



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

LA PARTICIPACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS
SENSORIALES (TRIGEMINALES) EN LA FORMACIÓN
DE LA DENTINA: UNA INVESTIGACIÓN
BIBLIOGRÁFICA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
C I R U J A N O D E N T I S T A
P R E S E N T A :
RICARDO GAMALIEL GONZÁLEZ ANDRADE

DIRECTOR: C.D. Gerardo Llamas Velázquez

ASESOR: M. en C. Ubaldo Quiroz López



MÉXICO, D.F.

JUNIO 2008



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 Dios, por permitirme vivir y alcanzar el triunfo más importante en mi vida profesional.

A Mi Madre; la Sra. Enriqueta Andrade López, por ser la persona que me impulsa en todo momento y por su profundo amor, en cual me ha ayudado a encontrar soluciones a todas las dificultades que se me han presentado en mi vida y que ha sido la piedra angular de todos mis éxitos. TE QUIERO MUCHO MAMÁ.

A Mis Hermanos; Edder Giovanni González Andrade, Carlos Said González Andrade y Jessica Adriana González Andrade, por su cariño sincero y por el sin fin de experiencias que hemos vivido juntos y que nos han hecho crecer día a día.

A Jesús Horacio Ramírez Villanueva; por ser mi mejor amigo y mi hermano, agradeciendo enormemente por sus cuidados, consejos y enseñanzas que me permitieron cambiar mi forma de pensar radicalmente, siendo clave importante para lograr este éxito en mi vida.

A Gabriela Paola Donato Miranda, por convertirse en una persona muy importante en mi vida; por su actitud, aptitud, cariño y sensibilidad que me fortalecen todos los días desde que la conocí. TQM. También agradezco de manera muy afectuosa a sus padres por el apoyo sin condiciones que nos han brindado a ambos, especialmente a mi Mami.

A Mi Maestro; el C.D. Gerardo Llamas Velázquez, por sus enseñanzas que me han proporcionado muchos conocimientos, además por su cariño de padre que él me ha brindado. Experimentando un profundo sentimiento de gratitud a su esposa; la Sra. Ángeles Duarte y sus tres hijas, por permitirme ser parte de su familia.

A Mis Mejores Amigas; Macrina, Natalia, Verónica y Verania, por su apoyo incondicional durante todos estos años de convivencia y deseando que nuestra amistad perdure durante muchos años más.

A Todos Mis Profesores; especialmente al M. en C. Ubaldo Quirioz López, la M.C. Margarita Vera, la C.D. Margarita Becerra, la C.D. Nelly Guzmán y la C.D. Ana Lilia Higuera, por sus vidas de integridad y compromisos que me han permitido examinarme, evaluarme y perfeccionarme, lo que me permite ser mejor persona y mejor profesionista.

A la C.D. Amparo García y la C.D. Laura Pérez por su sincera y profunda convicción del enfoque de este documento.

A Todos Mis Compañeros, por su competencia leal, sus múltiples y excelentes sugerencias durante nuestra etapa como estudiantes de esta facultad.

A Todos Mis Alumnos, por proporcionarme todos los días una retroalimentación de conocimientos en mi labor como docente.

A Mis Sinodales; el C.D. Eduardo Rodríguez, el Mtro. Enrique Pérez y el C.D. Francisco Genis, por sus precisos y sabios consejos para enriquecer este documento.

A los Dirigentes del Laboratorio de Biología Oral Campus I FES “Zaragoza” UNAM; especialmente al C.D. Gerardo Llamas y el M. en C. Ubaldo Quiroz por dirigir y asesora con todo su profesionalismo esta tesis.

A los Dirigentes de la Unidad de Investigaciones en Biología de la Reproducción (UIBR) Campus II FES “Zaragoza” UNAM; es especial a la Dra. Leticia Morales Ledesma y al Dr. Roberto Domínguez Casalá, por su valiosa participación en la elaboración de esta tesis.

A la Jefa del Bioterio Campus II FES “Zaragoza” UNAM; la M.V.Z. Adriana Altamirano, por su valiosa participación en la elaboración de esta tesis.

A el Jefe del Laboratorio de Producción Campus I FES “Zaragoza” UNAM; el Dr. Ángel Tovar, por su valiosa participación en la elaboración de esta tesis.

A Todas las Personas Responsables del Laboratorio de Histología Campus I FES “Zaragoza” UNAM.

Esta obra es el producto sinérgico de muchas mentes, gracias a que la interdependencia es un valor superior a la independencia.

“Somos lo que hacemos día a día.
De modo que la excelencia no es un acto sino un hábito”.

Aristóteles.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN 1

METODOLOGÍA 3

**TIPO DE REVISIÓN
PROCEDIMIENTO**

DESARROLLO DEL TEMA

CAPÍTULO I

**DESARROLLO DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR: RELACIÓN
ENTRE LA INERVACIÓN SENSORIAL Y LA ODONTOGÉNESIS.**

ODONTOGÉNESIS 6

Regulación Molecular Del Desarrollo Del Diente.

Estadio De Campana.

Estadio Terminal O De Folículo Dentario (Aposicional).

DENTINOGENESIS 12

INERVACIÓN SENSORIAL DURANTE LA DENTINOGENESIS 14

CAPÍTULO II

GENERALIDADES DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR.

COMPONENTES DEL ÓRGANO DENTARIO. 20

Dentina.

Tejido Pulpar.

CAPÍTULO III

FISIOLOGÍA DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR Y LA INERVACIÓN SENSORIAL: SU INTERACCIÓN PARA LA FORMACIÓN DE LA DENTINA.

INTERACCIONES NEUROPULPARES EN LA FORMACIÓN DE LA DENTINA	39
CONCLUSIONES	54
ABREVIATURAS	56
GLOSARIO	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

INTRODUCCIÓN.

La dentina es un tejido de los órganos dentarios que se forma de unas células especializadas de la pulpa dental llamadas odontoblastos. Esta relación que existe entre estas células del tejido pulpar y dentina forman una estructura que se ha denominado como complejo dentino-pulpar. La transmisión del dolor es el principal fenómeno fisiológico que se le ha estudiado a este complejo, debido al tipo de inervación que existe en la pulpa y su relación que tiene con la dentina.⁽¹⁾

En la actualidad se sabe que existe dos tipos de inervación en la pulpa dental; una sensorial que participa en la regulación de flujo sanguíneo y en la transmisión de dolor, liberando neurotransmisores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P (SP); y otra simpática, la cual participa en la regulación del flujo sanguíneo por medio de neurotransmisores como el neuropéptido Y (NPY) y la noradrenalina (NA).⁽¹⁻²⁾

Sin embargo existe poca información que estudie la participación de estas inervaciones en la formación de los componentes estructurales de los órganos dentarios o en otros tejidos de la cavidad bucal.

Por esta razón esta investigación bibliográfica tiene como objetivo principal hacer una revisión documental actualizada sobre la participación de las fibras nerviosas sensoriales en la formación de dentina. En la bibliografía consultada se menciona la denervación sensorial mediante la administración de capsaicina, el cual es un componente químico que en dosis altas provoca daño en las fibras nerviosas sensoriales mielínicas y amielínicas de la pulpa del órgano dentario; o por medio de una axotomía del nervio dentario inferior del trigémino provocando una disminución en la cantidad de fibras nerviosas sensoriales y por consiguiente una disminución en la concentración de SP y CGRP, estos neuropéptidos se consideran como marcadores de fibras nerviosas sensoriales. Algunos resultados muestran que la utilización de capsaicina disminuye el número de fibras inmunorreactivas a SP (SP-IR) y CGRP

(CGRP-IR). En la rata adulta la administración de capsaicina provoca una disminución en la concentración de CGRP y SP, y como consecuencia una disminución en la formación de la dentina en tres sitios: en el cuerno pulpar, en la mitad de la raíz y en el piso pulpar. Mientras que en la rata púber también se ha reportado una disminución en la formación de dentina en la cara mesial de los primeros molares inferiores. Este mismo hecho se presenta cuando en vez de eliminar la inervación sensorial se elimina la simpática, pero no cuando ambos tipos de información neural son eliminados al mismo tiempo (FIG. 1A). Por otra parte, en la cara distal tanto la denervación sensorial como la simpática inducen un aumento en la formación de dentina de los molares inferiores, lo mismo sucede cuando ambos tipos de inervación son eliminadas al mismo tiempo (FIG. 1B).⁽³⁻⁴⁾

FORMACIÓN DE DENTINA DESPUÉS DE UNA DENERVACIÓN FARMACOLÓGICA.

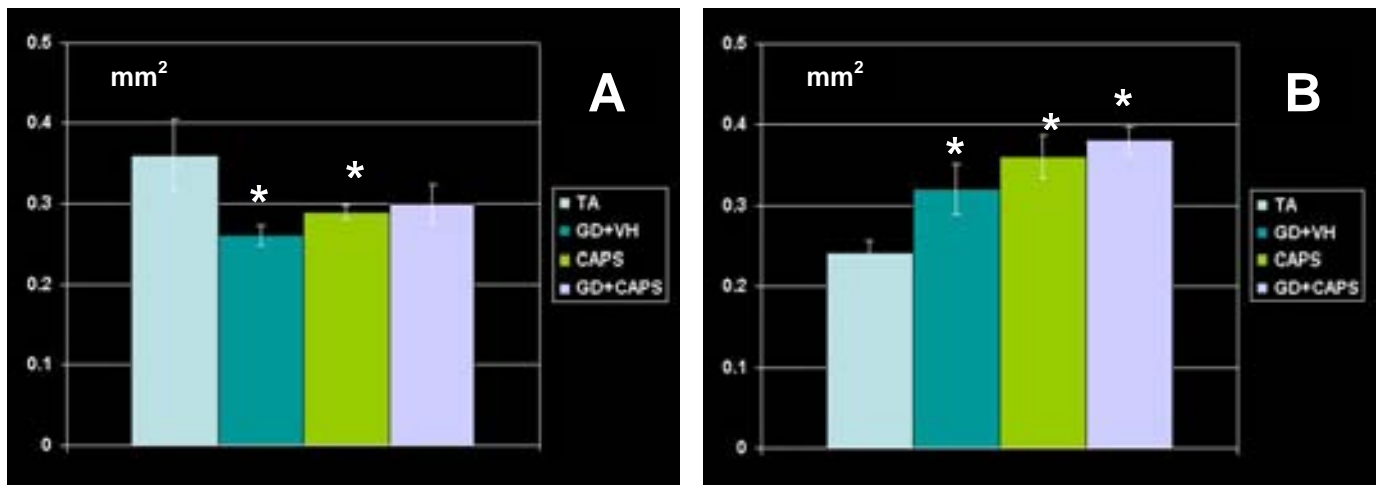


FIG. 1. A. Área de la dentina en la pared mesial del primer molar inferior de ratas hembras testigo absoluto (TA), tratadas con guanetidina en la etapa fetal (GD+VH), tratadas al nacimiento con capsaicina (CAPS) o ambas (GD+CAPS) y sacrificadas al primer estro vaginal. **B.** Área de la dentina en pared distal del primer molar inferior de ratas hembras testigo absoluto (TA), tratadas con guanetidina en etapa fetal (GD+VH), tratadas al nacimiento con capsaicina (CAPS) o ambas (GD+CAPS) y sacrificadas al primer estro vaginal. Tomado de Guzmán, 2005.

Por todo esto, sugerimos que la información neurosensorial de los órganos dentarios participa en la regulación de la formación de dentina.

METODOLOGÍA

TIPO DE REVISIÓN.

Monográfica.

PROCEDIMIENTO.

Se hizo una revisión sistematizada de artículos de revisión bibliográfica y reportes de investigaciones experimentales a cerca de temas que destaquen los aspectos nuevos e importantes relacionados con la función de las fibras nerviosas sensoriales en la formación de dentina. Dicha búsqueda se llevo a cabo mediante una base de datos especializada como MEDLINE, utilizando palabras claves como: formation of dentin, innervation and formation of dentin, innervation and dentin.

DESARROLLO DEL TEMA.

CAPÍTULO I

**DESARROLLO DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR:
RELACIÓN ENTRE LA INERVACIÓN SENSORIAL Y LA
ODONTOGÉNESIS.**

ODONTOGÉNESIS.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL DIENTE.

El desarrollo del diente representa un ejemplo clásico de interacción epitelio-mesenquimática; en este caso entre el epitelio oral, de origen ectodérmico, y las células del ectomesénquima, tejido derivado de la interacción de las crestas neurales y el mesodermo intraembrionario a nivel de cabeza y cuello.⁽⁵⁻⁶⁾

Durante el periodo embrionario el endodermo visceral anterior (AVE) (FIG. 2), expresa factores de transcripción para la formación de la cabeza, tales como OTX2, LIM1 y HESX1 y cerberus. Estos factores establecen el extremo craneal del embrión antes de la gastrulación. Cierta número de factores regulan la formación del mesodermo dorsal y ventral de estructuras de la cabeza y de la cola, la cordina (activada por el factor de transcripción Goosecoid), la nogina y la folistatina antagonizan la actividad de proteína morfogénica de hueso-4 (BMP-4). Como resultado el mesodermo craneal se dorsaliza formando la notocorda, los somitas y los somiteros. Por lo tanto, se puede señalar que la cabeza y, por consiguiente los órganos dentarios, son algunas de las primeras estructuras que se desarrollan durante la organogénesis. Además los primeros dientes en formarse serían los anteriores y después los posteriores.⁽⁵⁻⁶⁾

ENDODERMO VISCERAL ANTERIOR.

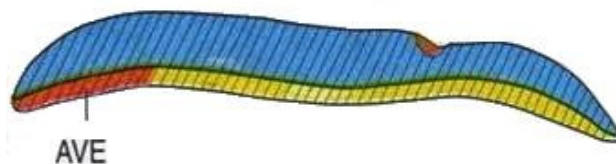


FIG. 2. Localización del endodermo visceral anterior (AVE) en el embrión. Tomado de Sadler, 2007.

La diferenciación izquierda-derecha, está determinada por una cascada de genes. Cuando aparece la línea primitiva, el factor de crecimiento fibroblástico-8 (FGF-8) es secretado por células del nódulo y la línea primitiva, las cuales induce la expresión del gen Nodal, solo en el lado izquierdo del embrión. Más tarde, cuando la placa neural es inducida, FGF-8 mantiene la expresión de Nodal en la lámina del mesodermo lateral, así como también la del gen Lefty-2. Ambos genes regulan a PITX2, un factor de transcripción responsable de la definición del lado izquierdo. Al mismo tiempo, el gen Lefty-1 se expresa en el lado izquierdo de la placa del piso del tubo neural y podría actuar como barrera para impedir el paso de señales del lado izquierdo. El gen sonic hedgehog (erizo sónico) (SHH) podría desempeñar este papel, además de actuar como represor de genes de lado izquierdo en el lado derecho. Los genes que regulan la definición del lado derecho no están tan bien identificados, aunque la expresión del factor de transcripción NKX 3.2 y el factor de transcripción Snail está restringida a la lámina del mesodermo lateral derecho y probablemente regula genes efectores responsables de definir este lado (FIG. 3). La razón por la cual la cascada inicia del lado izquierdo constituye un misterio, pero podría involucrar cilios que se encuentran en las células del nódulo que al moverse crean un gradiente de FGF-8 hacia el lado izquierdo. De tal manera que los órganos dentarios del lado izquierdo son los primeros en formarse y posteriormente los del lado derecho.⁽⁵⁻⁶⁾

ESTABLECIMIENTO DE LOS EJES CORPORALES.

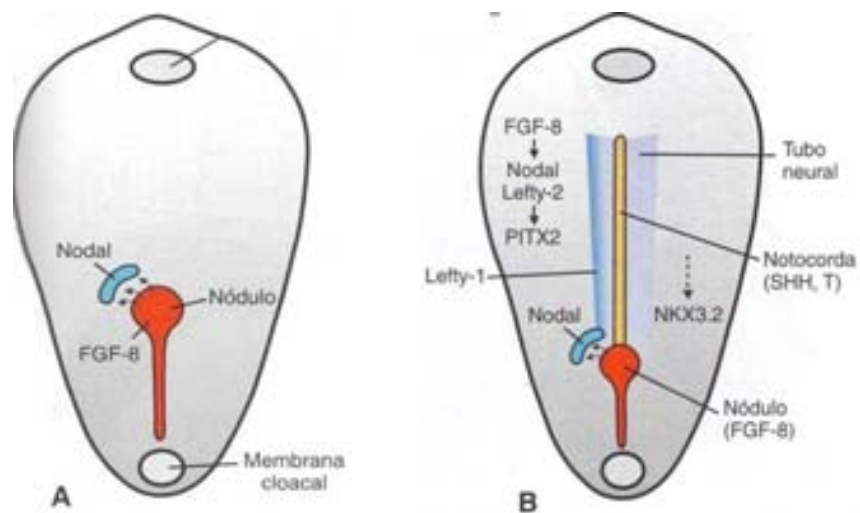


FIG. 3. Factores que intervienen en la diferenciación izq.-der. del embrión. Tomado de Sadler, 2007.

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 ectomesénquima. Con respecto al desarrollo individual de cada diente, el epitelio bucal gobierna la diferenciación al estadios de esbozo, momento en que esa función regulatoria es transferida al ectomesénquima. Entre el epitelio bucal y las diferentes estructuras de origen ectomesenquémico se conducen hacia una interdependencia tisular o interacción epitelio-mesénquima, mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes. Las señales para el desarrollo involucran diferentes factores de crecimiento como las proteínas WNT, las proteínas morfogénicas del hueso (BMP) y factores de crecimiento fibroblástico (FGF); el gen SHH y factores de transcripción como MSX1 y MSX2 que interactúan en una compleja vía para producir la diferenciación celular y establecer el patrón de cada diente. Los dientes también tienen, aparentemente, un centro señalizador y este representa el “organizador” para el desarrollo del diente (FIG. 4). Esta región señalizadora se denomina “nudo del esmalte” y aparece en una región circunscripta del epitelio dental en el extremo del esbozo de los dientes. Posteriormente, en el estadio de caperuza ó casquete aumenta de tamaño para convertirse en un grupo de células fuertemente apiñadas, y finalmente, sufre apoptosis al concluir este estadio. Mientras esta región está presente, expresa FGF-4, SHH y proteínas morfogénicas de hueso 2 y 4 (BMP-2 y -4).^(1,5-6)

NUDO DEL ESMALTE.

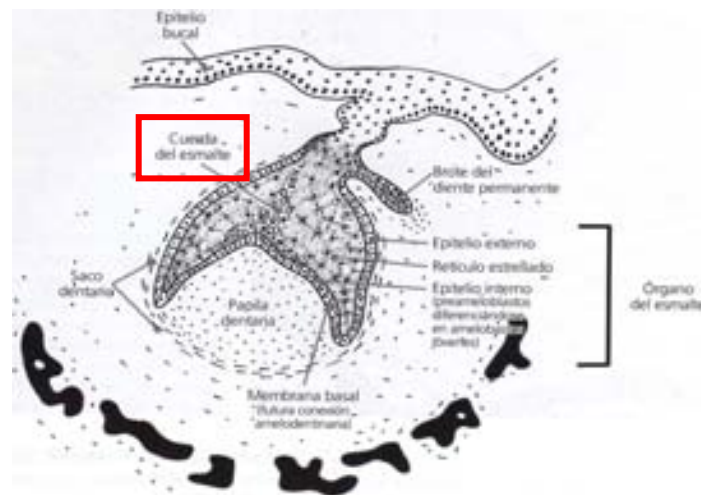


FIG. 4. Cuerda de esmalte que se relaciona con el nodo del esmalte. Tomado de Gómez, 2002.

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que empiezan a formarse en el interior de los maxilares y la mandíbula para luego avanzar al exterior. 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 (complejo dentino-pulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar). Durante la odontogénesis se distinguen dos fases: la morfogénesis (desarrollo y formación de patrones coronarios y radiculares) y la histogénesis (formación de los tejidos dentarios).⁽¹⁾

La primera manifestación consiste en la diferenciación de la lámina dental o listón dentario, a partir del engrosamiento del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo. Los gérmenes dentarios siguen su evolución en etapas que, de acuerdo a su morfología son: estadio de lámina dental; estadio de brote, macizo o yema; estadio de casquete; estadio de campana y estadio de folículo dentario, terminal, maduro o aposicional.⁽¹⁾

Por las características de esta investigación sólo analizaremos las últimas dos etapas de desarrollo de los órganos dentarios.

ESTADIO DE CAMPANA.

Es posible observar modificaciones estructurales en el órgano del esmalte, papila y saco dentario, respectivamente. Se pueden considerar que el estadio de campana tiene una etapa inicial y otra más avanzada.⁽¹⁾

Órgano del esmalte: en etapa inicial, presenta una nueva capa: el estrato intermedio, situada entre el retículo estrellado y el epitelio interno. De esta manera en este periodo el órgano del esmalte esta constituido por:

1. Epitelio externo. Las células cúbicas se han vuelto aplanadas, tomando un aspecto de epitelio plano simple. Al final de esta el epitelio presenta pliegues debido a invaginaciones o brotes vasculares provenientes del saco dentario.⁽¹⁾
2. Retículo estrellado. Aumenta el espesor por el incremento del líquido intercelular, pero al avanzar el desarrollo su espesor se reduce a nivel de las cúspides o bordes incisales.⁽¹⁾
3. Estrato intermedio. Aparecen varias capas de células planas, el mayor número de capas celulares están en el sitio de las futuras cúspides o bordes incisales. Estas células del estrato intermedio tienen actividad enzimática fosfatasa alcalina positiva, mientras que las ameloblásticas carecen de esta enzima, por lo que se postula que el estrato intermedio participa indirectamente en la amelogénesis.⁽¹⁾
4. Epitelio interno o preameloblastos. Las células del epitelio interno se diferencian en ameloblastos jóvenes, son células cilíndricas bajas. Raschkow advirtió en este periodo morfogénético, una condensación de fibras argirofílicas por debajo y adyacente al epitelio interno del órgano del esmalte. Esta condensación se denominó membrana preformativa o lamina basal ameloblástica. Estudios recientes han demostrado que el gen epiprofin (Epfm) es el responsable de la morfogénesis del ameloblasto (FIG. 5).^(1,7)

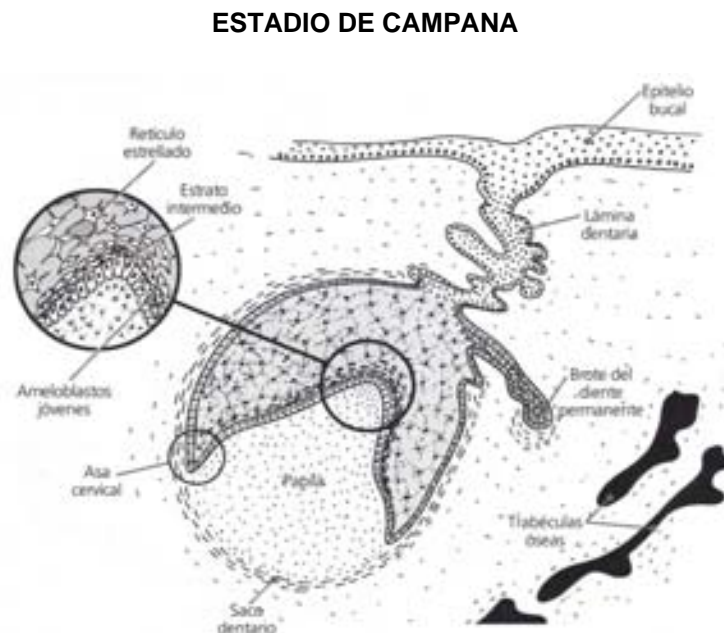


FIG. 5. Estadio de campana y sus componentes durante la odontogénesis. Tomado de Gómez, 2002.

Papila dentaria. La diferenciación de los odontoblastos se realiza a partir de células ectomesenquimáticas de la papila que evolucionan transformándose en preodontoblastos, luego en odontoblastos jóvenes y, por último, en odontoblastos secretores o maduros. Se diferencia una prolongación citoplasmática única localizada en plena matriz dentinaria llamada proceso odontoblástico o prolongación odontoblástica.⁽¹⁾

Cuando se forma la dentina, la porción central de la papila se transforma en papila dentaria, la cual formara la futura pulpa dental.⁽¹⁾

Saco dentario. Constituido por células ectomesenquimáticas indiferenciadas, del cual derivan los componentes de inserción del órgano dentario: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar.⁽¹⁾

ESTADIO TERMINAL O DE FOLÍCULO DENTARIO (APOSICIONAL).

Comienza cuando se identifica, en las zonas de las futuras cúspides o bordes incisales, la presencia de los depósitos de la matriz del esmalte y, lo más importante para esta investigación, los depósitos de la matriz de la dentina (FIG. 6).⁽¹⁾

ETAPA APOSICIONAL.

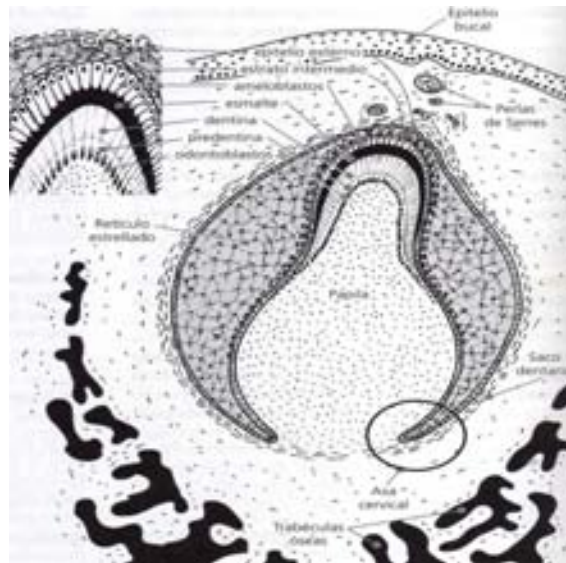


FIG. 6. Estadio aposicional de la odontogénesis y la formación de la dentina. Tomado de Gómez, 2002.

DENTINOGENESIS.

La dentinogénesis es el proceso de un conjunto de mecanismos mediante los cuales la papila dentaria y posteriormente la pulpa dental, a través de células especializadas llamadas odontoblastos producen una matriz orgánica que luego se calcifica y forma un tejido llamado dentina.⁽¹⁾

Los preameloblastos y ameloblastos jóvenes (epitelio dentario interno) estimulan a las células ectomesenquimatosas de la papila dentaria, derivadas de las crestas neurales, por medio de la expresión de genes como MSX1 y MSX2, además de diferentes factores como el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) a transformarse en preodontoblastos, posteriormente en odontoblastos jóvenes y finalmente en odontoblastos maduros o secretores.⁽⁸⁻⁹⁾

La dentinogénesis puede dividirse en tres etapas, la primera llamada “elaboración de la matriz orgánica”, esta inicia cuando se forman fibras reticulares entre los cuerpos de los odontoblastos, las que a nivel de sus extremos apicales se abren en abanico, formando la primera matriz dentinaria llamada predentina, a estas fibras se les denomina fibras de Von Korff. Con esta interpretación la primera predentina esta formada de la papila dentaria y el resto de los odontoblastos.⁽¹⁾

La segunda etapa se conoce como “maduración de la matriz”, la cual consta de gruesas fibras colágenas incluidas en abundante sustancia fundamental, cuando la predentina alcanza un grosor de 6 micras comienza la tercera etapa de la odontogénesis llamada de “precipitación de sales minerales, calcificación o mineralización”. Los odontoblastos, una vez que la predentina madura, participan en el proceso de calcificación captando y almacenando calcio; y elevando la concentración local de iones de fosfatos, mediante la fosfatasa alcalina que se encuentra en su superficie y se difunde en la matriz extracelular. Una vez que se calcifica la predentina forma el tejido que se conoce como dentina, la primera dentina que se forma se conoce con el nombre de dentina del manto.⁽¹⁾

El calcio puede alcanzar la predentina a través del odontoblasto, ya que estas células posee para ello canales de calcio tipo L, específicamente $Ca_v1.2$ y diferentes sistemas de transporte para esta función como: el sistema de intercambio de Na^+/Ca^+ y el sistema de ATPasa dependiente de calcio que intervienen en la homeostasis intracelular del calcio y facilita su acumulación en algunas organelas como las mitocondrias.⁽¹⁰⁻¹²⁾

La calcificación de la dentina del manto se realiza por medio de estructuras llamadas vesículas matriciales, estas son formaciones esféricas de 100 a 200 nm de diámetro, limitadas por una membrana que se origina por gemación a partir de los odontoblastos. Su interior se encuentra constituido principalmente por calcio y fosfato, la precipitación inicial se produce en la membrana de la vesícula con la presencia de una alta fracción de fosfatidil-serina acídica y la precipitación de macromoléculas intravesiculares, tales como la anexina y/o la calbindina. Los iones acumulados en las vesículas precipitan como fosfato cálcico amorfo para finalmente transformarse en cristales de hidroxiapatita.⁽¹⁾

Los cristales crecen y terminan por romper las vesículas, estos núcleos de calcificación se fusionan con otros vecinos, constituyendo un frente lineal de calcificación. Los cristales siguen una orientación definida con respecto a las fibras colágenas, disponiéndose en su superficie y en su interior. A este respecto es importante señalar que las fibras de colágena que se encuentran en la predentina y donde se deposita el componente mineral, son fibras en las que se ha detectado una significativa presencia de ATPasa dependiente de calcio. Esta enzima que se elabora principalmente en los ameloblastos se difunde en el espacio extracelular y se distribuye a lo largo de las fibras de colágeno, la acción enzimática elimina ATP de la proximidad de las fibras y previene la inhibición que este compuesto ejerce sobre el crecimiento del cristal. Un dato importante en la calcificación de la dentina del manto es la no participación de la fosfoforina dentinaria (DPP).⁽¹⁾

A medida que se calcifica la dentina del manto, los odontoblastos continúan formando predentina para formar el resto de la dentina llamada circumpulpar la cual difiere de la anterior, pues las fibras colágenas son más finas y la sustancia fundamental es producida exclusivamente por los odontoblastos. La calcificación también es diferente, no se forman vesículas matriciales y la mineralización sigue un patrón globular. Esto implica que se produce aposición de cristales de hidroxiapatita en varios puntos a la vez, formándose núcleos de cristalizaciones globulares llamados calcosferitos que más tarde se fusionan con sus vecinos, cuando esto no ocurre se forma una zona en dentina llamada capa granulosa de Tomes.⁽¹⁾

La secuencia de formación de la dentina circumpulpar consiste en la secreción de colágeno, proteoglicanos y glucosaminoglucanos sulfatados en la zona próxima a su cuerpo celular y a través de los procesos odontoblásticos se transporta DPP, proteína Gla y una nueva serie de proteoglicanos que son vertidos por exocitosis en el límite existente entre la predentina y la matriz dentinaria previamente mineralizada, formando una región llamada frente de mineralización, a este nivel y desde el odontoblasto se liberan iones de calcio. Estudios recientes muestran que la presencia de la sialoproteína dentinaria (DSP), la proteína fosforin (PP), la sialofosfoproteína dentinaria (DSPP), la proteína de mineralización LIM 1 (LMP-1) y proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP1), las cuales son proteínas claves para la mineralización de la predentina. El gen que codifica la proteína DMP1, ha sido localizado en el cromosoma 4q21.⁽¹³⁻¹⁸⁾

INERVACIÓN SENSORIAL DURANTE LA DENTINOGÉNESIS.

Durante el proceso de odontogénesis las células de los Rombómeros 1 y 2 (R1 y R2) emigran al primer arco faríngeo, formando el nervio trigémino y sus ramificaciones que van a formar las fibras sensoriales, las cuales inervan a todos los gérmenes dentarios. La inervación se establece en forma precoz, delgadas prolongaciones nerviosas, dependientes del trigémino, se aproxima a los primeros estadios del desarrollo dentario, pero no penetran en la papila hasta el periodo postnatal (FIG. 7).^(5-6,9)

INERVACIÓN SENSORIAL DURANTE LA ODONTOGÉNESIS.

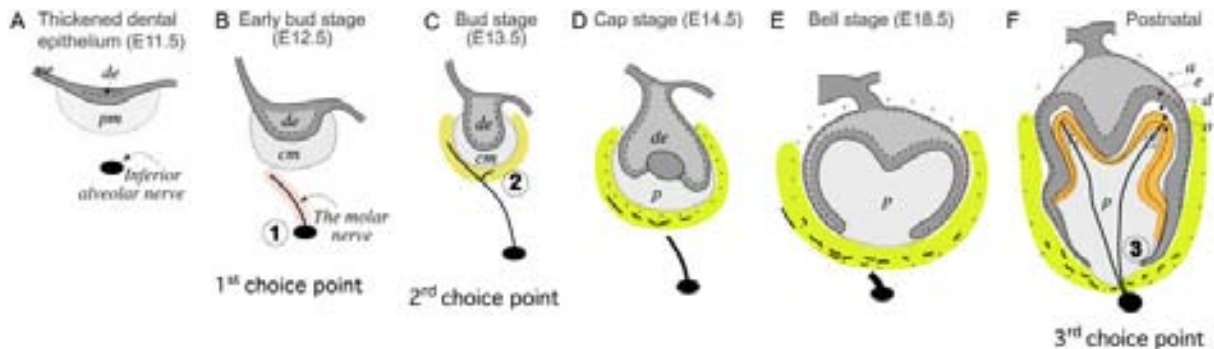


FIG 7. Formación de la inervación sensorial en las diferentes etapas de la odontogénesis. Tomado de Luukko, 2005.

El factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), moléculas de adhesión celular neural (NCAM), Netrin-3 (NT-3) y Ephrins (Eph) como son: EphA3 -5 y -7 son algunas sustancias que se han relacionado con el comienzo y el desarrollo de la inervación sensorial durante la odontogénesis y con el crecimiento de los axones pulpares (FIG. 8).^(9,19-20)

REGULACIÓN MOLECULAR DE LA FORMACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES.

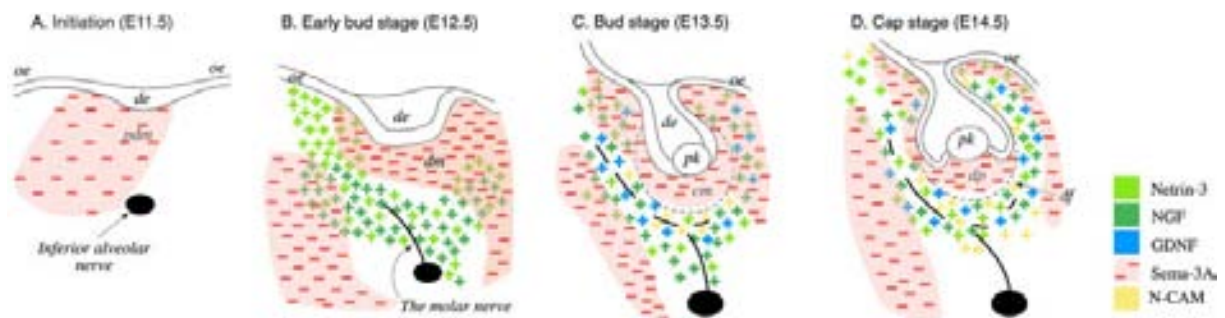


FIG. 8. Factores neurales que intervienen en la formación de los axones sensoriales durante la odontogénesis. Tomado de Luukko, 2005.

Fristad y col. mediante técnicas inmunohistoquímicas de cortes de mandíbulas incluidas en anticuerpos policlonales a fibras sensoriales y simpáticas, demostraron que durante el desarrollo del diente la papila dental es inervada por fibras nerviosas sensoriales CGRP-IR y SP-IR, y fibras nerviosas simpáticas inmunorreactivas a NPY (NPY-IR) y NA (NA-IR) en los molares inferiores de la rata.⁽²¹⁻²²⁾

La innervación inicial es solamente de tipo sensorial, pues los estudios histoquímicos han demostrado que las fibras nerviosas autónomas están ausentes. La innervación sensorial se establece en un inicio a nivel del saco dentario y es hasta la etapa postnatal ingresan a la papila dentaria (FIG. 9). El epitelio dentario interno del órgano del esmalte forma TGF- β y la proteína WNT4 estimulando a las células ectomesenquimatosas subyacentes a este para producir semaphorin 3A (SEMA 3A), que es un quimiorrepelente el cual regula la guía de dirección y fasciculación de las fibras nerviosas periféricas, incluidas las del nervio trigémino (FIG. 10).⁽⁹⁾

INERVACIÓN SENSORIAL EN LA ODONTOGÉNESIS

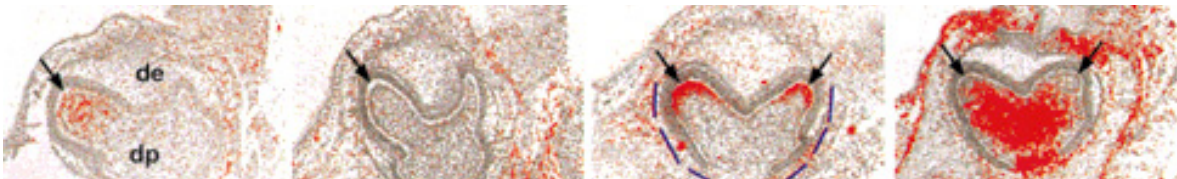


FIG 9. Corte histológico donde se observa las fibras nerviosas sensoriales en el saco dentario (azul) e inmunohistoquímica de GDNF (rojo) en etapa de campana. Tomado de Luukko, 1997.

Es importante señalar que para el desarrollo de neuronas, de axones y sus ramificaciones hacia su tejido blanco se requiere de señales moleculares atractivas o repulsivas, de estas moléculas guías se conocen diferentes familias Netrins, Slits, Ephrins (Eph) y Semaphorin (SEMA).⁽¹⁹⁾

REGULACIÓN MOLECULAR DE LA FORMACION DE LAS FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES.

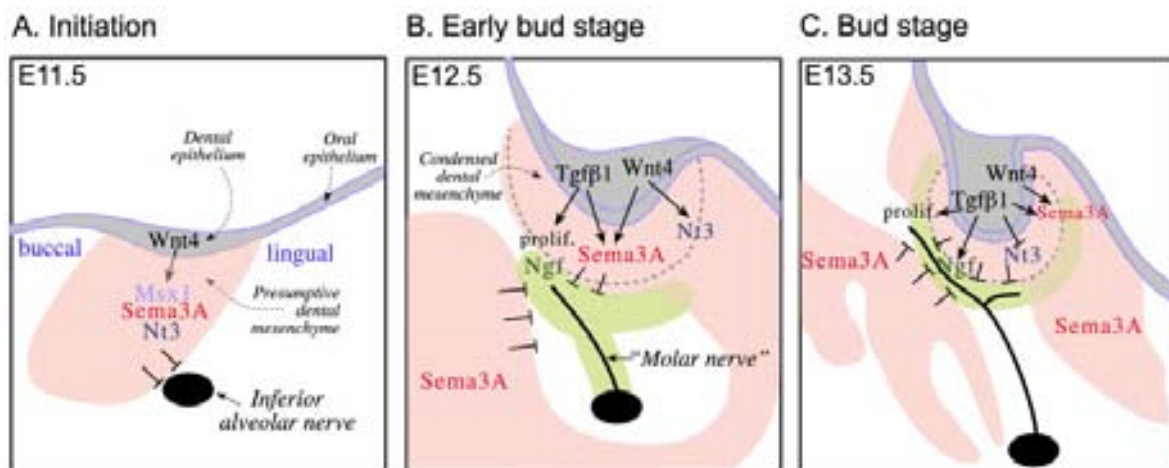


FIG. 10. Guía de la formación de los axones sensoriales, y la interacción epitelio-ectomesénquima a través de sus diferentes factores. Tomado de Luukko, 2005.

Veerayutthwilai y col., a través, de un estudio de doble inmunofluorescencia para fibras nerviosas sensoriales CGRP-IR y Peripherin-inmunorreactivas (PER-IR) (FIG. 11) han clasificado la maduración del odontoblasto en siete etapas: A, B, C1, C2, D, E y F. En las etapas A y B las fibras nerviosas sensoriales CGRP-IR están ausentes; en la etapa C1 las fibras CGRP-IR se encuentran en la pulpa dental, pero se encuentran por debajo de los odontoblastos; en la etapa C2 las fibras CGRP-IR están entre los odontoblastos, entran a la preentina y dentina; en la etapa D las fibras CGRP-IR inervan densamente la capa de odontoblastos, preentina y dentina; en la etapa E las fibras CGRP-IR forman una gruesa inervación en los odontoblastos, preentina y dentina; y en la etapa F existen pocas fibras CGRP-IR en la capa de odontoblastos. Además realizaron un diagrama de la formación de dentina en molares de ratas de 10 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 7 semanas, 12 semanas y 1 año de nacidas, los resultados demuestran que entre los 10 días a las 4 semanas del nacimiento de las ratas donde los odontoblastos se encuentran en las etapas A, B, C1 y C2 de su desarrollo existe una mayor cantidad de formación de dentina que en las etapas, D y E; mientras tanto en la etapa F que se forma desde la semana 7 al año después del nacimiento de las ratas se ubica en los cuernos pulpares de los órganos dentarios y existe una formación de dentina reparativa después del año de nacimiento de las ratas (FIG. 12).⁽²³⁾

DOBLE INMUNOFUORESCENCIA PARA FIBRAS CGRP-IR Y PER-IR.

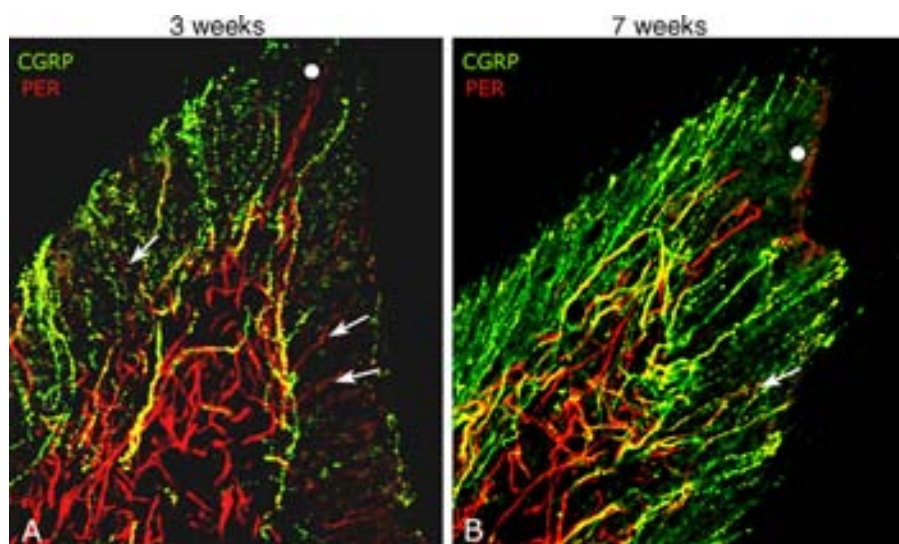


FIG. 11. Inmunofluorescencia para fibras CGRP-IR (verde) y PER-IR (rojo) en molares de ratas a las 3 semanas (A) y siete semanas (B) de nacidas. Tomado de Veerayutthwilai, 2006.

ETAPAS DE MADURACIÓN DEL ODONTOBLASTO Y LA FORMACIÓN DE DENTINA.

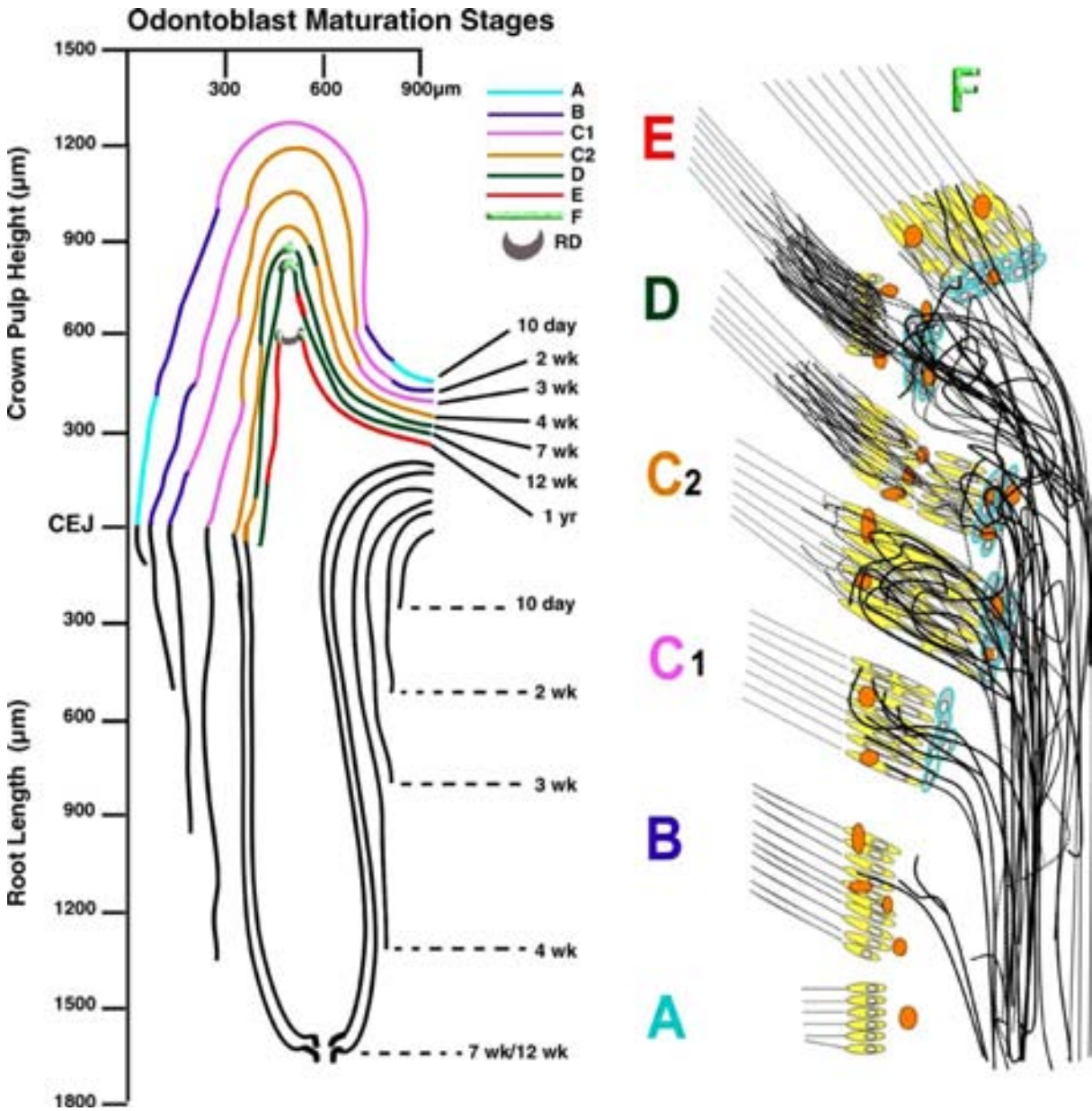


FIG. 12. Etapas de maduración del odontoblasto A, B, C1, C2, D, E, F; y la relación existente entre estas etapas y la cantidad de dentina formada durante la dentinogénesis. Tomado de Veerayutthwilai, 2006.

CAPÍTULO II

GENERALIDADES DEL COMPLEJO DENTINO- PULPAR.

COMPONENTES DEL ÓRGANO DENTARIO.

DENTINA.

COMPOSICIÓN QUÍMICA.

La composición química de la dentina es aproximadamente de: 70% de materia inorgánica, 18% de materia orgánica y 12% de agua.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Matriz orgánica. Está constituida por componentes como el colágeno Tipo I, que es sintetizado por los odontoblastos y representa el 90% de dicha matriz. Los colágenos Tipos III, IV, V y VI se han descritos en pequeñas proporciones. También contiene proteínas como la osteonectina, osteopontina y proteína Gla de la dentina (similar a la osteocalcina) que contiene ácido gama-carboxiglutámico. Además existe tres proteínas que se encuentran únicamente en la dentina, las cuales son: fosforina dentinaria (DPP), proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP1) y la sialoproteína dentinaria (DSP). Secretadas por el odontoblasto las primeras participan en el proceso de mineralización, y la última participa en el proceso de interrelación epitelio-mesénquima. El condroitín 4-sulfato y el condroitín 6-sulfato son los GAG mas frecuentes. También se ha identificado proteínas de suero, como la albúmina, fosfolípidos y factores de crecimiento.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Matriz inorgánica. Está compuesta por cristales de hidroxiapatita, hay ciertas cantidades de fosfato amorfo, carbonatos, sulfatos y oligoelemento como el flúor, cobre, zinc, hierro, magnesio. Asimismo existe calcio ligado a componentes de la matriz orgánica que actúan como reservorio para formación de cristales de hidroxiapatita.⁽²⁴⁻²⁶⁾

ESTRUCTURAS HISTOLÓGICAS DE LA DENTINA.

Las estructuras histológicas están constituidas por unidades estructurales básicas, entre las que encontramos a:

Túbulos dentinarios. Son estructuras cilíndricas delgadas que se extiende en todo el espesor de la dentina desde la pulpa hasta la unión amelodentinaria o cementodentinaria. La pared de los túbulos está constituida por dentina peritubular o tubular que está formada por una matriz mineralizada. Entre el proceso odontoblástico y la pared tubular hay un espacio llamado espacio periprocesal, ocupado por el licor o fluido dentinal, proveniente de la sustancia intercelular de la pulpa. En dicho espacio penetran hasta cierta distancia fibras nerviosas amielénicas provenientes de la pulpa dental, también se pueden distinguir algunas fibras de colágeno dispuestas circularmente e inclusive cristales de hidroxiapatita.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Los túbulos dentinarios están rodeados por un anillo o pared denominado dentina peritubular, tubular o matriz peritubular. La dentina peritubular se caracteriza por carecer de colágeno, aunque se ha demostrado la presencia de colágeno tipo III. La materia orgánica de la misma está formada por sustancias no colágenas tales como glicoproteínas, proteoglicanos y lípidos. En la dentina peritubular se distinguen tres zonas distintas.⁽²⁴⁻²⁶⁾

- a) La zona hipomineralizada externa.
- b) La zona hipermineralizada media.
- c) Zona hipomineralizada interna. (FIG. 13)

DENTINA PERITUBULAR E INTERTUBULAR.

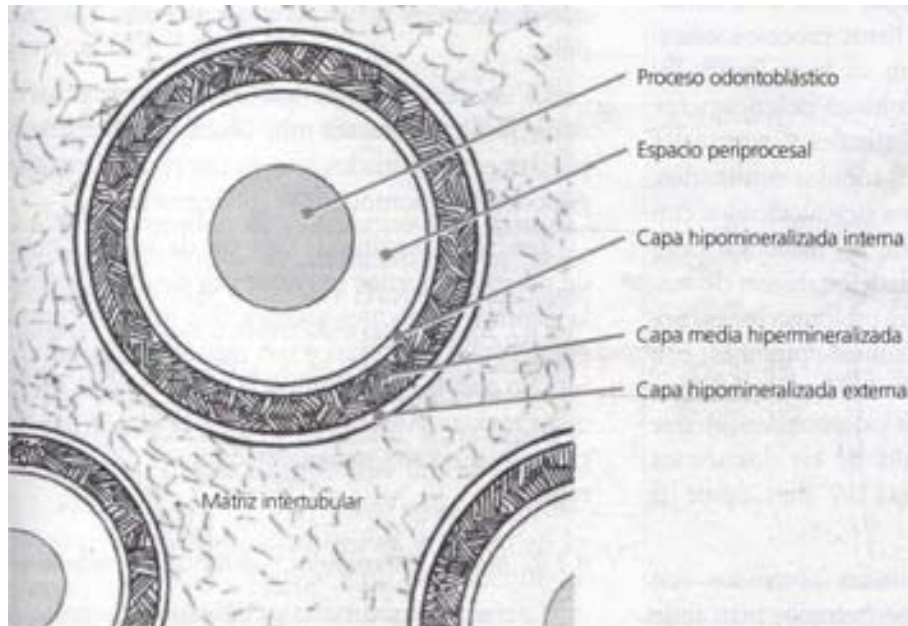


FIG. 13. Estructura de los túbulos dentinarios. Tomado de Gómez, 2002.

Matriz intertubular o dentina intertubular. Se distribuye entre las paredes de los túbulos dentinarios y su componente principal son las fibras de colágeno que constituyen una malla fibrilar entre la cual y sobre la cual se depositan los cristales de hidroxipatita.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Por tener incluida en su seno las prolongaciones citoplasmáticas de los odontoblastos funcionales y por el licor dentinario que la nutre, la dentina se considera un tejido vivo. La actividad funcional más significativa consiste en actuar como soporte mecánico en la actividad normal masticatoria de los dientes y en participar en funciones de defensa y sensibilidad dental, por lo tanto las actividades funcionales de la dentina son:

a) **Actividad mecánica.** La dentina posee dos propiedades físicas esenciales, la dureza y elasticidad, lo que constituye en este sentido el eje estructural del diente sobre el que se articula el resto de los tejidos duros del diente. Además facilita con su grado de elasticidad que el diente quede protegido de los distintos impactos de la masticación. Esto debido a la existencia de cierta cantidad de fibras colágenas en este tejido.⁽¹⁾

- b) Actividad defensiva. Al formar la dentina terciaria o reparativa.⁽¹⁾
- c) Actividad sensitiva. Los estímulos externos como calor, frío, etc.; se interpretan siempre como sensación de dolor. Tres mecanismos podrían explicar la sensibilidad de la dentina:

El primero de ellos se determina por la presencia de terminaciones nerviosas propias entre los túbulos dentinarios, pero se sabe que no todos los túbulos dentinarios están inervados.⁽²⁴⁻²⁶⁾

El segundo estipula que el odontoblasto actúa como receptor del estímulo y que está acoplado con las terminaciones nerviosas de la pulpa mediante una sinapsis. Esta teoría propone que debido al origen neural de los odontoblastos podría haber retenido la capacidad de recibir estímulos, así como de transmitir estímulos.⁽¹¹⁻¹²⁾

El tercer mecanismo se denomina como teoría hidrodinámica de Bränströmm, toma en cuenta la presencia de líquido o licor dentinario dentro de los túbulos; este líquido es un ultrafiltrado del plasma del tejido conectivo de la pulpa. La teoría estipula que los estímulos que actúan sobre la dentina provocan un movimiento del líquido dentinal que transmite las diferencias de presión existente a las terminaciones nerviosas libres intratubulares y por ende al plexo nervioso subodontoblástico.⁽²⁷⁻²⁸⁾

TEJIDO PULPAR.

La pulpa es un sistema de tejido conjuntivo formado por células, sustancia fundamental y fibras. Las células fabrican una sustancia fundamental que después actúa como base y precursor del complejo fibroso, compuesto por colágena y reticulina. La pulpa dentaria tiene sus orígenes embriológicos en la papila dental, es decir, del tejido ectomesenquimático. La pulpa que se aloja en la cámara pulpar, es la forma madura de la papila y tiene la peculiaridad de ser el único tejido blando del diente.^(24-26,29)

La cámara pulpar es la cavidad central excavada en plena dentina. La cámara pulpar puede dividirse, al igual que su contenido pulpar, en porción coronaria y porción radicular. En los elementos multirradiculares en la zona coronaria la cámara posee un piso y un techo donde encontramos los cuernos pulpares, que son prolongaciones camerales que se dirigen hacia las cúspides. Del piso de la cámara salen dos o tres conductos que penetran en las raíces y que terminan en uno o varios orificios en el vértice distal de la raíz. Dichos conductos se extienden, por tanto, desde la región cervical hasta el foramen apical o ápice radicular. Se denomina pulpa radicular a la porción tisular alojada en estos conductos. El foramen apical de la pulpa radicular se conecta directamente con el tejido periapical del ligamento periodontal a nivel de los espacios indiferenciados de Black o periápice. En los elementos unirradiculares la pulpa coronal se continua sin límites topográficos con la pulpa radicular, pues carece de piso, pero si posee cuernos en número de uno o tres según se trate de caninos o incisivos.⁽²⁴⁻²⁶⁾

El tejido pulpar y dentinario conforman estructural, embriológica y funcionalmente una verdadera unidad biológica conocida como complejo dentino-pulpar. Desde el punto de vista estructural los cuerpos de los odontoblastos se localizan en la interfase existente entre la pulpa y la dentina y su prolongación principal o proceso odontoblástico se ubica en el interior de los túbulos dentinarios, recorriendo prácticamente en todo el espesor dentinario. Funcionalmente los odontoblastos son los responsables de la formación y mantenimiento de la dentina, además de un origen embrionario en común llamado ectomesénquima. Por todas estas razones, se le considera como un tejido biológico único, pero de características histológicas diferentes.⁽²⁴⁻²⁶⁾

COMPONENTES ESTRUCTURALES DE LA PULPA.

Desde el punto de vista estructural la pulpa dental es un tejido conectivo de la variedad laxa, ricamente vascularizado e innervado. La pulpa está formada por un 75% de agua y por un 25% de materia orgánica. Esta última está constituida por células y matriz extracelular (MEC) representada por fibras y sustancia fundamental.⁽²⁴⁻²⁶⁾

COMPONENTES CELULARES DE LA PULPA.

Odontoblastos.

Son células específicas o típicas del tejido pulpar situadas en su periferia y subyacentes a la dentina. Los odontoblastos pertenecen tanto a la pulpa como a la dentina, porque si bien su cuerpo se localiza en la periferia pulpar, sus prolongaciones se alojan en los túbulos de la dentina. Los odontoblastos conforman por su disposición la capa odontoblástica. Dicha capa es semejante a un epitelio cilíndrico pseudoestratificado en la región coronaria y, a un epitelio cilíndrico simple en la zona radicular. Los odontoblastos en la región coronaria alcanzan una cifra de 45000 por milímetro cuadrado y su número disminuye considerablemente en la zona radicular. Los odontoblastos miden 40 micras de alto y un ancho de 3 a 4 micras (FIG. 14).^(1,29-30)

Recientemente se ha detectado proteína S-100 en el odontoblasto humano, esta proteína por lo general se localiza en células nerviosas y participa, principalmente, en el proceso de conducción nerviosa. Esto se ha relacionado con su origen de las crestas neurales y la actividad biológica intracelular del calcio (TABLA 1).^(1,31)

ODONTOBLASTOS.

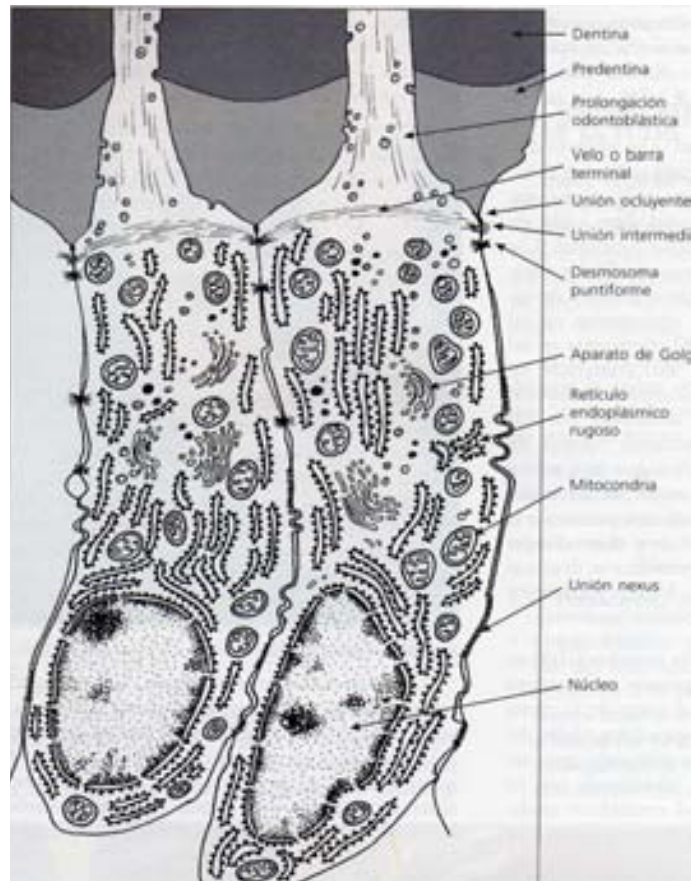


FIG. 14. Ultraestructura de los odontoblastos. Tomado de Gómez, 2002.

DERIVADOS DE LAS CRESTAS NEURALES.

Tejido conectivo, músculos y huesos de la cara y del cráneo.

Ganglios nerviosos craneales.

Células C de la glándula tiroides.

Tabique troncoconal del corazón.

Odontoblastos.

Dermis de la cara y el cuello.

Ganglios espinales (de la raíz dorsal).

Ganglios de la cadena simpática y preaorticos.

Ganglios parasimpáticos del tracto gastrointestinal.

Médula suprarrenal.

Células de Schwann.

Células gliales.

Piamadre y aracnoides.

Melanocitos.

TABLA 1. Las diferentes células de origen neural en el ser humano. Incluyendo el tejido conectivo de cabeza y cuello; y los odontoblastos (negritas). Tomado de Dupin, 2007.

Debido a ese origen neural se ha estudiado en esta célula la entrada de calcio a través de diversos canales de calcio. Una de las principales funciones de dichos canales es una respuesta de despolarización de la membrana celular modulando una gran variedad de funciones neurales como: neurotransmisión, contracción, secreción y expresión de genes. Existen en la actualidad por lo menos seis tipos de canales de calcio: L, N, P, Q, R y T. Los canales de calcio tipo L se han descubierto principalmente en las neuronas y fibras nerviosas, pero en estudios recientes de inmunohistoquímica ahora se han mostrado en el odontoblasto, específicamente el receptor de calcio tipo L $Ca_v1.2$. Además existen una variedad de receptores transitorios de potencial (TRP) familia de receptores que se relaciona directamente con funciones nociceptivas y termosensitivas. Esta familia comprende más de 30 canales, muchos de los cuales son permeables para calcio. La familia TRP puede dividirse en subfamilias: TRPC (Canonical), TRPV (Vanilloid), TRPM (Melastatin), TRPP (Polycystin), TRPML (Mucolipin), TRPA (Ankyrin) y TRPN (NOMPC). El receptor transitorio de potencial vanilloid miembro de la subfamilia 1 (TRPV1) ó llamado anteriormente receptor vanilloid 1 (VR1), un miembro de la familia TRPV es un canal específico neural sensitivo e inducido por capsaicina, estos canales responden al calor, protones, lipooxigenasa y se encuentra particularmente en terminaciones nerviosas sensoriales, incluyendo neuronas ganglionares trigeminales. Okumura y col. en el 2005 por medio de técnicas inmunohistoquímicas y estimulación de los odontoblastos con capsaicina (FIG. 15A), pudieron identificar el receptor TRPV1 en la membrana plasmática del cuerpo y proceso del odontoblasto (FIG. 15B). Y por último, en el 2005 Maurin y col. identificaron la presencia de semaphorin 7A (SEMA 7A) en el odontoblastos durante la inervación de la dentina (FIG. 16).^(10-12,19,32)

IDENTIFICACIÓN DEL RECEPTOR TRPV1 EN EL ODONTOBLASTO.

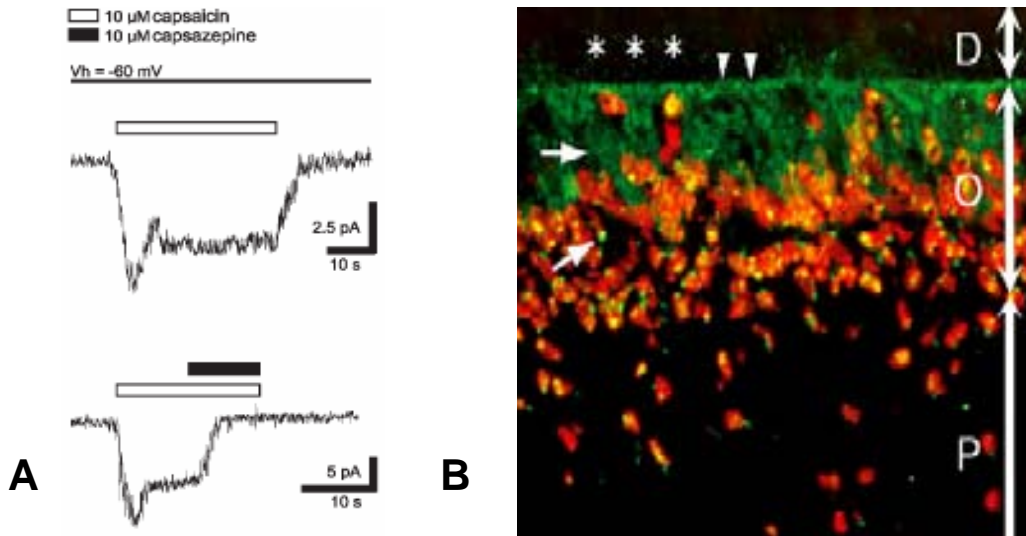


FIG 15. A. Localización del receptor TRPV1 por medio de la estimulación con capsaicina en los odontoblastos de ratas adultas. B. Localización inmunohistoquímica del receptor TRPV1 en los odontoblastos de ratas adultas. Asteriscos y flechas muestran inmunorreacción TRPV1-positiva sobre los procesos celulares en los túbulos dentinarios y las terminaciones distales de la membrana del odontoblasto, respectivamente. D: dentina, O: capa de odontoblastos, P: pulpa dental. Tomado de Okumura, 2005.

LOCALIZACIÓN DEL SEMA 7A EN EL ODONTOBLASTO.

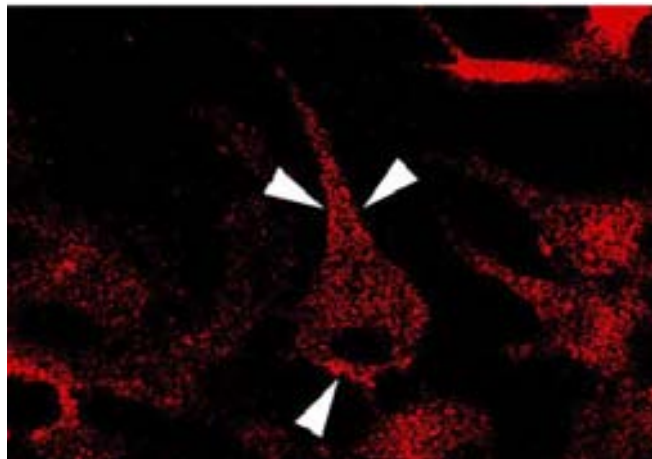


FIG 16. Localización a través de inmunofluorescencia de SEMA 7A en la membrana del odontoblasto, específicamente en el polo basal del cuerpo celular y en la base del proceso celular. Tomado de Maurin, 2005.

Con todos los resultados mencionados anteriormente podemos señalar que el odontoblasto presenta una gran cantidad de receptores de funcionamiento neural y que, por lo tanto, sugerimos que el odontoblasto es una célula que tiene dentro de sus principales funciones una capacidad nerviosa, específicamente receptora; y de esta manera, puede presentar susceptibilidad a diferentes neurotransmisores como pueden ser el CGRP y SP.

Núcleo. El núcleo del odontoblasto típico es elipsoidal; de localización basal, cuando se encuentra en su máxima actividad secretora. Rodean al núcleo dos capas delgadas cada una de unos 50 Å de grosor.^(24-26,29)

Nucléolo. En exámenes de dientes humanos con microscopio electrónico, Iványi encontró, en 1972, que los odontoblastos diferenciados contenían de uno a cuatro nucléolos.^(24-26,29)

Citoplasma. El citoplasma es intensamente basófilo por su alto contenido de ácido ribonucleico. Además se han detectado importantes niveles de calcio, fósforo y azufre. Según Jesson (1967), Garant y cols. (1968), Reith (1968), Takuma y Nagai (1971), el retículo endoplásmico rugoso es muy extenso, ocupando gran parte del citoplasma excepto en el cono de origen del proceso odontoblástico. Dentro de las cisternas del retículo endoplásmico liso hay material fibrilar delgado. El aparato de Golgi ocupa el centro del odontoblasto, su localización es supranuclear y en su cara madura exhibe numerosos gránulos de contenido filamentosos.⁽²⁹⁾

Las mitocondrias se distribuyen de manera uniforme en la mayor parte del cuerpo celular, por lo general, estrechamente relacionadas con cisternas del retículo endoplásmico rugoso; y cuya función principal es liberar energía para la utilización de sus procesos metabólicos. También hay cantidades considerables de microtúbulos de 200 a 250 Å de diámetro, pero de longitud no determinada.⁽²⁹⁾

El citoesqueleto constituido por microtúbulos y microfilamentos, entre los que se destacan los filamentos intermedios de vimentina, es el encargado de mantener la forma celular, especialmente a nivel de la prolongación, donde los filamentos se disponen linealmente. Los microfilamentos refuerza la prolongación odontoblástica en la base de la misma formando un velo o barra terminal, especie de banda que lateralmente se relaciona con los complejos de unión para formar la capa odontoblástica.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Los odontoblastos vecinos están en contacto estrecho entre sí y con otras células pulpares. Estas regiones contienen barras terminales y estructuras reticulares: antes se llamaron uniones estrechas. Tales estructuras son uniones pequeñas de hendiduras, estrechas y parecidas a desmosomas. Se ha demostrado que las uniones de este tipo permiten el paso de sustancias entre las células. En el odontoblasto el complejo de unión no rodea completamente a la célula porque se permite que las fibras colágenas y nerviosas pasen por las uniones celulares. El proceso odontoblástico y sus pequeñas ramificaciones laterales son los responsables de transportar y liberar por un mecanismo de exocitosis, los gránulos maduros al espacio extracelular. Los gránulos contienen GAG, glicoproteínas y precursores de colágeno. Componentes básicos de la matriz orgánica de la dentina, además de la liberación de calcio.^(24-26,29)

Con respecto a las variaciones de la longitud de la prolongación citoplasmática en el interior del túbulo dentinario, investigaciones demuestran que su extensión promedio puede oscilar entre 0.2 a 0.7 mm. Por parte de trabajos realizados con microscopia electrónica de barrido, microscopia cofocal o mediante técnicas inmunohistoquímicas, demuestran que pueden llegar hasta la conexión amelodentinaria.⁽²⁹⁾

Fibroblastos.

Los fibroblastos son las células fundamentales de la pulpa, los fibroblastos activos presentan un contorno fusiforme y un citoplasma basófilo con gran desarrollo de las organelas que intervienen en la síntesis proteica. El núcleo generalmente es elíptico y exhibe uno o dos nucléolos evidentes. En la pulpa joven existe notable predominio de fibroblastos sobre las fibras de colágena. La unión de la fibronectina con la colágena Tipo III puede originar fibras reticulares en la pulpa. La fibronectina es una glicoproteína extracelular, que actúa como mediador de adhesión celular, uniendo las células entre sí y estas a su vez a los componentes de la matriz.^(24-26,29)

Son las células principales y más abundantes del tejido conectivo pulpar, especialmente en la corona, donde forman la capa denominada rica en células. Los fibroblastos secretan los precursores de las fibras: colágenas, reticulares y elásticas y la sustancia fundamental de la pulpa. Los fibroblastos sintetizan sulfato de condroitina, como principal glucosaminoglucano sulfatado. Además elaboran heparina y sulfatos de dermatán.^(24-26,29)

Los fibroblastos manifiestan actividad de fosfatasa y trifosfato de adenosin (ATP). En su citoplasma se encuentran partículas de lípidos. La mayor parte de las grasas neutras y fosfolípidos conocidos como colesterol y fosfatidilcolina están en la pulpa dental. Los elementos celulares empiezan a disminuir en los tejidos más viejos. Existen mas fibras y menos células, al parecer las fibras se tornan mas anchas. El aumento en la anchura de las fibras de colágena se relaciona con el aumento de sulfato de dermatán y disminución del sulfato de condroitina. El aumento fibroso y la reducción celular tienen implicaciones clínicas; la pulpa más fibrosa es menos capaz de defenderse contra agresiones que una pulpa con celularidad elevada. En síntesis los fibroblastos tienen como función formar, mantener y regular el recambio de la matriz extracelular fibrilar y amorfa.^(24-26,29)

Fibras.

Fibras colágenas. Las fibras de colágeno están constituidas por colágeno Tipo I, el cual representa aproximadamente el 60% del colágeno pulpar. La distribución y proporción de dichas fibras difiere según la región. Son escasas y dispuestas de forma irregular en la porción coronaria. En la zona radicular adquieren una disposición paralela y están en una mayor concentración.⁽²⁴⁻²⁶⁾

La matriz extracelular pulpar difiere de la matriz dentinaria, porque contiene cantidades significativas de colágeno Tipos III, VI y fibronectina. Se ha identificado además colágeno Tipos VI y V en la matriz de la pulpa. El colágeno Tipo IV está formando parte de la membrana basal de los vasos sanguíneos y la variedad V refuerza las paredes vasculares.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Fibras reticulares. Las fibras reticulares están formadas por delgadas fibras de colágeno Tipo II asociada a fibronectina. Las fibras reticulares son fibras muy finas que se distribuyen de forma abundante en el tejido ectomesenquimatoso de la papila dental.⁽¹⁾ Estas fibras se disponen al azar en el tejido pulpar, excepto a nivel de la región odontoblástica donde se insinúan entre las células y constituyen el plexo de Von Korff. En este plexo las fibras reticulares son más gruesas y adoptan el aspecto de fibras en “sacacorchos”.⁽¹⁾

Fibras elásticas. Son fibras muy escasas en el tejido pulpar y están localizadas exclusivamente en las delgadas paredes de los vasos sanguíneos aferentes.⁽¹⁾

Fibras de oxitalán. Se les considera como fibras elásticas inmaduras y de función desconocida.⁽¹⁾

Células defensivas y de otros tipos.

Células ectomesenquimáticas o células madre de la pulpa dental. Estas células también son denominadas también mesenquimáticas indiferenciadas o de Maxinou, pero es importante señalar que derivan del ectodermo de las crestas neurales. Constituyen la población de reserva pulpar por su capacidad de diferenciarse en odontoblastos productores de dentina o en fibroblastos productores de matriz. El factor de crecimiento endotelio-vascular (VEGF) es un poderoso estimulante en la proliferación y diferenciación de las células de la pulpa.⁽¹⁾

Macrófagos. La forma de los macrófagos cambia según se encuentren fijos (histiocitos) o libres en el tejido conectivo. Las células libres son redondas con pequeños repliegues citoplasmáticos en la superficie, mientras que los macrófagos fijos son de aspecto irregular por la presencia de verdaderas prolongaciones citoplasmáticas. La irregularidad en el soma celular está en relación con la función de fagocitosis (endocitosis).⁽¹⁾

Por su capacidad de fagocitosis y por participar en el mecanismo de defensa, pertenece al sistema fagocítico mononuclear, y por consiguiente tiene su origen de los monocitos. En los procesos inflamatorios los histiocitos se transforman en macrófagos libres, incrementan su tamaño y adquieren mayor capacidad quimiotáctica (movimiento) y de fagocitosis. Sus funciones consisten digerir microorganismos, remover bacterias y eliminar células muertas. Además están en relación con la función inmunológica al fagocitar las partículas extrañas y presentarlas a los linfocitos. También elaboran enzimas del tipo de las hidrolasas ácidas; que facilitan su migración dentro el tejido conectivo.⁽¹⁾

Células dendríticas. Las células dendríticas de la pulpa denominadas “verdaderas” se caracteriza por poseer una morfología ramificada con tres o más prolongaciones citoplasmáticas y un diámetro longitudinal de 50 micras. Se distribuyen en la pulpa configurando un retículo, y existen dos áreas donde se acumulan: en la región perivascular en la zona más interna de la pulpa y la zona paraodontoblástica en la zona más externa de la misma.⁽¹⁾

Se disponen a lo largo de los vasos con su eje mayor paralelo a las células endoteliales. Algunas de estas células extienden sus prolongaciones dendríticas a los túbulos dentinarios para detectar una mayor concentración de sustancias antigénicas. Existe íntima relación entre estas células y las terminaciones nerviosas a través de secreciones neurocrinas.⁽¹⁾

Su función consiste en participar en el proceso de iniciación de la respuesta inmunológica primaria. Las células capturan los antígenos, los procesan y luego migran hacia los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos. Una vez allí las células maduran transformándose en potentes células presentadoras de antígenos que posteriormente expone a los linfocitos T. La cooperación entre los macrófagos y las verdaderas células dendríticas de la pulpa controlan la respuesta inmunológica secundaria a nivel pulpar a través de los linfocitos memoria.⁽¹⁾

En 1964, Anneroth y Brännström comunicaron la presencia de mastocitos en la pulpa del diente humano. En la pulpa sin inflamación, generalmente no se encuentran linfocitos; no obstante pueden encontrarse formas transitorias que pueden transformarse en linfocitos maduros.⁽²⁹⁾

Otras células del tejido pulpar. Se pueden identificar otros tipos celulares como: linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos.⁽¹⁾

Sustancia fundamental.

La sustancia fundamental o matriz extracelular amorfa, está constituida, principalmente, por proteoglicanos y agua. Los proteoglicanos están constituidos por un núcleo proteico y cadenas laterales de GAG. En la sustancia fundamental del tejido pulpar el GAG predominante es el dermatán sulfato, el ácido hialurónico y el condroitín sulfato.⁽²⁴⁻²⁶⁾

El TGF- β estimula la síntesis de GAG sulfatados en las células de la pulpa. En ácido hialurónico o hialuronan le confiere viscosidad y cohesión, por lo que el tejido conectivo es gelatinoso. Además este proteoglicano es el encargado de mantener la fluidez, la permeabilidad de la sustancia fundamental y de regular el transporte de los metabolitos e impedir la difusión de los microorganismos.⁽²⁴⁻²⁶⁾

La sustancia fundamental se comporta como un medio interno, a través del cual las células reciben los nutrientes provenientes de la sangre arterial; igualmente los productos de desecho son eliminados en él para ser transportados hasta la circulación aferente.⁽²⁴⁻²⁶⁾

ZONAS TOPOGRÁFICAS DE LA PULPA.

Por disposición de sus componentes estructurales, se puede observar en la pulpa dental cuatro regiones diferentes desde el punto de vista histológico (FIG. 17). Las zonas identificadas desde la predentina hacia la pulpa son:

Zona o capa odontoblástica. Esta constituida por los odontoblastos, bajo los cuales se encuentran las denominadas células subodontoblásticas de Höhl, que procede de la última división mitótica que da origen a los odontoblastos.⁽¹⁾

Zona basal u oligocelular de Weil. Esta capa se la identifica como una zona pobre en células. De 40 micras de ancho. En esta misma se identifica el plexo nervioso de Raschkow, el plexo capilar subodontoblástico, que están en contacto con los odontoblastos y las células de Höhl. En este nivel se encuentran las células dendríticas de la pulpa.⁽¹⁾

Zona rica en células. Se caracteriza por su alta densidad celular, donde se destacan las células ectomesenquimatosas y los fibroblastos.⁽¹⁾

Zona central de la pulpa. Esta formada por tejido conectivo laxo, con sus distintos tipos celulares como: fibroblastos, células ectomesenquimatosas, macrófagos y células dendríticas; escasas fibras en la matriz extracelular amorfa y abundantes vasos sanguíneos y nervios.⁽¹⁾

ZONAS TOPOGRÁFICAS DE LA PULPA.

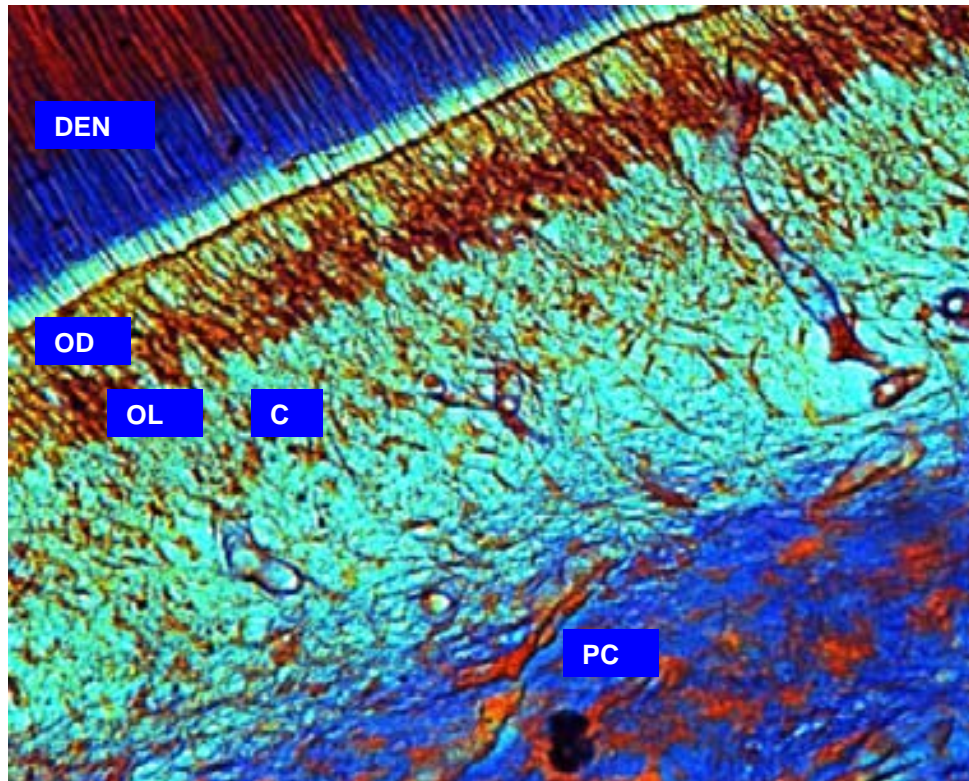


FIG. 17. Imagen histológica de la dentina (DEN) y las capas de la pulpa dental: capa de odontoblastos (OD), capa oligocelular o de Weil (OL), capa celular (C), capa central de la pulpa (PC).

VASCULARIZACIÓN PULPAR.

Los vasos sanguíneos penetran en la pulpa acompañados de fibras nerviosas sensitivas y autónomas y salen de ella a través del conducto o foramen apical. Estructuralmente las arteriolas presentan una túnica íntima endotelial y una túnica media de músculo liso. El músculo liso de los vasos pulpares tienen receptores α y β adrenérgicos. Por ello cuando los nervios simpáticos son estimulados responde de una forma bifásica, es decir, hay una vasoconstricción seguida de una vasodilatación aumentando la permeabilidad vascular.⁽²⁴⁻²⁶⁾

La red capilar es muy extensa y se localiza en la zona basal, su función es nutrir a los odontoblastos, se presenta una mayor cantidad de capilares continuos y sólo el 5% son capilares fenestrados. Se ha determinado que estos últimos intervienen en el transporte rápido de los metabolitos. A nivel de las células endoteliales de la pulpa se ha detectado actividad enzimática relacionada con la producción de óxido nítrico.⁽¹⁾

Todos los capilares están rodeados de células periendotheliales, de los cuales destacan los pericitos o células adventiciales. Estos presentan numerosas prolongaciones citoplasmáticas que abrazan la pared endotelial de los capilares. Se postula que los pericitos actúan a manera de células contráctiles, regulando en calibre de los capilares y manteniendo la estabilidad de las paredes, aunque también pueden diferenciarse en macrófagos.⁽¹⁾

El paso de metabolitos a través del endotelio se realiza por dos mecanismos: a) por medio de poros en el caso de los capilares fenestrados, y b) por transcitosis, que es una vía transepitelial mediada por vesículas pinocíticas que se movilizan de una parte superficial endotelial, particularmente en los capilares continuos. La circulación de la pulpa es de tipo terminal, ya que entre los vasos aferentes y eferentes existen comunicaciones alternativas, con anastomosis arteriovenosas y venovenosas, que constituyen la llamada, microvascularización pulpar y cuya función es la de regular el flujo sanguíneo.⁽¹⁾

Circulación linfática. La circulación linfática pulpar corresponde a un sistema de tipo primitivo, en comparación con otros sistemas. Se ha corroborado la existencia de numerosos vasos linfáticos en la parte central de la pulpa y en menor número en la zona periférica próxima a la capa odontoblástica.⁽¹⁾

Los vasos linfáticos se originan en la pulpa coronaria por medio de extremos ciegos, de paredes muy delgadas, cerca de la zona oligocelular de Weil y de la zona odontoblástica. Estos vasos ciegos drenan la linfa en los vasos recolectores de pequeño tamaño, estos vasos abandonan la región de la pulpa radicular conjuntamente con los nervios y los vasos sanguíneos, y salen por el agujero apical, para drenar en los vasos linfáticos mayores del ligamento periodontal.⁽¹⁾

CAPÍTULO III

**FISIOLOGÍA DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR Y LA
INERVACIÓN SENSORIAL: SU INTERACCIÓN PARA
LA FORMACIÓN DE LA DENTINA.**

INTERACCIONES NEUROPULPARES EN LA FORMACIÓN DE LA DENTINA.

El tejido pulpar se caracteriza por tener una doble inervación, sensitiva y simpática. La inervación sensitiva está determinada por fibras nerviosas; provenientes de los nervios dentarios o alveolares posteriores, medios y anteriores ramos colaterales de la rama maxilar del trigémino, los cuales, inervan los dientes superiores y; los nervios incisivos ramos de los nervios dentarios inferiores y, estos a su vez, ramos del tronco posterior de la rama mandibular del trigémino inervan los dientes inferiores. La inervación autónoma está constituida por fibras nerviosas simpáticas, los axones provienen del ganglio cervical superior (GCS) y llegan a la pulpa apical para después dirigirse a la túnica muscular de las arteriolas.⁽³³⁻³⁸⁾

La fisiología de conducción de las fibras nerviosas es una función del diámetro del axón y la presencia de mielina. 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 las grasas de las fibras mielínicas. El grupo de las fibras A está subdividido en fibras α , β , γ y δ , 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 mismos en ambos grupos. En los axones no mielinizados el impulso nervioso a lo largo de los axones es en forma de ondas por lo que se conoce como conducción continua; mientras las señales eléctricas en las fibras mielinizadas se transmite como conducción saltatoria porque la conducción del impulso nervioso se realiza a través de los saltos desde un nodo de Ranvier a otro nodo de Ranvier. Como resultado, la velocidad de conducción en las fibras mielinizadas aumenta en proporción al diámetro de las fibras, mientras que la velocidad de conducción en las fibras no mielinizadas es aproximadamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro axonal (TABLA 2).⁽³⁹⁾

CLASIFICACIÓN DE FIBRAS NERVIOSAS EN MAMÍFEROS.

TIPO.	DIAMETRO.	VELOCIDAD.	FUNCIÓN.
A α	12-22 nm	70-120 m/s	Motora: propiocepción.
A β	5-12 nm	30-70 m/s	Sensorial: presión.
A γ	3-6 nm	15-30 m/s	Motora: husos Musculares.
A δ	2-5 nm	12-30 m/s	Sensorial: dolor Agudo.
B	<3 nm	3-15 m/s	Autonómico: preganglionar.
C	<2 nm	0.5-2 m/s	Sensorial: dolor leve. Autonómico: Postganglionar.

TABLA 2. Tipos de axones en cuanto a su diámetro, velocidad y función. Tomado de Ramachandra 1995.

En la pulpa dental se han descrito fibras nerviosas simpáticas amielínicas de tipo C; con la presencia de NPY, un potente vasoconstrictor de las arterias y venas, el cual se almacena con la NA y se libera junta a ella tras un estímulo nervioso.^(2,40-41)

Como se mencionó anteriormente, la inervación sensitiva de la pulpa está constituida por fibras sensoriales del trigémino. Son fibras mielínicas de tipo A β y A δ y también fibras amielínicas tipo C. Las primeras son de conducción rápida, responde a estímulos hidrodinámicos, táctiles, osmóticos o térmicos que transmiten la sensación del dolor agudo y localizado. Estas fibras se distribuyen por lo generalmente en la zona periférica de la pulpa. Los nervios mielínicos en la pulpa coronaria se ramifican de manera que el número de fibras se cuadriplica con respecto al la zona radicular. En la zona basal de

Weil, dichas ramificaciones constituyen el plexo nervioso subodontoblástico de Raschkow. Se ha demostrado que algunas fibras del plexo continúan su recorrido por el espacio interodontoblástico donde pierde su vaina de mielina. Las fibras nerviosas finalizan en los cuerpos de los odontoblastos o sobre las prolongaciones de estos en los túbulos dentinarios (TABLA 3).⁽⁴²⁾

Las fibras C amielínicas de naturaleza sensorial posee una velocidad de conducción lenta y se distribuye en general en la zona interna de la pulpa. La estimulación de estas fibras da origen a una sensación de dolor sordo, no localizado y prolongado en el tiempo. En todos estos axones sensitivos se han identificado neurotransmisores como SP y CGRP que regulan el flujo sanguíneo y que se liberan en un proceso de inflamación (TABLAS 3 y 4).⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

FISIOLOGÍA DE LA FIBRAS NERVIOSAS PULPARES.

FIBRAS NERVIOSAS	SENSACIÓN	NEUROTRANSMISOR	SITIO TERMINAL
SENSORIALES			
A-beta	Pre-dolor, Dolor Agudo	Calbiden, RT-97, CA, PARV, S-100, CGRP, SP	Predentina, Dentina, Odontoblastos, Pulpa
A-delta.	Predolor, Dolor Agudo	CGRP , p-75, CA	Predentina, Dentina, Odontoblasto, Pulpa
C-fibras polimodales	Dolor	CGRP, SP , NKA, VR1 VRL, p-75	Vasos Sanguíneos, Pulpa
C- fibras generales	Dolor	IB4, GDNF, Cal-R	Vasos sanguíneo, Pulpa
SIMPÁTICAS			
Fibras C		NPY, NA, DBH	Vasos Sanguíneos, Pulpa

TABLA 3. Fibras nerviosas sensoriales pulpares sus neurotransmisores liberados y su sitio terminal. Tomado de Byers, 2003.

El CGRP y SP son neurotransmisores, es decir sustancias químicas liberadas por las fibras nerviosas, principalmente sensoriales, para estimular a otra neurona o a una célula blanco. El CGRP y SP son considerados neuropeptidos, se llaman neuropeptidos a los neurotransmisores que tienen de 3 a 40 moléculas de aminoácidos unidos por enlaces peptídico. Snell menciona que los neuropeptidos además de ser considerados como neurotransmisores, también son considerados como neuromoduladores porque son capaces de regular y modificar la actividad de una neurona postsináptica, además de abrir o cerrar canales de calcio como los que se encuentran en los odontoblastos.⁽⁴⁵⁾

Estas fibras nerviosas sensoriales se ramifican, y la gran mayoría termina en los cuernos pulpaes como terminaciones nerviosas libres: 1) a lo largo de los vasos sanguíneos, 2) en el plexo subodontoblástico (Plexo Nervioso de Raschkow), 3) en la capa de odontoblastos, 4) en la predentina, 5) 0.1-0.2 mm en el interior de los túbulos dentinarios de la corona.^(35,40,42,46-49)

Investigaciones realizadas durante los últimos 20 años ha demostrado que los mecanismos periféricos del dolor son mucho más complejos que los considerados anteriormente. La respuesta de los axones mielinizados y no mielinizados a un gran número de estímulos puede ser determinado como “nociceptivo” para indicar amenaza de daño tisular, pero ahora se sabe que esas fibras nerviosas, como la fibras nerviosas sensoriales A β , A δ y C, además de tener funciones nociceptivas específicas y que se encuentran en todo el cuerpo humano, incluyendo los dientes, forman parte de un sistema denominado “receptores polimodales”, consideradas de esta manera por las siguientes características: 1) las amplias respuestas dinámicas a lesiones que van desde grado no dañino a dañino, 2) Sensibilidad a muchos estímulos mecánicos, químicos, térmicos, 3) actividad de modulación de factores como mediadores inflamatorios, 4) funciones eferentes que incluyen vasorregulación, facilitación de la respuesta inmunológica y regeneración a través de la liberación de neuropeptidos y 5) participación en los reflejos autonómicos (TABLA 4).⁽⁴⁶⁾

Existe una serie de interacciones entre la fibras nerviosas sensoriales y simpáticas; incluidas las de los órganos dentarios, en donde se secretan una gran variedad de de agentes que afecta la homeostasis tisular, el flujo sanguíneo, las funciones de células inmunes (como los linfocitos B), la inflamación y la regeneración (TABLA 4). Estas fibras nerviosas adaptan su función, histoquímica y estructura para adecuar las condiciones de su órgano blanco. Estas interacciones bidireccionales tejido-nervio y nervio-nervio son especialmente notables en fibras nociceptivas polimodales.⁽⁴⁶⁾

En diferentes investigaciones se han determinado que las interacciones polimodales de los dientes tienen algunas características importantes como: 1) funciones especiales en la regeneración pulpar (producción y mantenimiento de dentina), 2) requerimientos especiales para la regulación del flujo sanguíneo y presión intersticial pulpar, 3) formas especiales de concluir la regeneración que ayuda a reconstruir la dentina dañada y cerrar áreas expuestas de la pulpa (TABLA 4).⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾

Cuando existe un proceso inflamatorio pulpar ,por ejemplo, se podría iniciar y aumentar el proceso por inflamación neurogénica, en la que se incluye una compleja interacción química entre las fibras sensoriales, fibras simpáticas, células de Schwann, vasculatura, células locales como los fibroblastos y células inmunocompetentes (linfocitos B), en donde existe un enorme conjunto de señales moleculares para estas interacciones , como son: la citoquinas, taquininas, factores de crecimiento, protones proteínas plasmáticas extravasadas, mediadores inflamatorios y neurogénicos (CGRP y SP), péptidos como la somatostatina y los opiodes, hormonas, receptores membranales, conexiones, canales de iones, productos de desechos celulares y enzimas.⁽⁵²⁻⁵³⁾

Con respecto a interacción bidireccional nervio-nervio de los receptores polimodales, durante la neurotransmisión las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas participan en la regulación del flujo sanguíneo en una denominada “vía de efectos de contrarios”. Esto se observa en estudios en los cuales se mostró que las fibras simpáticas inhiben la exocitosis de CGRP de las fibras sensoriales. Lo que demuestra que las fibras simpáticas participan en dos mecanismos en la regulación de flujo sanguíneo: uno directo a través de la vasoconstricción y otro indirecto por medio de inhibición de la liberación de neuropéptidos por partes de las fibras nerviosas sensoriales.⁽⁵⁴⁾

Y con respecto a la interacción bidireccional nervio-tejido, las fibras nerviosas junto con una gran variedad de células pulpaes como los odontoblastos, fibroblastos, células de Maxinou, células inmunes como los linfocitos B, endotelio vascular, pericitos, células gliales; participan en funciones como la regulación del acceso de células inmunes de flujo sanguíneo, la estimulación en la actividad de fibroblastos pulpaes, inflamación neurogénica y dentinogénesis. Algunos estudios han demostrado una alteración en el flujo sanguíneo pulpar, extravasación de células inmunes y formación de dentina, a través del corte de nervio dentario inferior. Por lo que las fibras nerviosas sensoriales tienen una importante función en estas funciones.⁽³⁵⁾

FISIOLOGÍA DE LA INERVACIÓN PUPAR.

ACCIONES	AGENTES	ORIGÉN	SITIOS DE ACCIÓN
Vasodilatación	SP/NKA CGRP NO	Fibras Nerviosas Sensoriales Endotelio, Odontoblastos	Vasos Sanguíneos Fibras Nerviosas Simpáticas Vasos Sangíneos
Vasoconstricción	NE, NPY ET SOM	Fibras Nerviosas Simpáticas Endotelio Fibras Nerviosas Sensoriales	Vasos sanguíneos, Fibras Nerviosas Sensoriales Vasos sanguíneos, Fibras Nerviosas Sensoriales ?
Dentinogénesis	CGRP, SP	Fibras Nerviosas Sensoriales	Odontoblastos
Función de Células Pulpaes	NFG	Fibroblastos, Células de Schwann	Odontoblastos, Fibroblastos, Células Dendríticas, Vasos Sanguíneos

TABLA 4. Funciones de las fibras nerviosas pulpaes, principales neurotransmisores involucrados, origen y sitio de acción. Tomado de Byers, 1999.

En cuanto a la regulación dentinogénesis por parte de las fibras nerviosas sensoriales pulpares y sus neurotransmisores liberados, CGRP y SP, diferentes estudios han mostrado por medio de técnica de inmunohistoquímica con un anticuerpo monoclonal, que existen receptores de CGRP en la capa de odontoblastos, estos receptores son los CGRP1, por lo tanto los odontoblastos pueden ser estimulados por los neurotransmisores antes mencionados.⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

Algunos estudios experimentales explican la distribución de la inervación sensorial en diferentes tejidos bucales por medio de visualización del anticuerpo para CGRP y SP en gatos adultos, los resultados demostraron que las fibras inmunorreactivas a SP y CGRP se encuentran en la capa odontoblástica e ingresan a los túbulos dentinarios.⁽⁵⁷⁾

Con respecto a la relación de la interacción bidireccional nervio-tejido, por ejemplo, entre las fibras nerviosas CGRP-IR y la capa de odontoblastos; se han realizado estudios en ratas púber; provocando una denervación farmacológica para fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, obteniendo como resultados un aumento significativo de la longitud en la capa de odontoblastos al eliminar ambas inervaciones al mismo tiempo o sólo eliminando la inervación sensorial, sin embargo no hubo cambios significativos eliminando únicamente la inervación simpática (FIG. 18A Y 18B). Por lo que podemos correlacionar el aumento de la longitud de los odontoblastos, con la disminución del complejo nervioso de la pulpa dental.⁽⁴⁾

RELACIÓN ENTRE LA MORFOLOGÍA DEL ODONTOBLASTO Y FIBRAS NERVIOSAS
SENSORIALES.

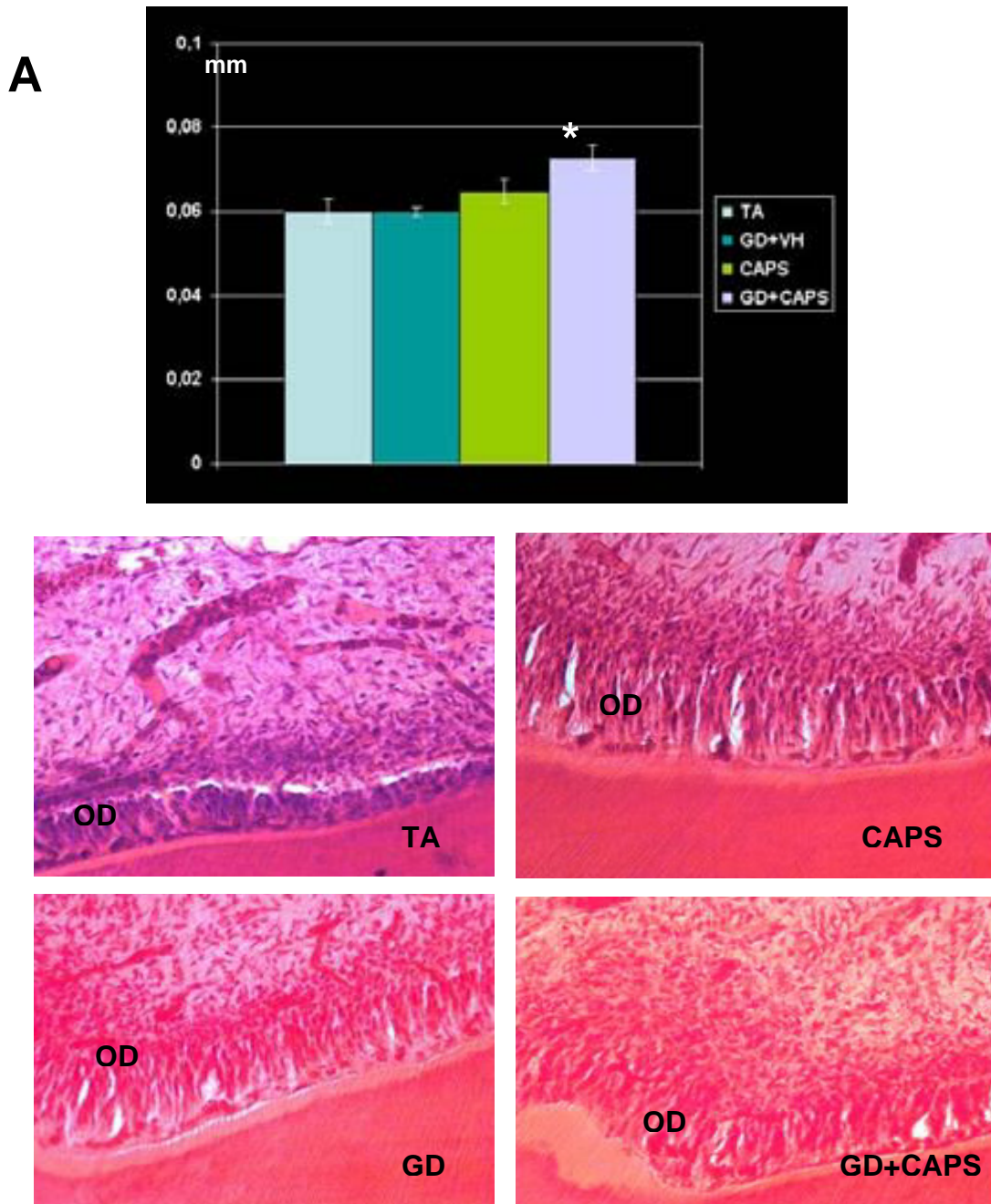


FIG. 18. A. Longitud de los odontoblastos (OD) de la pared mesial del primer molar inferior de ratas hembras testigo absoluto (TA), tratadas con guanetidina en etapa fetal (GD+VH), al nacimiento con capsaicina (CAPS) o ambas (GD+CAPS) y sacrificadas al primer estro vaginal. **B.** Odontoblastos de la pared mesial del primer molar inferior de ratas hembras testigo absoluto (TA), con administración de guanetidina en la etapa fetal (GD+VH) o al nacimiento con capsaicina (CAPS) o con ambas (GD+CAPS) y sacrificadas al primer estro vaginal (Imágenes tomadas con Motic Advance, a 40X). Tomado de Guzmán, 2005.

En diferentes investigaciones experimentales se ha mostrado que las fibras nerviosas sensoriales son sensibles a capsaicina. La capsaicina (8metil-N-vanillil-6nonenamida) es el ingrediente activo de los chiles rojos picantes del género *Capsicum* (*Capsicum annuum*, *Capsicum Chinese*, *Capsicum frutescens*), algunos otros términos utilizados para nombrar esta sustancia son: capsaicinoide, capsoide, vanilloide y alkamida. Este químico es un alcaloide, sin embargo, para otros autores es considerado como un pseudoalcaloide porque sus átomos de nitrógeno no son parte del anillo heterocíclico (FIG: 19). La capsaicina en dosis terapéuticas inhibe la liberación de SP y CGRP en la transmisión del dolor e inflamación neurogénica, pero al ser una sustancia neurotóxica se ha utilizado para inducir la destrucción de las fibras nerviosas sensoriales. La administración de este fármaco a dosis altas ejerce un efecto neurotóxico sobre las fibras nerviosas sensoriales causando daño, disfunción celular o ambos. En la rata neonata provoca la pérdida de axones sensoriales no mielinizados, y los cambios morfológicos son acompañados con la reducción de la concentración de sustancia P y CGRP.⁽⁵⁸⁻⁶⁸⁾

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CAPSAICINA.

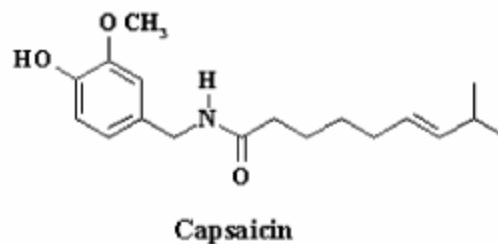


FIG 19. Estructura química de la capsaicina, formado por la reacción de la vanililamina y el ácido 8 metil-nonenico. Tomado de Young, 2008.

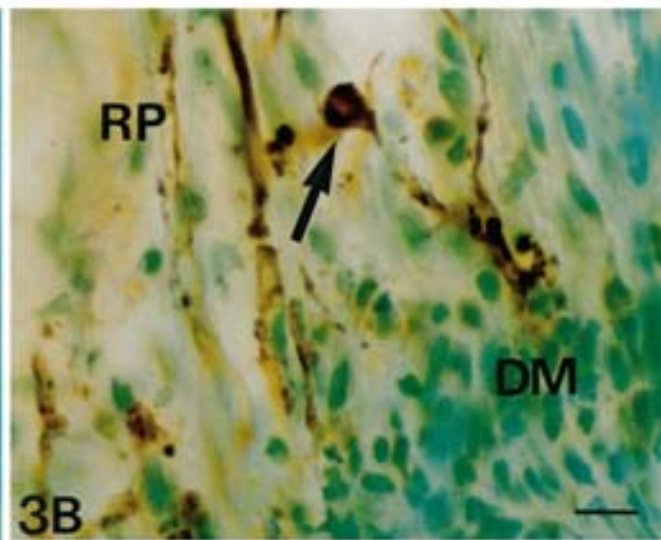
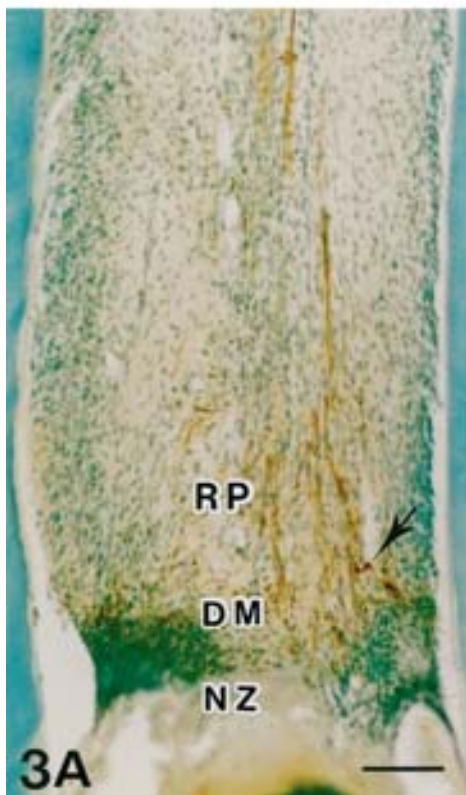
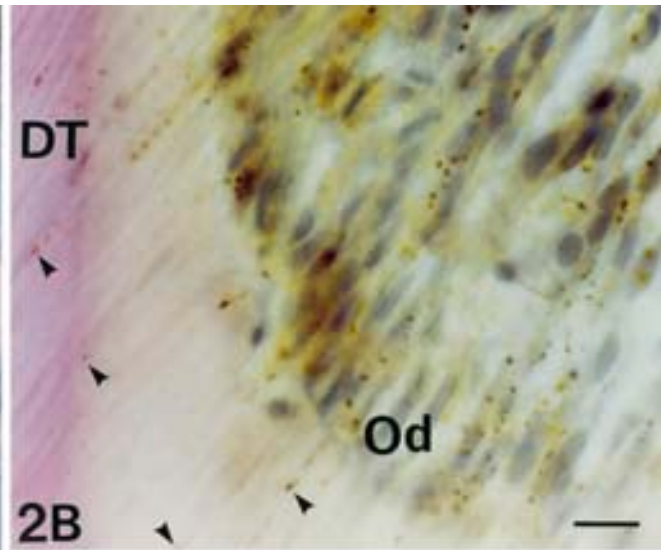
Se ha reportado que en la rata neonata la dosis máxima con la cual se causa una destrucción irreversible con capsaicina en las fibras nerviosas sensoriales es de 50 mg/kg. En las ratas de dos días de edad la administración de capsaicina (50 mg/kg) provoca a los seis meses de edad una disminución significativa de las fibras no mielinizadas del nervio dentario inferior.

En la rata adulta la administración de capsaicina provoca en la pulpa dental, una reducción en el número de fibras de CGRP-IR y SP-IR en un 50% y una axotomía del nervio dentario inferior muestra una ausencia de inmunotinción de CGRP Y SP en el primer molar inferior 11 días después del corte, mientras se observa una disminución en la formación de dentina reparativa.⁽³⁻⁴⁾

Guzmán (2005), Taylor (1990), Krage (2005) y Olgart (1995) realizaron diferentes investigaciones, en las cuales se provocó en ratas, una denervación sensorial por medio de capsaicina y obtuvieron como resultados un aumento en la formación de dentina.^(4,59,69-70)

Estudios de pulpotomias hechas en primeros molares superiores de ratas de 56 días de edad y una posterior inmunohistoquímica de fibras nerviosas CGRP-IR los días 1, 3, 7, 14 y 28 postoperatorios; muestran que en el día 1 después de la pulpotomía se forman tres zonas: una zona de necrosis (NZ) una zona de demarcación de calcificación (DM) y una de pulpa residual (RP), algunas fibras CGRP-IR se observan mucho más gruesas (FIG. 20: 3A y 3B) con respecto al grupo control (FIG: 20: 2A.y 2B). A partir de los días 3, 7, 14 y 28 postoperatorios existe una disminución progresiva de fibras CGRP-IR (FIG. 20: 4A, 5A, 6A, 7A). Para el día 28 existen muy pocas fibras nerviosas CGRP-IR y la formación de un puente de dentina con túbulos dentinarios (FIG. 20: 7A, 7B y 7C).⁽⁷¹⁾

INERVACIÓN SENSORIAL Y FORMACIÓN DE DENTINA DESPUÉS DE UNA PULPOTOMÍA.



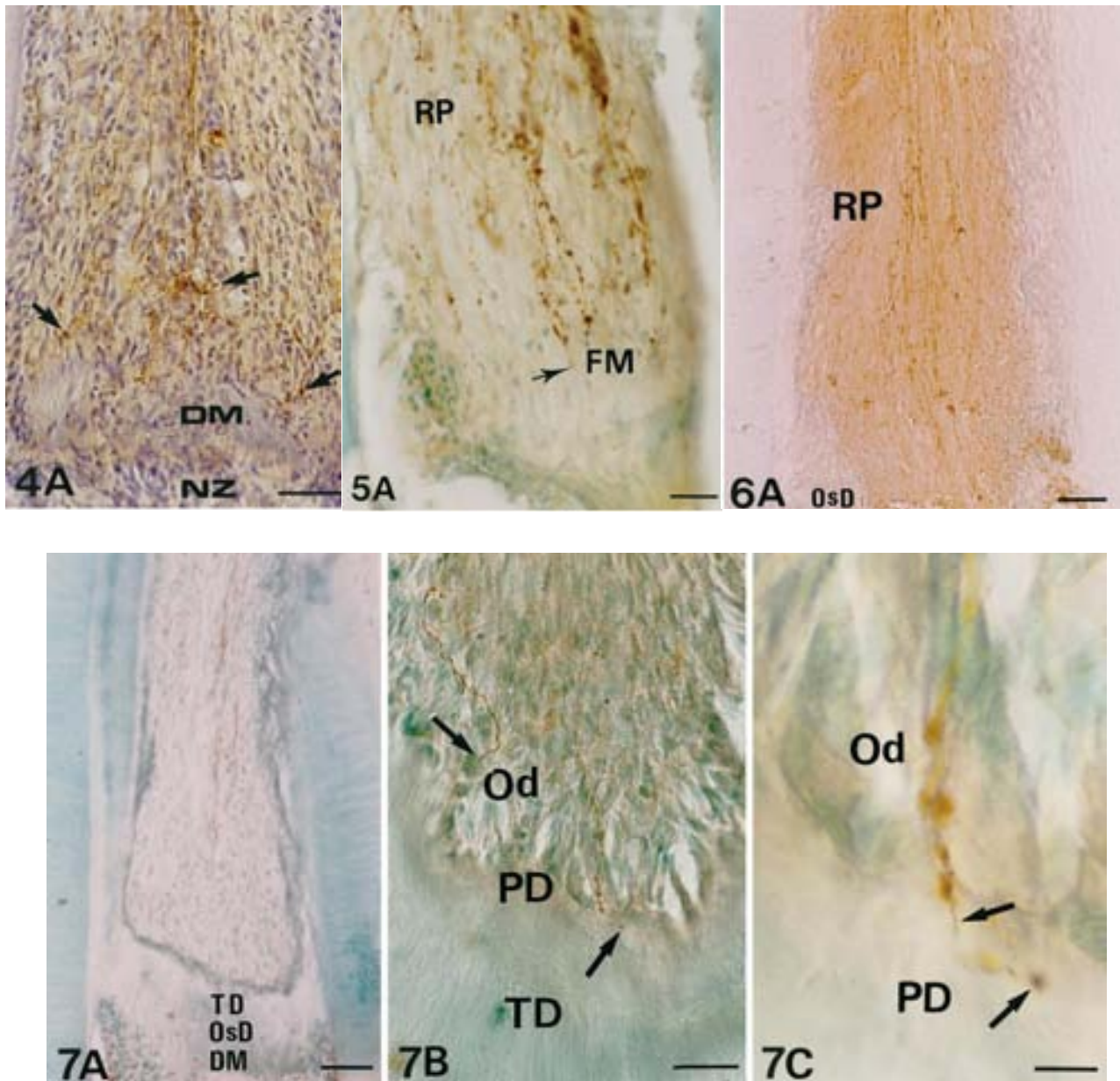


FIG. 20. 2A y 2B. Imágenes histológicas de la distribución de fibras CGRP-IR en la pulpa dental del grupo control. 3A y 3B. 1 día después de la pulpotomía, observándose un aumento de grosor de las fibras CGRP-IR. 4A, 5A, 6A. 3, 7 y 14 días postoperatorios, mostrando una disminución gradual en la cantidad de las fibras CGRP-IR. 7A. Se observa la formación un puente de dentina y túbulos dentinarios, a mayor aumento en las imágenes 7B y 7C se observan los túbulos dentinarios, la predentina, los odontoblastos y las pocas fibras CGRP-IR. Fibras CGRP-IR (flechas), odontoblastos (Od), túbulos dentinarios (TD), zona de necrosis (NZ), zona de demarcación de calcificación (DM), zona de pulpa residual (RP), dentina (OsD), predentina (PD). Tomado de Zhang 1999.

Estudios de las reacciones morfológicas en la disminución de las fibras CGRP-inmunoactivas (CGRP-IR) a lesiones intermitentes en molares de ratas comprueba una formación de dentina reparativa y regeneración completa, existiendo una mayor cantidad de dentina formada por las células coronales que las radiculares y, por lo tanto, existe una formación progresiva de dentina con una disminución correspondiente de fibras nerviosas CGRP-IR.⁽⁵⁹⁾

Calland y col. en 1997 realizaron un estudio experimental estimulando las fibras nerviosas sensoriales para provocar la liberación de CGRP y descubrieron por medio de un análisis de ARNm revelando transcritos para un factor llamado proteína morfogénica de hueso-2 (BMP-2) en el odontoblasto, aumentando la producción de esta proteína. Este es un factor que está asociado a la inducción de la formación de dentina.⁽⁷²⁾

También en 1997 Sarram y col., realizaron un estudio en ratones deficientes de p75, el receptor neurotrófico p75 tiene afinidad con el factor de crecimiento neural (NGF), este último es un factor de crecimiento importante para la formación de fibras nerviosas; posteriormente se realizó una técnica de inmunohistoquímica para fibras nerviosas CGRP-IR; los resultados mostraron una disminución en las fibras CGRP-IR con una consecutiva disminución en la concentración de CGRP y como consecuencia una disminución en la formación de dentina.⁽⁷³⁾

Con lo mencionado anteriormente podemos señalar que el proceso más utilizado para estudiar la formación de la dentina es provocando una denervación y la más utilizada es la química, por medio de la administración de capsaicina; aunque existen otros métodos como la axotomía y en la mayoría de estos procedimientos existe un aumento en la formación de dentina, pero también se ha obtenido una disminución en la formación de la dentina utilizando las mismas técnicas.^(3-4,59,69-70)

Sin embargo también se han hecho estudios como la estimulación de las fibras nerviosas sensoriales, pulpotomías y procedimientos genéticos como deficiencia de genes para la formación de receptores para p-75, en el que se observa un aumento en

la formación de dentina en los dos primeros y una disminución en la formación de dentina en el último.

De tal manera que aún existe una gran controversia en cuanto a que si la inervación sensorial pulpar promueve o disminuye la formación de la dentina, sin embargo lo que si queda claro es que, definitivamente, la inervación de fibras nerviosas sensoriales de la pulpa dental tienen una participación importante para la formación de la dentina. Y, por consiguiente, nosotros sugerimos continuar con experimentos sobre esta línea de investigación.

Además, es importante mencionar que las investigaciones presentadas en este documento se han realizado en animales, principalmente, en etapas embrionarias y adultas; pero no existen investigaciones de esta tipo en animales en etapa de vejez. Por lo que también hacemos la sugerencia de realizar experimentos de este tipo en esta última etapa de desarrollo.

Toda esta información nos permite pensar que la inervación sensorial regula de manera diferencial la formación de dentina, lo que depende del modelo utilizado, la edad del animal y el tipo de denervación.

Dado que existen pocos grupos de investigación básica en el área de la Odontología, proponemos fomentar la investigación básica. El conocimiento derivado de estos estudios servirán como base para estudios clínicos y el desarrollo de terapias dirigidas a atender los problemas de salud odontológica de nuestro país.

Tanto la actividad clínica como la de investigación, requieren de una serie de pasos lógicos que darán como resultado un proceso y operación diferente en cada caso. De esta manera en la Odontología se debe implementar la investigación en las diferentes disciplinas. Es de suma importancia que en la Odontología se desarrollen conocimientos basados en la Fisiología Celular y Genética que permitan el entendimiento de la Fisiología y Fisiopatología del organismo humano y, por consiguiente, en el Sistema Estomatognático y que no se adquieran conocimientos únicamente basados sólo en aspectos técnicos. De esta manera tenemos que la

investigación provee de nuevos conocimientos; y estos, a su vez, proveen de alternativas nuevas de tratamiento.

Por consiguiente, podemos resumir en el siguiente cuadro los resultados obtenidos por los diferentes autores con respecto a la técnica utilizada de identificación de las fibras CGRP-IR Y SP-IR y la formación de dentina.

FORMACIÓN DE DENTINA.

AUTOR	AÑO	PROCESO	RESULTADOS
Guzmán NL	2005	Denervación química	Disminución y aumento en la formación de dentina
Krage TL	2005	Denervación química	Aumento en la formación de dentina
Zhang M	1999	Pulpotomías	Aumento en la formación de dentina
Calland JW	1997	Estimulación de fibras nerviosas sensoriales para la liberación de CGRP	Aumento en la formación de dentina
Sarram S	1997	Deficiencia de p-75	Disminución en la formación de dentina
Jacobsen EB	1996	Denervación química Axotomía	Disminución en la formación de dentina Disminución en la formación de dentina
Olgart L	1995	Denervación química	Aumento en la formación de dentina
Taylor PE	1990	Denervación química	Aumento en la formación de dentina

TABLA 5 Se muestran los diferentes resultados encontrados por los autores revisados en esta investigación con respecto a la formación de dentina y su relación con las fibras sensoriales CGRP-IR y SP-IR.

CONCLUSIONES.

El complejo dentino-pulpar tiene su origen de un tejido embrionario altamente especializado llamado ectomesénquima, el cual deriva de la interacción de mesénquima y células de las crestas neurales. Este origen le confiere a los tejidos que forman dicho complejo, características particulares que le permiten interacciones y funciones neurales.

Durante la odontogénesis existe una mayor formación de dentina en etapas tempranas, cuando la cantidad de fibras nerviosas sensoriales que se relaciona con la capa de odontoblastos es mínima y al aumentar la cantidad de estas fibras nerviosas sensoriales en la capa de odontoblastos la cantidad de dentina disminuye.

Diferentes estudios han mostrado que los odontoblastos tienen una gran variedad de receptores y canales de funciones neurales sensitivas como son: el canal de calcio $Ca_v1.2$; el receptor TRPV1 y el receptor CGRP1, esto debido probablemente a su origen de las crestas neural, por lo cual puede ser estimulado por diferentes neurotransmisores, como son el CGRP y SP.

Lo anterior puede denotar que los neurotransmisores liberados por las fibras nerviosas sensoriales, como el CGRP y SP tienen un efecto regulador en los odontoblastos, específicamente para la formación la dentina. Además existen evidencias de un aumento en la longitud de los odontoblastos al provocar una denervación sensorial.

En la mayoría de los estudios experimentales analizados en este documento se realizaron denervaciones químicas sensoriales en ratas adultas, obteniendo como resultado una un aumento en la formación de dentina.

De tal manera, que aumentando el conocimiento sobre la regulación de todas las interacciones neurales entre los odontoblastos y las fibras nerviosas sensoriales, se podría encontrar una terapéutica noble para controlar las diferentes alteraciones patológicas en los órganos dentarios y ayudar a su preservación por medio del control de su regeneración.

Estos estudios podrían ayudar a prolongar la vida del diente, preservando odontoblastos, células pulpares, regulando la función vascular ó limitar la extensión del daño por alguna lesión y promoviendo mecanismos de reparación pulpar y/o dentinal a través del conocimiento de las complejas interacciones neuropulpares como son: la sensibilidad e inflamación dental, todo esto, para el adecuado manejo clínico de patologías dentales y alternativas nuevas de tratamiento.

ABREVIATURAS.

ATP	Trifosfato de Adenosin
AVE	Endodermo Visceral Anterior
BDNF	Factor de Crecimiento Derivado del Cerebro
BMP	Proteína Morfogénica de Hueso
CAPS	Capsaicina
CGRP	Péptido Relacionado al Gen de la Calcitonina
DPP	Fosfoforina Dentinaria
DSP	Sialoproteina dentinaria
DSPP	Sialofosfoproteina dentinaria
EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
Epfn	Epiprofin
Eph	Ephrins
FGF	Factor de Crecimiento Fibroblástico.
GAG	Glucosaminoglucanos
GCS	Ganglio Cervical Superior
GD	Guanetidina
GDNF	Factor Neurotrófico Derivado de la Glía
GP	Glucoproteinas
LMP-1	Proteína de Mineralización LIM-1
MEC	Matriz Extracelular
NA	Noradrenalina
NCAM	Moléculas de Adhesión Celular Neurales
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso
NPY	Neuropéptido Y
NT-3	Netrin-3
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PER	Peripherin
PG	Proteoglicanos

PP	Proteína Fosfoforin
SEMA	Semaphorin
SHH	Sonic Hedgehog
SP	Sustancia P
TA	Testigo Absoluto
TGF-β	Factor de Crecimiento Transformador- β
TRP	Receptor Transitorio de Potencial
TRPA	Receptor Transitorio de Potencial Ankirin
TRPC	Receptor Transitorio de Potencial Canónico
TRPM	Receptor Transitorio de Potencial Melastatin
TRPML	Receptor Transitorio de Potencial Mucolipin
TRPN	Receptor Transitorio de Potencial NOMPC
TRPP	Receptor Transitorio de Potencial Polycystin
TRPV	Receptor Transitorio de Potencial Vanilloid
TRPV-1	Receptor Transitorio de Potencial Vanilloid-1
VEGF	Factor de Crecimiento Epitelio-Vascular
VH	Vehículo

GLOSARIO.⁽⁷⁴⁾

Apoptosis. Muerte celular programada.

Axotomía. Corte quirúrgico de un nervio.

Crestas neurales. Estructuras laterales del tubo neural formadas por la placa neural.

Denervación. Eliminación química o quirúrgica de las fibras nerviosas.

Ectodermo. Capa celular más externa del embrión trilaminar.

Ectomesénquima. Capa celular del embrión trilaminar formado por la interacción de células de las crestas neurales y el mesodermo intraembrionario.

Endocitosis. Proceso fisiológico celular de transporte masivo por el cual la célula introduce diferentes sustancias hacia su citoplasma.

Endodermo intraembrionario. Capa celular más interna del embrión trilaminar.

Exocitosis. Proceso fisiológico celular de transporte masivo por el cual la célula elimina sustancias no encapsuladas de su interior.

Fagocitosis. Proceso fisiológico celular de transporte masivo por el cual la célula introduce diferentes sustancias sólidas hacia su citoplasma.

Factor de transcripción. Proteínas adicionales que requiere la polimerasa para unirse en un sitio determinado para el copiado de un segmento de ADN.

Gastrulación. Proceso fisiológico de migración de las células del epiblasto del embrión bilaminar para la formación del embrión trilaminar.

Gemación. Proceso fisiológico por el cual una célula emite una proyección que contiene diferentes sustancias y que llega a separarse del elemento celular.

Gen. Es la unidad biológica del material genético. Secuencia particular de ácidos nucleicos dentro del ADN.

Inmunohistoquímica. Técnicas en las que se utilizan anticuerpos como reactivos específicos a un antígeno para demostrar una multitud de sustancias diferentes.

Inmunofluorescencia. Técnica que se utiliza para la identificación de un antígeno, exponiéndolo a anticuerpos conocidos marcados con fluoresceína y observado la característica reacción de precipitación antígeno-anticuerpo. Al reaccionar el anticuerpo fluorescente con su antígeno específico, el precipitado aparece luminoso bajo la luz ultravioleta proyectada por un microscopio de fluorescencia.

Línea primitiva. Engrosamiento medial del ectodermo en la porción más caudal del embrión.

Mesodermo intraembrionario. Capa celular media del embrión trilaminar.

Nódulo. Engrosamiento del ectodermo de forma esférica localizada en la porción cefálica de la línea primitiva.

Notocorda. Prolongación del mesodermo intraembrionario, que se extiende a lo largo de la superficie dorsal del embrión, por debajo del tubo neural. Formando el eje axial de los vertebrados.

Odontogénesis. Proceso fisiológico de formación de los órganos dentarios.

Organogénesis. Etapa del periodo embrionario donde se forman los primordios de los diferentes órganos de todos los aparatos y sistemas del embrión.

Placa neural. Engrosamiento del ectodermo en su porción medial y cefálica al nódulo y por encima de la notocorda.

Rombómeros. Segmento de las crestas neurales a nivel del cerebro posterior en el embrión.

Somitas. Segmentos de mesodermo intraembrionario paraxil que se sitúan a los lados del tubo neural en un embrión en desarrollo.

Somitómeros. Segmentos de mesodermo intraembrionario paraxil que se sitúan a los lados del tubo neural, pero que se localizan a nivel cefálico del embrión.

Tubo neural. Cierre de la placa neural.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾

- 1) Gómez ME, Campos A. Histología y embriología bucodental. 2ª ed. España: Panamericana; 2002. p. 3-109, 212-69.
- 2) Haug SR, Heyeraas KJ. Modulation of dental inflammation by the sympathetic nervous system. J Dent Res. 2006 Jul 2;85(6):488-95.
- 3) Jacobsen EB, Heyeraas KJ, Effect of capsaicin treatment or inferior alveolar nerve resection on dentine formation y calcitonin gene-related peptide and substance P-immunoreactive nerve fibres in rat molar pulp. Archs oral Biol. 1996 Sep 10;41(12):1121-31.
- 4) Guzmán NL. Efectos de la denervación simpática y sensorial sobre los componentes histológicos del diente: la rata como modelo de estudio [tesis]. México: Facultad de Estudios Superiores “Zaragoza” UNAM; 2005.
- 5) Sadler TW. Embriología médica. 10ª ed. México: Panamericana; 2007. p. 74, 267-93.
- 6) Larsen WJ. Embriología humana. 3ª ed. España: Elsevier Science; 2003. p. 351-78, 419-51.
- 7) Nakamura T, De Vega S, Fukumoto S, Jimenez L, Unda F, Yamada Y. Transcription factor epiprofin is essential for tooth morphogenesis by regulating epithelial cell fate and tooth number. J Biol Chem. 2008 Feb 22;293(8):4825-33.
- 8) Oka S, Oka K, Xun X, Sasaki T, Bringas P, Chai Y. Cell autonomous requirement for TGF- β signaling during odontoblast differentiation and dentin matrix formation. Mechanisms of Development. 2007 Feb 23;124:409-15.

- 9) Luukko K, Kvinnsland IH, Kettunen P. Tissue interactions in the regulation of axon pathfinding during tooth morphogenesis. *Developmental Dynamics*. 2005 Aug 17;234:482-8.
- 10) Heyeraas KJ, Haug SR, Bukoski RD, Awumey EM. Identification of a Ca^{2+} -sensing receptor in rat trigeminal ganglia, sensory axons, and tooth dental pulp. *Calcif Tissue Int*. 2008 Jan 4;82:57-65.
- 11) Okumura R, Shima K, Muramatsu T, Nakagawa K, Shimono M, Susuki T, et al. The odontoblast as a sensory receptor? The expression of TRPV1 (VR1) Channels. *Arch Histol Cytol*. 2005 Nov 22;68(4):251-7.
- 12) Westenbroek RE, Anderson NL, Byers MR. Altered localization of $Ca_v1.2$ (L-type) calcium channels in nerve fibers, schwann cells, odontoblast, and fibroblast of tooth pulp after tooth injury. *J Neuro Res*. 2004;75:371-83.
- 13) Wang X, Zhang Q, Chen Z, Zhang L. Immunohistochemical localization of LIM mineralization protein 1 in pulp-dentin complex of human teeth with normal and pathologic conditions. *Clin Res*. 2008 Feb;34(2):143-7.
- 14) Goldberg M, Lancerda- Pinheiro S, Priam F, Jegat N, Bonnefoix SM, Septier D, et al. Matricellular molecules and odontoblast progenitors as tool for dentin repair and regeneration. *Clin Oral Invest*. 2007 Nov 30:1-4.
- 15) Mastrangelo F, Scioletti AP, Tranasi M, Tecco S, Sberna MT, Vinci R, et al. Dentin sialophosphoprotein expression during human matrix development. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2007 Jan;21(1-2):31-7.
- 16) Godovikova V, Ritchie HH. Dynamic processing of recombinant dentin sialoprotein-phosphoryn protein. *J Biol Chem*. 2007 Oct 26;282(43):31341-8.

- 17) Verdelis K, Lukashovba L, Yamauchi M, Atsawasuwana P, Wrigth JT, Peterson MGE, et al. Changes in matrix phosphorylation during bovine dentin development. *Eur J Oral Sci.* 2007 May;115:296-302.
- 18) Aplin H. Mapping of the human dentin matrix acidic phosphoprotein gene (DMP1) to the dentinogenesis imperfecta type II critical region at chromosome 4q21. *Genomics.* 1995;30:347-9.
- 19) Maurin JC, Delorme G, Machuca-Gayet I, Couble ML, Magloire H, Jurdic P, et al. Odontoblast expression of semaphorin 7A during innervation of human dentin. *Matrix Biol.* 2005 Mar;24:232-8.
- 20) Luukko K, Suvanto P, Saarma M, Thesleff I. Expression of GDNF and its receptors in developing tooth is developmentally regulated and suggests multiple roles in innervation and organogenesis. *Dev Dyn.* 1997 Sep 5;210:463–71.
- 21) Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland I, Jonsson R. Recruitment of immunocompetent cells after dentinal injuries in innervated and denervated young rat molar. An immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem.* 1995;43(9):871-9.
- 22) Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland I. Nerve fibers and cell immunoreactive to neurochemical markers in developing rat molars and supporting tissue. *Arch Oral Biol.* 1994;39(8):633-46.
- 23) Veerayutthwilai O, Luis NA, Crumpton RM; MacDonald GH, Byers MR. Peripherin- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in rat molars have different locations and developmental timing. *Arch Oral Biol.* 2006 Mar 16;51:748-60.
- 24) Estrela C. *Ciencia endodóntica.* Sao Paulo Brasil: Artes Médicas Latinoamericanas; 2005. p. 1-20.

- 25) Garant P. Oral cells and tissues. San Francisco CA: Quintessence; 2003. p. 400-30.
- 26) Hargreaves KM, Goodis HE. San Francisco CA: Quintessence; 2002. p. 123-44.
- 27) Charoenlarp P, Wanachantararak S, Vongsavan N, Matthews B. Pain and the rate of dentinal fluid flow produced by hydrostatic pressure stimulation of exposed dentin in man. Arch Oral Biol. 2007;52:625-31.
- 28) Vongsavan N, Matthews B. The relationship between the discharge of interdental nerves and the rate of fluid flow through dentine in the cat. Arch Oral Biol. 2007;52:640-7.
- 29) Seltzer S, Bender IB. La pulpa dental. México: Manual Moderno; 1987. p. 39-60, 74-142.
- 30) Arana VE, Massa LF: Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. The Inter. J. of Biochem.and Cell Biol. 2004 Jan 13;36:1367-73.
- 31) Dupin E, Calloni G, Real C, Gonçalves A, Le Douarin NM. Neural crest progenitors and stem cells. C. R. Biologies. 2007 May 10;330:521-9.
- 32) Rodd HD, Morgan CR, Day PF, Boissanade FM. Pulpal expression of TRPV1 in molar incisor hypomineralisation. Eur Arch Paediatr Dent. 2007 Dec;8(4):184-8.
- 33) Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana. 11ª ed. Tomo I. España: Masson; 2005. p. 228-70.
- 34) Quiroz F. Tratado de anatomía humana. 32ª ed. Tomo II. México: Porrúa; 11903. p. 392-405.

- 35) Byers MR, Susuki H, Maeda T. Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. *Microsc Res Tech.* 2003;60:503-15.
- 36) Dong WK, Shiwaku T, Kawakami Y, Chundler EH. Static and dynamic responses of periodontal ligament mechanoreceptors and intradental mechanoreceptors. *J Neurophy.* 1993;69:1567-82.
- 37) Dong Wk, Chundler EH, Martin RF. Physiological properties of intradental mechanoreceptors. *Brain Res.* 1985;334:389-94.
- 38) Wilson-Pauwels L, Akesson EJ, Stewart PA, Spacey SD. *Nervios craneales. Argentina: Panamericana; 2003. p. 3-11, 80-97.*
- 39) Ramachandra N. Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Endodontics, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1995;80:710-8.
- 40) Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland IH. Neuropeptide Y expression in the trigeminal ganglio and mandibula division of the trigeminal nerve after inferior alveolar nerve axotomy in young rats. *Exp Neurol.* 1996;142(2):276-86.
- 41) Sasaki Y, Wakisaka S, Kurisu K. Effects of peripheral axotomy of the inferior alveolar nerve on the levels of neuropeptide Y in rat trigeminal primary afferent neurons. *Brain Res.* 1994 Agu 30;664:108-14
- 42) Komorowsk RC, Torneck CD, Hu JW. Neurogenic inflammation and tooth pulp innervation pattern in sympathectomized rats. *J Endodo.* 1996;22(8):414-7.
- 43) Rodd HD, Boissonade FM. Comparative immunohistochemical analysis of the peptidergic innervation of human primary and permanent tooth pulp. *Arch Oral Biol.* 2002;47:375-85.
- 44) Loescher AR, Boissonade FM, Robinson PP. Calcitonin gene-related modifies the ectopic discharge from damaged nerves fibers in the ferret. *Neurosc Letters.* 2001;300:71-4.

- 45) Snell R. Neuroanatomía clínica. 6ª ed. Argentina: Panamericana; 2007. p. 47-53.
- 46) Byers MR, Nörhi MVO. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(1):4-39.
- 47) Byers MR. Dynamic plasticity of dental sensory nerve structure and cytochemistry. *Arch Oral Biol.* 1994;39:13-21.
- 48) Närhi M, Yamamoto H, Ngassapa D, Hirvonen T. The neurophysiological basis and the role of inflammatory reactions in dentine hypersensitivity. *Arch Oral Biol.* 1994;39:23-30.
- 49) Byers MR Sugaya A. Odontoblast processes in dentin revealed by fluorescent. *J Histochem Cytochem.* 1995;43:159-68.
- 50) Ferrari AM, Byers MR. Chronic dexamethasone treatment and its effects on sensory neuropeptides, pulpal injury reactions and reparative dentin. *Brain Res.* 1996;723:125-34.
- 51) Pashley DH. Dynamics of the pulp-dentin complex. *Cirt Rev Oral Biol Med.* 1996;7:104-33.
- 52) Olgart LM. Neural control of pulpal blood floor. *Crit Rev Oral Biol* 1996;64:572-8.
- 53) Fried K, Mitsiadis TA, Guerrier A, Haegerstrand A. Combinatorial expression patterns of the connexins 26, 32 and 43 during development, homeostasis and regeneration of rat teeth. *Acta Odontol Scand.* 1996;55:236-54.
- 54) Hargreaves KM, Bowles WR, Jackson DL. Intrinsic regulation of CGRP release by dental pulp sympathetic fibers. *Archs Oral Biol.* 2003;35(8):629-38.

- 55) Fristad I, Vandevsca-Radunovic V, Fjeld K, Wimalawansa SJ, Kvinnsland IH. NK1, NK2, NK3 and CGRP1 receptors identified in rat oral soft tissues, and in bone end dental hard tissue cells. *Cell Tissue Res.* 2003 Feb 4;311:383-91.
- 56) Vandevsca-Radunovic V, Fristad I, Wimalawansa SJ, Kvinnsland IH. CGRP1 and NK1 receptors in postnatal, developing rat dental tissues. *Eur. Jour. Oral Sci.* 2003;111(6):497-502.
- 57) Heyeraas KJ, Kvinnsland I, Byers MR, Jacobsen EB. Nerve fibres 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):207-21.
- 58) Holje LC, Hildebrand C, Fried K. Proportion of unmyelinated axons in the rat inferior alveolar nerve and mandibular molar pulps after neonatal administration of capsaicin. *Brain Research.* 1983;266(1):133-6.
- 59) Taylor PE, Byers MR. An immunocytochemical study of the morphological reactions of nerves containing calcitonin gene-related peptide to microabscess formation and healing in rat molars. *Arch. Oral Biol.* 1990;35(8):629-38.
- 60) Nagy JI, Iversen LL, Goedert M, Chapman D, Hunt SP. Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J Neurosci.* 1983;3(2):399-406.
- 61) Holzer P, Saria A, Skofitsch G, Lembeck F. Increase in tissue concentrations of histamine and 5-hydroxytryptamine following capsaicin treatment of newborn rats. *Life Sciences.* 1988;29:1099-105.
- 62) Young G, Mi K. Capsaicin induces apoptosis and terminal differentiation in human glioma A172 cells. *Life Sciences.* 2008 Feb 14;82:997-1003.

- 63) Davis CB, Markey CE, Busch MA, Busch KW. Determination of capsaicinoids in habanero peppers by chemometric analysis of UV spectral data. *J. Agric. Food Chem.* 2007;55:5925-33.
- 64) Garces A, Arnedo M, Abadía J, Gil R, Álvarez A. Determination of capsaicin and dihydrocapsaicin in capsicum fruits by liquid chromatography-electrospray/time-of-flight mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2006;54:9303-11.
- 65) Narasimha BC, Gururaj HB, Kumar V, Giridhar P, Ravishankar GA. Valine pathway is more crucial than phenyl propanoid pathway in regulating capsaicin biosynthesis in capsicum frutescens mill. *J. Agric. Food Chem.* 2006;54:6660-6.
- 66) Narasimha BC, Kumar V, Gururaj HB, Parimalan R, Giridhar P, Ravishankar GA. Characterization of capsaicin synthase and identification of its gene (*csy1*) for pungency factor capsaicin in pepper (*capsicum* sp.). *PNAS.* 2006 Sep 5;103(36):13315-20.
- 67) Narasimha BC, Gururaj HB, Kumar V, Giridhar P, Ravishankar GA. Influence of 8-methyl- nonenoic acid on capsaicin biosynthesis in in-vivo and in-vitro cell cultures of capsicum sp. *J. Agric. Food Chem.* 2006;54:1854-9.
- 68) Kozukue N, Han JS, Kozukue E, Lee SJ, Kim JA, Lee KR, et al. Analysis of eight capsaicinoids in peppers and peppers-containing foods by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2005 Oct 21;53:9172-81.
- 69) Krage TL, Stiefel A, Stephan BM, Zimmer S, Lambrichts I, Raab WH. Microhardness changes in dentine after neonatal capsaicin application. *Int Endod J.* 2005 Aug;38(8):570-4.

- 70) Olgart L, Matsuo M, Lindskog S, Edwall L. Enhanced formation of secondary dentin in the absence of nerve supply to feline teeth. *Eur J Oral Sci.* 1995 Jun;103(3):160-5.
- 71) Zhang M, Fukuyama H. CGRP immunohistochemistry in wound healing and dentin bridge formation following rat molar pulpotomy. *Histochem Cell Biol.* 1999 Aug 19;112:325-33.
- 72) Calland JW, Harris SE, Carnes DL Jr. Human pulp cells respond to calcitonin gene-related peptide in vitro. *J Endod.* 1997 Aug;23(8):485-9.
- 73) Sarram S, Lee KF; Byers MR. Dental Innervation and CGRP in adult p-75 deficient mice. *J Comparative Neurology.* 1997 Apr 9;385:297-308.
- 74) Grupo Editorial Oceano. *Diccionario de Medicina.* Barcelona: Edificio Océano; 1994.
- 75) Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica.* Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB); 2006.
- 76) Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). *Norma de Vancouver.* Coruña: Biblioteca del Complejo Hospitalario Universitario "Juan Canalejo"; 2006.