximos de cabeza y cuello.

Considerar para los estudios de Martin, del 2010 y Gerli del mismo año, que se ha demostrado que las células endoteliales linfáticas expresan el factor de transcripción PROX-1 en su superficie, además de LYVE -1 , Podoplanina (PDPN) y moléculas de adhesión como la Integrina Alfa-2 (Berggreen 2008, Martin, 2010, Winiewska 2021, 2022)., por lo tanto la ausencia de la reacción en el estudio de Gerli en el año 2010 podría estar

relacionada con el hecho de que se utilizaron de muestra dientes humanos sanos, extraídos por indicación de ortodoncia, no afectados por procesos inflamatorios .

Al revisar los estudios sobre embriología del Sistema linfático y entendiendo sus marcadores, se sugiere tomar en cuenta que la Podoplanina no podría estar presente en células endoteliales aun no lumenizadas cuando se estudie la linfangiogénesis o neovascuogénesis en distintos tejidos, es importante tener en cuenta que **las células endoteliales linfáticas iniciales son negativas para la proteína Podoplanina (Pdpn)**, la que comienza a expresarse después de que dichas células se incorporan a las estructuras linfáticas lumenizadas, por lo cual si se investiga la linfangiogénesis a través de la inmuno histoquímica la PDPN sólo marcaría las estructuras ya convertidas en vasos (Pollman, 2013), (Galanternik, 2016).

Sobre procesos linfangiogénicos, la literatura carece de evidencia concluyente de que se puedan formar vasos linfáticos en la pulpa dental (Winiewska 2021). Se esperaría extrapolando lo que sucede en otros tejidos, que la linfangiogénesis ocurriría en una pulpa inflamada. Si se define la linfangiogénesis como el desarrollo de vasos linfáticos a partir de los ya existentes, tal mecanismo solo es posible cuando los vasos linfáticos están presentes en los dientes sanos, por lo cual sigue siendo importante definir esto, y a la luz de lo investigado, los estudios no son completamente concluyentes.

Resulta muy interesante analizar los resultados obtenidos por Berggreen el año 2008 donde se colocaron células positivas para LYVE-1 y para F4/80 en pulpa de ratón expuesta por una semana al medio oral, por lo cual los autores del estudio hipotetizan que dichas células podrían corresponder a células progenitoras hematopoyéticas, lo cual va en concordancia con los aspectos de la inflamación estudiados en el marco teórico, donde macrófagos y otras células inmunitarias tienen roles que interactúan con el endotelio

linfático durante la inflamación. La circulación linfática es el modo clave para el transporte de antígenos y células inmunitarias de los tejidos periféricos a los ganglios linfáticos. Las interacciones entre las células endoteliales linfáticas y los leucocitos además controlarían la migración de células inmunitarias a los tejidos periféricos, pero su acción específica aún no es clara en estados de inflamación (Winiewska 2022)

La linfangiogénesis inducida por inflamación es un concepto ampliamente aceptado; sin embargo, los mecanismos intrínsecos relacionados con la interacción entre las células inflamatorias y las células endoteliales linfáticas no se entienden completamente. Se ha determinado que macrófagos, monocitos y neutrófilos estaban involucrados en la linfangiogénesis inducida por inflamación en dientes con caries, observándose su presencia en pulpas de molares con caries profundas (Winiewska, 2022), lo cual está en concordancia con lo encontrado previamente por Berggreen el año 2008.

La comprensión de los mecanismos de angiogénesis y linfangiogénesis durante estos procesos puede ser beneficiosa para el desarrollo de terapias, sin embargo, al momento se necesita más investigación sobre los procesos de inflamación y linfangiogénesis en pulpa dental humana tal como lo demostró la revisión de los estudios publicados que buscaban por distintos medios comprobar la existencia de vasos linfáticos en pulpa dental de distintas especies (Wiśniewska *et al.*, 2021), Los estudios y resultados sugieren una correlación moderada entre la inflamación de la pulpa y la formación de nuevos vasos, incluidos los vasos linfáticos, pero incluyendo la angiogénesis (Wiśniewska *et al.*, 2022).

10. CONCLUSIONES/COMENTARIOS FINALES

La pulpa dental es un tejido muy vascularizado que se sitúa en un entorno de baja distensibilidad, dicha nula capacidad de distensión dada sus características anatómicas, aumentará la presión tisular en situaciones de aumento de la filtración capilar como lo son los procesos inflamatorios. Por lo tanto, la existencia de un sistema linfático permitiría el transporte de líquido así como de proteínas filtradas, las que juegan un papel importante en procesos de inflamación pulpar de las cuales aquellas de alto peso molecular no pueden ser reabsorbidas hacia los vasos sanguíneos, entendiendo las diferencias microestructurales del endotelio linfático versus el endotelio sanguíneo estudiados, se entiende que no cumplen las mismas funciones, en cuanto a la recaptación de fluidos, macromoléculas y células. Ligando microestructura con función de una manera lógica tanto para vasos sanguíneos como para vasos linfáticos, la identificación de la microestructura de vasos linfáticos es de vital importancia para entender los estudios revisados en esta investigación.

La recaptación de fluidos extravasados en el órgano dentario pulpar es de gran importancia en términos del mantenimiento de la homeostasis de la pulpa dental y de todos los tejidos y células circundantes, tales como los haces de fibras nerviosas, los odontoblastos, fibroblastos y otras poblaciones celulares contenidos en ella. Es así como la existencia de un sistema linfático proporcionaría un medio alternativo de recirculación del líquido

intercelular al tiempo que se convierte en un elemento defensivo frente a posibles infecciones bacterianas asociadas a procesos patológicos de la cavidad oral, pero los estudios revisados no son concluyentes en torno a definir totalmente la presencia de vasos linfáticos en pulpa dental, dado su heterogenicidad en metodologías (Tabla 2) (Winiewska, 2021) no es posible hacer una comparación más exhaustiva, siendo aquí descrita una revisión narrativa y cualitativa de la evidencia. Encontrándose aún controversial definir la existencia de vasos linfáticos en dientes sanos, a pesar que la Literatura clásica ya ha definido la presencia de vasculatura linfática basados solamente en estudios clásicos de microscopía óptica.

Por otro lado, teniendo en consideración que la linfangiogénesis como proceso solo se desarrollaría en estados embrionarios o en estados patológicos como la inflamación, su estudio en la pulpa dental debe considerar esto, lo que se encuentra a la par con lo que actualmente se ha venido investigando, en donde se ha intentado correlacionar estados inflamatorios de la pulpa con mayor presencia de vasos linfáticos (Winiewska, 2022). Uno de los estudios evidenció una respuesta de reparación a una herida pulpar en dientes de ratones después de 1 semana de exposición pulpar, se observaron delgados vasos linfáticos positivos a VEGFR-3 en pulpas inflamadas en la zona bajo la exposición pulpar (Berggreen y cols, 2008). A pesar de lo anterior, y según la evidencia investigada los procesos regenerativos mediados por procesos de linfangiogénesis son un tema aún no concluyente y en desarrollo.

Interesante para futuras investigaciones es el hallazgo de Yoshida en el año 2021, concluyendo que la laminina-332 es presumiblemente una isoforma para detectar vasos linfáticos pulpares (Yoshida 2021). lo que puede abrir una nueva vía del estudio a través de inmunohistoquímica, ya que en general los marcadores celulares de vasos linfáticos que se han investigado corresponden a LYVE-1, VEGFR-3 y Podoplanina. (Winiewska 2021),

(Wolf et al., 2019). Debido a que aún las investigaciones no son completamente concluyentes y tienen resultados dispares frente a la existencia de vasos linfáticos en pulpa dental y las investigaciones respecto a la activación de vías linfangiogénicas intrapulpares están iniciándose, se propone continuar con estudios de inmunohistoquímica específicos para endotelio linfático en humanos en distintos estados fisiológicos de dientes sanos a caries en distintas progresiones.

Se sugiere detallar el proceso para la realización de exodoncia de dientes con caries para las investigaciones de linfangiogénesis o neovasculogénesis, dado que el uso de anestesia con vasoconstrictor produce cambios transitorios en la irrigación pulpar, que podrían no ser relevantes, pero la rigurosidad en estos detalles permite mejor estandarización y por ende comprensión de resultados. Además podría ser interesante detallar la historia de dolor de los pacientes cuyos molares fueron extraídos con caries.

Lo anterior dado que es interesante pensar en que la respuesta pulpar de neovasculogénesis o linfangiogénesis pueda ser distinta en cuanto las lesiones producidas sean por exposición pulpar intencional (estudios en animales), trauma, procesos cariosos en humanos o degenerativos como la reabsorción radicular por exfoliación de diente temporal. La diversidad de estudios, diversidad en formas de adquisición de muestras de dientes y metodología en la manipulación de ellas es muy heterogénea dentro de los estudios que investigan la presencia de vasos linfáticos en pulpa dental por lo que son difíciles de comparar. Hay pocos estudios que señalan e intentan relacionar estados inflamatorios asociando esto a la historia de dolor que ha presentado el paciente previamente, además muchos estudios no mencionan las condiciones en que se realizaron las exodoncia de los dientes (estudios en humanos: anestesia general, local, tipo de anestesia, dosis), en cuanto se ha demostrado que el uso de anestesia con vasoconstrictor aplicada a dientes incisivos centrales producen diferencias en el flujo sanguíneo pulpar de

los dientes lo que se ha medido por flujometría con uso de técnicas doppler de ultrasonido (Yoon *et al.*, 2012), si bien el uso de vasoconstrictor para realizar una exodoncia no necesariamente afectaría los procesos de linfangiogénesis a investigar de dientes con procesos inflamatorios ya establecidos, sin embargo no deja de ser interesante detallar estos antecedentes al ser estudiada la vasculatura en dientes humanos extraídos por distintos motivos.

Resultaría interesante y en la línea de lo investigado por Winiewska el año 2022, describir a los vasos linfáticos estructuralmente comparando distintas fases inflamatorias, tal cual como se estudió en el marco teórico, durante el proceso de inflamación, inicialmente los vasos linfáticos experimentan un agrandamiento pronunciado en el tejido afectado y muestran una mayor fuga o extravasación de líquido extracelular, lo que indicaría una funcionalidad reducida inicial (Schwager, 2019) previa a la resolución de ella.

Queda aún pendiente saber el papel de los vasos linfáticos y de los procesos de linfangiogénesis en procesos reparativos dentro de la pulpa dental, lo que pudiera tener una implicancia clínica, pensando en terapias pulpares como las pulpotomías donde se produce exposición pulpar y donde se espera la reparación del tejido por debajo del tejido injuriado e inflamado que se ha retirado.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Aebischer, D., Iolyeva, M. and Halin, C. (2014) 'The inflammatory response of lymphatic endothelium', *Angiogenesis*, 17(2), pp. 383–393.
2. Alitalo, K. (2011) 'The lymphatic vasculature in disease', *Nature medicine*, 17(11), pp. 1371–1380.
3. Álvarez-Vásquez, J.L. and Castañeda-Alvarado, C.P. (2022) 'Dental Pulp Fibroblast: A Star Cell', *Journal of endodontia*, 48(8), pp. 1005–1019.
4. Andrade, M. and Jacomo, A. (2007) 'Anatomy of the human lymphatic system', *Cancer treatment and research*, 135, pp. 55–77.
5. Angeli, V. and Randolph, G.J. (2006) 'Inflammation, lymphatic function, and dendritic cell migration', *Lymphatic research and biology*, 4(4), pp. 217–228.
6. Baluk, P., Fuxe, J., Hashizume, H., Romano, T., Lashnits, E., Butz, S., Vestweber, D., Corada, M., Molendini, C., Dejana, E., & McDonald, D. M. (2007). Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *The Journal of experimental medicine*, 204(10), 2349–2362.
7. Berggreen, E. and Wiig, H. (2014) 'Lymphatic function and responses in periodontal disease', *Experimental cell research*, 325(2), pp. 130–137.
8. Berggreen, E. *et al.* (2009) 'Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers', *European journal of oral sciences*, 117(1), pp. 34–42.

9. Berggreen, E., Wiig, H. and Virtej, A. (2020) 'Fluid transport from the dental pulp revisited', *European journal of oral sciences*, 128(5), pp. 365–368.
10. Bernick, S. (1977) 'Lymphatic vessels of the human dental pulp', *Journal of dental research*, 56(1), pp. 70–77.
11. Bernick, S. (1977) 'Lymphatic vessels of the human dental pulp', *Journal of dental research*, 56(1), pp. 70–77.
12. Bernick, S. and Patek, P.R. (1969) 'Lymphatic vessels of the dental pulp in dogs', *Journal of dental research*, 48(5), pp. 959–964.
13. Bernick, S. and Patek, P.R. (1969) 'Lymphatic vessels of the dental pulp in dogs', *Journal of dental research*, 48(5), pp. 959–964.
14. Betterman, K.L. and Harvey, N.L. (2016) 'The lymphatic vasculature: development and role in shaping immunity', *Immunological reviews*, 271(1), pp. 276–292.
15. Breslin, J.W. (2014) 'Mechanical forces and lymphatic transport', *Microvascular research*, 96, pp. 46–54.
16. Breslin, J.W. *et al.* (2018) 'Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology', *Comprehensive Physiology*, 9(1), pp. 207–299.
17. Caviedes-Bucheli, J. *et al.* (2017) 'Angiogenic mechanisms of human dental pulp and their relationship with substance P expression in response to occlusal trauma', *International endodontic journal*, 50(4), pp. 339–351.
18. Chen, H. *et al.* (2014) 'Molecular and cellular mechanisms of lymphatic vascular maturation', *Microvascular research*, 96, pp. 16–22.
19. Chien, S. (1985) 'Hemodynamics of the dental pulp', *Journal of dental research*, 64 Spec No, pp. 602–606.
20. Cimpean, A.M. and Raica, M. (2015) 'Lymphangiogenesis and Inflammation-Looking for the "Missing Pieces" of the Puzzle', *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 63(6), pp. 415–426.

21. Cooper, P.R. *et al.* (2017) 'Inflammation and Regeneration in the Dentin-pulp Complex: Net Gain or Net Loss?', *Journal of endodontia*, 43(9S), pp. S87–S94.
22. Corpron, R. E., Avery, J. K., & Lee, S. D. (1973). Ultrastructure of capillaries in the odontoblastic layer. *Journal of dental research*, 52(2), 393.
23. Couve, E. and Schmachtenberg, O. (2011) 'Autophagic activity and aging in human odontoblasts', *Journal of dental research*, 90(4), pp. 523–528.
24. Couve, E., Osorio, R. and Schmachtenberg, O. (2013) 'The amazing odontoblast: activity, autophagy, and aging', *Journal of dental research*, 92(9), pp. 765–772.
25. Dahl, E. and Majör, I.A. (1973) 'The fine structure of the vessels in the human dental pulp', *Acta odontologica Scandinavica*, 31(4), pp. 223–230.
26. Didilescu, A.C., Rusu, M.C. and Nini, G. (2013) 'Dental pulp as a stem cell reservoir', *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 54(3), pp. 473–478.
27. Duenne, A. A., & Werner, J. A. (2000). Functional anatomy of lymphatic vessels under the aspect of tumor invasion. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 157, 82–89.
28. Emilia, E. and Neelakantan, P. (2015) 'Biomarkers in the dentin-pulp complex: role in health and disease', *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 39(2), pp. 94–99.
29. Farges, J.-C. *et al.* (2009) 'Odontoblasts in the dental pulp immune response', *Journal of experimental zoology. Part B, Molecular and developmental evolution*, 312B(5), pp. 425–436.
30. Farges, J.-C. *et al.* (2015) 'Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries', *Mediators of inflammation*, 2015, p. 230251.
31. Farnsworth, R.H. *et al.* (2019) 'The Interplay Between Lymphatic Vessels and Chemokines', *Frontiers in immunology*, 10, p. 518.
32. Foster, R.S., Jr (1996) 'General anatomy of the lymphatic system', *Surgical oncology*

- clinics of North America*, 5(1), pp. 1–13.
33. Gerli, R. *et al.* (2010) 'Absence of lymphatic vessels in human dental pulp: a morphological study', *European journal of oral sciences*, 118(2), pp. 110–117.
 34. Goldberg, M. and Lasfargues, J.J. (1995) 'Pulpo-dentinal complex revisited', *Journal of dentistry*, 23(1), pp. 15–20.
 35. Goldberg, M. *et al.* (2008) 'Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair', *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 58(2), pp. 137–147.
 36. Goswami, A.K. *et al.* (2020) 'Lymphatic Anatomy and Physiology', *Seminars in interventional radiology*, 37(3), pp. 227–236.
 37. Hahn, C.-L. and Liewehr, F.R. (2007) 'Update on the adaptive immune responses of the dental pulp', *Journal of endodontia*, 33(7), pp. 773–781.
 38. Headland, S.E. and Norling, L.V. (2015) 'The resolution of inflammation: Principles and challenges', *Seminars in immunology*, 27(3), pp. 149–160.
 39. Heyeraas K. J. (1989). Pulpal hemodynamics and interstitial fluid pressure: balance of transmicrovascular fluid transport. *Journal of endodontics*, 15(10), 468–472.
 40. Hui, T. *et al.* (2017) 'Epigenetic regulation in dental pulp inflammation', *Oral diseases*, 23(1), pp. 22–28.
 41. Ji, R.C. (2007) 'Lymphatic endothelial cells, inflammatory lymphangiogenesis, and prospective players', *Current medicinal chemistry*, 14(22), pp. 2359–2368.
 42. Jontell, M. *et al.* (1998) 'Immune defense mechanisms of the dental pulp', *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 9(2), pp. 179–200.
 43. Kawashima, N. and Okiji, T. (2016) 'Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex', *Congenital anomalies*, 56(4), pp. 144–153.
 44. Kazenwadel, J. and Harvey, N.L. (2016) 'Morphogenesis of the lymphatic vasculature:

- A focus on new progenitors and cellular mechanisms important for constructing lymphatic vessels', *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 245(3), pp. 209–219.
45. Kerkis, I. and Caplan, A.I. (2012) 'Stem cells in dental pulp of deciduous teeth', *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 18(2), pp. 129–138.
46. Kim, H., Kataru, R.P. and Koh, G.Y. (2012) 'Regulation and implications of inflammatory lymphangiogenesis', *Trends in immunology*, 33(7), pp. 350–356.
47. Kim, S. (1990) 'Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation', *Journal of endodontia*, 16(2), pp. 48–53.
48. Kim, S. (1990) 'Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation', *Journal of endodontia*, 16(2), pp. 48–53.
49. Klingsberg, J., Cancellaro, L. and Butcher, E.O. (1959) 'A capillary network in the odontoblastic layer of developing teeth', *Journal of dental research*, 38(2), p. 419.
50. Kritikou, K. *et al.* (2021) 'ILs and MMPs Levels in Inflamed Human Dental Pulp: A Systematic Review', *Molecules*, 26(14).
51. Liao, S. and von der Weid, P.Y. (2015) 'Lymphatic system: an active pathway for immune protection', *Seminars in cell & developmental biology*, 38, pp. 83–89.
52. Lutter, S. and Makinen, T. (2014) 'Regulation of lymphatic vasculature by extracellular matrix', *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*, 214, pp. 55–65.
53. Maby-El Hajjami, H. and Petrova, T.V. (2008) 'Developmental and pathological lymphangiogenesis: from models to human disease', *Histochemistry and cell biology*, 130(6), pp. 1063–1078.
54. Marchetti, C. and Poggi, P. (2002) 'Lymphatic vessels in the oral cavity: different structures for the same function', *Microscopy research and technique*, 56(1), pp. 42–49.
55. Marchetti, C. *et al.* (1992) 'Lymphatic vessels of the human dental pulp in different conditions', *The Anatomical record*, 234(1), pp. 27–33.

56. Marchetti, C., Piacentini, C., & Menghini, P. (1990). Lymphatic vessels in inflamed human dental pulp. *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*, 33(3-4), 155–159.
57. Martin, A., Gasse, H. and Staszuk, C. (2010) 'Absence of lymphatic vessels in the dog dental pulp: an immunohistochemical study', *Journal of anatomy*, 217(5), pp. 609–615.
58. Matsumoto, Y. *et al.* (1997) 'Fine structure and distribution of lymphatic vessels in the human dental pulp: a study using an enzyme-histochemical method', *Cell and tissue research*, 288(1), pp. 79–85.
59. Mattuella, L.G. *et al.* (2007) 'Vascular Endothelial Growth Factor and Its Relationship With the Dental Pulp', *Journal of Endodontics*, pp. 524–530.
60. Morfoisse, F. and Noel, A. (2019) 'Lymphatic and blood systems: Identical or fraternal twins?', *The international journal of biochemistry & cell biology*, 114, p. 105562.
61. Mouta, C. and Heroult, M. (2003) 'Inflammatory triggers of lymphangiogenesis', *Lymphatic research and biology*, 1(3), pp. 201–218.
62. Nair, P.N. (1995) 'Neural elements in dental pulp and dentin', *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 80(6), pp. 710–719.
63. Nanci, A. (2018) "Dentin-Pulp Complex," in Ten Cate's oral histology: Development, structure, and function. Ninth. St. Louis, MO: Elsevier, pp. 157–192.
64. Norrmén, C., Tammela, T., Petrova, T. V., & Alitalo, K. (2011). Biological basis of therapeutic lymphangiogenesis. *Circulation*, 123(12).
65. Oehmke, M.J., Knolle, E. and Oehmke, H.-J. (2003) 'Lymph drainage in the human dental pulp', *Microscopy research and technique*, 62(3), pp. 187–191.
66. Orchardson, R. and Cadden, S.W. (2001) 'An update on the physiology of the dentine-pulp complex', *Dental update*, 28(4), pp. 200–6, 208–9.
67. Pan, Y. and Xia, L. (2015) 'Emerging roles of podoplanin in vascular development and homeostasis', *Frontiers of medicine*, 9(4), pp. 421–430.

68. Petrova, T.V. and Koh, G.Y. (2020) 'Biological functions of lymphatic vessels', *Science*, 369(6500).
69. Pimenta, F.J.G.S., Sá, A.R. and Gomez, R.S. (2003) 'Lymphangiogenesis in human dental pulp', *International endodontic journal*, 36(12), pp. 853–856.
70. Platt, A.M. and Randolph, G.J. (2013) 'Dendritic cell migration through the lymphatic vasculature to lymph nodes', *Advances in immunology*, 120, pp. 51–68.
71. Poggi, P. *et al.* (1995) 'Ultrastructural Localization of elastin-like immunoreactivity in the extracellular matrix around human small lymphatic vessels', *Lymphology*, 28(4), pp. 189–195.
72. Pollmann, C., Hägerling, R. and Kiefer, F. (2014) 'Visualization of lymphatic vessel development, growth, and function', *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*, 214, pp. 167–186.
73. Ran, S. and Wilber, A. (2017) 'Novel role of immature myeloid cells in formation of new lymphatic vessels associated with inflammation and tumors', *Journal of leukocyte biology*, 102(2), pp. 253–263.
74. Rapp, R. *et al.* (1977) 'Ultrastructure of fenestrated capillaries in human dental pulps', *Archives of oral biology*, 22(5), pp. 317–319.
75. Saharinen, P. *et al.* (2004) 'Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation', *Trends in immunology*, 25(7), pp. 387–395.
76. Sawa, Y., Yoshida, S., Ashikaga, Y., Kim, T., Yamaoka, Y., & Suzuki, M. (1998). Immunohistochemical demonstration of lymphatic vessels in human dental pulp. *Tissue & cell*, 30(5), 510–516.
77. Scallan, J.P. *et al.* (2016) 'Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction', *The Journal of physiology*, 594(20), pp. 5749–5768.
78. Schwager, S. and Detmar, M. (2019) 'Inflammation and Lymphatic Function', *Frontiers*

- in immunology*, 10, p. 308.
79. Stephens, M. and Liao, S. (2018) 'Neutrophil-lymphatic interactions during acute and chronic disease', *Cell and tissue research*, 371(3), pp. 599–606.
80. Stritt, S., Koltowska, K. and Mäkinen, T. (2021) 'Homeostatic maintenance of the lymphatic vasculature', *Trends in molecular medicine*, 27(10), pp. 955–970.
81. Swartz M. A. (2001). The physiology of the lymphatic system. *Advanced drug delivery reviews*, 50(1-2), 3–20.
82. Tammela, T. and Alitalo, K. (2010) 'Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise', *Cell*, 140(4), pp. 460–476.
83. Trope, M. (2008) 'Regenerative potential of dental pulp', *Journal of endodontia*, 34(7 Suppl), pp. S13–7.
84. Trowbridge HO, Kim S. (1998) "Pulp development, structure and function". In: Cohen S, Burns RC, eds. *Pathways of the Pulp*. St. Louis: Mosby, pp.:386-424
85. Tziafas, D. (1995) 'Basic mechanisms of cytodifferentiation and dentinogenesis during dental pulp repair', *The International journal of developmental biology*, 39(1), pp. 281–290.
86. Tziafas, D. and Kodonas, K. (2010) 'Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells', *Journal of endodontia*, 36(5), pp. 781–789.
87. Van de Pavert, S.A. and Mebius, R.E. (2014) 'Development of secondary lymphoid organs in relation to lymphatic vasculature', *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*, 214, pp. 81–91.
88. Venero Galanternik, M. *et al.* (2016) 'Building the drains: the lymphatic vasculature in health and disease', *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 5(6), pp. 689–710.
89. Wilting, J. *et al.* (2009) 'Lymphatics and inflammation', *Current medicinal chemistry*, 16(34), pp. 4581–4592.

90. Wiśniewska, K. *et al.* (2021) 'Review on the Lymphatic Vessels in the Dental Pulp', *Biology*, 10(12).
91. Wiśniewska, K. *et al.* (2022) 'Detection of Lymphatic Vessels in Dental Pulp', *Biology*, 11(5).
92. Wolf, K. *et al.* (2019) 'Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics', *Journal of vascular surgery*, 69(1), pp. 253–262.
93. Yoon, M.J. *et al.* (2012) 'Doppler ultrasound to detect pulpal blood flow changes during local anaesthesia', *International endodontic journal*, 45(1), pp. 83–87.
94. Yoshida, N. *et al.* (2021) 'Laminin Isoforms in Human Dental Pulp: Lymphatic Vessels Express Laminin-332, and Schwann Cell-Associated Laminin-211 Modulates CD163 Expression of M2-like Macrophages', *ImmunoHorizons*, 5(12), pp. 1008–1020.
95. Yu, C. and Abbott, P.V. (2007) 'An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury', *Australian dental journal*, 52(1 Suppl), pp. S4–16.
96. Zhang, L. and Chen, Z. (2018) 'Autophagy in the dentin-pulp complex against inflammation', *Oral diseases*, 24(1-2), pp. 11–13.

11. ANEXOS

11.1 Búsqueda en Motor Cochrane Library

Para esta búsqueda se procedió a ingresar al motor de la base de datos encontrado en cochranelibrary.com: advanced search.

La librería Cochrane Library (ISSN 1465-1858) es una colección de base de datos que contienen diferentes tipos de evidencia de alta calidad e independiente para ayudar a la decisión de tratamiento en salud.

Términos Mesh buscados:

1.- Lymphatic vessels (capillaries)

Advanced Search

Search Search manager Medical terms (MeSH) PICO search

View saved searches Search help

Did you know the MeSH browser features are also available on the Search manager tab by selecting the MeSH button? Search manager lets you add unlimited search lines, view results per line, and select fields using the S button (next to the search box).

Lymphatic Vessels Select subheadings / qualifiers Look up Clear

Definition

Lymphatic Vessels - Tubular vessels that are involved in the transport of LYMPH and LYMPHOCYTES.

Thesaurus Matches

Exact Term Match

Lymphatic Vessels

Synonyms: Venule, Lymphatic; Venules, Lymphatic; Lymphatic Venules; Lymphatic Venule; Lymphatic Capillary; Capillary, Lymphatic; Capillaries, Lymphatic; Lymphatic Capillaries; Vessels, Lymphatic; Lymphatic Vessel; Vessel, Lymphatic

Phrase Matches

Lymphatic Vessels

Synonyms: Lymphatic Capillary; Lymphatic Capillaries

Any Word Match

Lymphatic Vessels

MeSH Trees

MeSH term - Lymphatic Vessels

- Explode all trees
- Single MeSH term (unexploded)
- Explode selected trees

Select

Tree number 1

Hemic and Immune Systems [+3]
 Immune System [+10]
 Lymphatic System [+4]
 Glymphatic System
 Lymph [+1]
 Lymphatic Vessels [+2]
 Endothelium, Lymphatic
 Thoracic Duct
 Lymphoid Tissue [+8]

Search Results

There are 38 results for your search on
 - MeSH descriptor: Lymphatic Vessels
 - Explode all trees

Add to search manager

Trials	37
Cochrane Reviews	1

Save search

View results

Cochrane Reviews 1
Cochrane Protocols 0
Trials 37
Editorials 0
Special Collections 0
Clinical Answers 0
More

Filter your results

Date ⓘ

Publication date

The last 3 months 0

The last 6 months 0

The last 9 months 0

The last year 0

The last 2 years 0

Custom Range:

dd/mm/yyyy to dd/mm/yyyy

Apply Clear

Available Translations ⓘ

Español 1

Show 5 more ▼

Review Type ⓘ

Intervention 1

Topics ⓘ

+ Cancer 1

1 Cochrane Review matching MeSH descriptor: [Lymphatic Vessels] explode all trees

Cochrane Database of Systematic Reviews
 Issue 6 of 12, June 2022

Select all (1) Export selected citation(s) Hide all previews

Order by Relevancy Results per page 25

1 **Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment**

Silja P Markkula, Nelson Leung, Victoria B Allen, Dominic Furniss

Intervention Review 19 February 2019 Free access

Show PICOs Hide preview

Abstract - Background

Breast cancer is the most common type of cancer amongst women worldwide, and one distressing complication of breast cancer treatment is breast and upper-limb lymphoedema. There is uncertainty regarding the effectiveness of surgical interventions in both the prevention and management of lymphoedema a...

Resultado 1:

Cochrane Reviews: 1

1, Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment

Silja P Markkula, Nelson Leung, Victoria B Allen, Dominic Furniss

Intervention

Review

19 February 2019

Trials: 37 : Resultados no atingentes con búsqueda requerida: Anatomía y función dado naturaleza de Artículos trials y títulos se descartan los artículos.

Términos Mesh buscados:

2.- Lymph cell: Resultados:0

Advanced Search

Search Search manager Medical terms (MeSH) PICO search

Save search View saved searches Search help

Did you know you can now select fields from Search manager using the **S** button (next to the search box)?

Search manager lets you add unlimited search lines, view results per line and access the MeSH browser using the new **MeSH** button.

Title Abstract Keyword "lymph cell"

in Cochrane Reviews and Editorials (Word variations have been searched)

+

Search limits

Send to search manager

Run search

Clear all

No Filter Available



Cochrane Reviews 0	Cochrane Protocols 0	Trials 0	Editorials 0	Special Collections 0	Clinical Answers 0	More ▼
0 Cochrane Reviews matching "lymph cell" in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews, Editorials (Word variations have been searched)						
Did you mean: <i>nymph</i> <i>Tcell</i> <i>cella</i>						
Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6 of 12, June 2022						



11.2 ANEXOS MOTOR BÚSQUEDA PUBMED

11.2. 1 Búsqueda Anatomía y Microestructura del Sistema Linfático

Imagen Detalles de la Búsqueda Anatomía y Microestructura del Sistema Linfático n=29 resultado (Captura de pantalla de búsqueda en Motor PubMed). Construcción de enunciados, resultados y filtros utilizados.

History and Search Details						 Download	 Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#9	...	>	Search: (lymphatic[Title]) AND (anatomy[Title]) Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review	29	09:55:10		
#8	...	>	Search: (lymphatic[Title]) AND (anatomy[Title]) Filters: Books and Documents, Review	28	09:53:50		
#7	...	>	Search: (lymphatic[Title]) AND (anatomy[Title]) Filters: Books and Documents	2	09:53:43		
#3	...	>	Search: (lymphatic[Title]) AND (anatomy[Title])	156	09:53:30		
#6	...	>	Search: (capillaries, lymphatic[MeSH Terms]) AND (anatomy) - Spellcheck off	0	09:52:32		
#5	...	>	Search: (capillaries, lymphatic[MeSH Terms]) AND (anatomy)	5,713	09:52:32		
#4	...	>	Search: capillaries, lymphatic[MeSH Terms]	10,830	09:52:04		
#2	...	>	Search: (lymphatic) AND (anatomy) - Spellcheck off	0	09:50:10		
#1	...	>	Search: (lymphatic) AND (anatomy)	236,382	09:50:10		

Showing 1 to 9 of 9 entries

11.2.2 Término Mesh para Vasos Linfáticos: “Lymphatic Vessels” y su definición según NIH..

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

MeSH [Limits](#) [Advanced](#) [Help](#)

Full ▾ Send to: ▾

Lymphatic Vessels

Tubular vessels that are involved in the transport of LYMPH and LYMPHOCYTES.
Year introduced: 2004

PubMed search builder options
[Subheadings:](#)

<input type="checkbox"/> abnormalities	<input type="checkbox"/> enzymology	<input type="checkbox"/> pharmacology
<input type="checkbox"/> analysis	<input type="checkbox"/> etiology	<input type="checkbox"/> physiology
<input type="checkbox"/> anatomy and histology	<input type="checkbox"/> growth and development	<input type="checkbox"/> physiopathology
<input type="checkbox"/> blood supply	<input type="checkbox"/> immunology	<input type="checkbox"/> radiation effects
<input type="checkbox"/> chemistry	<input type="checkbox"/> injuries	<input type="checkbox"/> surgery
<input type="checkbox"/> cytology	<input type="checkbox"/> innervation	<input type="checkbox"/> therapy
<input type="checkbox"/> diagnosis	<input type="checkbox"/> metabolism	<input type="checkbox"/> transplantation
<input type="checkbox"/> diagnostic imaging	<input type="checkbox"/> microbiology	<input type="checkbox"/> ultrastructure
<input type="checkbox"/> drug effects	<input type="checkbox"/> parasitology	<input type="checkbox"/> virology
<input type="checkbox"/> embryology	<input type="checkbox"/> pathology	

Restrict to MeSH Major Topic.
 Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy.

Tree Number(s): A15.382.520.301
MeSH Unique ID: D042601

Entry Terms:

- Lymphatic Vessel
- Vessel, Lymphatic
- Vessels, Lymphatic
- Lymphatic Venules
- Lymphatic Venule
- Venule, Lymphatic
- Venules, Lymphatic
- Lymphatic Capillaries
- Capillaries, Lymphatic
- Capillary, Lymphatic
- Lymphatic Capillary

[All MeSH Categories](#)
[Anatomy Category](#)
[Hemic and Immune Systems](#)
[Immune System](#)

PubMed Search Builder

▾

[YouTube Tutorial](#)

Related information

PubMed
PubMed - Major Topic
Clinical Queries
NLM MeSH Browser

Recent Activity

Your browsing activity is temporarily unavailable.

11.2.3 Búsqueda: Anatomía vascular linfática, microvasculatura linfática, microestructura y su función (Captura de Pantalla de búsqueda y resultados en PubMed)

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#30	...	>	Search: (#29) NOT (cancer[Title/Abstract]) Filters: Review, Systematic Review, in the last 10 years	100	09:16:35		
#29	...	>	Search: (#26) NOT (chemotherapy) Filters: Review, Systematic Review, in the last 10 years	139	09:13:28		
#28	...	>	Search: (#26) NOT (chemotherapy) Filters: Review, in the last 10 years	139	09:12:35		
#27	...	>	Search: (chemotherapy[Title/Abstract]) NOT (#26) Filters: Review, in the last 10 years	36,219	09:11:31		
#26	...	>	Search: (#25) NOT (glymphatic) Filters: Review, in the last 10 years	141	09:10:31		
#25	...	>	Search: (#23) NOT (drug) Filters: Review, in the last 10 years	143	09:08:38		
#24	...	>	Search: #23 Filters: Review, in the last 10 years	157	09:07:27		
#23	...	>	Search: (#22) NOT (gut[Title/Abstract]) Filters: Review, in the last 10 years	157	09:06:31		
#22	...	>	Search: (#21) NOT (liver) Filters: Review, in the last 10 years	162	09:04:49		
#21	...	>	Search: (#19) NOT (kidney[Title]) Filters: Review, in the last 10 years	169	09:03:19		
#20	...	>	Search: (#19) NOT (kidney[Title]) Filters: Review	296	09:02:46		
#19	...	>	Search: (#18) NOT (nervous[Title/Abstract]) Filters: Review	298	09:01:42		
#18	...	>	Search: (#17) AND (#16) Filters: Review	308	08:58:44		
#17	...	>	Search: lymphatic[MeSH Major Topic] Filters: Review	7,666	08:57:50		
#16	...	>	Search: (#13) NOT (cardiac) Filters: Review	634	08:56:57		
#14	...	>	Search: (#13) NOT (cardiac)	3,466	08:55:46		
#15	...	>	Search: (#13) NOT (cardiac) Filters: Books and Documents	1	08:55:12		
#13	...	>	Search: (#12) NOT (cns[Title])	3,725	08:52:58		
#12	...	>	Search: (#5) NOT (meningeal[Title/Abstract])	3,731	08:50:40		
#11	...	>	Search: #10	3,711	08:49:32		
#10	...	>	Search: (#5) NOT (nervous[Title/Abstract])	3,711	08:48:47		
#9	...	>	Search: #5	3,812	08:47:12		
#8	...	>	Search: (((physiology) AND ((lymphatic vessels[Title/Abstract]))) NOT (nervous[MeSH Major Topic]) - Spellcheck off	0	08:46:14		
#7	...	>	Search: (((physiology) AND ((lymphatic vessels[Title/Abstract]))) NOT (nervous[MeSH Major Topic])	3,812	08:46:14		
#6	...	>	Search: (physiology) AND ((lymphatic vessels[Title/Abstract])) - Spellcheck off	0	08:43:50		
#5	...	>	Search: (physiology) AND ((lymphatic vessels[Title/Abstract]))	3,812	08:43:50		
#4	...	>	Search: #1	7,077	08:42:05		
#2	...	>	Search: ((lymphatic vessels[Title/Abstract])) AND (microstructure[Title/Abstract])	14	08:41:08		
#3	...	>	Search: ((lymphatic vessels[Title/Abstract])) AND (microstructure[Title/Abstract]) - Spellcheck off	0	08:40:33		
#1	...	>	Search: lymphatic vessels[Title/Abstract]	7,077	08:38:49		

11.2.4 Búsqueda: Sistema Linfático e Inflamación

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#21	...		Search: Alitalo K	695	21:18:17		
#16	...	>	Search: capillaries, lymphatic [MeSH Terms]	10,854	21:17:54		
#20	...	>	Search: (#12) AND (#16) Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review	68	21:09:38		
#19	...	>	Search: (#12) AND (#16) Filters: Review, Systematic Review	68	21:09:17		
#18	...	>	Search: (#12) AND (#16) Filters: Review	68	21:09:05		
#17	...	>	Search: (#12) AND (#16)	253	21:05:12		
#15	...	>	Search: (#12) AND (lymphatic)	5,845	21:03:21		
#14	...	>	Search: (#1) NOT (#12)	128,042	20:55:27		
#13	...	>	Search: #1	392,224	20:51:41		
#1	...	>	Search: inflammation [MeSH Terms]	392,224	20:49:18		
#12	...	>	Search: ("Inflammation/anatomy and histology"[Mesh] OR "Inflammation/etiology"[Mesh] OR "Inflammation/immunology"[Mesh] OR "Inflammation/injuries"[Mesh] OR "Inflammation/pathology"[Mesh] OR "Inflammation/physiology"[Mesh] OR "Inflammation/physiopathology"[Mesh]) Sort by: Most Recent	264,182	20:47:51		
#11	...	i >	Search: inflammation [MeSH Subheading]	0	20:42:42		
#10	...	>	Search: inflammation [MeSH Subheading] - Schema: all	0	20:42:42		
#9	...	i >	Search: inflammation [MeSH Subheading] Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review, in the last 5 years	0	20:42:29		
#8	...	>	Search: (#1) AND (#2) Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review, in the last 5 years	13,036	20:38:47		
#7	...	∨	Search: (#1) AND (#2) Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review, in the last 5 years ("inflammation"[MeSH Terms] AND ("pathology"[MeSH Subheading] OR "physiology"[MeSH Subheading] OR "physiopathology"[MeSH Subheading])) AND ((y_5[Filter]) AND (booksdocs[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))	13,036	20:38:25		

11.2.5 Búsqueda de Término MESH Inflamación en Motor PubMed (Captura de Pantalla de Biblioteca virtual NIH)

The screenshot shows the MeSH search interface. At the top, the search term 'inflammation' is entered in the search box. Below the search box, there are options for 'Create alert', 'Limits', and 'Advanced'. The search results are displayed in a list format, with the first three items visible:

- Inflammation**: A pathological process characterized by injury or destruction of tissues caused by a variety of cytologic and chemical reactions. It is usually manifested by typical signs of pain, heat, redness, swelling, and loss of function.
- Neurogenic Inflammation**: **Inflammation** caused by an injurious stimulus of peripheral neurons and resulting in release of neuropeptides which affect vascular permeability and help initiate proinflammatory and immune reactions at the site of injury. Year introduced: 1999
- Inflammation Mediators**: The endogenous compounds that mediate **inflammation** (AUTACOIDS) and related exogenous compounds including the synthetic prostaglandins (PROSTAGLANDINS, SYNTHETIC). Year introduced: 1995

On the right side of the interface, there is a 'PubMed Search Builder' section with a search box, 'Add to search builder' button, and 'AND' dropdown. Below that is a 'Find related data' section with a 'Database' dropdown and 'Find Items' button. At the bottom right, the 'Search details' section shows the search query: "inflammation"[MeSH Terms] OR inflammation[Text Word].

Resultados de Búsqueda del Término MESH Inflamación y sus subtemas seleccionados

The screenshot shows the search results page. The search query is displayed as follows:

Search: ("Inflammation/anatomy and histology"[Mesh] OR "Inflammation/etiology"[Mesh] OR "Inflammation/immunology"[Mesh] OR "Inflammation/injuries"[Mesh] OR "Inflammation/pathology"[Mesh] OR "Inflammation/physiology"[Mesh] OR "Inflammation/physiopathology"[Mesh]) Sort by: Most Recent

The number of results is 264,182, and the time taken to display the results is 20:47:51.

11.2.6 Definición del Término MESH Dental Pulp (Captura de Pantalla de Biblioteca virtual NIH)

The screenshot shows the NIH MeSH website interface. At the top, the NIH logo and 'National Library of Medicine' are displayed. A search bar contains the text 'dental pulp' with a 'Search' button. Below the search bar, there are options for 'Create alert', 'Limits', and 'Advanced'. The main content area shows 'Search results' for 'Dental Pulp' with 10 items. The first item is a definition: 'A richly vascularized and innervated connective tissue of mesodermal origin, contained in the central cavity of a tooth and delimited by the dentin, and having formative, nutritive, sensory, and protective functions. (Jablonski, Dictionary of Dentistry, 1992)'. To the right, there is a 'PubMed Search Builder' window with an 'Add to search builder' button and a 'Search PubMed' button. A 'YouTube Tutorial' link is also visible.

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

MeSH MeSH dental pulp Search
Create alert Limits Advanced Help

Summary 20 per page

Send to PubMed Search Builder

Search results
Items: 10

[Dental Pulp](#)

1. A richly vascularized and innervated connective tissue of mesodermal origin, contained in the central cavity of a tooth and delimited by the dentin, and having formative, nutritive, sensory, and protective functions. (Jablonski, Dictionary of Dentistry, 1992)

Add to search builder AND Search PubMed

YouTube Tutorial

11.2.7 Resultados de Búsqueda “Dental Pulp” según lo descrito en las Figura de Captura de pantalla de Búsqueda Avanzada (Búsqueda #23 n =104) Se agrega operador Booleano NOT.

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#23	...	>	Search: (#17) NOT ("Scaffolds"[Title]) NOT ("Periodontal"[Title]) Filters: Books and Documents, Clinical Trial, Review, Systematic Review, Humans, English	104	18:28:50		
#22	...	>	Search: (#17) NOT ("Scaffolds"[Title]) NOT ("Periodontal"[Title]) Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review, Humans, English	104	18:28:30		
#21	...	>	Search: (#17) NOT ("Scaffolds"[Title]) NOT ("Periodontal"[Title]) Filters: Review, Systematic Review, Humans, English	104	18:28:00		
#20	...	>	Search: (#17) NOT ("Scaffolds"[Title]) NOT ("Periodontal") Filters: Review, Systematic Review, Humans, English	98	18:27:44		
#19	...	>	Search: (#17) NOT ("Scaffolds"[Title]) Filters: Review, Systematic Review, Humans, English	106	18:25:37		
#18	...	>	Search: (#17) NOT ("Scaffold"[Title]) Filters: Review, Systematic Review, Humans, English	108	18:24:02		
#17	...	>	Search: (#11) AND (#16) Filters: Review, Systematic Review, Humans, English	110	18:23:11		
#16	...	>	Search: (#15) NOT ("orthodontic") Filters: Review, Systematic Review, Humans, English	135	18:19:54		
#15	...	>	Search: "dental pulp"[Title] Filters: Review, Systematic Review, English, Humans	137	18:18:37		
#14	...	>	Search: "dental pulp"[Title] Filters: Review, Systematic Review, English	215	18:18:18		
#13	...	>	Search: "dental pulp"[Title] Filters: Review, Systematic Review	242	18:16:42		
#11	...	>	Search: ("Dental Pulp/anatomy and histology"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood supply"[Mesh] OR "Dental Pulp/growth and development"[Mesh] OR "Dental Pulp/immunology"[Mesh] OR "Dental Pulp/injuries"[Mesh] OR "Dental Pulp/innervation"[Mesh] OR "Dental Pulp/metabolism"[Mesh] OR "Dental Pulp/microbiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiopathology"[Mesh] OR "Dental Pulp/ultrastructure"[Mesh]) Filters: Review, Systematic Review Sort by: Most Recent	717	18:15:35		

#12	...	>	Search: ("Dental Pulp/anatomy and histology"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood supply"[Mesh] OR "Dental Pulp/growth and development"[Mesh] OR "Dental Pulp/immunology"[Mesh] OR "Dental Pulp/injuries"[Mesh] OR "Dental Pulp/innervation"[Mesh] OR "Dental Pulp/metabolism"[Mesh] OR "Dental Pulp/microbiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiopathology"[Mesh] OR "Dental Pulp/ultrastructure"[Mesh]) Filters: Books and Documents, Review, Systematic Review Sort by: Most Recent	717	18:14:49
#10	...	>	Search: ("Dental Pulp/anatomy and histology"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood supply"[Mesh] OR "Dental Pulp/growth and development"[Mesh] OR "Dental Pulp/immunology"[Mesh] OR "Dental Pulp/injuries"[Mesh] OR "Dental Pulp/innervation"[Mesh] OR "Dental Pulp/metabolism"[Mesh] OR "Dental Pulp/microbiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiopathology"[Mesh] OR "Dental Pulp/ultrastructure"[Mesh]) Filters: Systematic Review Sort by: Most Recent	34	18:13:43
#1	...	>	Search: ("Dental Pulp/anatomy and histology"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood"[Mesh] OR "Dental Pulp/blood supply"[Mesh] OR "Dental Pulp/growth and development"[Mesh] OR "Dental Pulp/immunology"[Mesh] OR "Dental Pulp/injuries"[Mesh] OR "Dental Pulp/innervation"[Mesh] OR "Dental Pulp/metabolism"[Mesh] OR "Dental Pulp/microbiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiology"[Mesh] OR "Dental Pulp/physiopathology"[Mesh] OR "Dental Pulp/ultrastructure"[Mesh]) Sort by: Most Recent	10,037	18:12:18
#9	...	>	Search: (#1) NOT (#3) Filters: Books and Documents, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review	394	18:11:57
#8	...	>	Search: (#1) NOT (#3) Filters: Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review	394	18:11:48
#7	...	>	Search: (#1) NOT (#3) Filters: Review, Systematic Review	322	18:11:21
#6	...	>	Search: (#1) NOT (#3) Filters: Review	321	18:11:07
#5	...	>	Search: (#1) NOT (#3)	2,993	18:10:10
#4	...	>	Search: (#1) NOT ("therapy")	10,037	18:08:50
#3	...	>	Search: "dental pulp"[MeSH Major Topic]	9,335	18:07:49
#2	...	>	Search: #1	10,037	18:06:44

Showing 1 to 23 of 23 entries

(Continuación de Búsqueda "Dental Pulp")

11.2.8 Definición de Término MeSH elegido para la Búsqueda de Vasculatura en pulpa dental: “Microvessels”.(NIH: National Library of Medicine.)

The screenshot displays the MeSH (Medical Subject Headings) interface. At the top, the NIH National Library of Medicine logo is visible, along with a 'Log in' button. The search bar contains the term 'microvessels' and a 'Search' button. Below the search bar, there are links for 'Create alert', 'Limits', and 'Advanced'. The main content area is titled 'Microvessels' and includes the following text: 'The finer blood vessels of the vasculature that are generally less than 100 microns in internal diameter.' and 'Year introduced: 2009'. Underneath, there are 'PubMed search builder options' and a list of 'Subheadings' with checkboxes. The subheadings are organized into three columns: abnormalities, analysis, anatomy and histology, blood supply, chemistry, complications, cytology, diagnosis, diagnostic imaging, drug effects, embryology; enzymology, epidemiology, etiology, growth and development, immunology, injuries, innervation, metabolism, methods, microbiology, parasitology; pathology, pharmacology, physiology, physiopathology, radiation effects, statistics and numerical data, surgery, therapy, transplantation, ultrastructure, and virology. At the bottom, there are two checkboxes: 'Restrict to MeSH Major Topic' and 'Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy'. On the right side, there is a 'Send to' dropdown menu with 'PubMed Search Builder' selected, a 'Search PubMed' button, and a 'YouTube Tutorial' link. Below that, there is a 'Related information' section with links to 'PubMed', 'PubMed - Major Topic', 'Clinical Queries', and 'NLM MeSH Browser'. At the bottom right, there is a search query box containing the text: '"microvessels"[MeSH Terms] OR microvessels[Text Word]'. The page also features a 'Full' dropdown menu and a 'Help' link in the top right corner.

11.2.9 Búsqueda de Microvasculatura en Pulpa Dental #7= 62. Construcción enunciado de Búsqueda (Advanced Research).

History and Search Details Download Delete

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#7	...	>	Search: (#2) NOT ("regeneration") NOT "orthodontic" Filters: English, Humans	62	09:11:03
#6	...	>	Search: (#2) NOT ("regeneration") Filters: English, Humans	70	09:10:09
#5	...	>	Search: (#2) NOT ("regeneration") Filters: English	125	09:09:01
#4	...	>	Search: "regeneration" Filters: English	201,812	09:08:30
#3	...	>	Search: (#2) NOT ("stem cells") Filters: English	124	09:07:16
#2	...	>	Search: ("Microvessels"[MeSH Terms]) AND ("dental pulp"[MeSH Terms]) Filters: English	134	09:05:34
#1	...	>	Search: ("Microvessels"[MeSH Terms]) AND ("dental pulp"[MeSH Terms])	168	09:04:41

Showing 1 to 7 of 7 entries

11.2.10 Búsqueda en Motor PubMed para el tema: Vasos Linfáticos en Pulpa Dental n=14 con enunciado según Términos MESH y Operador Booleano AND.

PubMed Advanced Search Builder

Add terms to the query box

All Fields **ADD**

Query box

Search

History and Search Details

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#2	...	>	Search: ("dental pulp"[MeSH Terms]) AND (#1)	14	13:35:02
#1	...	>	Search: "Lymphatic Vessels"[Mesh] Sort by: Most Recent	10,991	13:25:26

Showing 1 to 2 of 2 entries

11.2.11 Resultados Búsqueda PubMed: “Lymphangiogenesis “ AND “Dental Pulp”.

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

(#1) AND ("dental pulp"[MeSH Terms])

Advanced Create alert Create RSS Search User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

ARTICLE ATTRIBUTE

ARTICLE TYPE

4 results

1 Lymphangiogenesis in human dental pulp.
Pimenta FJ, Sá AR, Gomez RS.
Int Endod J. 2003 Dec;36(12):853-6. doi: 10.1111/j.1365-2591.2003.00728.x.
PMID: 14641424

2 Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers.
Berggreen E, Haug SR, Mkonyi LE, Bletsa A.
Eur J Oral Sci. 2009 Feb;117(1):34-42. doi: 10.1111/j.1600-0722.2008.00592.x.
PMID: 19196316

3 Investigating lymphangiogenesis in vitro and in vivo using engineered human lymphatic vessel networks.
Landau S, Newman A, Edri S, Michael I, Ben-Shaul S, Shandalov Y, Ben-Arye T, Kaur P, Zheng MH, Levenberg S.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Aug 3;118(31):e2101931118. doi: 10.1073/pnas.2101931118.
PMID: 34326257 Free PMC article.

4 Immunohistochemical investigation of lymphatic vessel formation control in mouse tooth development: lymphatic vessel-forming factors and receptors in tooth development in mice.
Takahashi S, Ambe K, Kon H, Takada S, Ohno T, Watanabe H.
Tissue Cell. 2012 Jun;44(3):170-81. doi: 10.1016/j.tice.2012.03.002. Epub 2012 Mar 31.
PMID: 22465518

1: Pimenta FJ, Sá AR, Gomez RS. *Lymphangiogenesis in human dental pulp. Int Endod J.* 2003 Dec;36(12):853-6. doi: 10.1111/j.1365-2591.2003.00728.x. PMID: 14641424.

2: Berggreen E, Haug SR, Mkonyi LE, Bletsa A. *Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers. Eur J Oral Sci.* 2009 Feb;117(1):34-42. doi: 10.1111/j.1600-0722.2008.00592.x. PMID: 19196316.

3: Landau S, Newman A, Edri S, Michael I, Ben-Shaul S, Shandalov Y, Ben-Arye T, Kaur P, Zheng MH, Levenberg S. *Investigating lymphangiogenesis in vitro and in vivo using*

engineered human lymphatic vessel networks. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Aug 3;118(31):e2101931118. doi: 10.1073/pnas.2101931118. PMID: 34326257; PMCID: PMC8346860.

4: Takahashi S, Ambe K, Kon H, Takada S, Ohno T, Watanabe H. Immunohistochemical investigation of lymphatic vessel formation control in mouse tooth development: lymphatic vessel-forming factors and receptors in tooth development in mice. Tissue Cell. 2012 Jun;44(3):170-81. doi: 10.1016/j.tice.2012.03.002. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22465518