



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**EFFECTOS DE LA DENERVACIÓN SENSORIAL
CON CAPSAICINA EN EL HUESO ALVEOLAR
MANDIBULAR: UN ESTUDIO
HISTOMORFOMÉTRICO EN RATAS PREPÚBER**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

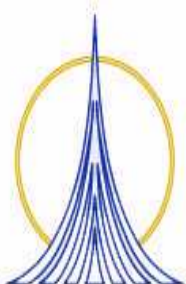
CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

CLAUDIA LUCIA LUNA CANO

DIRECTOR: C.D. GERARDO LLAMAS VELÁZQUEZ

ASESOR: M. en C. UBALDO QUIRÓZ LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

JUNIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: Gloria y Francisco

Por su apoyo incondicional, por su comprensión, por la paciencia que me han tenido, por la confianza que siempre han depositado en mí, y porque aun sin ser las mejores, siempre han respetado mis decisiones. Por el esfuerzo realizado para que nuestro sueño ahora sea una realidad.

A MIS HERMANAS: Ángeles y Eloisa

Por que a pesar de todo han conservado su esencia y se han esforzado por alcanzar sus sueños, logrando así, ser impulso y apoyo en mi vida.

A MI SOBRINO: Efraín

Por que su llegada le ha dado luz y alegría a nuestras vidas, porque aún siendo pequeño, es una gran motivación para seguir adelante.

A MI DIRECTOR: C. D. Gerardo Llamas

Por la oportunidad y la confianza brindada, por su apoyo. Por los conocimientos compartidos y porque sus sugerencias guiaron y enriquecieron la presente tesis.

A MI ASESOR: M. en C. Ubaldo Quiróz

Por su apoyo, por el esfuerzo y tiempo dedicado, porque sus sugerencias han sido fundamentales en el desarrollo de esta tesis. Por su confianza, motivación y por los alegres momentos compartidos.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO:

Dra. Beatriz Gurrola Martínez
C. D. Gerardo Llamas Velázquez
M. en C. Ubaldo Quiróz López
C. D. Merced Oropeza Ortiz
C. D. Olivia Zamira Islas Manzur

Por sus valiosas sugerencias, por la confianza y por el interés mostrado en la realización de esta tesis.

A MIS AMIGAS:

Andrea Coras. Por tu amistad y dedicación, por tu apoyo. Por compartir desde sus inicios la realización de esta tesis, y por que a pesar de todo, hemos logrado nuestra meta.

C. D. Adriana Hernández. Por tu amistad, por tu apoyo y motivación. Eres parte de esto.

Ivonne Campos. Por tu amistad y apoyo incondicional.

Del Laboratorio de Biología Oral de la FES Zaragoza, a la **C. D. Nelly Guzmán** por facilitar la comprensión y realización de esta investigación, y a **Ricardo González** por su apoyo y compañerismo. A la **M. C. Margarita Vera** por su apoyo.

A la Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción por todas las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis. En especial a la **Dra. Leticia Morales Ledesma**, al **Dr. Roberto Domínguez Casalá**, y a la **Lab. Maria Liusa Illescas Vera**.

Al Laboratorio de Producción por facilitar el uso del analizador de imágenes (Motic). En especial al **T. H. Ángel Tovar Luna**, a la **Q.F.B. Lucrecia**, y a la **Lab. Elcie Amira Monroy**.

Al personal técnico del Laboratorio de Histología, por las facilidades brindadas.

Al personal académico y técnico del Bioterio de la FES Zaragoza, en especial a la **Dra. Adriana Altamirano**.

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
MARCO TEÓRICO	4
OBJETIVOS	60
HIPÓTESIS	61
DISEÑO METODOLÓGICO	62
RECURSOS	67
RESULTADOS	68
DISCUSIÓN	78
CONCLUSIONES	86
PROPUESTAS	87
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	88

INTRODUCCIÓN

El diente y sus estructuras de soporte reciben inervación sensitiva y simpática, provenientes del nervio trigémino y del ganglio cervical superior, respectivamente. Es conocido que las fibras sensoriales participan en la respuesta inflamatoria, regulación del flujo sanguíneo, permeabilidad vascular y transmisión del dolor, Sin embargo, poco se sabe del papel de la inervación sensorial sobre los componentes del diente y el periodonto.

La inervación sensorial está constituida por fibras mielínicas de tipo A- α y A- β , y fibras amielínicas tipo C, las cuales secretan neurotransmisores como Sustancia P (SP) y el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP). Se ha demostrado la presencia de fibras nerviosas inmunoreactivas a SP y CGRP en el hueso alveolar, y se han identificado como péptidos reguladores del metabolismo óseo y de la actividad de células óseas, sin embargo aún no se tiene clara su participación en la formación y resorción ósea.

Para analizar la participación de la inervación sensorial se realiza una denervación sensorial mediante la administración de capsaicina, provocando una destrucción de fibras sensoriales amielínicas o con poca mielina, así como una disminución de los niveles de SP y CGRP. Hills y cols., demostraron que en la rata neonatal la denervación sensorial inducida con capsaicina provoca una reducción de las fibras inmunoreactivas a CGRP y SP, efecto que se acompaña de una disminución en la resorción ósea. ¹ Adam y cols., determinaron los efectos de capsaicina sobre la actividad osteoclástica, las fibras de CGRP y SP disminuyeron, así como la superficie de resorción ósea, manteniendo el mismo número de osteoclastos. ²

En el presente trabajo se propone analizar los efectos de la denervación sensorial con capsaicina sobre el hueso alveolar mandibular de rata prepúber. Se describe de forma breve la embriología de cabeza y cuello, odontogénesis, partes y componentes histológicos del periodonto, así como su inervación.

JUSTIFICACIÓN

La investigación básica en el área de las Ciencias de la Salud resulta fundamental para la generación de nuevos conocimientos que permitan desarrollar tecnología, tratamientos y fármacos que resuelvan los problemas de salud en los que la población se encuentra inmersa. La Odontología no debe ser la excepción, por lo que resulta de vital importancia la generación de conocimientos clínicos y de investigación básica y aplicada, basados no solo en conceptos mecánicos y físicos, si no también biológicos y sociales.

Existen pocos grupos de investigación interesados en estudiar la participación de la inervación en los componentes y la fisiología del diente, y aún menos en el aparato de fijación de éste.

Se sabe que la inervación sensorial participa en la regulación de muchos procesos fisiológicos, regulando el flujo sanguíneo, la inflamación de tejidos y en la transmisión del dolor.^{3, 4, 5} Poco se conoce acerca de la participación de ésta inervación en la fisiología de los componentes del diente y el periodonto. Existen evidencias de su participación en la regulación de odontoblastos y por ende la producción de dentina, en la regulación de fibroblastos pulpares, en el flujo sanguíneo de mucosa alveolar, así como en la resorción ósea; sin embargo no se sabe con exactitud si ésta estimula o inhibe dichos procesos.^{6, 7, 8}

Por lo que este trabajo es de gran importancia para conocer más sobre los mecanismos de regulación que ejerce la información sensorial, en el diente y periodonto, así como en la fisiología pulpar y periodontal. Para que posteriormente se puedan desarrollar alternativas para el tratamiento clínico y farmacológico de diversas alteraciones en las cuales se involucra la inervación sensorial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios recientes sugieren que el metabolismo óseo está influenciado por el sistema nervioso. La presencia de fibras nerviosas en el hueso y periodonto ha sido reportada por varios investigadores, que describen nervios simpáticos y sensoriales asociados con el hueso y sus células.^{1, 4, 5, 9, 10, 11} Por lo que en este estudio se pretende determinar, ¿Cuáles son los efectos de la denervación sensorial con capsaicina en el hueso alveolar mandibular de la rata prepúber?

MARCO TEÓRICO

La cavidad bucal está compuesta por un conjunto de órganos asociados que realizan en común múltiples funciones específicas como la masticación, la deglución, la fonación, entre otras. Algunos de estos constituyentes los forman tejidos duros como los elementos dentarios y el hueso alveolar que tienen gran importancia y son indispensables para el comienzo del proceso digestivo.^{3, 12}

El ser humano adulto tiene 32 dientes, 16 de los cuales están en los procesos alveolares del maxilar superior y otros 16 en los de la mandíbula. Estos dientes permanentes están precedidos por un conjunto de 20 dientes temporales o primera dentición. En el ser humano la función más importante asociada a los elementos dentarios es la masticación.^{3, 12, 13}

El desarrollo y formación del diente se inicia tempranamente en la fase embrionaria, cuando las células de la cresta neural (del tubo neural del embrión) migran hacia el primer arco branquial. En esta posición, las células de la cresta neural forman una banda de ectomesénquima por debajo del epitelio del estomodeo (cavidad bucal primitiva). Una vez que las células no comprometidas de la cresta neural llegan a su ubicación en el espacio dentro del maxilar, el epitelio del estomodeo libera factores que inician interacciones epitelioectomesenquimáticas. Una vez producidas estas interacciones, el ectomesénquima adquiere un papel dominante en el desarrollo ulterior. Queda establecido el órgano del diente, la papila dental y el saco dentario y tras una serie de procesos se forma el diente y sus tejidos periodontales circundantes.¹⁴

Por tal motivo en el presente trabajo se revisa la embriología y el proceso de odontogénesis.

EMBRIOLOGÍA

La característica más típica del desarrollo embriológico de la cabeza y cuello es la formación de los arcos faríngeos o branquiales. Estos arcos aparecen entre la cuarta y quinta semana de desarrollo. En un periodo inicial están constituidos por barras de tejido mesenquimático separadas por surcos profundos, hendiduras faríngeas. Simultáneamente, aparecen evaginaciones, las bolsas faríngeas a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo. Las bolsas se introducen en el mesénquima circundante, pero no establecen una comunicación abierta con las hendiduras externas.¹⁵

Los genes HOX están involucrados en el control molecular del desarrollo del patrón de los arcos faríngeos. Estos genes poseen el código del arco faríngeo que llega a la región de los arcos por medio de las células de la cresta neural que migran desde segmentos del cerebro posterior llamados rombómeros (R1 a R8). Este código es mantenido a continuación por interacciones entre las células de la cresta neural y el mesodermo del arco. Las células de la cresta de R1 y R2 emigran al primer arco, R4 al segundo, R6 y R7 en el tercero, y R8 en el cuarto y sexto arco. Además de los genes HOX, OTX2 que se expresa en las regiones del cerebro anterior y medio, puede participar en la morfogénesis del primer arco.¹⁵

Los arcos faríngeos contribuyen a la formación del cuello, y desempeñan un papel importante en la formación de la cara. Cada uno de los arcos faríngeos está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimático, cubierto por ectodermo superficial y revestido por epitelio endodérmico; además la parte central de los arcos recibe un significativo aporte de células de la cresta neural que emigran hacia ellos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. El mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y cuello. De tal manera que cada arco se caracteriza por poseer sus propios componentes musculares, nerviosos y arteriales.¹⁵

El primer arco faríngeo está compuesto por una porción dorsal, el proceso maxilar, y una porción ventral, el proceso mandibular, que contienen el cartílago de Meckel, que desaparece salvo en dos porciones formando el yunque y martillo. El mesénquima del proceso maxilar dará origen más tarde al premaxilar, maxilar, hueso cigomático y una parte del hueso temporal. La mandíbula se forma de manera análoga por osificación membranosa del tejido mesenquimático que rodea al cartílago de Meckel. La musculatura del primer arco está constituida por los músculos de la masticación, vientre anterior del digástrico, milohioideo, del martillo y periestafilino externo. La inervación de estos músculos es suministrada por la rama mandibular y maxilar del trigémino.¹⁵

Hacia el final de la cuarta semana el centro de la cara está formado por el estomodeo y aparecen los procesos faciales, consistentes en su mayoría de mesénquima derivado de la cresta neural y formados por el primer par de arcos faríngeos: los procesos maxilares, los procesos mandibulares, y la prominencia frontonasal; lateral a ésta última se observan engrosamientos del ectodermo, las placodas nasales, que durante la quinta semana se invaginan para formar las fositas nasales, con lo cual aparecen rebordes de tejido que rodean a cada fosita y forman los procesos nasales. Los del lado externo son los procesos nasales laterales y los del lado interno, los procesos nasales mediales.¹⁵

En el curso de las dos semanas siguientes los procesos maxilares continúan aumentando de volumen y crecen en dirección medial y comprimen a los procesos nasales mediales hacia la línea media. La hendidura que se encuentra entre el proceso nasal medial y el maxilar queda cubierta y ambos procesos se fusionan. En consecuencia, el labio superior se forma por la fusión de los dos procesos nasales mediales y los dos procesos maxilares. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media.¹⁵

En un principio, los procesos maxilares y nasales laterales están separados por un surco profundo, el surco nasolagrimal que se convierte en conducto nasolagrimal y

saco lagrimal (externo superior). Los procesos maxilares se ensanchan para formar los carrillos y los maxilares superiores. La nariz se forma a partir de cinco prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz; los proceso nasales mediales fusionados forman la cresta y la punta; y los procesos nasales laterales forman las alas de la nariz.¹⁵

Como resultado del crecimiento medial de los procesos maxilares, los procesos nasales mediales se fusionan y forman el segmento intermaxilar, compuesto por: un componente labial, que forma el surco subnasal del labio superior, un componente maxilar superior, que lleva los cuatro incisivos; y un componente palatino que forma el paladar primario triangular. En dirección craneal el segmento intermaxilar se continúa con la porción dorsal del tabique nasal, formado por la prominencia frontonasal.¹⁵

El maxilar inferior ofrece un mecanismo de osificación llamado yuxtaparacondral en el que el cartílago de Meckel, sirve como guía o sostén pero no participa. La osificación se efectúa en forma de una estructura paralela y ubicada al lado del cartílago, de ahí su nombre. El inicio de la formación del tejido óseo se produce a las seis o siete semanas aproximadamente. Comienza en la vecindad del ángulo formado por las ramas del nervio mentoniano e incisivo, al separarse del dentario inferior. Se inicia como un anillo óseo alrededor del nervio mentoniano y, luego las trabéculas se extienden hacia atrás y hacia delante, en relación externa al cartílago de Meckel.³

La porción ventral del cartílago de Meckel es la que sirve de guía al proceso de osificación intramembranoso del cuerpo del maxilar. El hueso embrionario del cuerpo del maxilar, tiene el aspecto de un canal abierto hacia arriba, donde se alojan al paquete vásculo-nervioso y los gérmenes dentarios en desarrollo. A las doce semanas aparecen en el mesénquima otros centros de cartílagos independientes del cartílago de Meckel, y que juegan un papel importante en la osificación endocondral de la rama montante del maxilar.³

La osificación es, por tanto, mixta por que además de ser intramembranosa intervienen tres centros cartilaginosos secundarios: el coronoides, el incisivo (sinfisial o mentoniano) y el condíleo. En los sitios donde aparecen estos cartílagos secundarios, tomarán inserciones los músculos masticadores. Esta interrelación “músculo, nervio y tejido óseo” es considerada como una función inductora (matriz funcional), donde cada una de estas estructuras estimula el desarrollo de sus tejidos adyacentes. Los gérmenes dentarios estimulan por su parte el desarrollo de las apófisis alveolares óseas (procesos alveolares), que luego se incorporan al cuerpo del maxilar.³

Al terminar la sexta semana comienza la osificación premaxilar, rápidamente se forman trabéculas que se dirigen en tres direcciones: 1) hacia arriba para formar la parte anterior de la apófisis ascendente, 2) hacia delante en dirección hacia la espina nasal anterior y 3) en dirección a la zona de las apófisis alveolares (dependiente del desarrollo dentario).³

Del centro postmaxilar las espículas óseas siguen cuatro rutas o sentidos diferentes: 1) hacia arriba para formar la parte posterior de la apófisis ascendente, 2) hacia el piso de la órbita, 3) hacia la zona de la apófisis malar 4) hacia la porción alveolar posterior (desde mesial de caninos hasta molares).³

La formación ósea en el maxilar superior se realiza por el mecanismo de osificación intramembranosa. Su crecimiento es por dominancia de sus suturas interóseas y por el desarrollo de cavidades neumáticas (senos maxilares y frontales) influenciados por las funciones de respiración y digestión.³

Al finalizar el segundo mes de período embrionario (octava semana) tanto el maxilar superior como el inferior contienen los gérmenes dentarios en desarrollo, rodeados parcialmente por las criptas óseas en formación. Estos gérmenes dentarios estimulan la formación de los alvéolos a medida que estos pasan de la

etapa pre-eruptiva a la eruptiva pre-funcional. Con la formación radicular se conforman los tabiques óseos y de esta manera se incorporan gradualmente los alvéolos a la porción basal de los maxilares.³

ODONTOGÉNESIS

La cavidad bucal primitiva, o estomodeo, esta revestida por epitelio escamoso estratificado conocido como ectodermo oral. El ectodermo oral contacta el endodermo del intestino anterior para formar la membrana bucofaríngea. A los 27 días de gestación, aproximadamente, esta membrana se rompe y el estomodeo establece comunicación con el intestino anterior. La mayoría de las células del tejido conectivo subyacente al ectodermo bucal se origina de la cresta neural o ectomesénquima.^{3, 13}

Los dientes se originan a partir de una interacción epitelio mesenquimática entre el epitelio oral y el mesénquima que se encuentra por debajo, derivado de las células de la cresta neural.³

La regulación del establecimiento del patrón del diente desde los incisivos hasta los molares es generada por una expresión combinatoria de genes HOX expresados en el mesénquima. Con respecto al desarrollo individual de cada diente, el epitelio gobierna la diferenciación al estadio de esbozo, momento en que esa función regulatoria es transferida al mesénquima. Las señales para el desarrollo involucran a factores de crecimiento como WNT, proteínas morfogénicas del hueso (BMP), y factores de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor secretado sonic hedgehog (SHH) y factores de transcripción como MSX1 y 2, que interactúan en una compleja vía para producir la diferenciación celular y establecer el patrón de cada diente.¹⁵

En la odontogénesis, el papel inductor desencadenante es ejercido por el ectomesénquima o mesénquima cefálico, sobre el ectodermo bucal de que reviste al

estomodeo. Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte, y el ectomesénquima que forma los tejidos restantes.³

El papel decisivo que desempeña el ectomesénquima en este proceso queda establecido por el hecho de que el tejido de la papila dental es el órgano formador del complejo dentino-pulpar y también determina la forma y contorno del diente; el órgano del esmalte forma al esmalte, y el saco dentario forma el aparato de inserción.¹⁴

En proceso de formación de dientes se distinguen dos grandes fases:

- 1) La morfogénesis o morfodiferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronarios y radicular
- 2) La histogénesis o cito diferenciación que conlleva la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa en los patrones previamente formados.³

El ciclo vital de los órganos dentarios comprende una serie de cambios químicos, morfológicos y funcionales que comienzan en la sexta semana de vida intrauterina y que continúan a lo largo de toda la vida del diente.³

El epitelio ectodérmico bucal en este momento está constituido por dos capas: una superficial de células aplanadas y otra basal de células altas, conectadas al tejido conectivo embrionario o mesénquima por medio de la membrana basal. Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a lo largo del borde libre dando lugar a dos nuevas estructuras: la lámina vestibular (constituyen el surco vestibular entre el carrillo y la zona dentaria) y la lámina dentaria (gérmenes dentarios).³

Los gérmenes dentarios siguen en su evolución una serie de etapas que, de acuerdo a su morfología, se denominan:

1. *Etapas de brote o yema*

Se da a las ocho semanas de gestación y está representado por el primer crecimiento epitelial que se hace dentro del ectomesénquima de los maxilares. Las células epiteliales muestran poco cambio en morfología o función.^{3, 13, 16}

De cada lámina dentaria se desarrollan diez centros de proliferación a partir de los cuales crecen tumefacciones redondas u ovoides (yemas) en puntos que corresponden a la posición futura de los dientes. De esta manera se inicia el desarrollo de los gérmenes dentarios y las células continúan proliferando más aprisa que las células vecinas. Las yemas dentales de los dientes permanentes que tienen sus predecesores deciduos comienzan a aparecer para la décima semana de vida fetal, a partir de prolongaciones profundas de la lámina dentaria. Se desarrollan linguales a los dientes deciduos.^{3, 13, 16}

2. *Etapas de casquete, caperuza o de proliferación*

A medida que el brote epitelial sigue proliferando en el ectomesénquima, la densidad celular parece aumentar en la zona inmediatamente adyacente al crecimiento; este proceso se llama condensación.^{3, 13, 16}

La proliferación desigual del brote (alrededor de la novena semana), determina una concavidad central que encierra una pequeña porción del ectomesénquima que lo rodea; es la futura papila dentaria, que dará origen al complejo dentinopulpar.^{3, 13, 16}

Histológicamente podemos distinguir las siguientes estructuras en el *órgano del esmalte* u órgano dental:

- a) El *epitelio externo*, una sola capa de células cuboides bajas, unidas a la lámina dental por el pedículo epitelial.

- b) El *epitelio interno* se encuentra dispuesto en la concavidad, es un epitelio simple de células cilíndricas bajas, que aumentarán en altura conforme se vayan diferenciando en ameloblastos.
- c) El *retículo estrellado* se forma entre ambos epitelios, constituido por células de aspecto estrellado.³

El tejido mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del casquete, rodeándolo casi en su totalidad, salvo en el pedículo, se condensa volviéndose fibrilar y forma el *saco dentario primitivo* o folículo dental.³

El órgano del esmalte, la papila y el saco constituyen en conjunto el germen dentario.^{3, 13, 16}

3. *Etapa de campana*

Ocurre sobre las catorce a dieciocho semanas de vida intrauterina. Al aumentar el crecimiento del casquete dentario, la invaginación tapizada por el epitelio interno del esmalte se hace más profunda y el brote cervical del órgano del esmalte sigue creciendo, lo cual origina una estructura en forma de campana del desarrollo dentario.^{3, 13, 16}

Las células mesénquimatosas de la papila dental adyacentes al epitelio interno del esmalte se diferencian en pre-odontoblastos, luego en odontoblastos jóvenes y, por último, en odontoblastos maduros o secretores que producen predentina y la depositan junto al epitelio interno del esmalte. De esta manera la predentina se calcifica y se transforma en dentina.^{3, 13, 16}

Las células del epitelio interno del esmalte se diferencian en ameloblastos, los cuáles producen esmalte en forma de prismas (bastones) sobre la dentina. A medida que aumenta el esmalte, los ameloblastos regresan hacia el epitelio

externo del esmalte. La formación del esmalte y la dentina se inicia en la punta (cúspide del diente) y progresa a la futura raíz.^{3, 13, 16}

La inervación inicial es solamente de tipo sensorial, pues la histoquímica ha demostrado que las fibras nerviosas autónomas están ausentes durante los estadios de brote y casquete.³

El saco dentario esta formado por dos capas: una interna célula-vascular y otra externa o superficial con abundantes fibras colágenas tipo I y III, que se disponen en forma circular envolviendo al germen dentario en desarrollo. De la capa celular constituida por células mesenquimáticas indiferenciadas derivarán los componentes del periodonto de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar.³

4. Estadio terminal o de folículo dentario.

El mecanismo de formación de la corona se realiza de la siguiente manera: primero se depositan unas laminillas de dentina y luego se forma una de esmalte. El proceso se inicia en las cúspides o borde incisal y paulatinamente se extiende hacia cervical.³

En la formación de la raíz, la vaina epitelial de Hertwig desempeña un papel inductor y modelador de la raíz del diente. La vaina epitelial es una estructura que resulta de la fusión del epitelio interno y externo del órgano del esmalte sin la presencia del retículo estrellado a nivel del asa cervical.^{3, 13}

En este lugar, la vaina prolifera en profundidad en relación con el saco dentario por su parte externa y con la papila dentaria internamente, induciendo a la papila para que se diferencien en la superficie del mesénquima papilar, los odontoblastos radiculares. Cuando se deposita la primera capa de dentina radicular, la vaina de Hertwig se fragmenta y forma los restos epiteliales de Malassez, que en el adulto persisten cercanos a la superficie radicular dentro del ligamento periodontal.³

La elaboración de dentina por los odontoblastos es seguida por la regresión de la vaina y la diferenciación de los cementoblastos, a partir de las células mesenquimáticas indiferenciadas del ectomesénquima del saco dentario que rodea la vaina. El desplazamiento de las células epiteliales de la vaina hacia la zona periodontal comienza con la formación de dentina.³

La formación del patrón radicular involucra fenómenos inductivos; el epitelio de la vaina modela además el futuro límite dentinocementario e induce la formación de dentina por dentro y cemento por fuera.³

Iniciada la formación de la dentina radicular, las células interiores de la vaina radicular epitelial de Hertwig sintetizan y segregan proteínas relacionadas con el esmalte, probablemente pertenecientes a la familia de la amelogenina. Al final de éste periodo, la vaina radicular se fenestra y por las fenestraciones penetran células ectomesenquimáticas del saco dentario y contactan con la superficie de la raíz. Estas células en contacto con las proteínas relacionadas con el esmalte se diferencian en cementoblastos y comienzan a formar el cementoide. Este cementoide representa la matriz orgánica del cemento y consiste en una sustancia fundamental y de fibras colágenas, que se entremezclan con las fibras de colágena de la capa externa de la dentina, aún no mineralizada. Se supone que el cemento se une firmemente a la dentina mediante estas interacciones fibrosas.^{3, 13}

Las restantes partes del periodonto son formadas por células ectomesenquimáticas desde el saco dentario lateral hacia el cemento. Algunas se diferencian en fibroblastos periodontales y forman las fibras del ligamento periodontal, mientras que otras se convierten en osteoblastos y forman el hueso alveolar propio, en el cual están ancladas las fibras periodontales. Es probable, que queden células ectomesenquimáticas en el periodonto maduro y que tomen parte en el recambio de este tejido.^{3, 13}

COMPONENTES DEL PERIODONTO

Desde el punto de vista anatómico cualquier elemento dentario consta de una corona y de una raíz, la unión de estos elementos se le denomina cuello dentario. Los dientes presentan variación en forma y tamaño, sin embargo su estructura histológica es muy semejante. Los componentes histológicos comprenden: esmalte, dentina, y pulpa dental. El periodonto es el conjunto de tejidos que conforman el órgano de sostén y protección del órgano dentario. El cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar constituyen el aparato de sostén. Toda esta estructura está protegida por el denominado periodonto de protección que comprende dos regiones: la encía que rodea al cuello del diente y la unión dento-gingival que une la encía a la pieza dentaria.^{3, 13}

ENCÍA

La mucosa bucal se compone de tres zonas: la encía y el revestimiento del paladar duro, denominada mucosa masticatoria; el dorso de la lengua, cubierto por una mucosa especializada; y la mucosa bucal que tapiza el resto de la cavidad bucal.¹⁷

La encía es la parte de la mucosa bucal que cubre las apófisis alveolares de los maxilares y rodea al cuello de los dientes y se adosa a ellos a través de la unión dento-gingival. Se divide anatómicamente en tres áreas: marginal, insertada e interdental.^{3, 17}

La encía marginal o libre, es la mucosa que no esta adherida al hueso adyacente y va del borde gingival libre al surco gingival. Es de color rosa coral, superficie lisa, brillante y de consistencia blanda o móvil; incluye las papilas interdentes de forma triangular. Su epitelio o vertiente externa es plano estratificado paraqueratinizado y está conectado al tejido conectivo por invaginaciones

llamadas crestas epiteliales. El corion, es tejido semidenso, contiene células como fibroblastos, células cebadas, macrófagos; fibras de colágeno tipo I; sustancia intercelular con glucosaminoglucanos, glicoproteínas y ácido hialurónico; presenta prolongaciones del corion llamadas papilas adelomorfas (cortas y numerosas), e irrigación moderada.^{3, 17}

Esta separada de la encía insertada adjunta por una depresión lineal estrecha, el surco marginal. De un espesor algo mayor de 1 mm generalmente, forma la pared blanda del surco gingival. El surco gingival es una hendidura o espacio poco profundo alrededor del diente, cuyos límites son por un lado la superficie dentaria y por otro, el epitelio que tapiza la parte libre de la encía. Tiene forma de V y escasamente permite la entrada de una sonda periodontal. Presenta una profundidad de 0 a 3 mm. Tiene una coloración de rosa coral, que se produce por el aporte sanguíneo, el espesor y grado de queratinización del epitelio y la presencia de células que contienen pigmentos (melanina).¹⁷

La encía adherida o insertada esta unida al periostio del hueso alveolar, es la continuación apical de la encía marginal (del surco gingival hasta el surco mucogingival), es de color rosa pálido, consistencia firme, elástica y aspecto rugoso (cáscara de naranja). Su epitelio es plano estratificado queratinizado con crestas epiteliales. El corión, es tejido conectivo denso sumamente fibroso, con abundantes papilas coriales tipo delomorfas (largas y estrechas), e irrigación escasa.^{3, 17}

La cara vestibular de la encía insertada se extiende hasta la mucosa alveolar, relativamente laxa y móvil, de la que se separa por la unión mucogingival. El ancho de la encía insertada es la distancia entre la unión mucogingival y la proyección en la superficie externa del fondo del surco gingival o de la bolsa periodontal, y esta es en la región incisiva de 3.5 a 4.5 mm en maxilar y 3.3 a 3.9 mm en la mandíbula, y menor en la región posterior.¹⁷

En la conexión de la encía adherida y marginal se encuentran haces de fibras de colágena ordenadas en grupos: gingivodental (de la encía al cemento), gingivoalveolar (de la encía al periostio de cresta alveolar), circular (alrededor del cuello del diente), periostiodental (del periostio de la vertiente externa de la cresta alveolar al cemento), y transeptales (del cemento cervical de un diente al cemento cervical del diente adyacente).^{3, 17}

La encía interdental ocupa el nicho gingival que es el espacio intermedio situado apicalmente al área de contacto dental. Consta de dos papilas, una vestibular y otra lingual, y el col. Éste último es una depresión parecida a un valle que conecta las papilas y se adapta a la forma de contacto interproximal. La papila es de forma piramidal con vértice hacia el área de contacto su superficie mesial y distal son levemente cóncavas, los bordes laterales y la punta de las papilas esta formada por una continuación de la encía marginal de los dientes adyacentes.¹⁷

La unión dentogingival une la encía al diente, está constituida por un epitelio del surco, un epitelio de unión y el corion adyacente a ambos epitelios. El epitelio del surco (vertiente ventral de la encía libre) reviste el surco gingival y es plano estratificado no queratinizado. El epitelio de unión es plano estratificado no queratinizado, que por el lado interno se une al diente a través de una lámina basal interna, y por el lado externo al tejido conectivo por la lámina basal externa. El corión es tejido conectivo laxo con escasos fibroblastos y fibras de colágeno; en el hay infiltrado inflamatorio fisiológico (neutrófilos, linfocitos y monolitos).³

Existen tres fuentes de vascularización de la encía: Arteriolas supraperiosticas a lo largo de la superficie vestibular y lingual del hueso alveolar; vasos del ligamento periodontal que se extienden hacia la encía y se anastomosan con los capilares de la zona del surco; y arteriolas que emergen de la cresta del tabique interdental y se extienden paralelamente a la cresta ósea. El drenaje linfático de la encía comienza en los linfáticos de las papilas del tejido conectivo. Avanza hacia la red colectora externa al periostio de la apófisis alveolar y después hacia los ganglios

linfáticos regionales. La inervación gingival deriva de fibras que nacen del nervio del ligamento periodontal y de los nervios labial, bucal y palatino.^{3, 17}

CEMENTO

El cemento es un tejido conectivo mineralizado derivado de la capa celular estomesenquimática del saco o folículo dentario que rodea al germen dentario. No está vascularizado y carece de inervación propia. No tiene capacidad regenerativa y es más resistente a la resorción. Cubre a la dentina en su porción radicular, proporciona un medio de retención por anclaje a las fibras colágenas del ligamento periodontal que fija el diente al hueso alveolar, controla el ancho del espacio periodontal, transmite las fuerzas oclusales a la membrana periodontal y compensa el desgaste del diente por la atrición.^{3, 17}

En el adulto, la matriz orgánica es elaborada por los cementocitos incluidos en el cemento apical. La porción cervical del cemento es acelular, mientras que en el ápice hay sólo una delgada capa de cemento celular próximo a la dentina.³

La matriz extracelular del cemento contiene 46-50% de materia inorgánica (fosfato de calcio, que se presenta como cristales de hidroxiapatita; además hay carbonato de calcio y oligoelementos como: sodio, potasio, hierro, magnesio, azufre y flúor), 22% materia orgánica (formada por colágeno de tipo 1, que constituye el 90% de la fracción proteica de este tejido proteoglicanos, glicosaminoglucanos y glicoproteínas), y 32% de agua. A la mitad de la raíz coronaria el espesor es de 16 a 60 micrones, ésta medida también se encuentra en las bifurcaciones y trifurcaciones desde los 11 años a los 70 pudiendo aumentar hasta el triple (150 a 200 micrones).^{3, 17}

Su componente estructural los cementoblastos se encuentran adosados a la superficie del cemento, del lado del ligamento periodontal, se pueden encontrar en estado activo o inactivo. En raíces en desarrollo suele haber una capa continua

de cementoblastos activos en todo su extensión. En raíces formadas, se encuentran activos a partir del tercio medio o apical. Tienen como función sintetizar tropocolageno que formará fibras colágenas intrínsecas, y proteoglicanos o glicosaminoglicanos para la matriz extracelular. ³

Una vez que los cementoblastos quedan incluidos en el cemento mineralizado se les denomina cementocitos, son células ovoides con 10 a 20 prolongaciones citoplasmáticas que se ramifican y establecen comunicación con otros cementocitos. ³

Los cementoclastos tienen la capacidad de resorción de tejido duro, se localizan en la periferia de la superficie externa cementaria. Normalmente están ausentes ya que el cemento no se remodela pero pueden presentarse en resorción radicular decidua y movimientos dentales excesivos. ³

Existen tres tipos de cemento: el cemento acelular o primario, comienza a formarse antes de que el diente erupcione, se deposita lentamente en el tercio cervical o a lo largo de la raíz, y consiste de fibras altamente mineralizadas. El cemento celular o secundario, comienza a depositarse cuando el diente se encuentra en oclusión, se forma con gran rapidez en el tercio apical durante toda la vida del elemento dentario como mecanismo compensatorio, llegando a obliterar el conducto en dientes de edad avanzada. El cemento afibrilar, que carece de fibras de colágeno y se presenta en el cuello, especialmente en que el cemento se extiende al techo del esmalte. ³

LIGAMENTO PERIODONTAL

Es un tejido conectivo fibroso derivado de la capa celular estromatocelular del saco o folículo dentario que rodea al germen dentario. Sus fibras se insertan en el hueso y cemento. Se ubica en el espacio periodontal que está entre la porción

radicular del diente y la capa de hueso alveolar. Tiene un espesor de 0.10 a 0.38 mm, con su porción más delgada alrededor del tercio medio de la raíz. El ancho promedio del ligamento periodontal es de 0.21 mm entre los 11 a 16 años de edad, de 0.18 mm entre los 32 y 52 años y de 0.15 entre los 51 y 67 años. Tiene forma de reloj de arena siendo más ancho en apical y cervical, que en su parte media, la parte más angosta se relaciona con el fulcrum o punto de rotación del diente. Mantiene al diente dentro de su alvéolo, amortigua las fuerzas de oclusión, sirve como receptor sensorial, mecanoreceptor y propioceptor, su abundante irrigación aporta nutrientes y oxígeno a las células del hueso y cemento.^{3, 17}

La sustancia fundamental o amorfa del ligamento periodontal, contiene proteoglicanos, hialuronan, condroitin 4-sulfato, condroitin 6-sulfato, dermatan sulfato y heparan sulfato, glicosaminoglicano (dermatan sulfato); y glicoproteínas adhesivas (ondulina, tenascina y fibronectina).³

Sus células formadoras son los fibroblastos, células fusiforme con extensiones citoplasmáticas, núcleo elíptico grande, cromatina laxa, contiene en abundancia todas las organelas asociadas con las síntesis y secreción de proteínas (retículo endoplasmático rugoso, varios complejos de Golgi y muchas vesículas de secreción) produciendo colágeno, proteoglicanos y elastina; se disponen paralelos a los haces de fibras y se adhieren a ellas por fibronectina. Además de los fibroblastos encontramos mastocitos, macrófagos, eosinófilos, células epiteliales de Malassez y ectomesenquimatosas indiferenciadas.^{3, 17}

Las fibras que lo conforman son principalmente de colágeno tipo I, III y V, y que pueden tener una dirección definida (fibras principales), o dispuestas desordenadamente entre las principales (fibras secundarias). Las fibras principales se denominan según el lugar donde se inserten y pueden ser: crestalveolares (oblicuas ascendentes), horizontales (transición), oblicuo descendente, apicales e interradicular. Las porciones de fibras principales que están incluidas en el hueso se llaman fibras de Sharpey, y las insertadas en cemento, fibras perforantes. Las

fibras se entrecruzan sorteando los vasos sanguíneos dando aspecto de rueda de carro.^{3, 17}

La principal irrigación del ligamento periodontal proviene de las arterias dentarias. Estas arterias siguen un curso intraóseo y dan colaterales alveolares que ascienden por el hueso como arterias intralveolares.³

Su inervación proviene de los nervios maxilar superior y dentario inferior, cuyas ramas inervan el ligamento de dos maneras. Primero, pequeños haces de fibras nerviosas corren desde la región apical de la raíz hacia el margen gingival. Hay dos tipos de especializaciones terminales complejas, una es una unidad que consta de una sola fibra nerviosa mielínica, acompañada de varios nervios amielínicos rodeados por una cápsula regular. La otra es una unidad compuesta por dos o más terminaciones nerviosas encapsuladas.³

HUESO ALVEOLAR

El hueso es un tejido conectivo que consiste esencialmente en una matriz extracelular mineralizada y células especializadas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.¹⁸

El hueso alveolar contiene 60% de sustancia mineral que le da rigidez y dureza (cristales de hidroxapatita, carbonato de calcio); 20 % de agua y 20% de componentes orgánicos, que le da elasticidad y resistencia. La matriz orgánica comprende colágeno tipo I, III y IV, el 10% constituido por glicoproteínas (osteopontina, osteonectina, sialoproteína ósea, proteína morfogenética ósea); proteínas con ácido gama carboxil-glutámico (osteocalcina, proteína Gla ósea y Gla de la matriz); proteoglicanos (condritinsulfato, dermatansulfato, heparansulfato, ácido hialurónico), decorita, biglicano, que favorecen y controlan el depósito de sales de calcio. Su función es proporcionar los alvéolos para que el

diente se aloje y se fije a ellos por medio de fibras periodontales, es un reservorio de calcio, participa en actividades hematopoyéticas durante la infancia.³

Histológicamente, como en toda formación ósea, en el hueso alveolar en desarrollo están presentes células osteoprogenitoras, osteoblastos que depositan matriz ósea e inducen a su posterior calcificación, osteoclastos que participan en la resorción ósea y osteocitos que quedan en la matriz mineralizada. Todos estos tipos celulares tienen una influencia decisiva en el hueso alveolar, ya que permiten crecimiento por aposición, la resorción y la neoformación de tejido óseo. De esta forma los procesos alveolares se ajustan a las piezas dentarias que están desarrollándose y posteriormente a la erupción de las mismas, evolucionan hasta alcanzar su estructura definitiva.³

Las *células osteoprogenitoras* que se encuentran en las superficies interna y externa de los huesos; pueden ser de dos tipos: los preosteoblastos y los preosteoclastos. Los primeros proceden de células mesenquimáticas indiferenciadas y se localizan en el tejido conectivo que forma el periostio, endosito y el tejido conectivo perivascular. Son células fusiformes con abundante RER y escaso aparato de Golgi. Estas células dan origen a los osteoblastos y osteocitos y en ellas se detecta fosfatasa alcalina de forma significativa. Los preosteoclastos que derivan de los monocitos o de sus precursores son células fusiformes con numerosas mitocondrias, ribosomas libres y un aparato de Golgi muy desarrollado. En los preosteoclastos menos diferenciados la fosfatasa ácida es sensible a la inhibición por tartrato (TRAP-) y en los más diferenciados es resistente a dicha inhibición (TRAP+). De estos se derivan los osteoclastos.³

Actualmente se sabe que la diferenciación hacia la estirpe osteoblástica está controlada por genes pertenecientes a la familia Hedgehog, de los cuales los más conocidos son: *Ihh* (Indian hedgehog) y *Shh* (Sonic hedgehog). También es esencial el factor de transcripción *Cbfa1* (core-binding factor α -1, también llamado *Runx2*) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), que constituyen los

reguladores más potentes de la diferenciación osteoblástica desde las células mesenquimales pluripotenciales.¹⁹

A medida que las células precursoras se van diferenciando expresan en la membrana celular proteínas específicas de su función o marcadores. La expresión de Cbfa1 es la primera evidencia de la diferenciación osteogénica, cuyo máximo nivel se alcanza en los pre-osteoblastos. El colágeno I y la osteopontina (OPN), se expresan de forma temprana en células osteoprogenitoras. Igualmente la fosfatasa alcalina (ALP) es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas. La sialoproteína ósea (BSP) y la osteocalcina (OCN), son marcadores de diferenciación del pre-osteoblasto al osteoblasto y aparecen cuando se inicia la mineralización. La expresión de estas proteínas resulta útil como marcadores osteogénicos en los estadios finales de la diferenciación osteoblástica.¹⁹

Los *osteoblastos*, células formadoras que sintetizan, secretan y mineralizan la matriz orgánica, se les encuentra tapizando las superficies óseas. En zonas de actividad osteogénica, los osteoblastos se encuentran separados de la matriz ósea calcificada por una zona de matriz no mineralizada, sustancia osteoide. Activos son células cúbicas mononucleadas, establecen comunicación con osteocitos y osteoblastos vecinos por prolongaciones citoplasmáticas. Poseen receptores para la parathormona y vitamina D3.³

A medida que los osteoblastos van secretando la sustancia osteoide que después se calcifica, algunos quedan atrapados dentro de la misma y se transforman en osteocitos, las cavidades que los alojan son osteoplastos.³

De los *osteoplastos* se desprenden radialmente gran número de conductillos calcóforos en cuyo interior se alojan las prolongaciones citoplasmáticas de los osteocitos. Estas prolongaciones contienen microfilamentos contráctiles de actina, y hacen contacto por medio de nexos con las prolongaciones de los osteocitos

vecinos, así como con los osteoblastos de la superficie. En consecuencia, todas estas células quedan intercomunicadas por medio de un sistema de lagunas y conductos que forman una red funcional tridimensional, conocida como sistema canaliculolacunar, o sistema de microcirculación ósea. Entre la membrana plasmática del osteocito y la pared ósea del conductillo o laguna queda un espacio, el espacio periotiocítico, el cual contiene un líquido extracelular con una elevada concentración de potasio. El líquido de los espacios periotiocíticos se continúa con el líquido extracelular general. A través del mismo se producen los intercambios metabólicos; esto explica el por qué las células situadas en la profundidad de la matriz ósea pueden responder a estímulos hormonales.³

Los *osteoclastos* son las células encargadas de degradar la matriz, de producir la resorción ósea. Pueden encontrarse en cualquier área superficial del tejido óseo alveolar: en la superficie periodontal, perióstica o de las trabéculas. Siempre se encuentran adosados a la matriz calcificada por lo que se cree que, de haber osteoide, éste es removido previamente por acción de los osteoblastos estimulados por la parathormona. Aparentemente las moléculas que son liberadas al deteriorarse la matriz por actividad de los osteoblastos atraen a los monocitos. Estos dan lugar a preosteoclastos que al fusionarse dan origen a osteoclastos.³

Debido a su origen y características morfo-funcionales, los osteoclastos se consideran integrantes del sistema fagocítico mononuclear, formado por todos los macrófagos de nuestro organismo más los monocitos y células precursoras que les dan origen. Los osteoclastos son células grandes, multinucleadas, que contienen numerosas mitocondrias con gránulos electrodensos de fosfato de calcio. La abundancia de mitocondrias es responsable de la acidófila citoplasmática. Los osteoclastos liberan ácidos orgánicos y enzimas hidrolíticas lisosomales hacia el espacio extracelular, lo que causa la degradación, tanto de la parte mineral, como los componentes orgánicos de la matriz ósea. A medida que se produce la resorción u osteólisis, los osteoclastos van excavando su superficie del tejido óseo, formando unas cavidades que se conocen como lagunas de

Howship. Cuando los osteoclastos se retiran, esas lagunas son invadidas por osteoblastos, que forman nuevo tejido óseo. Se completa así el proceso de recambio o remodelado (resorción–neoformación), proceso que posibilita la permanente renovación del tejido óseo y la adaptación a las fuerzas que se ejercen sobre él, modificando su forma y estructura interna.³

Respecto a la osteoclastogénesis actualmente se sabe que los osteoblastos son fundamentales para la formación de osteoclastos. Así, el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos es requerido en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas. Los conocimientos actuales acerca de la regulación de la osteoclastogénesis se basan en la existencia de 3 moléculas clave: OPG (osteoprotegerina, proteína sintetizada por osteoblastos y pre-osteoblastos), RANKL (ligando situado en la superficie de osteoblastos y pre-osteoblastos) y RANK (receptor del anterior situado en la membrana de osteoclastos y pre-osteoclastos). El RANKL (receptor activator of NFkB ligand) antiguamente llamado ODF (osteoclast differentiation factor) es una citoquina transmembrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). La interacción entre RANKL y su receptor RANK produce una activación de la diferenciación y de la actividad osteoclástica, aumentando la reabsorción. Asimismo, los efectos del RANKL tanto in vivo, como in vitro son inhibidos por la osteoprotegerina (OPG), proteína circulante producida por los osteoblastos y pre-osteoblastos perteneciente a la superfamilia de los receptores de TNF.¹⁹

Cuando se unen OPG y RANKL se inhibe la unión de RANKL a RANK y se inhibe la diferenciación osteoclástica. Por ello OPG, RANK y RANKL son importantes reguladores de la osteoclastogénesis.¹⁹

Las células bordeantes óseas son fusiformes y aplanadas, revisten la matriz ósea en aquellos lugares en los que ésta ni se forma por los osteoblastos ni se destruye por los osteoclastos. Se unen unas a otras así como a las prolongaciones de los

osteocitos por medio de uniones comunicantes. La actividad funcional está relacionada con el establecimiento de un límite o barrera en el tejido óseo que hace posible que el seno del mismo, en un determinado micro medio ambiente, tengan lugar actividades y reacciones específicas del metabolismo fosfocálcico. Las células bordeantes óseas se originan al igual que el osteocito a partir del osteoblasto cuando éste finaliza su actividad funcional. Para algunos autores la célula bordeante sería un tipo celular detenido en G_0 , que podría, en determinadas circunstancias, volver al ciclo y diferenciarse hacia osteoblasto.³

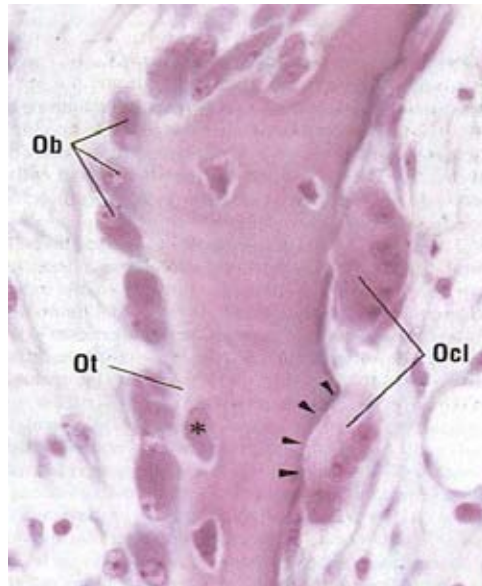


Figura 1. Osteoblastos y osteoclastos de hueso alveolar.
Tomada de Gómez FME, Campos MA; 2002³

ESTRUCTURA DEL HUESO ALVEOLAR

Anatómicamente, los bordes alveolares, al ser una extensión del cuerpo óseo de los maxilares, siguen la curvatura de los respectivos arcos dentarios, formando las paredes de una serie de cavidades cónicas, abiertas por sus bases: los alvéolos dentarios, que alojan las raíces de los dientes. Estos alvéolos pueden ser cavidades simples o compuestas, según los ocupen dientes uni, bi o trirradiculares.³

En cada alvéolo podemos distinguir dos tipos de paredes o bordes alveolares: La primera consiste en una fina laminilla de hueso que rodea a la raíz del diente y presta inserción a las principales fibras del ligamento periodontal. Es el hueso alveolar propiamente dicho. La segunda tabla rodea al hueso alveolar y da soporte al alveolo, se denomina hueso alveolar de sostén. Este último, a su vez consiste en dos partes: 1) láminas corticales, que consisten de hueso compacto y forman las tablas internas y externas de los procesos alveolares, y 2) el hueso esponjoso, que llena el área entre estas laminillas y el hueso alveolar.^{3, 13, 17}

El hueso alveolar presenta: tablas alveolares libres (vestibular y palatina/lingual), de forma triangular con base en el maxilar y presenta:

- Cresta alveolar: vértice superior
- Compacta perióstica: vertiente correspondiente a la cara libre, constituida por tejido óseo compacto, revestida de periostio.
- Compacta periodóntica: vertiente alveolar, de tejido óseo compacto, revestida de periostio y relacionada con el ligamento periodontal
- Tejido óseo medular, trabecular o esponjoso.³

Así como de tabiques alveolares de hueso esponjoso y revestido por dos corticales compactas periodónticas, pueden ser interdentarios (separan un diente de otro), e interradiculares (separan dos divertículos de un mismo alvéolo).³

El tejido óseo que forma las láminas compactas o corticales de los procesos alveolares tiene un doble origen: la capa más periférica de la compacta periodóntica es de origen periodóntico, es decir, crece por aposición a partir de las regiones osteogénicas del ligamento periodontal. La zona más interna, por su parte, es de origen medular, se forma a expensas de los odontoblastos del tejido medular adyacente. La compacta perióstica también está formada por una capa externa de origen perióstico y una más profunda de origen medular.³

La compacta de origen periodóntico aparece en las radiografías como una fina lámina más radioopaca que el resto del hueso alveolar, debido a ello se le suele llamar lámina dura. Desde el punto de vista histológico está constituida por tejido óseo laminar, cuyas laminillas corren paralelas a la superficie alveolar. Está atravesada por numerosos haces de fibras de Sharpey, que se encuentran densamente empaquetadas y considerablemente calificadas. Debido a la abundancia de haces fibrilares esta lámina ósea recibe también la denominación de hueso fasciculado. Es llamada igualmente lámina cribosa o placa cribiforme; ello se debe a que se encuentra perforada por múltiples foraminas (que pueden ser consideradas conductos de Volkmann) por la que pasan vasos y nervios hacia y desde el ligamento periodontal.³

Desde el punto de vista funcional, esta lámina cribosa de la compacta periodóntica se denomina hueso de inserción, ya que por ser la región del proceso alveolar donde se insertan las fibras periodontales es la parte dinámicamente involucrada en la articulación alvéolodentinaria. A su vez, el resto del tejido óseo del borde alveolar, que corresponde a la compacta periodóntica de origen medular, a la porción esponjosa y a la compacta perióstica, se denomina hueso de sostén.³

La compacta de origen perióstico representa la continuación de la cortical del hueso maxilar y tiene por tanto, su misma estructura, función, relación y origen; está formada por tejido óseo laminar penetrado por una moderada cantidad de fibras del periostio.³

El tejido óseo compacto de origen medular de ambas corticales presenta laminillas con una disposición más irregular, algunas de las cuales constituyen sistemas de Havers, mientras otras describen amplias curvas que se continúan con las trabéculas medulares. El tejido óseo compacto de ambas regiones es rico en glicosaminoglicanos sulfatados, lo que se interpreta como un tejido susceptible de una mayor mineralización ante distintos estímulos.³

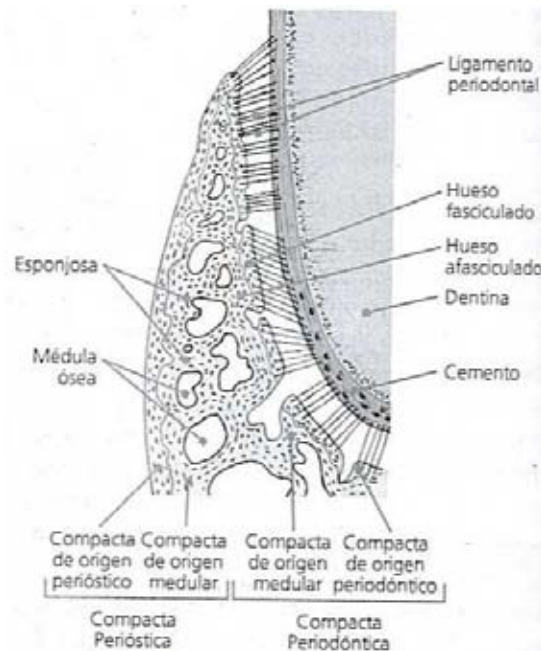


Figura 2. Estructura del hueso alveolar.
Tomada de Gómez FME, Campos MA; 2002 ³

El tejido óseo esponjoso o medular, que se encuentra muy desarrollado en los tabiques alveolares y se presenta también en algunas de las tablas, es un tejido compuesto por trabéculas, espículas y espacios medulares, por lo que presenta una imagen radiográfica de variable densidad. Las trabéculas se encuentran revestidas por endosito; están compuestas por tejido óseo laminar con finas fibras colágenas, aunque las más anchas pueden contener sistemas de Havers. ³

El tamaño y la forma de las trabéculas, si bien están determinados genéticamente, son en parte el resultado de la actividad de los procesos alveolares. Las trabéculas están orientadas de manera que puedan resistir apropiadamente las fuerzas que soporta el hueso maxilar. Suelen describirse dos tipos de trabéculas:

- Trabéculas de tipo I: regulares, gruesas y horizontales, semejantes a gradas; son típicas del maxilar inferior.
- Trabéculas de tipo II: finas, delicadas y dispuestas irregularmente; son comunes en el maxilar superior. ³

Los espacios entre las trabéculas están ocupados por médula ósea. En individuos jóvenes se trata de médula ósea roja (formada por tejido hematopoyético), pero con la edad se transforma en médula ósea amarilla, cargada de adipositos e incapaz de producir células sanguíneas.³

IRRIGACION E INERVACION

La irrigación sanguínea de los procesos alveolares proviene de las arterias maxilares superior e inferior. Éstas originan las arterias intratabicales, que corren de forma prácticamente recta por los tabiques alveolares interdentinarios e interradiculares. Sus ramas terminales, las arterias perforantes, atraviesan por numerosos forámenes la lámina compacta cribiforme y pasan al ligamento periodontal. Por los forámenes penetran venas, linfáticos y nervios desde el ligamento. Estos vasos y nervios están íntimamente relacionados con los que se originan en la región periapical desde el paquete vasculonervioso destinado a la pulpa dental. Las arterias intratabicales dan ramas que atraviesan la cortical perióstica y se anastomosan con el plexo vascular supraperióstico, estableciendo conexiones con los elementos vasculonerviosos de la encía y la mucosa bucal.³

La inervación del hueso al igual que el resto de los componentes del diente y periodonto proviene del V par craneal, el trigémino, y del ganglio cervical superior; la naturaleza de estas fibras es sensorial y simpática respectivamente.³ Por tal motivo es importante el estudio del trayecto del nervio trigémino.

TRIGÉMINO (V PAR CRANEAL)

Desde el punto de vista embriológico, el nervio trigémino es el nervio del primer arco branquial. El nervio emerge sobre la cara medio lateral de la protuberancia como una raíz sensitiva grande y una raíz motora más pequeña. Su ganglio sensitivo (de Gasser), está situado en la cavidad de Meckel, en el piso de la fosa

craneal media. Los axones sensitivos en la cara distal del ganglio forman tres divisiones mayores: oftálmica, maxilar y mandibular. Los axones motores discurren con la división mandibular.²⁰

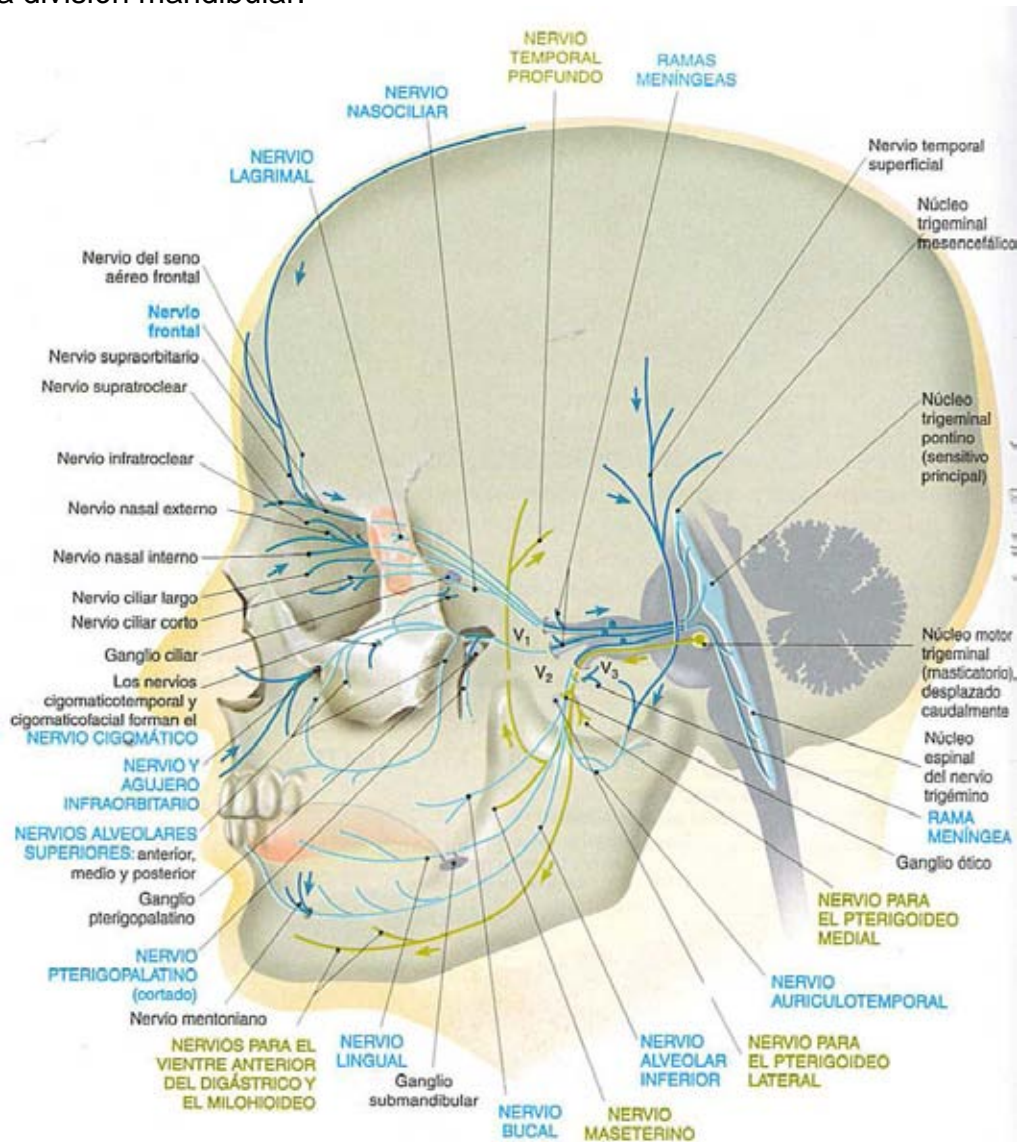


Figura 3. Trayecto del trigémino. Tomada de Wilson-Pauwels, L.; Akesson, E; 2003.²⁰

NERVIO OFTÁLMICO

Es un ramo sensitivo que se desprende de la parte anterointerna del ganglio de Gasser, desde donde se dirige hacia arriba y adelante, para penetrar en la pared externa del seno cavernoso. Al salir se divide en tres ramas: interna o nasal,

media o frontal, y externa o lagrimal. En la pared externa del seno cavernoso, el nervio oftálmico está situado por debajo del patético y del motor ocular común.²¹

Ramos colaterales. En su trayecto, el tronco del oftálmico emite ramos meníngeos, uno de los cuales nace cerca de su origen; se dirige hacia atrás y después de adosarse al patético, se separa de él para dirigirse a la tienda del cerebelo; se llama nervio recurrente de Arnold. Además suministra ramos anastomóticos para los tres nervios motores del ojo: III, IV y VI.²¹

Ramas terminales

NERVIO NASAL

Es la rama interna del tronco oftálmico. Penetra en la órbita por la parte más amplia de la hendidura esfenoidal, atravesando el anillo de Zinn y por dentro de los ramos del motor ocular común. Se dirige de afuera adentro, pasando por encima del nervio óptico y por debajo del músculo recto superior. Corre después entre el oblicuo mayor y el recto interno hasta llegar al agujero etmoidal anterior, donde se bifurca en un ramo nasal interno y otro nasal externo. Emite antes sus colaterales, que son: la raíz sensitiva del ganglio oftálmico, los nervios ciliares largos y el nervio esfenoetmoidal de Luschka destinado al seno esfenoidal.²¹

NERVIO NASAL INTERNO, pasa por el conducto etmoidal anterior acompañado de la arteria etmoidal anterior, llega a la lámina cribosa y penetra en el agujero etmoidal para ir a las fosas nasales. Ya en estas, llega a la parte anterior del tabique y emite un ramo interno para el tabique y otro externo para la pared externa de las fosas nasales; este último llega hasta la piel del lóbulo de la nariz y recibe el nombre de nervio nasolobar.²¹

NERVIO NASAL EXTERNO, continúa la dirección del nasal y sigue el borde inferior del oblicuo mayor hasta llegar a la parte inferior de la polea, donde da ramos ascendentes, para la piel del espacio interiliar, y ramos descendentes para las vías lagrimales y tegumentos de la raíz de la nariz.²¹

NERVIO FRONTAL.

Penetra en la órbita por fuera del anillo de Zinn y del nervio patético y por dentro del ramo lagrimal. En el interior de la orbita camina sobre la cara dorsal del músculo elevador del párpado superior y antes de llegar al reborde orbitario, se divide en frontal interno y frontal externo. ²¹

NERVIO FRONTAL INTERNO, sale de la orbita por fuera de la polea de reflexión del oblicuo mayor y se divide en numerosos ramos; unos destinados al periostio y la piel de la frente, otros al párpado superior y un tercer grupo o ramos nasales para la piel de la raíz de la nariz. ²¹

NERVIO FRONTAL EXTERNO, también llamado supraorbitario, escapa de la órbita por el agujero supraorbitario y da ramos ascendentes para el periostio y la piel de la región frontal, y ramos descendentes destinados al párpado superior. ²¹

NERVIO LAGRIMAL

Es el más externo de los ramos del oftálmico. Penetra en la hendidura esfenoidal por fuera del anillo de Zinn y corre por el borde superior del músculo recto externo hasta alcanzar la glándula lagrimal, donde se divide en un ramo interno que va a distribuirse por la porción externa del párpado superior y por la piel de la región temporal adyacente. Ésta última rama acaba en un arco de concavidad posterior que se anastomosa con el ramo orbitario del nervio maxilar superior. El ramo externo lacrimopalpebral inerva la glándula lagrimal. ²¹

NERVIO MAXILAR SUPERIOR

Este nervio es exclusivamente sensitivo y nace de la parte media del borde anteroexterno del ganglio de Gasser. Se dirige hacia adelante para alcanzar el agujero redondo mayor, por el cual atraviesa para penetrar a la fosa

pterigomaxilar. Aquí corre hacia adelante, abajo y afuera para alcanzar la hendidura esfenomaxilar y después el canal suborbitario, al que recorre, y penetra en el conducto suborbitario y sale por el orificio suborbitario, donde emite sus ramas terminales.²¹

En el cráneo, el nervio maxilar superior camina por un desdoblamiento de la duramadre en la base de implantación del ala mayor del esfenoides y en relación por dentro con el seno cavernoso. El nervio pasa por la parte superior de la fosa pterigomaxilar rodeado de tejido adiposo, por encima de la arteria maxilar interna y del ganglio esfenopalatino.²¹

Acompañado de la arteria suborbitaria, el nervio maxilar superior corre por el piso de la órbita cubierta por el periostio y continúa por la pared superior del seno maxilar, separado de su cavidad por una delgada capa ósea.²¹

Ramas colaterales

RAMO MENÍNGEO MEDIO

Se desprende del nervio antes de que este penetre al agujero redondo mayor y se distribuye por las meninges de las fosas esfenoidales, acompañando a la arteria meníngea media.²¹

RAMO ORBITARIO

Emana del tronco del nervio en la fosa pterigomaxilar y penetra con él a la cavidad orbitaria. Se dirige hacia arriba, en el espesor del periostio de la pared externa de la órbita. Al salir de este lugar, se divide en un ramo temporomalar, que penetra en el conducto malar, suministrando un ramo malar que va a la piel del pómulos y un ramo temporal que va a la fosa temporal, donde se anastomosa con el temporal profundo anterior; el otro ramo del orbitario es el lacrimopalpebral que se dirige hacia adelante y arriba y suministra un filete lagrimal que se anastomosa con el ramo lagrimal del oftálmico y termina en la glándula lagrimal y un filete palpebral que termina en el párpado inferior.²¹

NERVIO ESFENOPALATINO

Se desprende del maxilar superior cuando este penetra en la fosa pterigomaxilar. Se dirige hacia abajo y adentro, pasando por fuera del ganglio esfenopalatino, al cual proporciona uno o dos ramos anastomóticos, y después se divide en sus numerosas ramas terminales:²¹

- Los dos NERVIOS ORBITARIOS penetran por la hendidura esfenomaxilar a la órbita, a cuya pared interna se adosan hasta llegar al agujero etmoidal posterior, en el cual penetran para distribuirse por las celdillas etmoidales.
- Los dos o tres NERVIOS NASALES SUPERIORES, ramas externas del esfenopalatino, penetran por el agujero esfenopalatino y llegan a las fosas nasales para inervar la mucosa de los cornetes superior y medio.
- El NERVIO NASOPALATINO, penetra por el agujero esfenopalatino, pasando por delante de la arteria esfenopalatina. Alcanza el tabique de las fosas nasales, por el cual corre de arriba abajo y de atrás adelante hasta llegar al conducto palatino. Atraviesa por éste para inervar la mucosa de la pared anterior de la bóveda palatina y ramos para la mucosa que cubre el tabique.
- El NERVIO PTERIGOPALATINO o faríngeo de Bock, se dirige hacia atrás y penetra al conducto pterigopalatino de donde sale para distribuirse por la mucosa de la rinofaringe.
- El NERVIO PALATINO ANTERIOR desciende para alcanzar el conducto palatino posterior dando en su trayecto un ramo para el cornete inferior; al salir del conducto, emite ramos para la bóveda palatina y el velo del paladar.
- El NERVIO PALATINO MEDIO, desciende acompañando a veces al palatino anterior, o por uno de los conductos palatinos accesorios, de donde sale para distribuirse por la mucosa del velo del paladar.
- El NERVIO PALATINO POSTERIOR sigue un surco descendente para penetrar en el conducto palatino accesorio, al salir da una rama anterior para la mucosa de la cara superior del velo del paladar, y otra posterior que inerva el peristafilino interno, el palatogloso y el faringostafilino.²¹

NERVIOS DENTARIOS POSTERIORES

Son dos o tres ramos que se desprenden del tronco en la parte anterior de la fosa pterigomaxilar y descienden adosados a la tuberosidad del maxilar para penetrar en los conductos dentarios posteriores, Proporcionan ramos a los gruesos molares superiores, así como a la mucosa del seno maxilar y al hueso mismo.²¹

NERVIO DENTARIO MEDIO

Nace del tronco, en pleno canal suborbitario y desciende por la pared anteroexterna del seno para anastomosarse con el dentario posterior y con el dentario anterior. Contribuye así a formar el plexo dentario, emitiendo ramos para los premolares y a veces para el canino.²¹

NERVIO DENTARIO ANTERIOR

Emana del nervio cuando este pasa por el conducto suborbitario, camina por el periostio para alcanzar el conducto dentario anterior y suministra ramos a los incisivos y al canino.²¹

Ramos terminales. Cuando el maxilar superior sale del conducto suborbitario, emite ramos ascendentes o palpebrales destinados al párpado inferior; ramos labiales, que se distribuyen en la mucosa y tegumentos del labio superior y del carrillo; y ramos nasales, que recogen las impresiones sensitivas de los tegumentos de la nariz.²¹

NERVIO MAXILAR INFERIOR

El nervio maxilar inferior es un nervio mixto que nace del borde anteroexterno del ganglio de Gasser y se forma por la reunión de la raíz motora y la raíz sensitiva que proviene del ganglio. Al salir del ganglio de Gasser, camina en un desdoblamiento de la duramadre hasta llegar al agujero oval, donde se pone en

relación con la arteria meníngea menor. Una vez fuera del agujero oval, queda colocado por fuera de la aponeurosis interpterigoidea y del ganglio ótico al cual se une. Se divide en dos troncos, uno anterior y otro posterior, pero emite antes un ramo recurrente, que se introduce en el cráneo por el agujero redondo menor, acompaña a la arteria meníngea media y se distribuye por las meninges.²¹

TRONCO ANTERIOR

NERVIO TEMPOROBUCAL, parte del tronco y se dirige hacia fuera entre los dos haces del pterigoideo externo al que suministra algunos ramos. En la cara externa de este músculo se divide en un ramo ascendente motor o nervio temporal profundo anterior que va a distribuirse, por los haces anteriores del músculo temporal, y un ramo descendente sensitivo o nervio bucal que cruza por la cara interna del tendón del temporal para alcanzar la cara externa del buccinador, donde proporciona ramos para la piel y la mucosa del carrillo; su ramo cutáneo se anastomosa con el facial.²¹

NERVIO TEMPORAL PROFUNDO MEDIO se dirige hacia arriba y afuera, alcanza la cresta esfenotemporal, para distribuirse en los haces medios del temporal.²¹

NERVIO TEMPOROMASETERINO corre hacia fuera por encima del músculo pterigoideo externo, al nivel de la cara esfenotemporal se divide en un ramo ascendente, el nervio temporal profundo posterior, que inerva los haces posteriores del temporal, y otro descendente, nervio maseterino, que pasa por la escotadura sigmoidea y se distribuye por la cara profunda del maseterino.²¹

TRONCO POSTERIOR

TRONCO DE LOS NERVIOS DEL PTERIGOIDEO INTERNO, PERISTAFILINO EXTERNO Y MUSCULO DEL MARTILLO, se unen al ganglio ótico, del que se separan para dividirse en tres ramas. Una de estas se dirige hacia abajo y afuera

penetrando en la cara profunda del músculo pterigoideo interno; es el nervio del pterigoideo interno, del cual emana un ramo muy delgado que alcanza el borde posterior del músculo peristafilino externo o nervio del peristafilino externo. Cuando el tronco común se desprende del ganglio, proporciona un delgado ramo que atraviesa la aponeurosis interpterigoidea, va a distribuirse al músculo del martillo y se llama por eso nervio del músculo del martillo. ²¹

NERVIO AURICULOTEMPORAL, nace cerca del origen del tronco posterior mediante dos raíces, que se unen más tarde, dejando pasar por el ojal que forma, a la arteria meníngea media. Este nervio se dirige hacia atrás y afuera, pasando sobre la arteria maxilar interna; bordea luego el cuello del cóndilo del maxilar inferior y penetra después en la cara profunda de la parótida, en cuyo espesor emite un ramito que se dirige hacia arriba, a la piel de la región temporal, acompañando a los vasos temporales superficiales. Antes de llegar a la parótida, el nervio atraviesa el ojal retrocondíleo de Juvara y ya en la parte superior de la glándula, pasa por detrás de los vasos temporales superficiales y por delante del conducto auditivo externo, dividiéndose en varios ramos: los auriculares inferiores, para el conducto auditivo externo; los auriculares destinados a la articulación temporomaxilar; un ramo anastomótico para el nervio dentario inferior; otro ramo anastomótico que se une al nervio facial, y ramos parotideos que se distribuyen por la glándula parótida. ²¹

NERVIO DENTARIO INFERIOR, es el más voluminoso de los originados por él maxilar inferior. Continúa en la misma dirección del tronco y desciende entre la cara externa del pterigoideo interno y el músculo pterigoideo externo, acompañado de la arteria dentaria inferior con la cual penetra en el conducto dentario. Corre por éste hasta el agujero mentoniano, donde se divide en sus ramas terminales. ²¹

El dentario inferior emite diversas ramas colaterales.

- La rama anastomótica del lingual se desprende en la región interpterigoidea y se dirige hacia abajo para alcanzar al lingual por debajo de la cuerda del tímpano.
- El nervio milohioideo emana del tronco cuando este va a penetrar al conducto dentario, se introduce en el canal milohioideo y suministra ramos para el milohioideo y el vientre anterior del digástrico.
- Los ramos dentarios nacen en el conducto dentario y están destinados a inervar los gruesos molares, los premolares y el canino, así como el maxilar inferior y la encía que lo cubre.²¹

Las ramas terminales del dentario inferior son:

- El nervio incisivo continúa la dirección del tronco, se mete en el conducto incisivo y proporciona ramos a los incisivos y al canino.
- El nervio mentoniano sale por el agujero mentoniano y da múltiples ramos que se distribuyen por el mentón y el labio inferior, alcanzando su mucosa.²¹

NERVIO LINGUAL, casi tan voluminoso como el dentario inferior, camina por delante de este, del que se separa para dirigirse a la punta de la lengua. Corre entre los dos pterigoideos, cruzando por detrás de la maxilar interna; sigue después entre la inserción externa del pterigoideo interno y la aponeurosis interpterigoidea hasta alcanzar el piso de la boca. Se dirige entonces hacia adelante, sobre el hipogloso y el geniogloso, colocándose entre este último y el músculo lingual inferior y cruza el conducto de Wharton por debajo y afuera. Se ramifica por la mucosa de la lengua situada por delante de la V lingual.²¹

El lingual recibe diversos ramos anastomóticos. Uno de ellos del dentario inferior; otro proveniente del facial que constituye la cuerda del tímpano; un tercer ramo se anastomosa con el hipogloso mayor que desciende por la cara externa del

músculo hiogloso y esta constituido por uno o dos ramos; por último, suministra un ramo anastomótico que se une con el nervio milohioideo.²¹

En su trayecto origina numerosos ramos colaterales, como los destinados al pilar anterior del velo del paladar, a las amígdalas, a la mucosa de las encías y al piso de la boca. El ramo de la glándula sublingual va al ganglio sublingual, constituyendo un ramo aferente pues los ramos eferentes de este ganglio son los que directamente van a la glándula sublingual. Igualmente suministra ramos aferentes para el ganglio submaxilar, situado en la parte posterior del surco gingivolabial, aunque, los ramos aferentes de este ganglio procederán del facial por intermedio de la cuerda del tímpano. Los ramos eferentes se distribuyen por la glándula submaxilar, pero antes el ganglio ha recibido un ramo simpático procedente del plexo simpático de la arteria facial.²¹

El nervio lingual se divide en numerosas ramas terminales destinadas a la mucosa de la cara inferior y del dorso de la lengua, en la porción que esta por delante de la V lingual.²¹

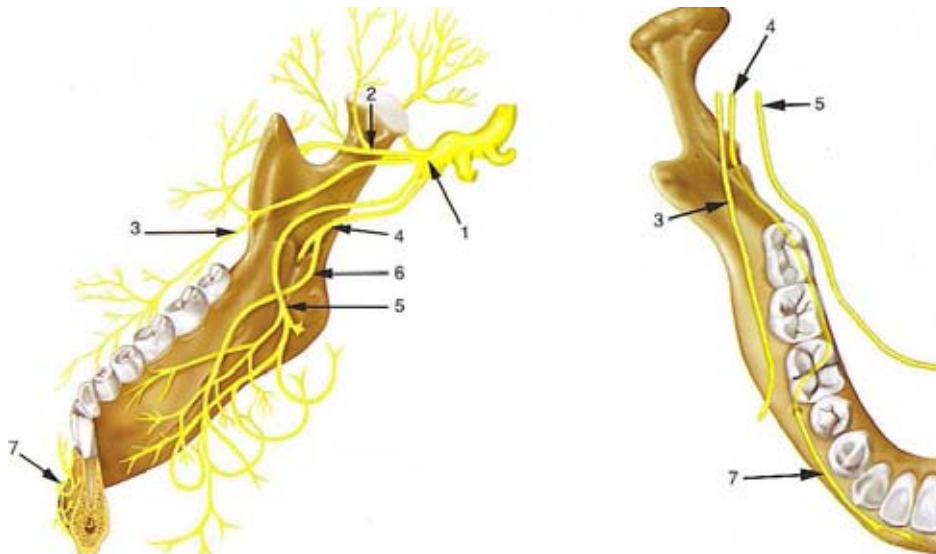


Figura 4. Inervación mandibular: 1. Nervio maxilar inferior. 2. Nervio temporal profundo anterior. 3. Nervio Bucal. 4. Nervio dentario inferior. 5. Nervio lingual. 6. Nervio milohioideo. 7. Nervio mentoniano. Tomada de Gay EC, Berini AL; 2004²²

NÚCLEOS SENSITIVOS CENTRALES

Las tres divisiones del nervio trigémino, oftálmica, maxilar y mandibular, se unen en el ganglio trigeminal. Las prolongaciones centrales de estas neuronas constituyen la raíz sensitiva del nervio trigémino, que entra en la protuberancia en su punto medio lateral. Los axones terminan haciendo sinapsis con neuronas sensitivas de segundo orden en la región apropiada del núcleo trigeminal.²⁰

El núcleo sensitivo del trigémino se extiende caudalmente desde el mesencéfalo en la médula espinal hasta el segundo segmento cervical, donde se continúa con el asta dorsal de la médula espinal. Dentro del bulbo raquídeo crea una elevación lateral, el tubérculo cinereum. Posee tres subnúcleos: el núcleo mesencefálico, el núcleo trigeminal pontino (sensitivo principal) y el núcleo espinal.²⁰

El núcleo trigeminal mesencefálico consiste en una delgada columna de neuronas sensitivas primarias. Sus prolongaciones periféricas, que discurren con los nervios motores transforman información propioceptiva desde el núcleo motor del nervio craneal V (núcleo masticatorio) para proporcionar control reflejo a la mordida.²⁰

El núcleo trigeminal pontino consiste en un gran grupo de neuronas sensitivas secundarias localizadas en la protuberancia, cerca del punto de entrada del nervio. Se relaciona principalmente con la sensación táctil discriminativa del rostro.²⁰

El núcleo del nervio trigémino espinal o núcleo trigeminal espinal es una larga columna de células que se extiende desde el núcleo trigeminal pontino caudalmente en la médula espinal, donde se fusiona con la sustancia gris dorsal de la médula espinal. Este subnúcleo sobre todo su porción caudal, está vinculado fundamentalmente con la percepción del dolor y la temperatura, aunque la información táctil se proyecta a este subnúcleo, así como el núcleo trigeminal pontino. Los axones de las neuronas del núcleo trigeminal se proyectan a la corteza sensitiva contralateral a través del tálamo.²⁰

NÚCLEOS MOTORES CENTRALES

Los núcleos motores trigeminales (masticatorios) están situados en el segmento de la protuberancia, mediales a los núcleos trigeminales pontinos. Estos núcleos inervan los músculos de la masticación, los músculos tensores del tímpano, del velo del paladar, milohioideos y vientres anteriores del digástrico.²⁰

Dado que la masticación es fundamentalmente una actividad refleja en respuesta a las señales sensitivas de la boca, el núcleo masticatorio recibe sus principales aferencias de ramas sensitivas del nervio trigémino. Recibe señales de ambos hemisferios cerebrales que median los movimientos mandibulares involucrados en el habla y la masticación voluntaria.²⁰

Los nervios motores para los músculos de la masticación discurren con la división mandibular del nervio trigémino. Los axones del núcleo masticatorio (neuronas motoras inferiores) discurren lateralmente a través de la protuberancia para salir como la raíz motora sobre la cara medial de la raíz trigeminal sensitiva.²⁰

Tabla 1. MODALIDAD DE LAS FIBRAS NERVIOSAS Y FUNCIÓN DEL TRIGÉMINO

MODALIDAD DE FIBRAS NERVIOSA	NÚCLEO	FUNCIÓN
Sensitivas generales (aferentes)	Trigeminal espinal Trigeminal pontino Mesencefálico	- Dolor y temperatura - Tacto simple - Todas las modalidades sensitivas generales del rostro, ojos, senos paranasales, cavidad nasal y oral, lengua, dientes, cara externa de membrana timpánica y meninges de fosa craneal anterior y medial. - Tacto discriminativo - Propiocepción - Sentido de vibración
Motoras branquiales (eferentes)	Motor (masticatorio)	- Inervación de los músculos de la masticación, tensores del tímpano, tensores del velo del paladar, milohioideos y vientre anterior del digástrico.

Tomada de Wilson-Pauwels, L.; Akesson, E; 2003.²⁰

La velocidad de conducción de las fibras nerviosas esta en función del diámetro del axón. Una clasificación de los axones periféricos se basa en esta relación. Dentro de dicha clasificación encontramos las fibras tipo A y B las cuales son mielinizadas, y sus respectivos diámetros incluyen el grosor de las fibras mielínicas. El grupo de las fibras A está subdividido en fibras alfa, beta, gamma y delta, en orden descendente de tamaño. También encontramos las fibras tipo C, las cuales son las fibras con el diámetro más pequeño; este tipo de fibras es de axones no mielinizados. Como el proceso de conducción es diferente en los axones mielinizados y no mielinizados; la relación matemática entre el diámetro y la velocidad de conducción no son los mismo en ambos grupos. ^{3, 5}

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE FIBRAS NERVIOSAS EN MAMÍFEROS

TIPO.	DIÁMETRO.	VELOCIDAD.	FUNCIÓN.
A- α	12-22 μm	70-120 m/s	Motora: propiocepción.
A- β	5-12 μm	30-70 m/s	Sensorial: presión.
A- γ	3-6 μm	15-30 m/s	Motora: husos musculares.
A- δ	2-5 μm	12-30 m/s	Sensorial: dolor agudo.
B	<3 μm	3-15 m/s	Autonómico: preganglionar.
C	<2 μm	0.5-2 m/s	Sensorial: dolor leve. Autonómico:postganglionar.

Tomada de Ramachandran P, Zurcí, Switzerland, 1995. ⁵

La inervación autónoma está constituida por las fibras amielínicas de tipo C simpáticas, los axones provienen del ganglio cervical superior. ¹ Estas fibras son de conducción lenta e intervienen en el control del calibre arteriolar (función vasomotora). ⁵

Ultraestructuralmente se ha observado que los axones simpáticos contienen numerosas vesículas con un material denso en su interior que contienen transmisores catecolaminérgicos, fundamentalmente noradrenalina. Recientemente se ha descrito la presencia de Neuropeptido Y (NPY), potente vasoconstrictor de arterias y venas. El NPY se almacena con la noradrenalina y se libera junto a ella tras la estimulación nerviosa. ³

Algunos autores han propuesto la existencia de fibras tipo C parasimpáticas con la presencia de acetil-colina y Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP). Estas fibras contribuirían a la vasodilatación de los vasos a través de la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales.³ Algunas fibras simpáticas son sensibles a la guanetidina, que es un bloqueador de neuronas simpáticas y actúa como un falso neurotransmisor.^{1, 23}

La inervación sensitiva está constituida por fibras aferentes sensoriales del trigémino. Son fibras mielínicas de tipo A- α y A- β y fibras amielínicas tipo C.³

Las fibras mielínicas tipo A son de conducción rápida (15 –100 m/seg).³ Sus respectivos diámetros incluyen las grasas de las fibras mielínicas. El grupo de las fibras A está subdividido en fibras alfa, beta, gamma y delta, en orden descendente de tamaño. Las señales eléctricas en las fibras mielinizadas se transmiten como *conducción saltatoria* porque la conducción del impulso nervioso se realiza a través de los saltos desde nodo de Ranvier a nodo de Ranvier.⁵ Las fibras mielínicas tipo A, responde a estímulos hidrodinámicos, táctiles, osmóticos o térmicos que transmiten la sensación del dolor agudo y localizado.³

Las fibras C amielínicas de naturaleza sensorial, son las fibras con diámetro más pequeño, posee una velocidad de conducción lenta. El impulso nervioso a lo largo de los axones es en forma de ondas por lo que se conoce como conducción continua.⁵ Responden a los estímulos de la bradikinina, histamina y capsaicina. La estimulación de estas fibras da origen a una sensación de dolor sordo, no localizado y prolongado en el tiempo.³

En los axones sensitivos se ha identificado neuropéptidos como Sustancia P (SP), que regula el flujo sanguíneo y que se libera en presencia de inflamación; el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), que produce vasodilatación; la neuroquinina A, el neuropéptido K y secretoneurina, estas

últimas participan en las distintas actividades funcionales de las fibras tipo C en la transmisión del dolor.³ La estimulación de las fibras C está asociada a los daños tisulares del proceso inflamatorio. Las fibras sensoriales que contienen CGRP y sustancia P son sensibles a la capsaicina, que a dosis altas es un neurotóxico y provoca daño, disfunción celular o ambos.^{6, 24, 25}

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Anteriores estudios reportan efectos en la resorción ósea y células formadoras de hueso por moléculas conocidas y que están presentes en el sistema nervioso. Los efectos de estas sustancias son en general regulados por hormonas, citoquinas y factores de crecimiento. La participación neural en el metabolismo del hueso es posible a través de la densa red de fibras nerviosas que inervan el periostio, la médula ósea y el empalme osteocondral del crecimiento de la lámina.¹

Diversos estudios de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia han demostrado la presencia de fibras nerviosas inmunoreactivas a CGRP, SP, VIP y NPY en el hueso y periodonto.^{1, 4, 5, 9, 10, 11, 26} Los neuropéptidos que se han localizado en los nervios del hueso y periostio han sido implicados como mediadores de la formación y resorción ósea, y pueden ser implicados en la regulación del metabolismo óseo, tales como VIP y CGRP.^{9, 10}

Estudios previos han identificado a CGRP y SP como péptidos reguladores del metabolismo óseo y de la actividad de células óseas. Del metabolismo óseo CGRP mostró homología de secuencia de aminoácidos de la región N-terminal de la calcitonina. CGRP ha demostrado estar distribuido en el hueso a través de las fibras nerviosas, estrechamente asociado con los vasos sanguíneos.²⁶

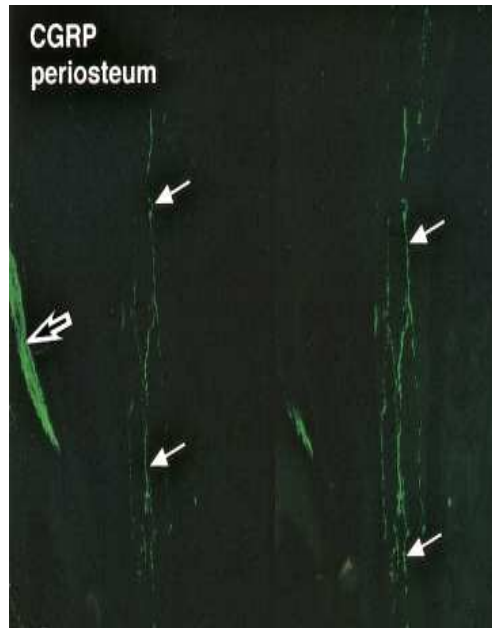


Figura 5. Red de fibras nerviosas inmunopositivas a CGRP en el periostio de fémur de rata (flechas). Tomada de Kazuharu I, Fumiko H, Hidehilio O, Toshihiko Y; 2002²⁷

Diversos estudios experimentales de apoyo a la participación de CGRP en la remodelación ósea son Hukkanen y cols., que demostraron que las fibras CGRP proliferaron rápidamente en la vecindad de una fractura que coincide con la formación de callo y una posterior remodelación.²⁸

La presencia de neuropéptidos en tejido óseo ha sido demostrado no solo por inmunohistoquímica, estudios experimentales por radioinmunoensayo, demuestran la distribución de CGRP en hueso, que demuestran que CGRP inhibe la resorción osteoclástica del hueso y estimula la osteogénesis, soportando un papel central de CGRP en el metabolismo óseo.²⁹

Se ha investigado la presencia de CGRP en células óseas. CGRP presenta distribución regional específica a través de fibras nerviosas en estrecho contacto con osteoclastos y osteoblastos.²⁸

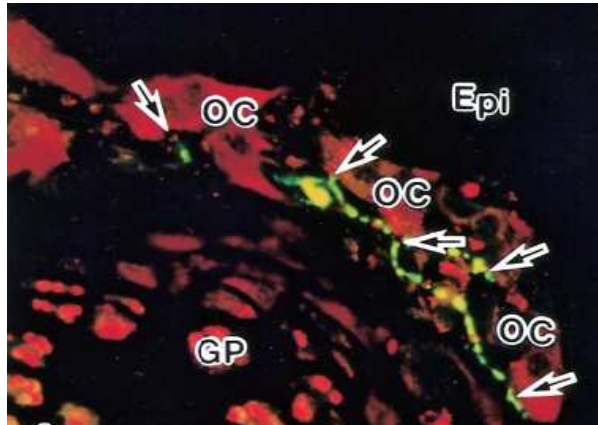


Figura 6. Fibras nerviosas inmunoreactivas a CGRP en relación con osteoclastos en epífisis de rata (flechas). Tomada de Kazuharu I, Fumiko H, Hidehilio O, Toshihiko Y; 2002²⁷

Los osteoblastos presentan receptores a neuropéptidos como CGRP.²⁸ Se ha denominado a CGRP como péptido estimulante de la proliferación osteoblástica y un inhibidor de la resorción ósea.^{9, 26,29, 30}

La presencia de receptores funcionales para el CGRP en osteoblastos se han determinado al mostrar que CGRP estimula el AMP cíclico de osteoblastos, incluida la línea de células osteosarcoma UMR 106-01 de rata, la línea celular osteosarcoma Saos-2 humana, la línea celular osteoblástica MC3T3-E1 de ratón calvaria y cultivos primarios de osteoblastos de ratón calvaria, por lo que estimulan la proliferación de osteoblastos in Vitro.³⁰

CGRP, inhibe la resorción ósea in vitro, y en ratas ovariectomizadas in vivo. Recientemente se ha mostrado que los osteoblastos expresan CGRP vía endógena, ya que los ratones transgénicos que sobreexpresan CGRP se caracterizan por presentar un aumento en la formación de hueso y mayor volumen de hueso. Esto sugiere que CGRP actúa sobre el hueso y no sólo a través de una ruta nerviosa, sino también a través de un bucle autócrino.²⁹

La acción de CGRP en los osteoclastos parece, al menos en parte, participar en la inhibición de la motilidad celular. Además, han descrito entre otros factores locales que regulan la actividad de células óseas, a CGRP inhibiendo la formación y

actividad de los osteoclastos.²⁹ Esto durante su desarrollo, inhibiendo la fusión de preosteoclasto a una forma celular madura multinucleada.³¹

Hay estudios que revelan en un principio la falta de CGRP en sitios con periodontitis, como resultado de la degradación carboxypeptidasa. En este contexto, la falta de CGRP podría ser un factor crucial para inclinar la balanza a favor de la pérdida de hueso periodontal.²⁹

Muy pocos estudios se han estudiado la posibilidad de que CGRP afecte a la expresión de citoquinas en las células de hueso, sin embargo, CGRP modula la diferenciación de osteoblastos y la producción de citoquinas in Vitro.²⁹ CGRP inhibe el efecto estimulador de resorción ósea mediado por la IL-1 beta, en una forma dependiente de la dosis.³² Así que, inhibe los osteoclastos, estimulando IGF-I, e inhibe el TNF-alfa en osteoblastos de rata calvaria.^{33, 34}

La información acerca de los efectos de SP sobre el hueso es limitada. Hay un informe afirmando que los osteoblastos no expresan ARNm para receptor SP. Y otro, utilizando inmunocitoquímica que indica que los receptores de SP pueden ser encontrados, aunque sólo débilmente, en osteoblastos. Sin esta información disponible no se sabe si SP pueden estimular o inhibir las actividades en los osteoblastos. En contraste, en los osteoclastos se han encontrado receptores para expresar SP, y el hecho de que SP cause un agudo aumento de calcio intracelular, estimula la formación y actividad del osteoclasto de conejo. Lo que sugiere que los receptores de SP son funcionales en el osteoclasto.³⁰

Las acciones de CGRP y SP sobre osteoblastos y osteoclastos cultivados, junto con su localización in vivo, apoyan firmemente el paradigma de que el sistema nervioso influye en el metabolismo óseo.

PROCESO DE REMODELADO ÓSEO (FASES Y FACTORES REGULADORES)

El remodelado óseo es un proceso de reestructuración del hueso existente. El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Este fenómeno equilibrado denominado proceso de remodelado permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20% del trabecular al año. Aunque el hueso cortical constituye un 75% del total, la actividad metabólica es 10 veces mayor en el trabecular, ya que la relación entre superficie y volumen es mayor (hueso trabecular representa un 60% del total). Por esto la renovación es de un 5-10% del hueso total al año.

El remodelado óseo existe toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo. En la treintena es cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir.²⁰

A nivel microscópico el remodelado óseo se produce en pequeñas áreas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas unidades básicas multicelulares o BMU (basic multicellular units). La reabsorción siempre precede a la formación y en el esqueleto joven las cantidades de hueso reabsorbidas son similares a las neoformadas. Por esto se dice que es un proceso balanceado, acoplado en condiciones normales, tanto en el espacio como en el tiempo. La vida media de cada BUM en humanos es de 2 a 8 meses y la mayor parte de este período está ocupado por la formación ósea. Existen en el esqueleto humano 35 millones de BUM y cada año se activan 3-4 millones, por lo que el esqueleto se renueva totalmente cada 10 años.²⁰

FASES DEL REMODELADO

1. Fase quiescente: Se dice del hueso en condiciones de reposo.

2. Fase de activación: El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.
3. Fase de reabsorción: Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).
4. Fase de formación: Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas horadadas.
5. Fase de mineralización: A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular.²⁰

FACTORES REGULADORES DEL REMODELADO ÓSEO

El balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores, interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales.^{20, 35}

Factores genéticos. Son determinantes muy importantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de ésta se encuentra determinada.^{20, 35}

Factores mecánicos. Se cree que la acción muscular transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos incluida en el interior del fluido óseo. Estos osteocitos producen mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y originan una mayor formación ósea. Y por el contrario, la falta de actividad muscular, el reposo o la ingravidez tienen un efecto deletéreo sobre el hueso, acelerando la reabsorción.^{20, 35}

Factores vasculonerviosos. La vascularización permite el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento, y constituye el primer paso para la osificación. La inervación es necesaria para una fisiología ósea normal. El hueso es inervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropéptidos y sus receptores en el hueso. Como ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas denervadas.^{20, 35}

Factores nutricionales. Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gr. y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día.^{20, 35}

Factores hormonales. Las hormonas son mensajeros sistémicos que actúan a distancia de su lugar de producción (efecto endócrino), pero también regulan la síntesis y acción de los factores locales, que intervienen directamente en el

metabolismo celular (efectos autócrino y parácrino). Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:³⁵

- Hormonas tiroideas: Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso. En primer lugar, estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I. En segundo lugar, se produce un efecto contrario, estimulando la reabsorción al aumentar el número y función de los osteoclastos.
- PTH (parathormona): Es la hormona que controla la homeostasis del calcio a través de la acción directa sobre el hueso y el riñón e indirecta en el intestino. Producida en las glándulas paratiroides que responden al descenso de la calcemia, es la hormona hipercalcemiante por excelencia, al favorecer la reabsorción. No obstante, en los últimos años se ha descubierto un papel estimulador en la formación ósea, a través de la síntesis de IGF-I y TGF- β . Este doble efecto de reabsorción y formación se explicaría porque la PTH en administración continua estimularía la reabsorción ósea a través de la síntesis de un factor favorecedor de la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de las células osteoblásticas, mientras que a dosis intermitentes estimularía la formación de hueso, asociado a un incremento de los factores de crecimiento y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos.
- Calcitonina: Producida en las células C o parafoliculares del tiroides, es inhibidora de la reabsorción ósea, al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. Esta acción es transitoria, ya que los osteoclastos parecen volverse “impermeables” a la calcitonina en pocos días.
- 1,25(OH)₂ vitamina D₃ o calcitriol: Hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato y, por tanto, la mineralización ósea. Puede ser producida por células linfocíticas o monocíticas del hueso, ejerciendo un papel importante como regulador local de la diferenciación de los osteoclastos.
- Andrógenos: Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Asimismo, actúan de

mediadores en el pico de GH existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea.

- Estrógenos: Tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y por otro lado, disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos. Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción, por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.
- Progesterona: Es igualmente anabolizante sobre el hueso, bien directamente, a través de los osteoblastos, que poseen receptores para la hormona o bien de forma indirecta, mediante la competición por los receptores osteoblásticos de los glucocorticoides.
- Insulina: Estimula la síntesis de la matriz directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática de IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).
- Glucocorticoides: A dosis altas tienen efectos catabólicos sobre el hueso, ya que inhiben la síntesis de IGF-I por los osteoblastos, y suprimen directamente la BMP-2 y el Cbfa1, factores críticos para la osteoblastogénesis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que a dosis fisiológicas tienen capacidad osteogénica favoreciendo la diferenciación osteoblástica.
- Hormona de crecimiento (GH): Tiene dos acciones sobre el hueso, directa e indirecta. La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. La acción indirecta se produce a través del aumento de la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función.^{20, 35}

Factores locales. El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales. Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citoquinas y factores de crecimiento.^{20, 35}

Factores de crecimiento. Son polipéptidos producidos por las propias células óseas o en tejidos extra-óseos, que actúan como moduladores de las funciones celulares, fundamentalmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

- IGF-I y II (Insulin-like Growth Factor I y II): Los factores de crecimiento análogos a la insulina son polipéptidos similares a esta hormona sintetizados por el hígado y los osteoblastos. Se hallan en gran concentración en la matriz osteoide. Incrementan el número y función de los osteoblastos, favoreciendo la síntesis de colágeno. Circulan unidos a proteínas de unión (IGFBP de IGF-binding proteins) que a su vez pueden ejercer efectos estimulatorios o inhibitorios sobre el hueso. Los IGFs están regulados por hormonas y factores de crecimiento locales; así la GH, los estrógenos y la progesterona aumentan su producción, mientras que los glucocorticoides la inhiben. Asimismo, median en la interacción osteoblasto-osteoclasto e intervienen de forma activa en el remodelado óseo.
- GM-CSF (Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor): El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos es importante para la osteoclastogénesis y puede intervenir en la patogenia de la osteopetrosis.
- M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor): El factor estimulador de colonias de macrófagos es producido por los osteoblastos y células del estroma medular y es requerido como factor esencial en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas, pero no tiene efecto sobre la actividad osteoclástica.

- TNF (Tumor Necrosis Factor): El factor de necrosis tumoral in vitro estimula la reabsorción y se le ha relacionado con la pérdida ósea de la artritis y de la enfermedad periodontal.^{20, 35}

Proteínas de la matriz. Recientemente se ha descubierto que las proteínas de la matriz actúan como moduladores de los factores de crecimiento. Hay que tener en cuenta que las proteínas de la matriz se hallan a una concentración mil veces mayor que los factores de crecimiento, por lo que podrían jugar un papel más importante en la regulación de las diferentes funciones celulares. Por otro lado, estas proteínas de la matriz también participan en la regulación de la diferenciación de las células contenidas en la matriz. Por ejemplo el colágeno I es uno de los marcadores más tempranos que regulan las células osteoprogenitoras y la fosfatasa alcalina es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas.^{20, 35}

Citocinas. Son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas que juegan un papel importante en múltiples funciones celulares, como en la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis, con un efecto autocrino y paracrino. En el hueso son importantes las siguientes:

- Interleucina 1 (IL-1): Estimula directamente la reabsorción osteoclástica, incrementando la proliferación y diferenciación de los pre-osteoclastos así como la actividad osteoclástica e inhibiendo la apoptosis de los osteoclastos. En realidad son 3 moléculas diferentes relacionadas: IL-1 α , IL-1 β y Antagonista del receptor de IL-1, siendo esta última inhibidora del efecto de las dos primeras. Su acción sobre la reabsorción es directa e indirecta, a través de la síntesis de prostaglandinas.
- Interleucina 6 (IL-6): Estimula la reabsorción ósea. Se cree que juega un papel importante en las etapas iniciales de la osteoclastogénesis. Se produce en respuesta a PTH, IL-1 y 1,25(OH) 2D3.

- Interleucina 11 (IL-11): De reciente descubrimiento, se produce en la médula ósea e induce la osteoclastogénesis.
- Prostaglandinas (PG): In vitro favorecen la reabsorción ósea, fundamentalmente la PGE2, pero también la PGE1, PGG2, PGI2 y PGH2. Estudios in vivo, midiendo los niveles de prostaglandinas en el líquido crevicular, han demostrado su participación en la destrucción ósea que tiene lugar en la enfermedad periodontal. ^{20, 35}

MODELOS DE DENERVACIÓN FARMACOLÓGICA

Con el objetivo de analizar la participación de la inervación sensorial se ha utilizado modelos con denervación farmacológica, tal es el caso de la capsaicina.

La capsaicina (8 methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), un vanilloide natural que se obtiene del chile o del pimiento, controla la inflamación neurogénica disminuyendo los neuropéptidos en la sinapsis neuronal y es considerado un agente farmacológico contra el dolor y la inflamación en enfermedades como la artritis reumatoide y osteoartritis con éxito clínico. ^{36, 37}

Se ha utilizado para inducir la destrucción de fibras sensoriales; la administración de este fármaco a dosis altas ejerce un efecto neurotóxico sobre las fibras aferentes pequeñas no mielinizadas donde causa daño, disfunción celular o ambos. ^{36, 38}

La acción de la capsaicina depende de su capacidad para depletar rápidamente la SP y el CGRP de las terminaciones nerviosas y posteriormente se disminuye su producción, actuando a través de difusión por la membrana o por intermedio de un receptor proteico no selectivo, denominado VR-1, (el cual responde al calor, a la capsaicina y a ciertos mediadores de la inflamación como los neuropéptidos SP y CGRP) ^{39, 40}. Actualmente denominado TRPV-1. ⁴¹

Estudios en neuronas han demostrado que en estado de reposo el canal (VR) está cerrado, y cuando el agonista se une a él induce un cambio conformacional y se abre el poro del canal. En consecuencia, el receptor para la capsaicina alterna su conformación favoreciendo la desensibilización. Este último fenómeno se conoce como taquifilaxis, definida como el tiempo requerido por el receptor para recuperarse de un estado transicional abierto a uno cerrado en el cual el receptor es capaz de unirse de nuevo con el agonista. ⁴²

La primera acción (depletar) es la responsable de la sensación de quemazón cuando la capsaicina se aplica tópicamente. En estudios sobre modelos neuronales, la capsaicina produce una despolarización de la membrana celular causada por el ingreso masivo de Ca^{++} , y otros iones como el Na^{+} y el K^{+} . Cuando la estimulación con capsaicina se suspende, la fibra nerviosa recupera su función. Pero cuando es aplicada directamente sobre troncos nerviosos (bloqueo axonal) induce daños irreversibles en los nervios, por esto su uso es principalmente tópico. ^{8, 39}

La administración de capsaicina a rata neonatal es seguida por una pérdida de axones no mielinizados en los nervios somatosensoriales espinales, pequeñas neuronas en el ganglio espinal, de los axones de la raíz dorsal no mielinizados, y de las terminales aferentes primarias en los cuernos. Los cambios morfológicos son acompañados con la reducción de niveles de sustancia P. ^{24, 38}

En la rata la sustancia P, que contienen las neuronas sensoriales mediante nocicepción quimiogénica, son específicamente afectadas por capsaicina, así como los nervios craneales aferentes. En la rata neonatal la dosis mínima con la cual se causa una destrucción irreversible de estas neuronas es de 50 mg/kg. ³⁸

Heyeraas y cols., determinaron la presencia de CGRP, SP y NPY en odontoblastos, pulpa dental, ligamento periodontal y tejido gingival por lo que hay fibras nerviosas sensibles a capsaicina. ⁴

Moreno y cols., cultivaron fibroblastos pulpares humanos y administraron capsaicina a diferentes dosis para determinar sus efectos sobre la proliferación y ciclo celular de los fibroblastos, y efectos de su aplicación tópica buscando la reparación de tejido inflamado. Sus resultados sugieren que los fibroblastos pulpares presentan receptores a la capsaicina, ésta induce cambios en la monocapa, y efecto estimulador en la proliferación celular y cinética del ciclo celular, proporcionando la capacidad de regeneración del tejido ante una lesión. ⁸

Holzer, utilizó capsaicina al 1% en ratas como pretratamiento antes de inducir la inflamación de tejido pulpar, con el objetivo de controlar la liberación de SP, obteniendo que la administración de capsaicina modula de manera inhibitoria la liberación de SP. ⁴³

Jacobsen y Heyeraas, tras la aplicación total de 200 mg/kg de capsaicina en rata adulta, ésta provoca en la pulpa dental y en el tejido periodontal de la mandíbula, una reducción en el número de fibras de CGRP y SP en un 50% y 30% respectivamente. Así como una significativa reducción en la formación de la dentina en los cuernos pulpares y el piso pulpar central, esto de forma lenta, pero no total. ⁶

En el humano la administración de capsaicina tópica sobre la encía gingival y mucosa alveolar adyacente a caninos mandibular causa cambios en el flujo sanguíneo pulpar, lo que permite sugerir la existencia de ramificaciones de axones sensoriales pulpares hacia la encía y mucosa adyacente. ⁷

Hill y cols., mostraron que en la rata neonatal la denervación sensorial inducida con capsaicina provoca en la etapa púber una reducción de las fibras inmunoreactivas a CGRP y SP, efecto que se acompaña con una disminución en la resorción ósea, sugiriendo que la inervación sensorial juega un papel importante en el remodelamiento óseo. ¹

Adam y cols., determinaron los efectos de la capsaicina sobre la actividad osteoclástica. Tras la administración de 50 mg/kg de capsaicina a rata adulta para

activar la resorción ósea mandibular, las fibras de CGRP y SP disminuyeron, así como la superficie de resorción ósea, manteniendo el mismo número de osteoclastos, sugiriendo que la inervación sensorial controla la resorción del hueso regulando el acceso de las células precursoras del osteoclasto a la superficie ósea.²

Takeda y cols., demostraron la convergencia de las entradas aferentes primarias sensibles a la capsaicina del músculo masetero y de la pulpa del diente sobre las neuronas espinales C1 en ratas, y que las fibras aferentes que expresan el VR1 funcional pueden contribuir a la hiperalgia y/o al dolor referido asociados a desorden común temporomandibular. La inyección intramuscular de capsaicina (0,05 y 0,1%) produjo una reducción en una actividad neuronal muscular inducida C1.⁴⁴

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar los efectos de la denervación sensorial con capsaicina en el hueso alveolar mandibular de la rata prepúber.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir el área total de hueso alveolar en cara mesial, interradicular y distal del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto, y de ratas denervadas sensorialmente con la administración de capsaicina al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.
- Medir el área medular y área de hueso alveolar en cara mesial, interradicular y distal del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto, y de ratas denervadas sensorialmente con la administración de capsaicina al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.
- Cuantificar el número de osteoblastos en cara mesial, interradicular y distal del hueso alveolar del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto, y de ratas denervadas sensorialmente con la administración de capsaicina al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.
- Cuantificar el número de osteoclastos en cara mesial, interradicular y distal del hueso alveolar del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto, y de ratas denervadas sensorialmente con la administración de capsaicina al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

HIPÓTESIS

Mediante estudios de inmunohistoquímica se ha mostrado que los osteoblastos presentan receptores a CGRP, por lo que la destrucción de fibras nerviosas sensoriales, inducida por la administración de capsaicina al nacimiento, provocará una disminución del número de osteoblastos y por tanto una disminución del área total de hueso alveolar mandibular.

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO: Experimental

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Ratas hembras recién nacidas de la cepa CII-ZV (mantenidas en condiciones convencionales de bioterio).

- Grupo TA (testigo absoluto) 12 ratas recién nacidas que no recibieron tratamiento alguno.
- Grupo CAPS (capsaicina), 12 ratas tratadas al nacimiento con capsaicina.

Todos los animales fueron sacrificados al presentar el primer estro vaginal.

TIPO DE MUESTREO: Aleatorio simple

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

Aquellos animales que fueron tratados con capsaicina y presentaron ulceraciones de la piel a nivel de cuello y cabeza, ojos opacos y sin brillo.

Criterios de exclusión:

En las laminillas se excluyeron los cortes histológicos en los que no se encontró el primer molar mandibular, estaba incompleto o mal procesado. Se midió un corte histológico y desecharon dos.

Criterios de eliminación:

Cortes histológicos en los cuales se perdió parte del tejido durante su elaboración.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	CATEGORÍA
EDAD	Tiempo de vida de la rata	Cuando los animales presentaron canalización vaginal (parámetro que marca el inicio de la pubertad en la rata)	CUALITATIVA CONTINUA	PREPUBER
GÉNERO	Características fenotípicas de la rata	Al nacimiento se seleccionan por distancia ano-genital que es más corta en las hembras que en machos	CUALITATIVA NOMINAL	HEMBRAS
DOSIS DE CAPSAICINA	Vanilloide natural que se obtiene del chile, provoca destrucción de fibras nerviosas sensoriales	Crías hembras recién nacidas que se les administró subcutáneamente 50mg/kg de capsaicina	CUANTITATIVA CONTINUA	RATAS NEONATAS
TESTIGO ABSOLUTO	No recibieron tratamiento alguno			

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	CATEGORÍA
ÁREA TOTAL DE SUPERFICIE ÓSEA (mm ²)	Extensión de de tejido óseo que comprende hueso compacto y médula	Área total de superficie ósea compacta y medular en cara mesial, interradicular y distal del primer molar inferior derecho, con analizador de imágenes Motic Advance	CUANTITATIVA CONTINUA	MESIAL INTERRADICULAR DISTAL
ÁREA DE MÉDULA (mm ²)	Extensión limitada al tejido óseo medular	Área de médula en cara mesial, interradicular y distal del primer molar inferior derecho, con analizador de imágenes Motic Advances	CUANTITATIVA CONTINUA	MESIAL INTERRADICULAR DISTAL
ÁREA DE HUESO (mm ²)	Extensión limitada al tejido óseo compacto	Área de hueso compacto en cara mesial, interradicular y distal del primer molar inferior derecho, con analizador de imágenes Motic Advances	CUANTITATIVA CONTINUA	MESIAL INTERRADICULAR DISTAL
NÚMERO DE OSTEÓBLASTOS	Células cúbicas osteoformadoras, se presentan en la superficie ósea de manera monoestratificada	Número de osteoblastos en área de superficie ósea, de cara mesial, interradicular y distal del primer molar inferior derecho, con microscopio óptico.	CUANTITATIVA DISCRETA	MESIAL INTERRADICULAR DISTAL
NÚMERO DE OSTEÓCLASTOS	Células grandes multinucleadas, alojadas en lagunas de Howship, donde realizan resorción ósea	Número de osteoclastos en área de superficie ósea, de cara mesial, interradicular y distal del primer molar inferior derecho, con microscopio óptico.	CUANTITATIVA DISCRETA	MESIAL INTERRADICULAR DISTAL

TECNICAS:

Se utilizaron ratas hembras recién nacidas de la cepa CII-ZV, a las que se les administró subcutáneamente 50 mg/kg de capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida). Una vez inyectados los animales se integraron a su camada. Un grupo más de animales no recibió tratamiento y sirvieron como grupo testigo absoluto.

Cuando los animales presentaron canalización vaginal (parámetro que marca el inicio de la pubertad en la rata) se les realizó frotis vaginal diario y se sacrificaron en la mañana del primer estro por decapitación. A la autopsia se disecaron y pesaron las mandíbulas en una balanza de precisión.

Para el análisis histomorfométrico las mandíbulas de cada grupo experimental se fijaron en formol al 10%, se incluyeron en parafina, y se realizaron cortes seriados a 20 μ m y se tiñeron con hematoxilina-eosina. La medición se realizó con un analizador de imágenes (Motic imágenes Group Co. LTD).

FIJACIÓN Y DESCALCIFICACIÓN DEL TEJIDO:

- Se fijo el material en formol al 10%, por 24 hrs.
- Se lavaron con agua corriente por 10 min.
- Se colocaron en solución de ácido clorhídrico al 10% y dejó por 48 hrs. a temperatura ambiente.
- Se lavaron con agua corriente por 10 min.
- Posteriormente se colocaron en alcohol al 100%
- Se repitió paso anterior
- Se pasaron en alcohol al 96%
- Se colocaron en alcohol al 60%
- Se incluyeron en parafina

TINCIÓN CON TÉCNICA EOSINA-HEMATOXILINA

1. Se dejaron secar los cortes, 24 hrs.
2. Se colocaron en xilol durante 30 min.
3. Se cambio la solución xilol y se dejaron por 10 min.
4. Fueron lavados con alcohol al 96%
5. Se colocaron en agua destilada por 5 min.
6. Se dejó escurrir el excedente de agua
7. Fueron colocados en solución de hematoxilina de Mayer por 10 min.
8. Se dejó escurrir el excedente de hematoxilina
9. Se colocaron en agua corriente por 10 min.
10. Se dejó escurrir el excedente de agua
11. Fueron teñidas con eosina de 1 a 2 min.
12. Se lavaron con alcohol al 96%
13. Fueron colocados en carboxilol por 5 min.
14. Fueron cambiados al xilol
15. Se montaron los cortes en bálsamo de Canadá

DISEÑO ESTADÍSTICO:

Los resultados de las áreas histológicas medidas se analizaron por la prueba "t" de Student. Para la cuantificación del número de osteoblastos y osteoclastos se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Se aceptaron diferencias en las que la probabilidad fue igual o menor a 0.05.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- Un director
- Un asesor
- Un pasante

RECURSOS INMOBILIARIOS:

- Bioterio CII
- Laboratorio de Histología CI

RECURSOS QUÍMICOS:

- Capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida)
- Solución salina
- Etanol
- Agua corriente
- Formol al 10%
- Ácido clorhídrico al 10%
- Alcohol al 100%, 96% y 60%
- Parafina
- Xilol
- Agua destilada
- Hematoxilina de Mayer
- Eosina
- Carboxilo
- Bálsamo de Canadá
- Solución Bouin

RECURSOS MATERIALES:

- Instrumental de disección
- Guillotina
- Portaobjetos
- Frascos
- Mechero
- Microtomo
- Microscopio
- Analizador de imágenes (Motic)
- Computadora
- Memoria USB
- Hojas de papel
- Plumas

RESULTADOS

En la literatura existen evidencias que muestran la presencia de fibras nerviosas sensoriales asociadas al hueso alveolar y sus células, algunos de ellos sugieren cierta influencia en el metabolismo y remodelación ósea; por lo cual se decidió estudiar los efectos de la denervación sensorial en el hueso alveolar, osteoblastos y osteoclastos del primer molar mandibular de ratas prepúber. Los resultados obtenidos en el presente estudio, muestran que la denervación sensorial inducida con la administración de capsaicina no modifica significativamente el área total ni la médula del hueso alveolar, sin embargo sí se presenta una disminución significativa en el número de osteoblastos, mientras que el número de osteoclastos no se ve afectado por dicho tratamiento (Tabla 3 y 4, Grafica 1).

Tabla 3. Media \pm eem del área total, área medular y área de hueso alveolar (mm^2) del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

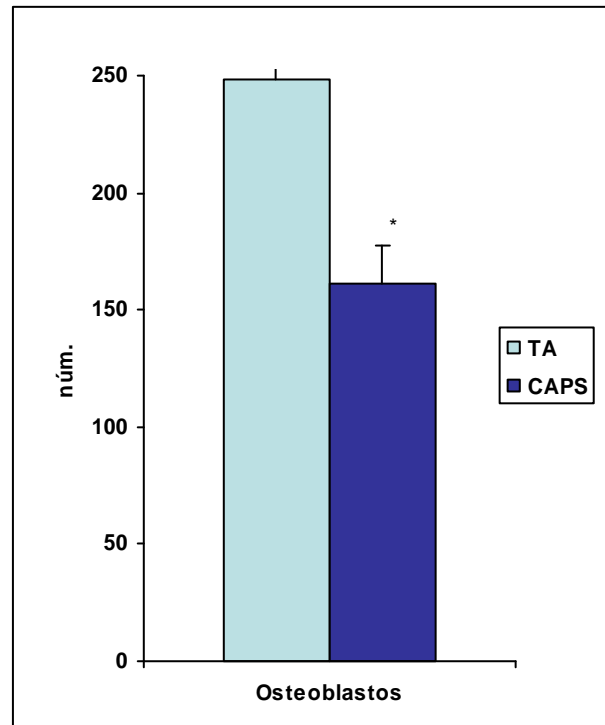
GRUPO	ÁREA TOTAL	MÉDULA	HUESO ALVEOLAR
TA	19608,44 \pm 1564,87	5558,23 \pm 593,06	14050,21 \pm 1080,45
CAPS	22184,42 \pm 2186,73	7033,35 \pm 948,36	15151,05 \pm 1362,47

Tabla 4. Media \pm eem del número de osteoblastos y osteoclastos del área total del hueso alveolar del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	OSTEOBLASTOS	OSTEOCLASTOS
TA	248,51 \pm 11,32	2,84 \pm 0,14
CAPS	161,31 \pm 12,23 *	2,21 \pm 0,21

*p < 0.05 CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)

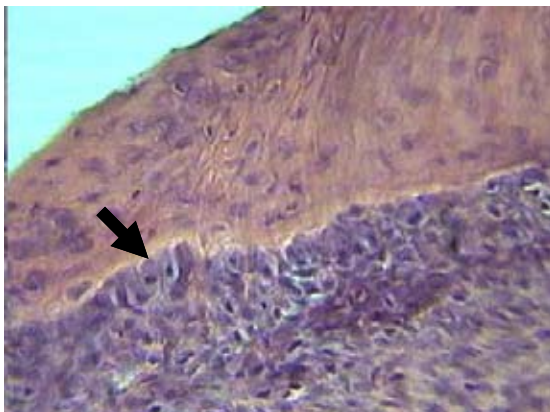
Gráfica 1. Media \pm eem del número de osteoblastos del área total del hueso alveolar del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.



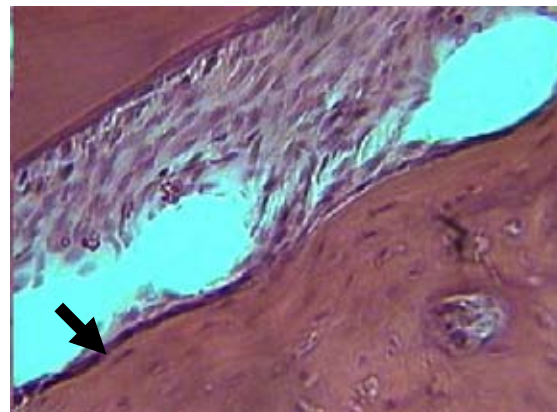
* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)

En cuanto a la morfología, los osteoblastos presentes en el hueso alveolar de los animales tratados con capsaicina presentan una forma aplanada, en comparación con la forma cúbica de los osteoblastos de ratas testigo absoluto (Figuras 7 y 8). En los osteoclastos no se observa variación alguna entre osteoclastos de animales tratados con capsaicina y los del grupo testigo absoluto (Figuras 9 y 10)

Figura 7. Osteoblastos en hueso alveolar del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 40 x).



TA



CAPS

Figura 8. Osteoblastos en hueso alveolar del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 100 x).

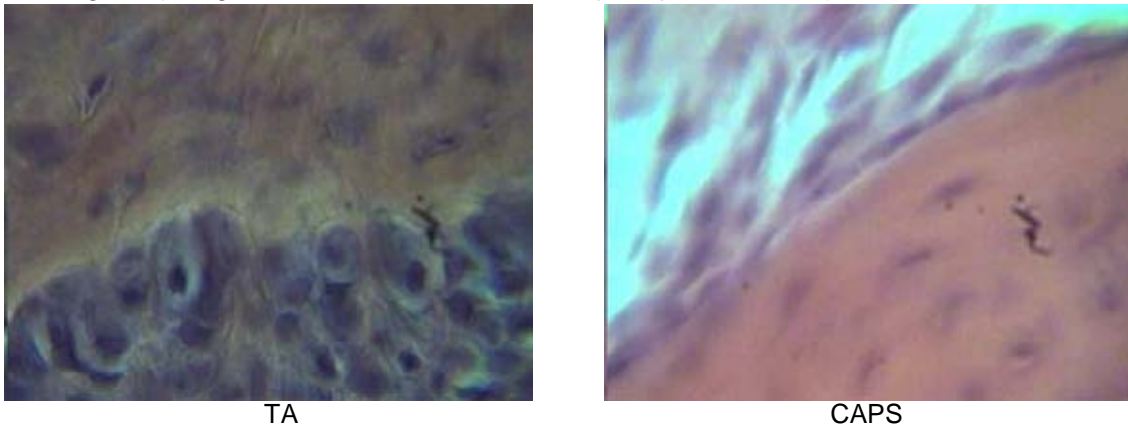


Figura 9. Osteoclastos en hueso alveolar del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 40 x).

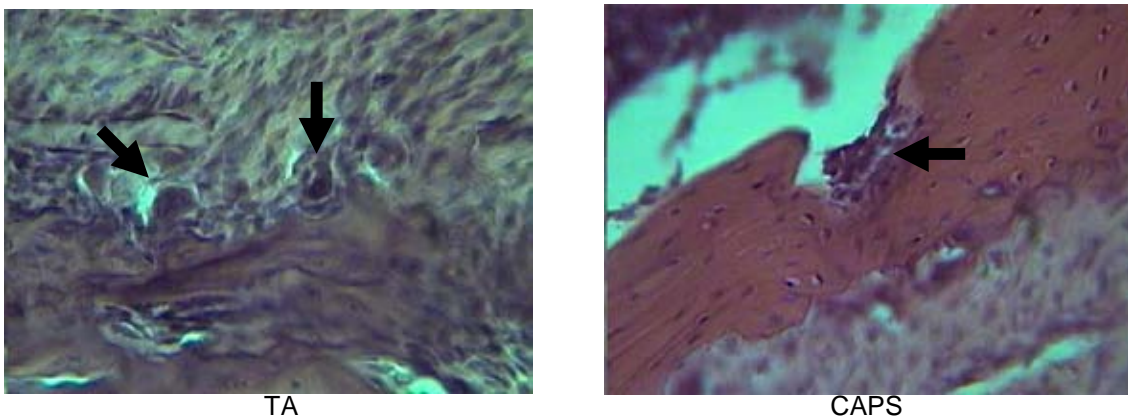
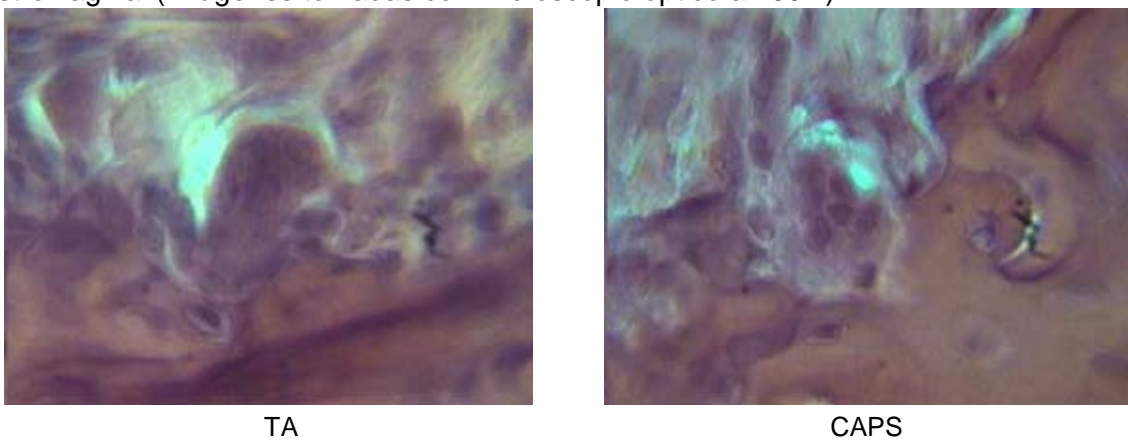


Figura 10. Osteoclastos en hueso alveolar del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 100 x).



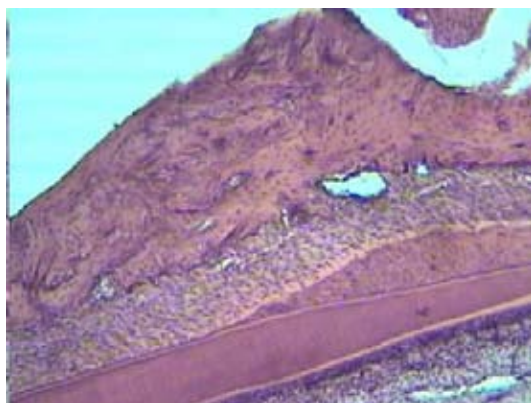
En el conteo global de las áreas estudiadas no se presentaron diferencias significativas, sin embargo al analizarlas por cara, se observan algunas diferencias, por lo que se presentan a continuación los resultados por cara mesial, intrarradicular y distal.

La denervación sensorial inducida con la administración de capsaicina no modifica de manera significativa el área de superficie ósea de la cara mesial del primer molar mandibular (Tabla 5, figura 11).

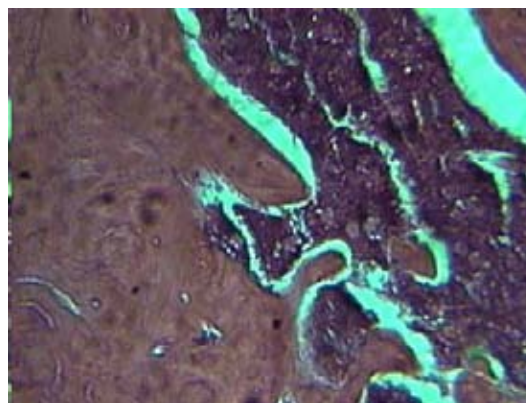
Tabla 5. Media \pm eem del área total, área medular y área de hueso alveolar (mm^2) de la cara mesial del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	ÁREA TOTAL	MÉDULA	HUESO ALVEOLAR
TA	9658,83 \pm 518,60	2163,77 \pm 345,82	7495,06 \pm 498,73
CAPS	10438,60 \pm 879,82	2863,87 \pm 579,26	7574,70 \pm 419,69

Figura 11. Hueso alveolar de la cara mesial del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 10 x).



TA



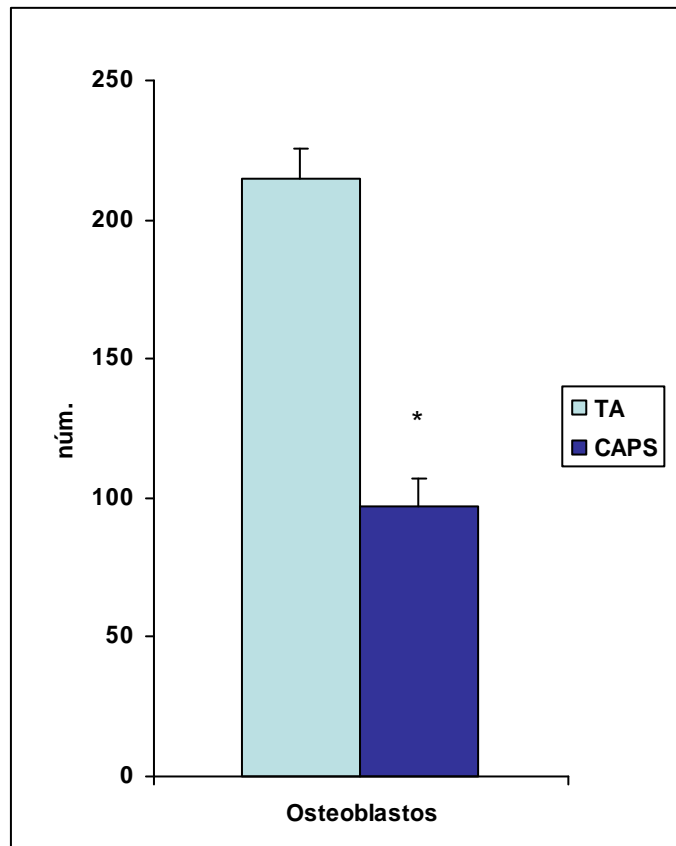
CAPS

En la tabla 6 se puede observar que la administración de capsaicina provocó una disminución significativa del número de osteoblastos en el hueso alveolar de la cara mesial mientras que el número de osteoclastos no se ve afectado por dicho tratamiento.

Tabla 6. Media \pm eem del número de osteoblastos y osteoclastos en el hueso alveolar de la cara mesial del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	OSTEOBLASTOS	OSTEOCLASTOS
TA	214,88 \pm 22,71	2 \pm 0,20
CAPS	97 \pm 8,06 *	1 \pm 0,25

* p < 0.05 CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)



Gráfica 2. Media \pm eem del número de osteoblastos en el hueso alveolar de la cara mesial, del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

* p < 0.05 CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)

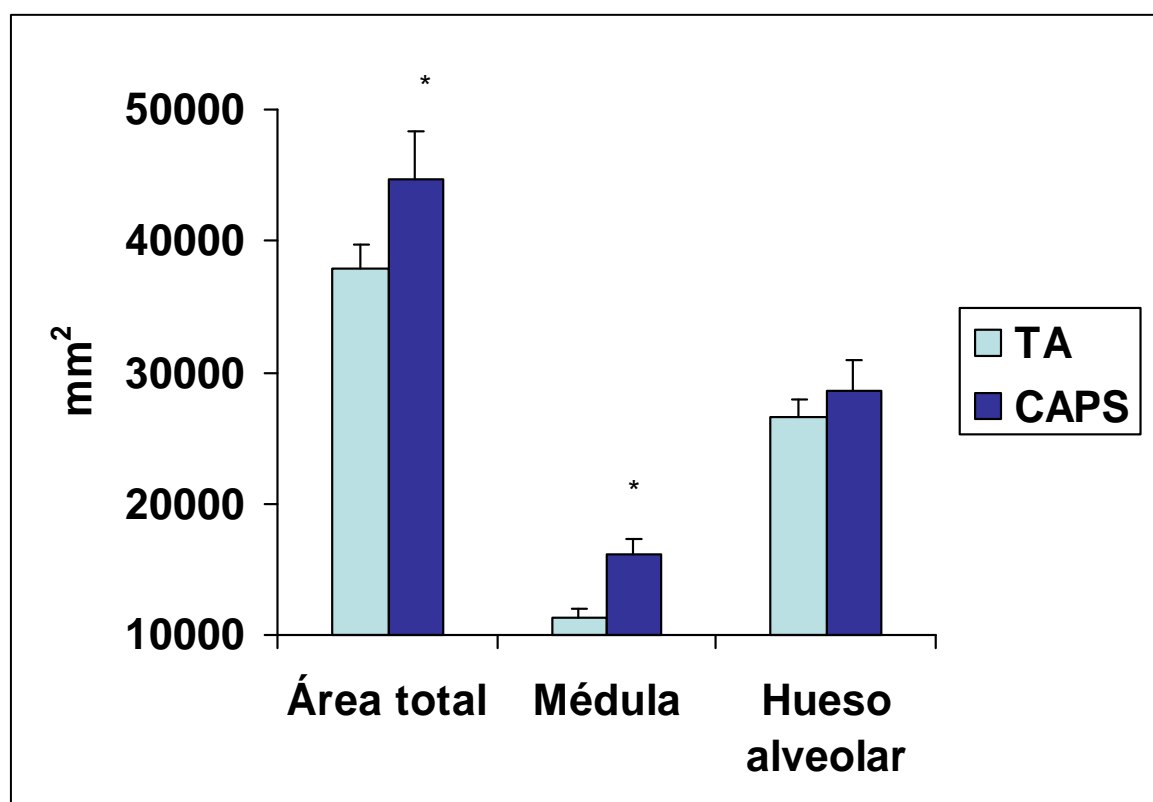
En los animales denervados con capsaicina se observa en la cara interradicular un incremento en el área total de superficie ósea, dada ésta por la médula, pues ésta aumento pero el hueso no se vio afectado por el tratamiento (Tabla 7, gráfica 3, figura 12).

Tabla 7. Media \pm eem del área total, área medular y área de hueso alveolar (mm^2) de la cara interradicular del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	ÁREA TOTAL	MÉDULA	HUESO ALVEOLAR
TA	37882,17 \pm 1347,69	11346,51 \pm 966,37	26535,65 \pm 984,78
CAPS	44707,84 \pm 1900,87 *	16067,97 \pm 1243,22 *	28639,86 \pm 1611,44

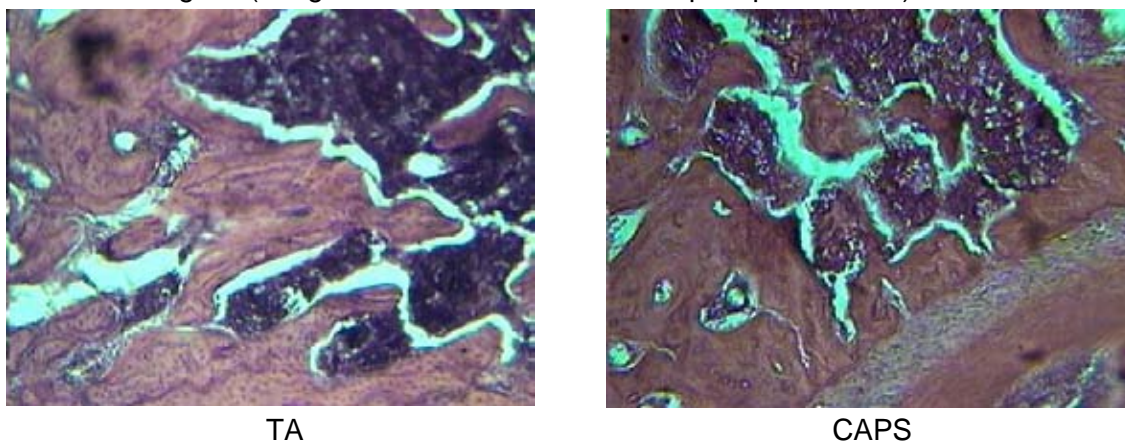
* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba "t" de Student)

Gráfica 3. Media \pm eem del área total, área medular y área de hueso alveolar (mm^2) de la cara interradicular del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.



* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba "t" de Student)

Figura 12. Hueso alveolar de la cara interradicular del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 10 x).



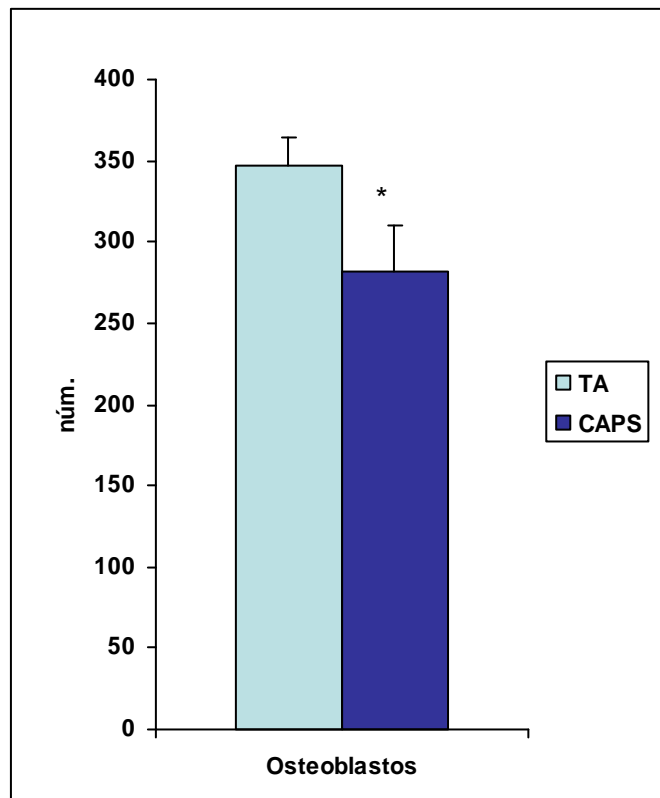
En la tabla 8 se aprecia que la administración de capsaicina provocó en el hueso alveolar de la cara interradicular una disminución significativa en el número de osteoblastos en comparación con el grupo TA (Gráfica 4). En el número de osteoclastos no se presenta variación alguna.

Tabla 8. Media \pm eem del número de osteoblastos y osteoclastos en el hueso alveolar de la cara interradicular del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	OSTEOBLASTOS	OSTEOCLASTOS
TA	347,20 \pm 9,41	3,62 \pm 0,21
CAPS	282 \pm 12,07 *	4 \pm 0,37

* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)

Gráfica 4. Media \pm eem del número de osteoblastos en el hueso alveolar de la cara interradicular, del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.



* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)

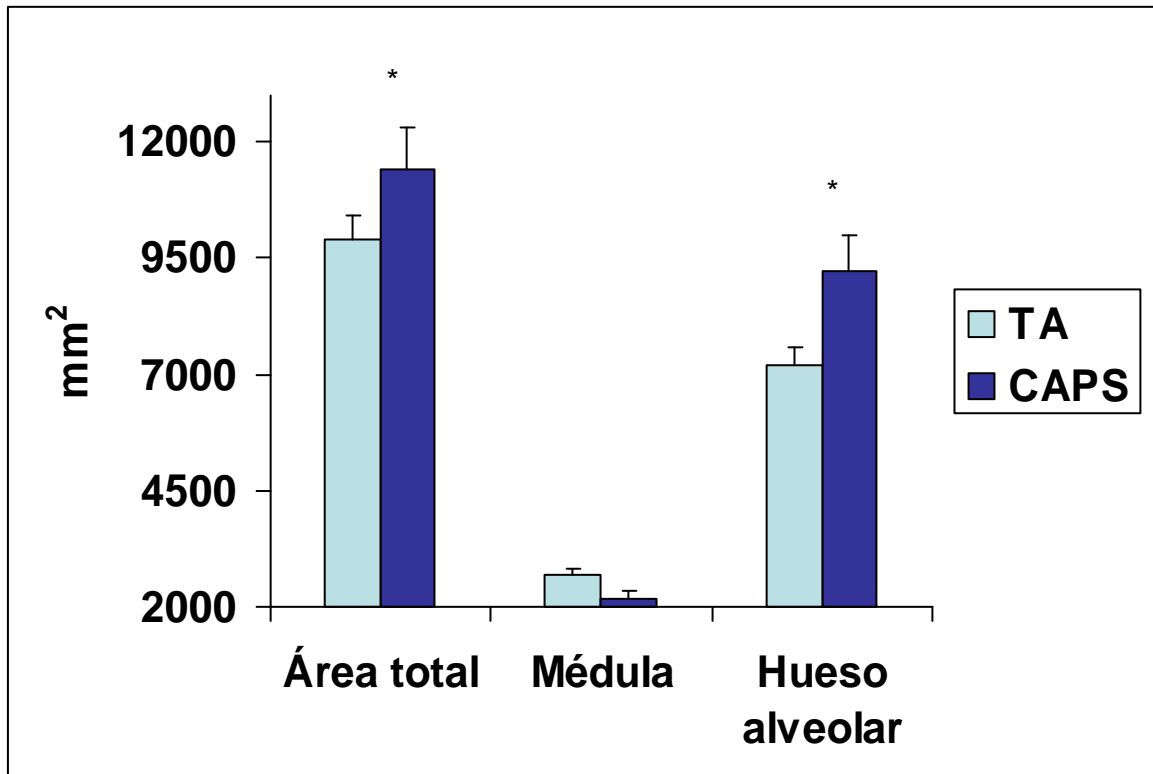
En la cara distal, la administración de capsaicina provocó en comparación con el grupo testigo, un incremento del hueso alveolar, y por tanto un discreto aumento del área total de hueso alveolar de los animales tratados con capsaicina. (Tabla 9, Gráfica 5 y Figura 13).

Tabla 9. Media \pm eem del área total, área medular y área de hueso alveolar (mm^2) de la cara distal del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	ÁREA TOTAL	MÉDULA	HUESO ALVEOLAR
TA	9911,97 \pm 422,85	2696,21 \pm 286,24	7215,75 \pm 269,34
CAPS	11406,82 \pm 289,48 *	2168,21 \pm 201,71	9238,60 \pm 288,61 *

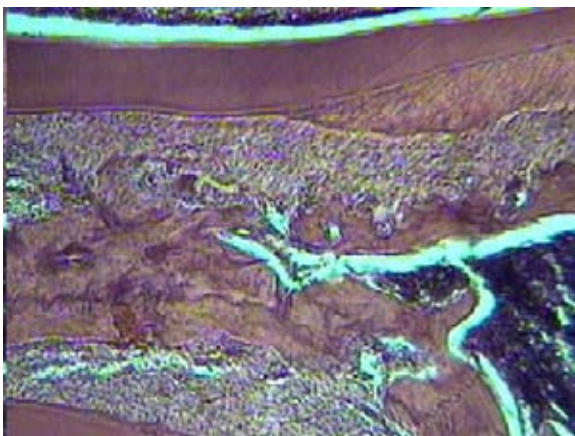
* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba "t" de Student)

Gráfica 5. Media \pm eem del área total, área medular y área de hueso alveolar (mm^2) de la cara distal del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

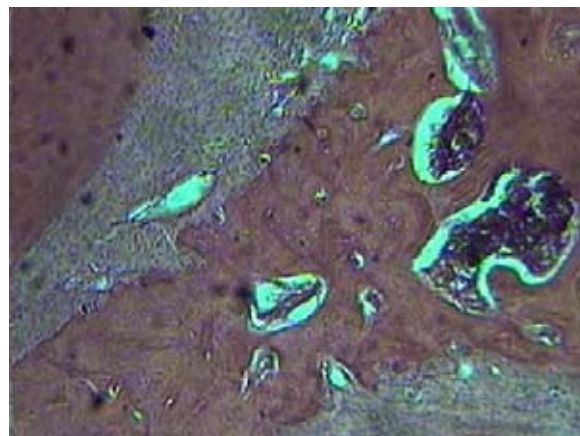


* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba "t" de Student)

Figura 13. Hueso alveolar de la cara distal del primer molar inferior de ratas testigo absoluto (TA), y tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento, y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con microscopio óptico a 10 x).



TA



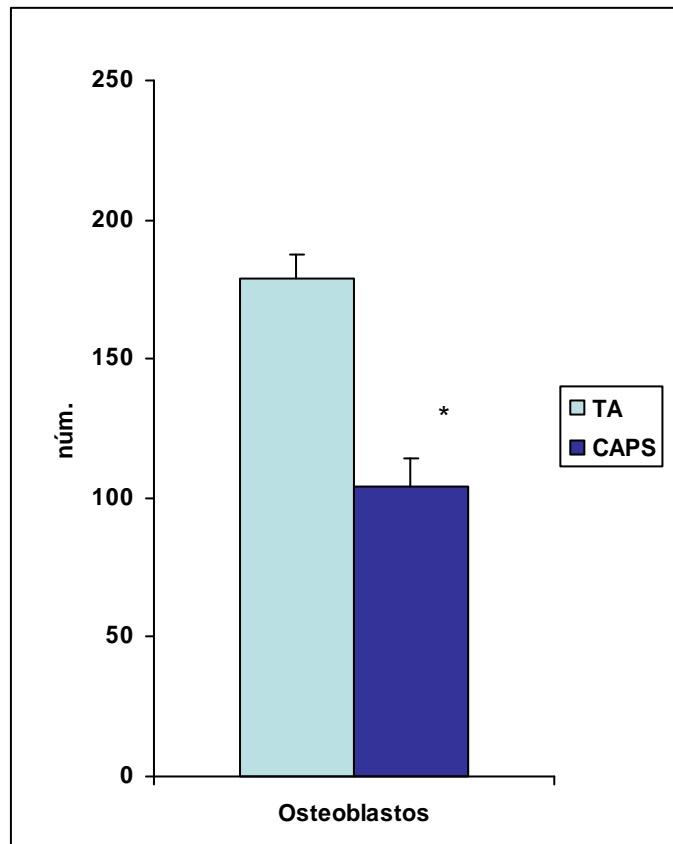
CAPS

En la tabla 10 se observa que en el hueso alveolar de la cara distal el número de osteoblastos disminuye con la administración de capsaicina (Gráfica 6), mientras que el número de osteoclastos no se modifica.

Tabla 10. Media \pm eem del número de osteoblastos y osteoclastos en el hueso alveolar de la cara distal del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

GRUPO	OSTEOBLASTOS	OSTEOCLASTOS
TA	178,82 \pm 7,02	2,79 \pm 0,24
CAPS	104 \pm 4,80 *	2 \pm 0,24

* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)



Gráfica 6. Media \pm eem del número de osteoblastos en el hueso alveolar de la cara interradicular, del primer molar mandibular de ratas testigo absoluto (TA) o tratadas con capsaicina (CAPS) al nacimiento y sacrificadas al primer estro vaginal.

* $p < 0.05$ CAPS vs TA (Prueba Kruskal Wallis)

DISCUSIÓN

El presente estudio examina el efecto de la denervación sensorial inducida con capsaicina y realizada al nacimiento, en la formación y resorción del hueso alveolar, determinando el área total de superficie ósea, número de osteoblastos y número de osteoclastos del primer molar mandibular de rata hembra prepúber.

Los resultados obtenidos, nos indican que en la etapa neonatal de la rata, la denervación sensorial mediante la administración de capsaicina no modifica significativamente la formación o resorción ósea alveolar mandibular, dado esto por que el área total de superficie ósea, el área medular y el área de hueso alveolar propiamente dicho, son similares tanto en animales testigo absoluto como en los tratados con capsaicina. Nuestro estudio apoya lo reportado por Hill y cols., quienes mostraron que el crecimiento normal del hueso radial en tibia de rata neonatal, no se afecta significativamente con la destrucción selectiva de nervios aferentes primarios de fino calibre por la administración de la capsaicina.¹

Cabe mencionar que, aunque no se presentaron diferencias significativas, el tratamiento con capsaicina mantuvo un incremento en el área total de hueso alveolar en comparación con el grupo testigo, las diferencias significativas se presentaron en el área de hueso alveolar de las caras interradicular y distal, y éstas estaban dadas por la médula y el hueso alveolar respectivamente sugiriendo así que la denervación sensorial estimula la formación del hueso alveolar interradicular y distal del primer molar mandibular.

Previamente mostramos los efectos de la denervación sensorial en la dentina de la rata prepúber, la administración de capsaicina incrementó el área de dentina distal y se observó una disminución en la cara mesial del primer molar mandibular; lo que permite sugerir que la inervación sensorial juega un papel inhibitorio en la formación de dentina distal y estimula la formación de dentina mesial desde

etapas tempranas.⁴⁵ En este aspecto hay que considerar la posibilidad de que la administración de capsaicina no haya destruido a todas las fibras sensoriales, ya que se ha mostrado que es necesario que las fibras sensoriales presenten el receptor TRPV1 (específico para capsaicina);^{39, 42} y cabe la posibilidad de que esta diferencia dependa de la presencia y distribución de diferentes variantes de receptores en los osteoblastos. Considerando un enfoque anatómico, no se conoce la distribución exacta y el tipo de fibras sensoriales en área mesial, interradicular y distal; lo que sí, es que entre más distal, mayor densidad de estas fibras por su cercanía al tronco nervioso del dentario inferior. Offley y cols., observaron una disminución en la densidad ósea en la metáfisis pero no en la diáfisis de fémur y tibia de rata adulta con tratamiento sistémico de capsaicina. Estudios de inmunohistoquímica permiten establecer la presencia de fibras inmunoreactivas a CGRP y SP en el periostio, epífisis, hueso trabecular y médula ósea, mientras que la inervación de la cortical ósea es escasa; esta escasez de neuronas corticales no permite establecer un efecto importante en el metabolismo óseo cortical, y puede explicar porque el hueso de la diáfisis no se afectó con el tratamiento de capsaicina.⁴¹ Lo que da pie a sugerir que este mismo efecto puede ocurrir a nivel del periostio mandibular. Por tales motivos es que en nuestros resultados el área de hueso alveolar de la cara interradicular y distal pudieron verse más afectadas en comparación con la cara mesial. Así que hay que considerar la realización de estudios de inmunofluorescencia que permitan determinar la distribución fibras nerviosas y osteoblastos con receptor TRPV1, por cara mesial, interradicular y distal; que permitan determinar los factores que influyen para que este efecto inhibitorio de la formación de hueso alveolar sea más determinante en estas zonas (interradicular y distal).

Los efectos sobre la remodelación y resorción ósea fueron evaluados a través del conteo de osteoblastos y osteoclastos presentes en el área total del hueso alveolar del primer molar mandibular, y, solo el número de osteoblastos se vio disminuido por el tratamiento con capsaicina.

Se ha demostrado que CGRP y SP se encuentran distribuidos en el hueso a través de las fibras nerviosas, y han sido identificados como péptidos reguladores del metabolismo óseo y de la actividad de células óseas. La acción de CGRP ha sido determinada al mostrar que éste estimula el AMP cíclico de los osteoblastos, propiciando su proliferación.^{1, 9, 29, 30} Esto explica el porque el número de osteoblastos disminuyó en los animales tratados con capsaicina, ya que se sabe que este tratamiento produce una destrucción dramática y selectiva de fibras sensoriales, efecto acompañado de la reducción de niveles de CGRP y SP.^{1, 6}

En este aspecto Chiego y cols., evaluaron los efectos de la denervación sensorial en los osteoblastos por medio de autoradiografía, y tras la resección unilateral del nervio dentario inferior en ratones de 30 días de edad, se presentó una menor actividad osteoblástica.⁴⁶ Esto apoya el hecho de que la inervación sensorial en hueso alveolar de rata neonatal participa en la remodelación ósea regulando la actividad celular, esto es, estimula la formación de osteoblastos, pero no su activación. Lo que explica el porque, tras la denervación con capsaicina y aún con el número de osteoblastos disminuido, el área total de hueso alveolar no se vio modificada por dicho tratamiento. Esto puede ser apoyado por la morfología que presentaron los osteoblastos presentes en el hueso alveolar de los animales tratados con capsaicina y que es de forma aplanada, en comparación con la forma cúbica de los osteoblastos de animales testigo absoluto.

Adam y cols., determinaron los efectos de la capsaicina sobre la actividad osteoclástica en rata adulta, en las ratas tratadas con capsaicina se presentó una caída en la superficie de resorción (40%) debida a una debilitación de la activación del osteoclasto (acceso de células reclutada en la superficie del hueso), de hecho el número de células activas fue reducido significativamente; sin embargo la actividad de reabsorción de las células que alcanzan la superficie del hueso no fue afectada, demostrando que la actividad osteoclástica, no es dependiente del nervio sensorial; y en contraste con la población total de osteoclastos, el número de precursores de osteoclastos era fuertemente reducido; esto indica que la

inervación sensorial esta implicada solo en el reclutamiento y/ o diferenciación de osteoclastos precursores.² En este aspecto cabe considerar estudios previos que denominan a CGRP como péptido inhibidor del de la resorción ósea, esto es inhibe la formación y actividad de los osteoclastos; esto durante su desarrollo, inhibiendo la fusión de preosteoclastos a una forma celular madura multinucleada.³¹

Entonces si se sabe que tras una denervación sensorial los niveles de CGRP disminuyen, por consiguiente ya no habría quien bloquee la actividad osteoclástica, y estos debieran estar más activos propiciando así mayor resorción ósea. Esto permite sugerir que la inervación sensorial del hueso alveolar de rata neonatal no influye en el número de osteoclastos, pero si puede participar en la remodelación ósea regulando la diferenciación celular, esto es controla el acceso de células precursoras del osteoclasto a la superficie ósea, lo que explica porque el área total de la superficie ósea del primer molar mandibular no se vio afectada por la denervación, sin embargo sugerimos que hay otro(s) factor(es) que activan o estimulan dicha función, y al parecer no son regulados por la información sensorial.

No podemos descartar la posible participación de la inervación simpática en los resultados obtenidos, ya que se sabe que el hueso y el periostio presentan una doble inervación, la sensorial y la autónoma. La inervación autónoma está constituida por las fibras amielínicas de tipo C simpáticas, los axones provienen del ganglio cervical superior. Se han demostrado en el hueso y periodonto fibras nerviosas inmunoreactivas a VIP y NPY de origen simpático.^{1, 10} Cherruau y cols., evaluaron la influencia del sistema simpático en la resorción ósea, a través de un simpatectomía inducida con guanetidina, donde ésta disminuyó el número de fibras IR-VIP, aumento el número de fibras IR-CGRP, y disminuyó el número de preosteoclastos y osteoclastos, lo que tuvo un efecto drástico sobre la superficie de hueso cortical. Estos datos indican que las fibras VIP-IR tienen una posición estratégica en las células osteogénicas, apuntando a una relación funcional.⁴⁷ En

este sentido se sugiere un mecanismo compensatorio y homeostático entre ambas inervaciones.

Hay que considerar factores reguladores del remodelado óseo además de los nerviosos, como son los genéticos, mecánicos, nutricionales, hormonales y locales (factores de crecimiento, proteínas de la matriz, citocinas), que se interrelacionan entre sí; y que no se evaluaron en el presente estudio, sin embargo, si fueron considerados.

Offley y cols., evaluaron si las neuronas sensoriales sensibles a capsaicina contribuyen al mantenimiento de la integridad de hueso trabecular en fémur y tibia en ratas macho adulto. Cuatro semanas después del tratamiento sistémico con capsaicina, disminuyó la densidad mineral ósea en la metáfisis de la tibia y fémur, pero no en la diáfisis; y que la lesión de estas neuronas provoca mayor resorción ósea (número de osteoclastos y superficie aumentados), reducción de la formación de hueso nuevo (actividad osteoblástica debilitada), pérdida de la conectividad y el grosor trabecular y, en definitiva un aumento de la fragilidad ósea.⁴¹ Estos resultados pueden estar relacionados por factores hormonales. Investigaciones previas han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhiben la reabsorción y podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis.⁴⁸ Entonces en los machos, donde los niveles de estrógenos son menores, disminuyen por tanto los niveles de OPG y hay mayor actividad osteoclástica y resorción ósea. Es por eso que Offley y cols., si obtuvieron diferencias significativas en el número de osteoclastos y superficie ósea, en comparación con las obtenidas en el presente estudio, donde se utilizaron ratas hembras y donde no se observaron diferencias significativas en estos parámetros.

Lian y cols., investigaron el efecto de CGRP sobre la resorción del hueso, mediada por interleucina -1 beta (IL-1 beta), que es una citoquina reguladora de la resorción ósea, ya que incrementa la proliferación y diferenciación de los preosteoclastos

así como la actividad osteoclástica, e inhibe la apoptosis de los osteoclastos. Los resultados confirman que IL-1 beta estimula significativamente la resorción osteoclástica, pero CGRP inhibe el efecto mediado por la IL-1 beta, en una forma dependiente de la dosis.³² Lo anterior podría explicar porque el número de osteoclastos y el área total de hueso alveolar no se vio afectada por el tratamiento con capsaicina, lo que nos permite sugerir que fibras CGRP pueden inhibir la resorción osteoclástica. Esta inhibición puede ser a través de dos maneras: una sería directamente en los osteoclastos para bloquear su activación, y la otra es que fibras CGRP-érgicas regularían la liberación de citocinas por los osteoblastos e indirectamente se afectaría la función de los osteoclastos.

Yamashiro y cols., evaluaron el papel de la inervación sensorial en la remodelación del hueso alveolar durante el movimiento dentario experimental, el cual dio lugar a un aumento en el número de osteoclastos y el aumento de fibras CGRP-IR en el hueso trabecular. La transacción del nervio dentario inferior agotó las fibras CGRP-IR, y redujo el número de osteoclastos y de superficie osteoclástica de manera significativa, no se observaron cambios importantes en la superficie osteoblástica.⁴⁹ Hill y cols., evaluaron el efecto neonatal de la capsaicina en la inducción de remodelación ósea, determinando la cantidad de superficie ósea ocupada por osteoclastos 4 días después de la extracción dental, donde fibras inmunoreactivas a CGRP y SP disminuyeron dramáticamente y el porcentaje de superficie de hueso perióstico mandibular ocupado por osteoclastos disminuyó 21% con el tratamiento de capsaicina.¹ Estos hallazgos sugieren que los nervios sensoriales regulan la resorción ósea en el movimiento y extracción dental. Esta regulación puede seguir el siguiente mecanismo: tras un movimiento o extracción dental se provoca una reacción inflamatoria, el número de osteoclastos y fibras SP aumentan, e inducen la activación de células T y la expresión de citocinas (producción de TNF, IL-1, IL-6) las cuales desempeñan un papel central en la osteoclastogénesis y la resorción ósea.⁴¹ Cuando se realiza la denervación sensorial los niveles de SP disminuyen y se inhibe la liberación de citocinas de las células T, con una consiguiente reducción en la resorción ósea inducida por la

extracción o movimiento dental. Es posible que la denervación interrumpiera el curso-tiempo, y no la intensidad de la respuesta reabsortiva, pero aún así, el conocimiento de los mecanismos ejercidos por la inervación sensorial pueden permitir una aplicación en la práctica y terapéutica periodontal.

Figura 14. Modelo propuesto para explicar la participación de la inervación sensorial sobre el hueso alveolar de la rata prepúber. La inervación sensorial esta dada por fibras nerviosas del nervio trigémino, las cuales liberan CGRP y SP. CGRP estimula formación y actividad de los osteoblastos a través de IGF-I y II, e inhibe TNF- α , IL-1, IL-6, disminuyendo la formación y actividad de los osteoclastos, propiciando menor resorción ósea.

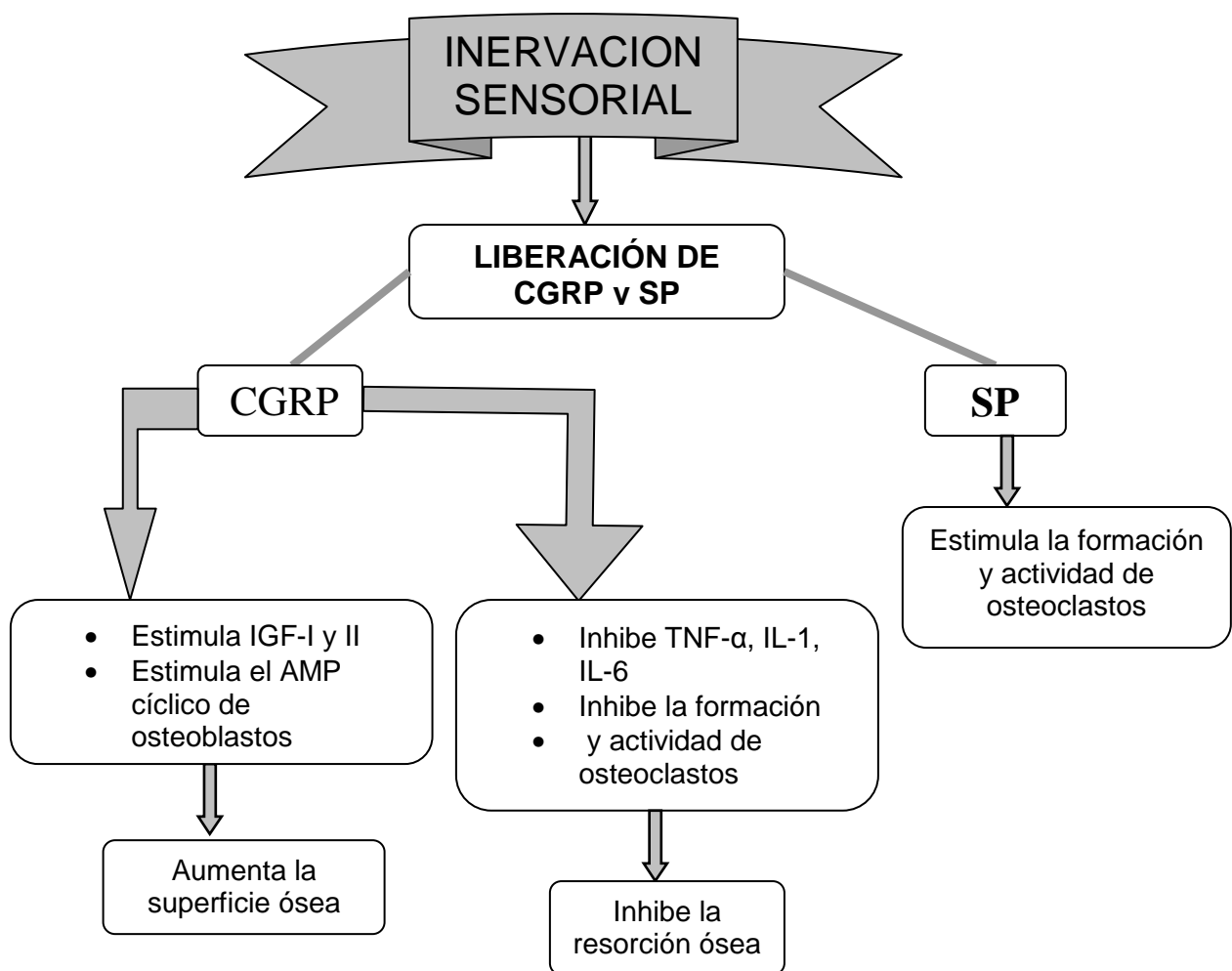
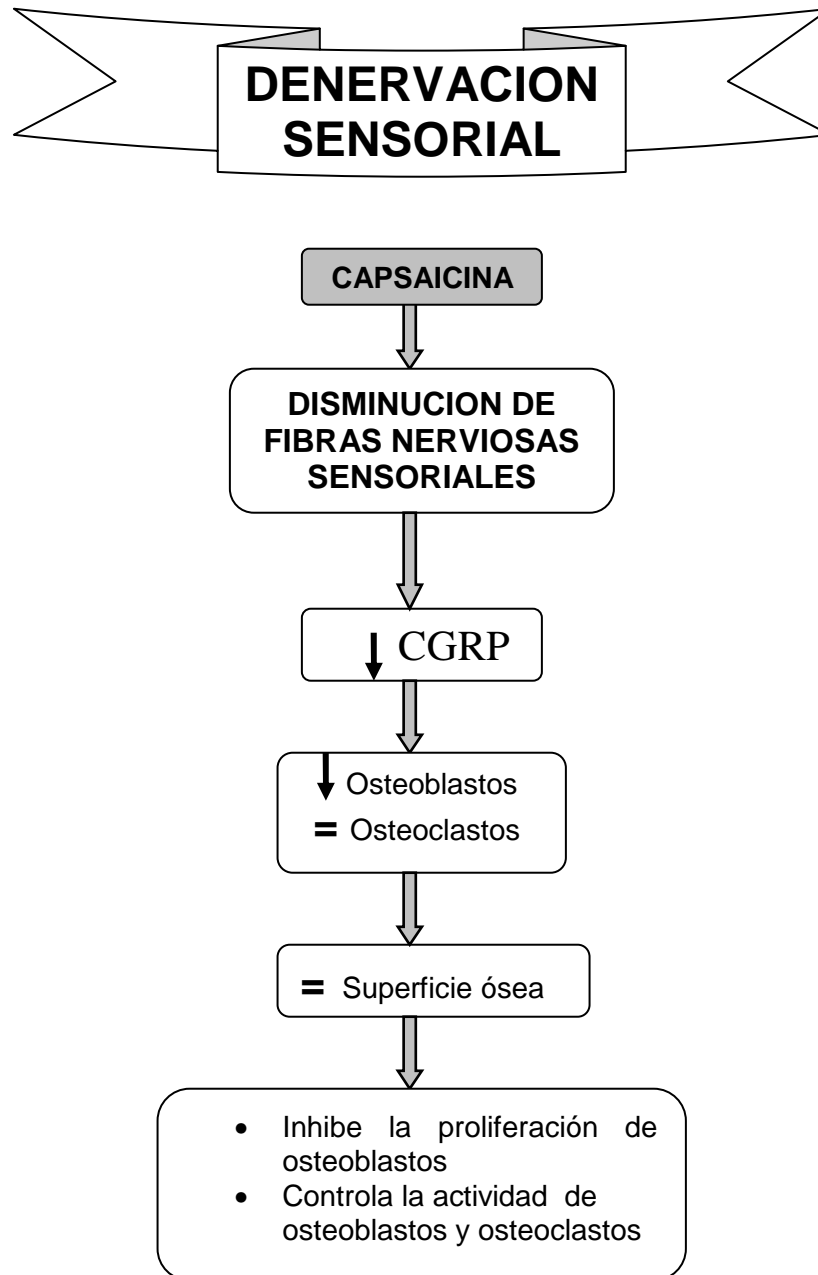


Figura 15. Modelo propuesto para explicar el efecto de la denervación sensorial con capsaicina sobre el hueso alveolar de rata prepúber. El tratamiento con capsaicina provoca una disminución de fibras nerviosas sensoriales, por consiguiente una disminución de CGRP y SP.



CONCLUSIONES

- La inervación sensorial participa en el metabolismo óseo, regulando la diferenciación y actividad de las células óseas.
- En la rata prepúber la inervación sensorial disminuye el área de superficie ósea en la cara distal e interradicular del primer molar inferior.
- En la rata prepúber la inervación sensorial incrementa el área de superficie ósea en la cara mesial del primer molar inferior.
- La inervación sensorial estimula la proliferación de osteoblastos en hueso alveolar del primer molar inferior de la rata prepúber.
- La inervación sensorial regula la actividad osteoblástica, manteniendo a los osteoblastos del hueso alveolar del primer molar inferior de la rata prepúber, en reposo.
- La inervación sensorial controla el acceso de células osteoclasticas a la superficie ósea, conservando así el número de osteoclastos y el área total de hueso alveolar del primer molar inferior de la rata prepúber.
- Se comprobó que la eliminación de fibras sensoriales realizada con capsaicina (denervación sensorial), provoca una disminución en el número de osteoblastos y del área total de hueso alveolar mesial del primer molar mandibular de la rata prepúber.

PROPUESTAS

- Continuar con la línea de investigación sobre la inervación del hueso alveolar y los tejidos de soporte que permitan correlacionar los resultados para una futura aplicación en la práctica y terapéutica periodontal.
- Realizar estudios que permitan conocer con precisión la participación de SP en la formación y resorción ósea.
- Realizar estudios de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia que permitan determinar la distribución del receptor TRPV1 en fibras nerviosas y en osteoblastos por cara mesial, interradicular y distal.
- Realizar investigaciones donde se determine si existe o no una relación bidireccional entre la inervación sensorial y simpática en el metabolismo óseo.
- Fomentar en los alumnos de la carrera de Cirujano Dentista, la investigación básica como parte de su formación académica y práctica.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Hill E, Turner R, Elde R. Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodelling in rats. *Neuroscience*. 1991; 44 (3):747-755.
2. Adam C, Llorens B, Baroulch M, Cherruan, Saffar JL. Effects of capsaicin-induced sensory denervation on osteoclastic resorption in adult rats. *J Exp Physiol*. 2000, Jan; 85(1):62-66.
3. Gómez FME, Campos MA. *Histología y embriología bucodental*. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2002.
4. Heyeraas KJ, Kvinnsland I, Byers MR, Jacobsen EB. Nerve fibers immunoreactive to protein gene product 9.5, calcitonin gene-related peptide, substance P, and neuropeptide Y in the dental pulp, periodontal ligament, and gingiva in cats. *Acta Odontol Scand*. 1993; 51(4):207-221.
5. Ramachandran P, Zurci, Switzerland. Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995; 80(6): 710-19.
6. Jacobsen EB, Heyeraas KJ. Effect of capsaicin treatment or inferior alveolar nerve resection on dentine formation and calcitonin gene-related peptide and substance P- immunoreactive nerve fibres in rat molar pulp. *Arch Oral Biol*. 1996; 41(12): 1121-1131.
7. Martín G, Vincent P. Blood flow changes in human dental pulps when capsaicin is applied to the adjacent gingival mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*. 2001; 92: 561-565.
8. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Odontología [sitio en Internet]. Encontrado en: <http://www.encolombia.com/odontología/foc/foc20302-efecto.htm>. Acceso el 11 de mayo de 2006.
9. D' Souza R, MacIntyre I, Girgis S, Mundy G. Human synthetic calcitonin gene-related peptide inhibits bone resorption in vitro. *Endocrinology*. 1986; 119:58-61.

10. Rahman M, Fernandez G. Conjugated linoleic acid inhibits osteoclast differentiation of RAW264.7 cells by modulating RANKL signaling. *J Lipid Res.* 2006, Aug; 47(8):1739-1748.
11. Frisstad I, Vandevska-Radunovic V, Fjeld K, Wimalawansa SJ, Hals KI. NK1, NK2, NK3 and CGRP1 receptors identified in rat oral soft tissues, and in bone and dental hard tissue cells. *Cell Tissue Res.* 2003; 311:383-391.
12. Ross M, Kaye G, Pawlina W. *Histología.* 4ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
13. Sicher H, Orban BJ. *Histología y embriología bucales de Orban.* México: La Prensa Médica Mexicana; 1990.
14. Lindhe J, Thorkild K, Niklaus P. *Periodontología clínica e implantología odontológica.* 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2003.
15. Sadler TW. *Embriología médica con orientación clínica.* 9ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.
16. Abramovich A. *Histología y embriología dentaria.* México: Mundi; 1985.
17. Carranza FA, Newman MG. *Periodontología clínica de Glickman.* 8ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
18. Del Nero-Viera G. Resorción como proceso inflamatorio. Aproximación a la patogenia de las resorciones dentaria y periodontal. *RCOE,* 2005; 10(5-6):545-556.
19. Fernández-Tresguerres I, Alobera GMA, del Canto PM, Blanco JL. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal,* 2006; 11:E151-157.
20. Wilson PL, Akesson EJ, Stewart PA, Spacey SD. *Nervios craneales en la salud y la enfermedad.* 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003.
21. Quiróz GF, *Tratado de Anatomía humana.* Tomo I. 32ª ed. México: Porrúa; 1993.
22. Gay EC, Berini AL. *Cirugía Bucal.* Tomo I. Barcelona; Océano: 2004.
23. Komorowsk RC, Torneck CD, Hu JW. Neurogenic inflammation and tooth pulp innervation pattern in sympatetectomized rats. *J Endo,* 1996; 22(8):414-417.

24. Holje L, Hildebrand C, Fried K. Proportion of unmyelinated axons in the rat inferior alveolar nerve and mandibular molar pulps after neonatal administration of capsaicin. *Braian Res.* 1983; 266 (1):133-136.
25. Sim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. *J Endon.* 1990; 16:48-53.
26. Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, DBH-, SP-, and NPY-immunoreactive nerve in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res.* 1991; 264:469-480.
27. Kazuharu I, Fumiko H, Hidehilio O, Toshihiko Y. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-containing nerve fibers in bone tissue and their involvement in bone remodeling. *Microscopy Research and Technique*, 2002; 58:85–90.
28. Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, Paavolainen P, Gu XH, Terenghi G. Rapid proliferation of calcitonin gene related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone-growth and remodeling. *Neuroscience.* 1993; 54:969-979.
29. Lundy FT, Linden GJ. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(2):82-98.
30. Lerner UH. Neuropeptidergic regulation of bone resorption and bone formation. *J Musculoskel Neuron Interact.* 2002; 2(5):440-447.
31. Cornish J, Callon KE, Bava U, Kamona SA, Cooper GJS, Reid IR. Effects of Calcitonin, Amylin, and Calcitonin Gene – related peptide on Osteoclast development. *Bone.* 2001, Aug; 29(2):162-168.
32. Lian K, Du J, Rao Z, Luo H. The experimental study on the effect of calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. *J Tongji Med Univ.* 2001; 21:304-307.
33. Vignery A, McCarthy TL. The neuropeptide calcitonin gene related peptide stimulates insulin-like growth factor I production by primary fetal rat osteoblasts. *Bone.* 1996, Apri; 18(4):331-335.
34. Millet I, Vignery A. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide inhibits TNF-a, but poorly induces IL-6 production by fetal rat osteoblasts. *Cytokine.* 1997, Dec; 9(12):999-1007.

35. Gonzalez MJ, Olmos MJM. Fisiopatología de la osteoporosis. *Medicine*. 2006; 9:1-7.
36. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Odontología [sitio en Internet]. Encontrado en: <http://www.encolombia.com/odontología/foc-c.htm>. Acceso el 11 de mayo de 2006.
37. Maticucci C. Et al. Neurogenic influence in arthritis: potential modification by Capsaicin. *J. Rheumatol*. 1995; 22:147-149.
38. Nagy JI, Iversen LL, Goedert M, Chapman D, Hunt S. Dosedependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J. Neurosci*. 1983; 3(2):399-406.
39. Chaudhary P, Martenson ME, Baumann TK. Vanilloid receptor expression and capsaicin excitation of rat dental primary afferent neurons. *J Dent Res*. 2001; 80(6):1518-1523.
40. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Odontología [sitio en Internet]. Encontrado en: <http://www.encolombia.com/odontología/foc-e.htm>. Acceso el 11 de mayo de 2006.
41. Offley SC, Guo TZ, Wei T, Clark JD, Vogel H, Lyndsey DP, Jacobs CR, Yao W, Lane NE, Kingery WS. Capsaicin –Sensitive Sensory neurons contribute to the maintenance of trabecular bone integrity. *J of Bone and Min Res*. 2005; 20(2):257-267.
42. Szallasi A, Blumberg P. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev*. 1999; 51:159-211.
43. Holzer P. Capsaicin: Cellular targets, mechanism of action and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Res*. 1991; 43:143-201.
44. Takeda M, Tanimoto T, Ito M, Nasu M, Matsumoto S. Role of capsaicin-sensitive primary afferent inputs from the masseter muscle in the C1 spinal neurons responding to tooth-pulp stimulation in rats. *Exp Brain Res*. 2005; 160(1):107-117.
45. Guzmán FNL. Efectos de la denervación simpática y sensorial sobre los componentes histológicos del diente. La rata como modelo de estudio (Tesis Licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. 2005.

46. Chiego DJ, Singh IJ. Evaluation of the effects of sensory denervation on Osteoblasts by ³H-proline autoradiography. *Cell Tissue Res.* 1981; 217:569-576.
47. Cherruau M, Morvan FO, Schirar A, Saffar JL. Chemical sympatectomy-induced change in TH-, VIP-, and CGRP- immunoreactive fibers in the rat mandible periosteum: influence on bone resorption. *J of Cell Physiology.* 2003; 194:341-348.
48. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan cr, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogenstimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblástica cell. *Endocrinology.* 1999; 140:4367-4370.
49. Yamashiro T, Fujiyama K, Fujiyoshi Y, Inaguma N, Takano-Yamamoto T. Inferior alveolar nerve transection inhibits increase in osteoclast appearance during experimental tooth movement. *Bone.* 2000, Jun; 26(6):663-669.