



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

EFFECTOS DE LA DENERVACIÓN SIMPÁTICA
Y SENSORIAL SOBRE LOS COMPONENTES
HISTOLÓGICOS DEL DIENTE.
LA RATA COMO MODELO DE ESTUDIO

T E S I S

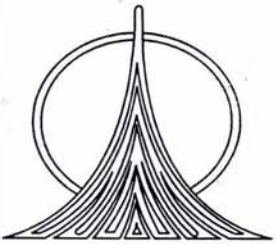
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

NELLY LIDIA GUZMÁN FLORES

DIRECTOR: M. en C. UBALDO QUIRÓZ LÓPEZ
ASESORA: C.D. LAURA ELENA PÉREZ FLORES



Unidad en la Diversidad
Zaragoza Frente al Siglo XXI

MÉXICO, D.-F.



CIRUJANO
DENTISTA

SEPTIEMBRE 2005

m. 347113



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE:

Por darme la vida y apoyarme en todo, por su comprensión y cariño, por el esfuerzo que realizó incansablemente para que se cumpliera mi sueño, Te Quiero Mucho.

A MI ABUELITA:

Por ser mi gran motivación para ser cada día mejor, por su gran apoyo y porque Te Quiero Mucho Abue.

A MIS HERMANOS:

Porque poco a poco conseguimos lo que nos proponemos, con esfuerzo y dedicación; y siempre estamos para ayudarnos. No saben cuanto significan para mí.

A MI ESPOSO:

Gracias por impulsarme y apoyarme en cada uno de mis proyectos. Te agradezco por todo lo que hemos pasado y aprendido juntos. TE AMO

A MI DIRECTOR Y ASESORA:

Por su apoyo incondicional, por el gran esfuerzo que hicieron para la realización de esta tesis, y la entrega con que realizan su dirección sobre todo por el profesionalismo que les caracteriza.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
MARCO TEÓRICO	7
OBJETIVOS GENERAL ESPECIFICOS	30
HIPÓTESIS	31
DISEÑO METODOLÓGICO	32
RECURSOS	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES	51
PROPUESTAS	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: NELLY LIDIA
GUZMAN FLORES

FECHA: 23 AGOSTO 2005

FIRMA: 



INTRODUCCIÓN

Dentro del presente trabajo se propone analizar los efectos de la denervación simpática y sensorial sobre odontoblastos y dentina del diente de rata ya que poco se sabe de la participación neural en la formación de dentina. Se describe en forma breve partes y componentes histológicos del diente así como su innervación. Se menciona la clasificación de terminales nerviosas indicando cuáles son las que inervan al diente así como su función.

Es conocido que las fibras sensoriales participan en la respuesta inflamatoria, regulación del flujo sanguíneo, permeabilidad vascular y transmisión del dolor. Existen pocos trabajos que estudien el papel de la innervación sensorial sobre los componentes del diente o en otros tejidos de la cavidad oral. Por lo tanto se realizó una denervación sensorial mediante la administración de capsaicina ya que éste provoca una destrucción de fibras sensoriales amielínicas o con poca mielina, así como una disminución de los niveles de sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Un estudio realizado por Heyeraas y col. en 1993 mostraron que las fibras inmunorreactivas a sustancia P y CGRP ingresan a los túbulos dentinarios, y Vandevska Radunovic y col. en 2003 mostraron con un marcador clásico a aferencia sensorial, que existen receptores de CGRP localizados en la capa odontoblástica.

Se sabe que las fibras simpáticas también participan en la regulación del flujo sanguíneo, vasoconstricción, incremento del flujo sanguíneo y en la permeabilidad vascular; pero aún no se conoce del todo, si estas fibras influyen en la producción de dentina. Para analizar una posible participación de la innervación simpática se realizó una simpatectomía a través del fármaco guanetidina. Este fármaco en bajas dosis actúa como un falso neurotransmisor provocando una depleción de noradrenalina en ganglios simpáticos, mientras que en altas dosis provoca destrucción de las terminales simpáticas. Fristad y col. (1996) mostraron en la rata la presencia de fibras simpáticas en relación con la capa odontoblástica. Sin embargo, se desconoce cómo las fibras sensoriales y simpáticas actúan en el odontoblasto para la formación de dentina.



JUSTIFICACIÓN

Con el desarrollo de la biología molecular, la inmunoquímica, la fisiología de la célula, los avances de la ingeniería genética, y el descubrimiento de un sinnúmero de mediadores de comunicación intra e intercelulares han permitido avances muy importantes en el área de las Ciencias de la Salud. La investigación básica en estas áreas resulta fundamental para la generación de nuevos conocimientos que permitan desarrollar tecnología, tratamientos y fármacos que resuelvan problemas de salud. Los Cirujanos Dentistas debemos eliminar las barreras de la Odontología con la investigación biomédica, para el conocimiento y tratamiento de muchas de las alteraciones bucales.

El ejercicio de la Odontología actual exige no sólo el estudio sino también la investigación de diversas disciplinas en el ámbito de la histología, fisiología, inmunología, patología, microbiología, genética y bioquímica, aplicados al área odontológica. En nuestro país la investigación básica en Odontología está poco desarrollada, existen pocos grupos de investigación a diferencia de otros países del primer mundo como: Estados Unidos, Inglaterra, Francia, Australia, Alemania, Japón, Suecia, Noruega, entre otros, o en Latinoamérica como Brasil, Chile, Argentina, Venezuela y Cuba. En estos países existen grupos consolidados que realizan investigación básica en el área Odontológica. Por lo que resulta de vital importancia la formación de nuevos Cirujanos Dentistas con capacidades no sólo clínicas sino también de investigación básica y aplicada.

Por años la principal tecnología usada en Odontología operativa y restaurativa fueron derivados de conceptos mecánicos, consideraciones simplemente profilácticas y fueron controladas por las propiedades físicas y bioquímicas de materiales restaurativos. Actualmente los conceptos más usados en ingeniería de tejidos son derivados de conocimientos básicos en biología del desarrollo. Así mismo los conocimientos sobre la función de la inervación pulpar se enfocan la regulación del flujo sanguíneo y de las vías del dolor. La mayor parte de la literatura acerca de la participación de la inervación en el diente se limita a éstas funciones. Sin embargo, cada vez aparecen más evidencias que sugieren que la inervación también participa en otros procesos fisiológicos del diente. Por ejemplo, Heyeraas y col. en 1993 mostraron, mediante estudios de inmunohistoquímica, la presencia de fibras sensoriales que contienen sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en relación

estrecha con los odontoblastos.¹ También observaron que algunas de estas fibras ingresan a los túbulos dentinarios. Recientemente se reportó la presencia de receptores a CGRP en los odontoblastos.² Por otra parte, también se ha mostrado la existencia de fibras simpáticas en relación con la capa odontoblástica.³ Poco se sabe acerca del papel que tienen estas fibras nerviosas (sensoriales y simpáticas) en los componentes histológicos del diente, por todo lo anterior, este trabajo es de gran importancia para conocer más sobre la información neural que reciben los dientes y su papel en la fisiología pulpar.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen evidencias que muestran que la inervación simpática y sensorial de la pulpa, regulan el flujo sanguíneo. Poco se conoce acerca de la participación de esta inervación en la fisiología de los componentes del diente. Por otra parte, se conoce que en órganos periféricos simpatectomizados se presenta un incremento de la inervación sensorial. Esta misma respuesta se presenta cuando se realiza la denervación sensorial y se observa un incremento de la inervación simpática. Lo que permite pensar que existe una relación inversamente proporcional entre ambas inervaciones, lo que nos lleva a plantear la posibilidad que la inervación intacta compensa la falta de la otra. Por lo que en este estudio se decidió responder las siguientes preguntas: ¿Participa la inervación simpática y sensorial en la formación de la dentina de la rata púber? ¿Existe una relación bidireccional entre la inervación simpática y la sensorial?



MARCO TEÓRICO

En Odontología, la inervación proporciona los síntomas del dolor pulpar los cuales ocurren con diferentes intensidades, por ejemplo suave, moderado o severo. Estas diferencias frecuentemente ayudan al clínico a establecer un diagnóstico propio, plan de tratamiento y determinar si una pulpectomía es indicada o si la pulpa puede recuperar su salud, sin embargo, existen diferentes teorías sobre la influencia de la inervación en los componentes histológicos del diente.

El ser humano adulto tiene 32 dientes, 16 de los cuales están en los procesos alveolares del maxilar superior y los otros 16 en los de la mandíbula. Estos dientes permanentes están precedidos por un conjunto de 20 dientes temporales o primera dentición. Todos los dientes constan de una corona y de una raíz o raíces. La unión entre ambos es el cuello dentario. Se denomina corona clínica a la porción libre del elemento dentario que se proyecta fuera de la encía. La raíz es la parte del diente que se inserta en el hueso alveolar y se fija al mismo por medio del ligamento periodontal.^{4,5}

Aunque los dientes varían considerablemente de forma y tamaño, su estructura histológica es básicamente similar. Las partes duras del diente están formadas por tres tejidos diferentes: la dentina, el esmalte y el cemento. La dentina es un tejido conectivo mineralizado de origen ectomesenquimático (denominado así debido a que proviene de la cresta neural). La dentina rara vez queda expuesta al medio bucal, porque está cubierta en la zona coronal a manera de casquete, por un tejido muy duro de origen ectodérmico llamado esmalte. Mientras la dentina radicular está protegida por un tejido conectivo calcificado denominado cemento, de origen ectomesenquimático. La unión entre el esmalte y dentina se denomina conexión amelodentinaria y la unión entre el cemento y la dentina se nombra conexión cementodentinaria. Por dentro de la dentina existe un espacio de forma aproximadamente semejante a la del elemento dentario, que recibe el nombre de cavidad o cámara pulpar. Esta cavidad contiene un tejido conectivo laxo que se denomina pulpa dentaria de origen ectomesenquimático. La pulpa y la dentina forman una unidad estructural y funcional llamada complejo dentino-pulpar.^{4,5,7}

ESMALTE

El esmalte es una matriz extracelular altamente mineralizada y de escaso metabolismo, que se forma por síntesis y secreción de unas células llamadas ameloblastos, que desaparecen cuando el diente hace su erupción en la cavidad bucal. Por este motivo biológicamente no puede repararse o auto regenerarse, como ocurre en los otros tejidos dentarios de naturaleza colágena. Consta de un 95% de materia inorgánica y está constituido fundamentalmente por cristales de hidroxiapatita.⁷

Estos cristales son más grandes que los de otros tejidos mineralizados del organismo; se organizan formando los prismas o varillas del esmalte, que representan la unidad estructural básica del esmalte.

Los prismas son estructuras alargadas, sinuosas y con un trayecto definido. La longitud y la dirección de los prismas varían en las distintas zonas del diente, debido a que se trata de un registro de la trayectoria seguida por los ameloblastos secretores durante la amelogénesis. Por ejemplo, son más largos en la cara oclusal y más cortos en la zona cervical. Por la diferente forma en que se produce la incorporación de los iones minerales (distintos grados de mineralización) o por los cambios en la dirección de los prismas o la ausencia de esmalte en ciertas zonas se determinan y se identifican microscópicamente diferentes estructuras histológicas secundarias en el esmalte (líneas, estrías, bandas, husos, periquimatos, etc.), que pueden visualizarse con distintos tipos de microscopios. Debido a su alto contenido inorgánico el esmalte es particularmente vulnerable a la desmineralización provocada por los ácidos elaborados por los microorganismos existentes en la placa microbiana bucal, dando como resultado la caries dental, enfermedad multifactorial que afecta a los tejidos duros del diente.^{4,5}

CEMENTO

El cemento que cubre la mayor parte de la raíz, comienza a la altura del cuello del diente, donde se acaba el esmalte, el cemento es una sustancia ósea fibrilar donde el ligamento periodóntico se fija a él y al hueso alveolar. De todos los tejidos del diente, el cemento es el más cercano al hueso en características físicas y químicas. En el adulto, la matriz orgánica es elaborada por los cementocitos incluidos en el cemento apical. La porción cervical del cemento es acelular, mientras que en la punta de la raíz hay sólo una delgada capa de cemento acelular próximo a la dentina. El resto del cemento en esta región es cemento celular. Su contenido mineral es de alrededor del 45 al 50% y su contenido orgánico es de un 50-55%.^{4,5,6}

DENTINA

La dentina llamada también sustancia ebúrnea o marfil, es el eje estructural del diente y constituye el tejido mineralizado que conforma el mayor volumen del diente. El espesor de la dentina varía según la pieza dentaria: los incisivos

inferiores es mínimo (de 1000 a 1500 μm) mientras que en caninos y molares es de aproximadamente 3000 μm . En cada diente en particular el espesor es mayor en los bordes incisales o cuspídeos, y menor en la raíz. Y es mayor el espesor en dientes viejos que en jóvenes. La dentina continúa formándose muy lentamente a lo largo de la vida y por ello la cavidad pulpar se va estrechando progresivamente a medida que avanza la edad. Aunque se parece al hueso en su estructura y composición química es más dura que el hueso compacto.

En la estructura de la dentina podemos distinguir dos componentes básicos: la matriz mineralizada y los conductos o túbulos dentinarios que la atraviesan en todo su espesor y que alojan a las prolongaciones de los odontoblastos.^{4,5}

La composición química de la dentina es aproximadamente de 70-80% de materia inorgánica (principalmente cristales de hidroxiapatita), 12-18% de materia orgánica (principalmente fibras colágenas) y 12-18% de agua. La matriz orgánica está constituida por varios componentes entre los que destaca el colágeno tipo I que es sintetizado por el odontoblasto y representa el 90% de dicha matriz. Aunque también se encuentran colágenos de tipo III, IV, V, y VI, proteoglicanos y algunas sustancias no colágenas.

En la matriz orgánica se han detectado proteínas semejantes a las existentes a la matriz ósea tales como la osteonectina, la osteopontina y la proteína Gla de la dentina (similar a la osteocalcina) que contienen ácido γ -carboxiglutámico. Dicha matriz contiene además tres proteínas que se localizan únicamente en la dentina: la fosforina dentaria (DPP) que junto con el colágeno es el componente más abundante de la dentina, la proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP1) y la sialoproteína dentinaria (DSP). Las dos primeras segregadas por los odontoblastos participan en el proceso de mineralización y la última, segregada por odontoblastos jóvenes y también por ameloblastos participan de algún modo en el proceso de interrelación epitelio-mesénquima, en el proceso de desarrollo dentario. Los proteoglicanos están presentes también en la matriz dentinaria. El condroitín 4-sulfato y el condroitín 6-sulfato son los GAG (glicosaminoglicanos) más frecuentes, predominando el segundo de ellos en la predentina. Proteínas del suero, como la albúmina, fosfolípidos y factores de crecimiento, posiblemente inmovilizados durante la dentinogénesis, se han identificado también en la matriz orgánica de la dentina.^{4,5,7}

La matriz inorgánica está compuesta por cristales de hidroxiapatita, similares químicamente a los del esmalte, cemento y hueso. Por su tamaño se diferencian de los grandes cristales del esmalte ya que los cristales de la dentina son pequeños y delgados más parecidos a los que se encuentran en el tejido óseo. Las dimensiones de los cristales son de 36 μm de longitud, 25 nm de anchura y 10 nm de altura. Los cristales se orientan de forma paralela a las fibras de colágeno de la matriz dentinaria, disponiéndose entre las fibras y también dentro de las mismas, ya que ocupan los espacios entre las moléculas de colágeno que la forman. En la fracción mineral, además de los cristales de hidroxiapatita hay cierta cantidad de fosfatos amorfos, carbonatos, fluoruros, sulfatos y oligoelementos como, cobre, zinc, hierro, magnesio, etc. Existe así mismo calcio ligado a componentes de la matriz orgánica que actuarían como reservorio para la formación de cristales de hidroxiapatita.

La calcificación de la dentina en desarrollo no siempre es completa ni uniforme. Los depósitos minerales que aparecen durante el desarrollo en la sustancia fundamental orgánica tienen la forma de acúmulos esféricos de cristales de apatita, que crecen progresivamente en tamaño y se fusionan.

Estos núcleos de mineralización se encuentran inicialmente en hileras o cadenas sobre y dentro de las fibras de colágena. En las regiones incompletamente calcificadas, permanecen entre las esferas calcificadas unos espacios llamados interglobulares que contienen matriz orgánica.

La mineralización de la dentina no es uniforme, y como consecuencia, aparecen líneas curvas de crecimiento aposicional. Se les llama líneas de contorno de Owen. Inmediatamente por debajo de la unión dentina-cemento, de la raíz, hay siempre una capa de espacios interglobulares pequeños, que constituyen la capa granular de Tomes. En la dentina se encuentran túbulos que contienen prolongaciones citoplasmáticas que durante la vida probablemente llena por completo la luz del túbulo, pero conforme la edad avanza, los túbulos de la dentina quedan a veces cerrados por los depósitos calcificados. Entonces la dentina se hace más transparente. Cuando la dentina queda desnuda por desgaste excesivo de la corona, o cuando el diente es irritado desde el exterior, puede observarse a menudo la neoformación de dentina secundaria, de estructura irregular, sobre la pared de la cámara pulpar. Puede llegar a ser tan extensa, que llene por completo la cámara. La dentina es sensible al tacto, al calor, al frío, a los alimentos que contienen ácidos y a traumatismos. Algunas fibras nerviosas penetran por corta distancia en el interior de la dentina. Se ha sugerido que las prolongaciones odontoblásticas pueden transmitir estímulos sensoriales a la pulpa, que está ricamente inervada.^{4, 5, 6, 7.}

PULPA

La pulpa dentaria forma parte del complejo dentino-pulpar, que tiene su origen embriológico en la papila dental (tejido ectomesenquimático). La pulpa que se aloja en la cámara pulpar es la forma madura de la papila dental y tiene la particularidad de ser el único tejido blando del diente. La cámara pulpar es una cavidad localizada en plena dentina, cambia según la anatomía de los dientes. La cámara pulpar al igual que su contenido puede dividirse en porción coronaria y porción radicular; en la porción coronaria encontramos un piso y un techo en este último encontramos los cuernos pulpares que son prolongaciones camerales que se dirigen hacia las cúspides. Del piso de la cámara salen conductos que penetran en las raíces y terminan en uno o varios orificios en el vértice distal de la raíz. Dichos conductos se extienden desde la región cervical hasta el foramen apical o ápice radicular. En el foramen apical la pulpa radicular se conecta directamente con el tejido periapical del ligamento periodontal a nivel del espacio indiferenciado de Black o periápice. El tamaño de la cavidad pulpar disminuye con la edad por el depósito continuo de dentina secundaria y, también por la aposición localizada y deformante de la dentina terciaria que se produce como respuesta ante distintos tipos de daños. 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. ^{4,5,7}

Los odontoblastos son las células específicas o típicas del tejido pulpar, situadas en su periferia adyacente a la predentina. 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 de aspecto columnar más bajo en la zona radicular. Los odontoblastos en la región coronaria alcanzan la cifra aproximada de 45.000 por mm² y su número disminuye sensiblemente en la zona radicular. El tamaño celular es también mayor en la corona que en la raíz. Las variaciones morfológicas están en directa relación con su actividad funcional. Los odontoblastos adoptan la forma de células cilíndricas altas (40 μ m) con núcleos grandes de localización basal, cuando se encuentran en su máxima actividad secretora. ⁷Fig. 1

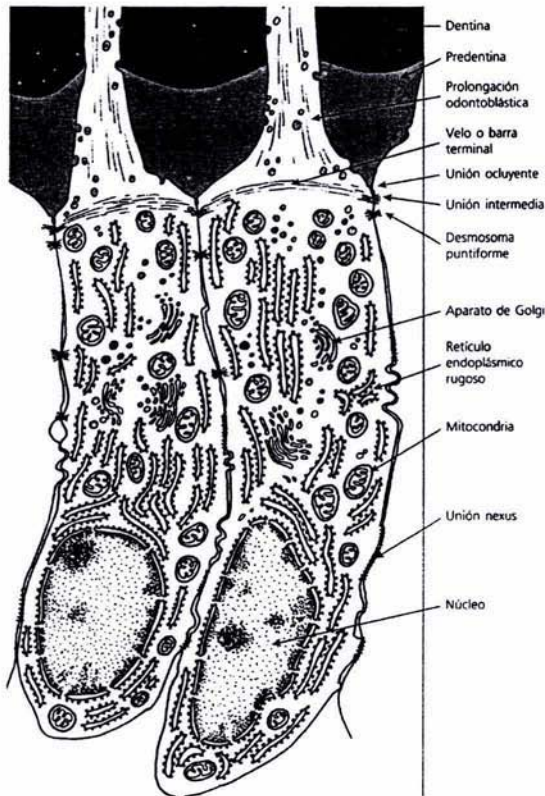


FIGURA 1. Esquema del odontoblasto (Tomado de Gómez de Ferraris, 2002)

El citoplasma es intensamente basófilo por su alto contenido en ácido ribonucleico. Recientemente se ha detectado proteína S-100 en el odontoblasto humano. La expresión de la misma se ha vinculado con su origen a partir de la cresta neural y, con la actividad biológica intracelular del calcio. En el odontoblasto se ha detectado gran actividad enzimática relacionada con la producción de óxido nítrico y presencia de receptores de estrógenos e hidrolítica relacionada con su actividad secretora. La actividad enzimática oxidativa está asociada al inicio de la mineralización y se manifiesta tanto a nivel del cuerpo como de la prolongación odontoblástica.⁷

El retículo endoplasmático rugoso de los odontoblastos es muy extenso y ocupa gran parte del citoplasma, excepto en el cono de origen del proceso odontoblástico. El complejo de Golgi de localización supranuclear está muy desarrollado, y en su cara madura exhibe numerosos gránulos de contenido filamentosos ordenados a manera de cuentas. En el citoplasma se encuentran abundantes mitocondrias, cuya función principal es liberar energía para ser utilizada en sus procesos metabólicos. En la prolongación odontoblástica de un odontoblasto joven, se observan vesículas secretoras y escasas organelas. El encargado de mantener la forma celular es el citoesqueleto ya que está constituido por microtúbulos y microfilamentos, especialmente a nivel de la prolongación donde los filamentos se disponen linealmente cuando la célula realiza los movimientos de retroceso en su actividad dentinogénica.⁷

Los microfilamentos refuerzan la prolongación odontoblástica en la base de la misma formando un velo o barra terminal, una especie de banda que lateralmente se relaciona con los complejos de la unión. Los odontoblastos se asocian unos a otros a través de sistemas de unión para formar la capa odontoblástica.

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 (Glicosaminoglicanos), glicoproteínas y precursores del colágeno, componentes básicos de la matriz orgánica de la dentina. Numerosas investigaciones demuestran que la prolongación citoplasmática en el interior del túbulo dentinario tiene una extensión promedio que puede oscilar entre 0.2 a 0.7 mm.⁷

ODONTOGÉNESIS

A partir de las células ectomesenquimáticas de la papila dental, los odontoblastos se diferencian bajo la influencia inductora del epitelio interno del órgano del esmalte; se pueden considerar las siguientes etapas:

Las células mesenquimáticas indiferenciadas de la periferia de la papila dental son pequeñas de forma estrellada con núcleo grande y un escaso citoplasma

con pocos órganos. Estas células se encuentran bastante distanciadas unas de otras por una matriz extracelular que contiene escasas fibras de colágeno. Entre las células ectomesenquimáticas periféricas y la membrana basal que las conecta con el órgano del esmalte, hay una delgada zona acelular que aparece amorfa a la microscopía óptica.

Las células del epitelio dental interno (preameloblastos) se dividen, adaptándose al crecimiento del germen dentario. Se ha visto que algunas de las prolongaciones citoplasmáticas de los preameloblastos atraviesan la membrana basal y la zona acelular, alcanzando las células ectomesenquimáticas de la papila. Antes de comenzar la diferenciación celular, las células ectomesenquimáticas ya sintetizan y segregan en la matriz extracelular colágeno tipos I y III, proteoglicanos, glicosaminoglicanos sulfatados y fibronectina. La diferenciación de las células ectomesenquimáticas es precedida por la maduración de los preameloblastos, en ameloblastos jóvenes. Inmediatamente las células ectomesenquimáticas comienzan a incrementar su volumen, conteniendo progresivamente mayor cantidad de organelas, en especial complejos de Golgi y retículo endoplásmico rugoso (RER). Dichas células adoptan una forma cilíndrica baja y presentan varias prolongaciones citoplasmáticas proximales que llegan a la membrana basal. Estos elementos que se denominan ahora preodontoblastos y se ubican próximos unos a otros hasta adquirir un aspecto similar al del epitelio cilíndrico simple. La zona acelular existente entre estas células y la membrana basal del órgano del esmalte, se reduce y progresivamente desaparece. Los preodontoblastos inician su diferenciación terminal hacia odontoblastos jóvenes, con una última división mitótica que supone la salida definitiva del ciclo celular y el nacimiento de dos nuevas células hijas. El huso mitótico de esta última división es perpendicular a la membrana basal originando dos células superpuestas. La más próxima a dicha membrana basal se diferenciará en odontoblasto y la subyacente origina las denominadas, por algunos autores, células subodontoblasticas de Höhl o de reserva.⁷

Los odontoblastos jóvenes así formados desarrollan sistemas de unión entre ellos de tipo adherente y comunicante y luego se polarizan. Como resultado de dicha polarización el volumen celular aumenta y la célula se hace cilíndrica y el núcleo se desplaza hacia la zona distal. El retículo endoplásmico rugoso se dispone paralelo al eje mayor de la célula y se reordena el citoesqueleto de manera que la actina, la vinculina y la vicentina se acumulan en la región proximal de la célula. En el polo proximal de la misma se observa, también una prolongación única y de mayor tamaño que se denomina proceso odontoblástico y que caracteriza al odontoblasto joven. El odontoblasto joven incrementa su volumen y adopta una morfología más cilíndrica.

El proceso odontoblástico incrementa asimismo su longitud y se dispone perpendicular a la lámina basal. Inmediatamente el odontoblasto inicia su actividad secretora y se denomina a partir de ese momento odontoblasto secretor. La actividad secretora de esta célula se manifiesta hacia el polo proximal, por el que se segrega la predentina que ocupa el espacio existente entre el órgano del esmalte y los odontoblastos.⁷

El odontoblasto secretor elabora la predentina. Una vez formada la predentina, el odontoblasto contribuye a la primera mineralización de la misma y a su transformación en matriz dentinaria calcificada. Cuando la prolongación odontoblástica queda alojada en el túbulo dentinario de la matriz de la dentina recién formada el odontoblasto, que se desplaza hacia el interior, recibe la denominación de odontoblasto maduro. El odontoblasto continúa contribuyendo al proceso de síntesis y mineralización; más tarde aunque disminuye de volumen contribuye, durante el resto de su vida, que es la del diente, al mantenimiento de la matriz dentinaria. El odontoblasto maduro es una célula altamente diferenciada que ha perdido la capacidad de dividirse. Los nuevos odontoblastos que se originan en los procesos reparativos de la dentina lo hacen a expensas de las células ectomesenquimáticas o células madre de la pulpa dental, aunque algunos autores opinan que podrían derivar de los fibroblastos pulpares; sin embargo este mecanismo es todavía desconocido. La fibronectina juega un importante papel mediador en la diferenciación de las células ectomesenquimales en odontoblastos.⁷

Células ectomesenquimáticas o células madre de pulpa dental son también mesenquimáticas indiferenciadas, pero es importante señalar que derivan del ectodermo de las crestas neurales. Constituyen la población de reserva pulpar por su capacidad de diferenciarse en nuevos odontoblastos productores de dentina o en fibroblastos productores de matriz pulpar, según el estímulo que actúe sobre ellas. Se ubican en la región subodontoblástica o en la proximidad de los capilares sanguíneos, por lo que suelen denominarse células perivasculares o pericitos. Otros elementos celulares en la pulpa son fibroblastos fusiformes o estrellados y en menor cantidad células mesenquimales, macrófagos, mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. En los elementos extracelulares encontramos fibrillas de colágeno dispuestas en pequeños haces y abundante cantidad de sustancia fundamental.⁷

Las zonas identificadas desde la predentina hacia la pulpa son:

1.- Zona odontoblástica. Está constituida por los odontoblastos dispuestos en empalizada. Bajo los odontoblastos se encuentran las denominadas por algunos autores células subodontoblásticas de Höhl, que proceden de la última división mitótica que da origen a los odontoblastos.

2.- Zona basal, subodontoblástica u oligocelular de Weil: esta capa situada por debajo de la anterior, tiene aproximadamente 40 μm de ancho y se le identifica como una zona pobre en células. Está bien definida en la región coronaria de los dientes recién erupcionados, aunque suele estar ausente en la región radicular.

En pulpas maduras la capa oligocelular alcanza un espesor de 60 μm y en la misma se identifican el plexo nervioso de Raschkow, el plexo capilar subodontoblástico y los denominados fibroblastos subodontoblásticos, que están en contacto con los odontoblastos y las células de Höhl por medio de

uniones comunicantes tipo gap (unión intercelular con una distancia de 20 Å° entre célula y célula).

3.- Zona rica en células: se caracteriza por su alta densidad celular, donde se destacan las células ectomesenquimáticas o células madre de la pulpa y los fibroblastos que originan las fibras de Von Korff. Esta zona rica en células es especialmente prominente en dientes adultos los cuales poseen un menor número de células en su parte central.

4.- Zona central de la pulpa: está formada por el tejido conectivo laxo característico de la pulpa, con sus distintos tipos celulares, escasas fibras inmersas en la matriz extracelular amorfa y abundantes vasos y nervios. La población celular está representada esencialmente por fibroblastos, células ectomesenquimáticas y macrófagos de localización perivascular.⁷ Fig 2

Los vasos sanguíneos que penetran en la pulpa de la maxilar interna en la rama mandibular van acompañados de fibras nerviosas sensitivas y autónomas y salen de ella a través del conducto o foramen apical, debido al reducido tamaño de la pulpa, los vasos sanguíneos son de pequeño calibre. Los vasos penetrantes o arteriolas son los de mayor tamaño, tienen aproximadamente 150 µm de diámetro. Realizan un recorrido casi rectilíneo hasta llegar a la región de la pulpa central y en su trayecto emiten pequeñas ramas colaterales. Estructuralmente las arteriolas presentan una túnica íntima endotelial y una túnica media de músculo liso muy poco desarrollada. El músculo liso en los vasos pulpares tienen receptores α y β adrenérgicos, por ello cuando los nervios simpáticos son estimulados se produce una vasoconstricción. La pulpa frente a una lesión responde en forma bifásica, es decir, hay una vasoconstricción inicial seguida de una vasodilatación y se aumenta la permeabilidad vascular. La permeabilidad está mediada por neuropéptidos (liberados por las fibras aferentes) lo que provoca un proceso inflamatorio con edema, calor; pérdida de la función y dolor. En la región coronaria los vasos se ramifican, disminuyen de calibre y forman el plexo capilar subodontoblástico. La red capilar es muy extensa y se localiza en la zona basal u oligocelular de Weil, su función es nutrir a los odontoblastos.⁷

Presenta predominio de capilares de tipo continuo, y sólo un pequeño porcentaje (5%) del total es de tipo fenestrado. Se ha comprobado que los capilares continuos poseen células endoteliales muy delgadas de un espesor aproximado entre 0.2 a 0.5 µm. En las células periendotheliales destacan los pericitos o células adventiciales, que se encuentran incluidos en la misma lámina basal que rodea las células endoteliales. Los pericitos presentan numerosas prolongaciones citoplasmáticas que abrazan la pared endotelial de los capilares.

Los pericitos actúan a manera de células contráctiles, regulando el calibre de los capilares y manteniendo la estabilidad de sus paredes. Ante determinados estímulos los pericitos pueden diferenciarse hacia macrófagos. También existen las células dendríticas de la pulpa que se disponen en la periferia de los vasos estableciendo contacto a través de sus prolongaciones con las células endoteliales.⁷

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,
- b) por transcitosis (vía transepitelial mediada por vesículas pinocíticas que se movilizan de una a otra superficie endotelial), particularmente en los capilares continuos. La lámina basal sobre la que asientan las células endoteliales actúa como un filtro selectivo, controlando el paso de macromoléculas desde y hacia la pulpa. También los pericitos están involucrados en el mantenimiento de dicha lámina basal, dado que poseen la capacidad de sintetizar la porción amorfa de la membrana y de influir en el intercambio de sustancias. Los capilares pulpares tienen un diámetro de 7 a 10 μm . A través de ellos la sangre llega a las vénulas, las cuales van confluyendo hasta constituir las venas centrales. De este modo, se completa la circulación eferente, que abandona el tejido pulpar a través del agujero apical en forma de venas de diámetro pequeño, con una capa muscular muy delgada y discontinua.⁷

El número de fibras nerviosas que rodean a las estructuras arteriales es muy superior al que rodea a las estructuras venosas. Los trastornos del flujo vascular se asocia con una alteración de la sensibilidad, cuando aumenta el flujo en la inflamación disminuye el umbral de los nervios pulpares más grandes (fibras A), produciendo un aumento en la respuesta a los estímulos térmicos, frío y calor. Por el contrario cuando el flujo disminuye, se suprime la actividad de estas fibras (más que las de tipo C), lo que produce cambios en la calidad del dolor.⁷

INERVACIÓN

En la pulpa hay anastomosis arteriovenosas y haces de fibras nerviosas miélicas originados de células pequeñas del ganglio de Gasser, que entran en la cavidad pulpar por el canal de la raíz. Forman un plexo en la pulpa, del cual se origina otro plexo más fino de fibras amielínicas para los estratos más periféricos. El tejido pulpar se caracteriza por tener una doble inervación, sensitiva y autónoma. La inervación está a cargo de fibras nerviosas tipo A miélicas y C amielínicas. Se han descrito terminaciones nerviosas entre los odontoblastos.^{4,7}

Las fibras nerviosas de la pulpa dentaria que pertenecen al sistema nervioso autónomo son de conducción lenta e intervienen en el control del calibre arteriolar (función vasomotora); sus somas o cuerpos neuronales se encuentran en el ganglio cervical superior y la función se relaciona con las respuestas vasculares a la altura del polo apical del cuerpo de los odontoblastos un complejo de unión mantiene adheridas las células vecinas y crea un microcompartimiento que separa la predentina del espacio intercelular lateral. El complejo de unión no es totalmente hermético puesto que permite el pasaje de pequeños haces de fibras colágenas durante los comienzos de la

formación dentinal y también es atravesado por fibras nerviosas. Las extensiones de la pulpa en la cámara pulpar llamados cuernos pulpares tienen una alta concentración de fibras nerviosas y la dentina que se encuentra sobre ellos posee una mayor cantidad de túbulos dentinales los cuales contienen terminales nerviosas.^{6,7}

Ultraestructuralmente se ha observado que los axones simpáticos contienen numerosas vesículas con un material denso en su interior que contienen catecolaminas, fundamentalmente noradrenalina. Recientemente se ha descrito la presencia de neuropéptido Y, un potente vasoconstrictor de arterias y venas, en las fibras nerviosas que rodean los vasos en la zona central de la pulpa. El neuropéptido Y se almacena con la noradrenalina y se libera junto a ella tras la estimulación nerviosa. Algunos autores han propuesto la existencia de fibras tipo C parasimpáticas en la pulpa con la presencia de acetil-colina y VIP (polipéptido intestinal vasoactivo). Estas fibras contribuirían a la vasodilatación de los vasos de la pulpa a través de la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales.⁷ Las fibras simpáticas que se encuentran en la pulpa dentaria⁵ son sensibles a la guanetidina.^{8,9} La guanetidina es un bloqueador de neuronas simpáticas y actúa como un falso neurotransmisor.¹⁰

La inervación sensitiva está constituida por fibras aferentes sensoriales del trigémino (V par craneal). Son fibras mielínicas del tipo A δ y A β y también fibras amielínicas tipo C. Las fibras A son de conducción rápida y responden a estímulos hidrodinámicos, táctiles, osmóticos o térmicos que transmiten la sensación de un dolor agudo y bien localizado. Estas fibras se distribuyen fundamentalmente en la zona periférica de la pulpa. Algunos autores han demostrado que algunas fibras del plexo de Raschkow continúan su recorrido entre los espacios interdodontoblasticos, donde pierden su vaina de mielina. Algunas penetran hasta 200 μ m en la predentina y dentina, junto con las prolongaciones odontoblasticas.^{7,9}

Las fibras nerviosas, al finalizar sobre los cuerpos de los odontoblastos o sobre las prolongaciones de estos en el interior de los túbulos dentinarios, lo hacen en forma similar a una sinapsis. Estos contactos fibra nerviosa/prolongación odontoblastica actuarían como receptores sensoriales aferentes jugando un papel fundamental en la sensibilidad dentinaria. La presencia de proteínas relacionadas con la exocitosis en las terminales nerviosas se sugiere que podrían desempeñar algún tipo de actividad efectora.⁷

Las fibras C amielínicas de naturaleza sensorial poseen una velocidad de conducción lenta y se distribuyen en general en la zona interna de la pulpa respondiendo a los estímulos de la bradikinina, la histamina y la capsaicina y no a los estímulos hidrodinámicos. La estimulación de estas fibras da origen a una sensación de dolor sordo mal localizado (difuso) y prolongado.⁷

En los axones sensitivos recientemente se ha identificado sustancia P que regula el flujo sanguíneo y que se libera en presencia de una inflamación, el péptido CGRP relacionado con la calcitonina que produce vasodilatación, la neuroquina A, el neuropéptido K, y más recientemente la secretoneurina, ésta

última en las fibras tipo C participan en las distintas actividades funcionales de estas fibras para la transmisión del dolor. La estimulación de las fibras C está asociada a los daños tisulares del proceso inflamatorio.⁷ Las fibras sensoriales que contienen CGRP y sustancia P son sensibles a la capsaicina^{11, 12} que a dosis altas es un neurotóxico y provoca daño, disfunción celular o ambos.

CLASIFICACIÓN DE FIBRAS NERVIOSAS PERIFÉRICAS

La velocidad de conducción de las fibras nerviosas está en función del diámetro del axón. El grupo de fibras A y B son mielinizadas y sus respectivos diámetros incluyen el grosor de la vaina de mielina. El grupo A se subdivide en fibras α , β , γ y δ en orden descendente de tamaño. El grupo C son las más pequeñas con axones no mielinizados. Así el proceso de conducción es diferente en axones no mielinizados y mielinizados, la relación matemática entre el diámetro y la velocidad son los mismos en ambos grupos. En los axones no mielinizados los impulsos se mueven a lo largo del axón en la forma de ondas, dado que es una conducción continua, mientras tanto las señales en fibras mielinizadas son transmitidas mediante conducción saltatoria, en los cuales los impulsos brincan de nodo de Ranvier a nodo de Ranvier.¹³

La velocidad de las señales de conducción en fibras mielinizadas se incrementa en directa proporción al diámetro de las fibras (Tabla 1). Mientras el incremento en la velocidad de conducción en fibras no mielinizadas es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro axonal.¹³

TIPO	DIAMETRO	VELOCIDAD	FUNCIÓN
A α	12-22 μ m	70-120 m/s	Motor: propiocepción
- β	5-12 μ m	30-70 m/s	Sensorial: presión al tacto
- γ	3-6 μ m	15-30 m/s	Motor: huso muscular
- δ	2-5 μ m	12-30 m/s	Sensorial: Dolor agudo
B	<3 μ m	3-15 m/s	Preganglionar autónomo
C	<2 μ m	0.5-2 m/s	Sensorial: dolor crónico postganglionar autónomo

Tabla 1. Clasificación de fibras motoras y sensoriales de acuerdo al diámetro (Tomado de Ramachandran, 1995).¹³

Las fibras presentes en los nervios craneales transportan seis modalidades distintas: tres sensitivas y tres motoras.

SENSITIVA GENERAL: que percibe tacto, dolor, temperatura, presión, vibración y sensibilidad propioceptiva.

SENSITIVA VISCERAL: que percibe las aferencias sensitivas de las vísceras, excepto el dolor.

SENSITIVA ESPECIAL: que percibe olfato, visión, gusto, audición y equilibrio.

MOTORA SOMÁTICA: que inerva los músculos que se desarrollan a partir de los somitas.

MOTORA BRANQUIAL: que inerva los músculos que se desarrollan a partir de los surcos branquiales.

MOTORA VISCERAL: que inerva las vísceras, incluidas las glándulas y todos los músculos lisos.

El trigémino es de modalidad sensitiva general del rostro, la porción anterior del cuero cabelludo, los ojos, los senos paranasales, las cavidades nasal y oral, los dos tercios anteriores de la lengua, las meninges de las fosas craneales anterior y media, y la membrana timpánica externa.¹⁴

VÍAS SENSITIVAS (AFERENTES) DE LOS NERVIOS CRANEALES

Las vías sensitivas están compuestas por tres neuronas principales: primaria, secundaria, terciaria.

1.- Los cuerpos celulares de las **neuronas primarias** suelen ubicarse fuera del sistema nervioso central (SNC) en ganglios sensitivos. Estos son homólogos de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal, pero habitualmente son más pequeños y a menudo se les pasa por alto.

2.- Los cuerpos celulares de las **neuronas secundarias** están situados en la sustancia gris dorsal del tronco encefálico y sus axones suelen cruzar la línea media para proyectarse hasta el tálamo. Los cuerpos celulares que residen en el tronco encefálico forman el grupo sensitivo de los núcleos de los nervios craneales.

3.- Los cuerpos celulares de las **neuronas terciarias** se encuentran en el tálamo y sus axones se proyectan a la corteza sensitiva.

Las fibras aferentes de las neuronas sensitivas primarias entran en el tronco encefálico y terminan sobre las neuronas sensitivas secundarias, que forman los núcleos sensitivos.¹⁴

Dado que las neuronas sensitivas transportan varias modalidades, y como ésta tienden a seguir diferentes vías en el tronco encefálico, la pérdida experimentada cuando se dañan las neuronas sensitivas depende, en gran medida, del lugar de la lesión.¹⁴

- Las lesiones en un nervio periférico producen la pérdida de toda la sensibilidad transportada por ese nervio desde su campo de distribución.
- Las anomalías sensitivas resultantes de las lesiones en el sistema nervioso central dependen de las vías sensitivas afectadas. Por ejemplo, una lesión en la porción descendente del núcleo trigeminal produce una pérdida de sensibilidad dolorosa y térmica en el lado afectado del rostro, pero poca pérdida del tacto discriminativo, que se percibe en la porción media y superior del mismo núcleo.

- El daño del tálamo produce hemianestesia (entumecimiento) y hemianalgesia (insensibilidad al dolor) en parches del lado contralateral (opuesto) del cuerpo. A menudo hay dolor adicional espontáneo de naturaleza desagradable y perturbadora del lado parcialmente anestesiado.¹⁴

VÍAS MOTORAS (EFERENTES) DE LOS NERVIOS CRANEALES

Las vías motoras (somáticas y branquiales) están compuestas por dos neuronas principales: la neurona motora superior y la neurona motora inferior.

1.- La **neurona motora superior** suele situarse en la corteza cerebral. Su axón se proyecta caudalmente a través del tracto corticobulbar (el término corticobulbar describe los axones de las neuronas motoras superiores que se originan en la corteza y terminan en los núcleos del tronco encefálico o bulbo). para hacer contacto con la neurona motora inferior. La mayor parte de las vías motoras que terminan en el tronco encefálico, pero no todas, se proyectan bilateralmente para hacer contacto con las neuronas motoras inferiores a ambos lados de la línea media.¹⁴

2.- La neurona motora inferior está situada en el tronco encefálico o en la médula espinal cervical superior. Los cuerpos celulares forman los núcleos de los nervios craneales motores. Los axones que abandonan estos núcleos constituyen el componente superior de los nervios craneales.

FIBRAS NERVIOSAS SENSITIVAS GENERALES (AFERENTES)	
NÚCLEO	FUNCIÓN
Trigeminal espinal	Dolor y temperatura Tacto simple Todas las modalidades sensitivas generales del rostro y el cuero cabelludo anterior hasta el vértice de la cabeza, las conjuntivas, el bulbo del ojo, las membranas mucosas de los senos paranasales, y las cavidades nasal y oral, incluidos en la lengua y los dientes, parte de la cara externa de la membrana timpánica y de las meninges de las fosas craneales anterior y media.
Trigeminal pontino	Tacto discriminativo
Mesencefálico	Propiocepción Sentido de vibración

FIBRAS NERVIOSAS MOTORAS BRANQUIALES (EFERENTES)	
NÚCLEO	FUNCIÓN
Motor (masticatorio)	Inervación de los músculos de la masticación (es decir, masetero, temporal, músculos pterigoideos medial y lateral, más tensores del tímpano, tensores del velo del paladar, milohioideos y vientre anterior de los músculos digástricos.

NÚCLEOS SENSITIVOS CENTRALES

Las tres divisiones del nervio trigémino, oftálmica, maxilar y mandibular, se unen en el ganglio trigeminal, donde residen la mayor parte de los cuerpos de las células nerviosas sensitivas. Las prolongaciones centrales de estas neuronas constituyen la raíz sensitiva del nervio trigémino, que entra en la protuberancia en su punto mediolateral. Los axones terminan haciendo sinapsis con neuronas sensitivas de segundo orden en la región apropiada del núcleo trigeminal.¹⁴

Este núcleo (núcleo sensitivo del trigémino) es el más grande de los núcleos de los nervios craneales. Se extiende caudalmente desde el mesencéfalo en la médula espinal hasta el segundo segmento cervical, donde se continúa con el asta dorsal de la médula espinal. Dentro del bulbo raquídeo crea una elevación lateral, el tubérculo cinereum. El núcleo trigeminal posee tres subnúcleos: el núcleo mesencefálico, el núcleo trigeminal pontino (sensitivo principal) y el núcleo espinal del nervio trigémino.¹⁴

El núcleo trigeminal pontino se conoce por una amplia variedad de nombres que incluyen núcleo trigeminal principal, mayor o superior. Se utiliza "pontino" para indicar su localización, manteniendo así la coherencia con los nombres de los otros dos subnúcleos.

El núcleo trigeminal mesencefálico consiste en una delgada columna de neuronas sensitivas primarias. Sus prolongaciones periféricas, que discurren con los nervios motores transforman información propioceptiva desde el núcleo motor del nervio craneal V (núcleo masticatorio) para proporcionar control reflejo a la mordida.¹⁴

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

El núcleo del nervio trigémino espinal o núcleo trigeminal espinal es una larga columna de células que se extiende desde el núcleo trigeminal pontino caudalmente en la médula espinal, donde se fusiona con la sustancia gris dorsal de la médula espinal. Este subnúcleo sobre todo su porción caudal, está vinculado fundamentalmente con la percepción del dolor y la temperatura, aunque la información táctil se proyecta a este subnúcleo, así como el núcleo trigeminal pontino. Los axones de las neuronas del núcleo trigeminal se proyectan a la corteza sensitiva contralateral a través del tálamo, como se detalla luego.¹⁴

TRIGÉMINO

El nervio trigémino emerge de la parte lateral del puente o protuberancia en dos ramos un sensitivo y un motor llegan al Ganglio de Gasser y se divide en tres ramas: nervio oftálmico, nervio maxilar y nervio mandibular los dos primeros sensitivos (aférentes) y el último es sensitivo y motor (aférente y eferente).Fig 2

Nervio Trigémino

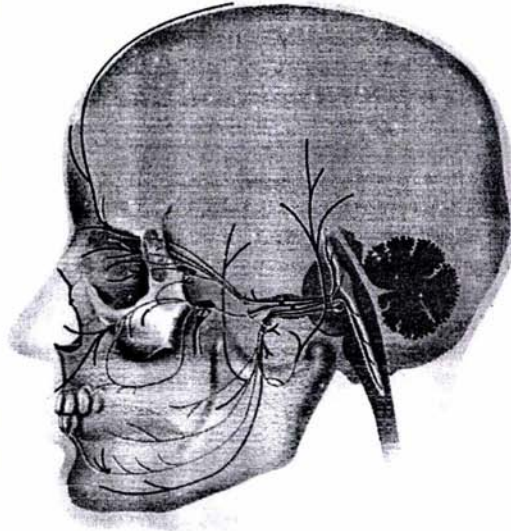


FIGURA 2 (Tomada de Wilson-Pauwels 2003)

NERVIO OFTÁLMICO

El nervio oftálmico, solamente sensitivo, nace de la parte antero-interna del ganglio de Gasser, se dirige hacia delante y hacia arriba, se divide en tres ramas: una interna o nervio nasal; otra media o nervio frontal y la tercera, externa, recibe el nombre de nervio lagrimal.

NERVIO NASAL. Penetra en la órbita pasando por el anillo de Zinn, cruza en seguida el nervio óptico de fuera a dentro, pasando por encima de él y acompaña a la arteria oftálmica a lo largo del borde inferior del oblicuo mayor hasta el conducto etmoidal anterior. El nervio se divide a este nivel en dos ramas terminales: el nasal interno y el nasal externo. En su trayecto el nervio

nasal da tres ramos colaterales: 1) un ramo al ganglio oftálmico, que es la raíz sensitiva de este ganglio, 2) los nervios filiares largos; estos ramos nerviosos, en general en número de dos, nacen por encima del nervio óptico y van al globo ocular; 3) el ramo eseno-etmoidal penetra en el conducto etmoidal posterior y se distribuye por las células etmoidales posteriores y por el seno esfenoidal.

Nervio nasal interno recorre el surco etmoidal que le conduce al agujero etmoidal. Por este orificio penetra el nervio en las fosas nasales, donde se divide en dos ramos un ramo interno y un externo. El ramo interno se ramifica por la parte anterior del tabique. El ramo externo desciende por un canal de la cara posterior del hueso propio de la nariz, contornea el borde inferior de este hueso y termina en la piel del lóbulo de la nariz.

Nervio nasal externo continúa el trayecto del nervio nasal y llega al borde inferior del músculo oblicuo mayor. Se divide en ramificaciones ascendentes para la piel del espacio intercilial y ramos descendentes destinados a las vías lagrimales y a los tegumentos de la raíz de la nariz.

NERVIO FRONTAL. Penetra en la cavidad orbitaria por la parte ancha de la hendidura esfenoidal, por fuera del anillo de Zinn y del patético y por dentro del lagrimal camina hacia el reborde superior de la órbita y se divide en dos ramos: el frontal externo que sale de la órbita por la escotadura supraorbitaria; y el frontal interno que cruza el reborde orbitario por dentro del precedente y por fuera de la polea del oblicuo mayor. Estos dos ramos se distribuyen por los tegumentos de la frente, del párpado superior y de la raíz de la nariz.

NERVIO LAGRIMAL. Atraviesa la hendidura esfenoidal, se dirige hacia delante y hacia fuera, a lo largo del borde superior del músculo recto externo. Se ramifica en la glándula lagrimal y en la parte externa del párpado superior.

NERVIO MAXILAR

El nervio maxilar es solamente sensitivo, se desprende del borde antero-externo del ganglio de Gasser, se dirige hacia delante atraviesa el agujero redondo mayor y penetra a la fosa ptérigomaxilar para alcanzar el canal suborbitario; se divide en seis ramos colaterales y numerosos ramos terminales.

RAMO MENINGEO MEDIO. Se desprende del maxilar superior antes de su salida del cráneo y se distribuye por la duramadre próxima.

RAMO ORBITARIO. Este ramo nace inmediatamente por delante del agujero redondo mayor, atraviesa la hendidura eseno-maxilar y se anastomosa con un

ramo del nervio lagrimal en la pared externa de la órbita, aproximadamente en la unión del tercio anterior con los dos tercios posteriores de esta pared. Donde se anastomosa con el nervio lagrimal.

NERVIO ESFENOPALATINO. Se desprende del maxilar superior en el trasfondo de la fosa ptérigomaxilar, se dirige hacia abajo y un poco hacia adentro, pasa por fuera del ganglio esfenopalatino, al cual está íntimamente unido, y se divide, por debajo de este ganglio, en numerosas ramas terminales que son: ramos orbitarios, los nervios nasales superiores, los nervios nasopalatinos, pterigopalatino, palatino anterior, palatino medio y palatino posterior.

Los ramos orbitarios se desprenden del nervio esfenopalatino a nivel del ganglio esfenopalatino, son muy delgados, penetran en la órbita y alcanzan a través de la pared interna de la misma la mucosa del seno esfenoidal y de las células etmoidales posteriores.

Los nervios nasales superiores en número de tres o cuatro penetran en las fosas nasales por el agujero esfenopalatino y se ramifican en la mucosa de los cornetes superior y medio.

El nervio nasopalatino se introduce también en las fosas nasales por el agujero esfenopalatino y alcanzan la mucosa del tabique de las fosas nasales y penetra al conducto palatino anterior para terminar en la mucosa de la parte anterior de la bóveda palatina.

El nervio pterigopalatino o faríngeo se dirige hacia atrás por el conducto pterigopalatino y termina en la mucosa de la rinofaringe.

El nervio palatino anterior desciende por el conducto palatino posterior, da en su camino un ramo para el cornete inferior y se ramifica en la mucosa del velo del paladar y la bóveda palatina.

El nervio palatino medio y posterior descienden por los conductos accesorios y se distribuyen por la mucosa del velo del paladar. El nervio palatino posterior da también algunos ramos a los músculos periestafilino interno, glosioestafilino y palatoestafilino.

NERVIO DENTARIO POSTERIOR. Se desprende antes de que el nervio maxilar penetre a la cavidad orbitaria. Desciende por la tuberosidad del maxilar, se introducen en los conductos dentarios posteriores y forman, anastomosándose por encima de los molares y premolares, un plexo dentario que proporciona los ramos a las raíces de todos los molares superiores, al hueso maxilar y a la mucosa del seno maxilar.

NERVIO DENTARIO MEDIO. Se desprende del nervio maxilar a nivel del canal infraorbitario, desciende por el espesor de la pared anteroexterna del seno maxilar hasta la parte media del plexo dentario.

NERVIO DENTARIO ANTERIOR. Nace del nervio maxilar en el conducto infraorbitario, se distribuye a las raíces de los incisivos y del canino correspondiente, así como también de la mucosa.

El nervio maxilar se divide en su salida del conducto infraorbitario en numerosas ramas terminales. Se dividen éstas en ascendentes o palpebrales, descendentes o labiales e internas o nasales. Las palpebrales van al párpado inferior; las labiales se ramifican en los tegumentos y en la mucosa de la mejilla y del labio superior; las nasales terminan en los tegumentos de la nariz.

NERVIO MANDIBULAR

El nervio mandibular es sensitivo-motor. Resulta de la reunión de dos raíces: una raíz gruesa y sensitiva, que nace del borde anteroexterno del ganglio de Gasser, por detrás de la rama maxilar, y una raíz motora delgada, situada debajo de la precedente, que es la raíz motora del trigémino.

La raíz sensitiva y motora se dirigen hacia abajo y afuera se introducen al agujero oval en donde las raíces se reúnen. Algunos milímetros por debajo de este orificio el nervio se divide en dos troncos terminales un anterior y un posterior.

El tronco terminal anterior da tres ramos: el nervio temporobucal, nervio temporal profundo medio y el nervio temporomaseterino.

EL NERVIO TEMPOROBUCAL. Se dirige hacia fuera abajo y adelante pasa entre los dos haces del músculo pterigoideo externo de los cuales da algunos ramos y se divide en un ramo ascendente y un descendente. El ramo ascendente o nervio temporal profundo anterior es motor y se distribuye en la parte anterior del músculo temporal. El ramo descendente o nervio bucal es sensitivo desciende por detrás de la tuberosidad del maxilar alcanzando la cara externa del músculo bucinador donde se divide en ramos superficiales y profundos para la piel y la mucosa de las mejillas.

EL NERVIO TEMPORAL PROFUNDO MEDIO. Se dirige hacia fuera entre el pterigoideo externo y el ala mayor del esfenoides y termina en la parte media del músculo temporal.

EL NERVIO TEMPOROMASETERINO. Se dirige hacia fuera entre el pterigoideo externo y la fosa ptérigomaxilar y a nivel de la cresta esfenotemporal se divide en dos ramos: la rama maseterina que termina en el masetero y la rama temporal que se distribuye en la parte posterior del músculo temporal.

El tronco terminal posterior se divide en cuatro ramos: el tronco común de los nervios del pterigoideo interno, del periestafilino externo y del músculo del martillo, el nervio aurículo temporal el nervio dentario inferior y el nervio lingual.

TRONCO COMÚN DE LOS NERVIOS PTERIGOIDEO INTERNO DEL PERIESTAFILINO INTERNO Y MÚSCULO DEL MARTILLO. Es muy corto, se dirige hacia adentro, cruza el borde anterior del ganglio ótico y se divide en tres ramos: el nervio pterigoideo interno que se dirige hacia abajo y penetra en este músculo; las otras dos, el nervio periestafilino interno y músculo del martillo atraviesan la zona cribosa del aponeurosis interpterigoidea y alcanza los músculos a los cuales esta destinado.

EL NERVIO AURÍCULO TEMPORAL. Se dirige hacia atrás, atraviesa el ojal retrocondileo por encima de la arteria maxilar interna y penetra en la región parotídea. Durante su trayecto el aurículo temporal da unos ramos a los vasos meníngeos medios y temporales superficiales, a la articulación temporomandibular, a la parótida, al conducto auditivo externo y al pabellón de la oreja.

EL NERVIO DENTARIO INFERIOR. Es la más voluminosa de las ramas del nervio mandibular. Se dirige hacia abajo junto a las aponeurosis interpterigoideas y el músculo pterigoideo interno y externo. Acompaña a la arteria dentaria inferior, penetra el nervio en el conducto dentario y juntos caminan por el conducto hasta el agujero mentoniano; en este punto el dentario inferior se divide en dos ramos terminales: el nervio mentoniano y el nervio incisivo.

Antes de entrar al agujero dentario inferior ha emitido varias colaterales: a) un ramo anastomótico para el lingual no constante; b) ramo milohioideo se dirige hacia abajo y adelante por el canal milohioideo e inerva al milohioideo y al vientre anterior del digástrico; Dentro del conducto dentario inferior da los ramos dentarios para las raíces de los molares y premolares de la mandíbula y para la encía.

De los ramos terminales el nervio mentoniano atraviesa el agujero mentoniano y llega a la mucosa del labio inferior así como a la piel del labio inferior y del mentón. El nervio incisivo continúa el trayecto intraóseo del dentario y da ramos al canino, a los incisivos y a la encía.

EL NERVIO LINGUAL. Desciende por delante del nervio dentario y describe una curva cóncava hacia delante y hacia adentro. El nervio lingual se dirige entre las aponeurosis interpterigoideas y el pterigoideo interno en esta región por debajo de su origen el nervio lingual recibe la cuerda del tímpano rama del nervio facial. Cuando el lingual se desprende del borde inferior del músculo pterigoideo interno se dobla hacia delante y camina primero bajo la mucosa del surco gingivo lingual por encima del borde superior de la glándula submandibular y del ganglio submandibular. Desciende por la cara interna de la glándula, contornea el conducto de Wharton de afuera a adentro pasando por debajo de él y se sitúa por dentro de la glándula sublingual; donde se divide

en numerosos ramos terminales que inervan toda la mucosa de la lengua por delante de la V lingual.

MODELOS CON DENERVACIÓN FARMACOLÓGICA

Con el objeto de analizar la participación de la inervación periférica se han utilizado modelos con denervación farmacológica, tal es el caso de la guanetidina y la capsaicina.

GUANETIDINA

La guanetidina (GTD) un derivado de la guanidina, bloqueador de la neurona simpática. Es incorporada por los axones noradrenérgicos a través de la bomba de recaptura de catecolaminas y almacenada dentro de vesículas, las cuales pueden ser liberadas posteriormente por la llegada de un estímulo nervioso, de esta forma actúa como un falso neurotransmisor. Diversos estudios han mostrado que la administración de GTD en la rata neonata o adulta, provoca disminución en las concentraciones de noradrenalina (NA) de casi todos los ganglios simpáticos periféricos y estructuras inervadas por éstos: como el iris, corazón, vena mesentérica, arteria femoral, vejiga, nervio ciático, nervio vago y ganglio cervical superior.¹⁰

CAPSAICINA

La capsaicina que es el ingrediente activo de los chiles rojos picantes se ha utilizado para inducir la destrucción de fibras sensoriales. La administración de este fármaco a dosis altas ejerce un efecto neurotóxico sobre las fibras aferentes pequeñas no mielinizadas donde causa daño, disfunción celular o ambos.

En la rata neonata provoca la pérdida de axones no mielinizados, los cambios morfológicos son acompañados con la reducción de niveles de sustancia P.¹⁶
¹⁷⁾ En la rata la sustancia P, que contienen las neuronas sensoriales mediante nocicepción quimiogénica, son específicamente afectadas por capsaicina, también los nervios craneales aferentes son sensibles a la capsaicina. Se ha reportado que en la rata neonata la dosis mínima con la cual se causa una destrucción irreversible de estas neuronas es de 50 mg/kg.¹⁶

Recientes estudios han concluido que la vasodilatación y un incremento en la permeabilidad de los vasos, son sólo dos componentes de un amplio espectro de funciones periféricas de las terminales nerviosas sensitivas. Las posibles acciones de las terminales periféricas de las neuronas aferentes primarias en el tejido adyacente a ellas son la activación de la respuesta inmunológica. La marcada abundancia de fibras CGRP-inmunorreactiva en el odontoblasto y

área de dentina ⁽¹⁸⁾ puede denotar que las fibras nerviosas cercanas relacionadas con el proceso de odontoblastos tiene un efecto de estimulación en tejidos duros. Sin embargo previos estudios de formación de dentina después de la resección del nervio alveolar inferior han dado resultados controversiales. ¹²

En la rata de dos días de edad la administración de capsaicina (50mg/kg) provoca a los 6 meses de edad una disminución significativa de las fibras no mielinizadas del nervio alveolar inferior, así como una reducción en el número de axones no mielinizados por células de Schwann. ¹¹ En la rata adulta la administración de capsaicina provoca, en la pulpa dental y en el tejido parodontal de la mandíbula, una reducción en el número de fibras de CGRP y sustancia P en un 50% y un 30%, respectivamente; mientras que se observa una disminución en la formación de dentina sobre el cuerno pulpar. ¹²

El grupo de Hills (1991) mostró que en la rata neonatal la denervación sensorial inducida con capsaicina provoca en la etapa púber una reducción de las fibras inmunorreactivas a CGRP y sustancia P efecto que se acompaña con una disminución en la resorción ósea, mientras que la simpatectomía con guanetidina, realizada en la etapa prepúber, resulta en una disminución de las fibras simpáticas y un incremento en la resorción ósea en la mandíbula. Esto permite sugerir a los autores que la inervación sensorial y la simpática juegan un papel en el remodelamiento óseo.

En el humano la administración de capsaicina (en crema) sobre la encía gingival y mucosa alveolar causa cambios en el flujo sanguíneo pulpar, lo que permite sugerir la existencia de una comunicación sensorial entre la pulpa dental y la encía y mucosa adyacente. Además de que la capsaicina induce una reacción inflamatoria neurogénica mediada por un reflejo axonal en los tejidos mucogingival. ^{19,20}

INMUNOHISTOQUÍMICA

Las técnicas inmunohistoquímicas utilizan anticuerpos como reactivos específicos para demostrar una multitud de sustancias diferentes. Por ejemplo se requiere estudiar la distribución de la actina en células o tejidos de rata. Se obtiene actina purificada de rata y se usa como antígeno al inyectarla a un conejo. En el conejo forma anticuerpos frente a la actina de rata. Estos anticuerpos anti-actina se une a un colorante fluorescente y se ponen en contacto con las células de rata que se quieren estudiar. Donde hay actina se unirán a ella los anticuerpos que se harán visibles en el microscopio de fluorescencia gracias al colorante. ²¹

Fristad y col. utilizaron la técnica de inmunohistoquímica alternando secciones seriadas de cortes de mandíbulas incluídas en anticuerpos policlonales a fibras sensoriales y simpáticas, demostraron durante el desarrollo del diente encontraron papila dental es inervada por fibras nerviosas que contienen CGRP, sustancia P inmunorreactivas y fibras nerviosas inmunorreactivas a neuropéptido Y en los molares inferiores de la rata. ^{22,23}

Jacobsen y Heyeraas 1996 con la técnica de Fristad y col. mostraron que la utilización de capsaicina redujo en número las fibras inmunorreactivas a sustancia P y CGRP en el primer molar inferior de la rata. ¹²



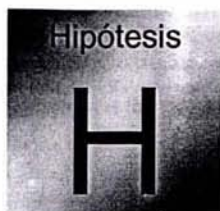
OBJETIVO GENERAL

Estudiar la participación de la denervación simpática y sensorial en los componentes histológicos del diente

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar el papel de la inervación sensorial sobre la formación de la dentina en el molar de la rata púber.

Analizar el papel de la inervación simpática sobre la formación de la dentina en el molar de la rata púber.



HIPÓTESIS

Existen evidencias inmunohistoquímicas que permiten sugerir una relación entre la inervación sensorial y simpática en los odontoblastos, si se eliminan una o ambas de estas fibras entonces se modificará la formación de dentina



DISEÑO METODOLOGICO

TIPO DE ESTUDIO Experimental

UNIVERSO DE ESTUDIO Se utilizaron ratas hembras vírgenes de la cepa CII ZV de tres meses de edad, mantenidas en condiciones convencionales de bioterio.). En el día del proestro se colocaron con un macho de fertilidad comprobada y la presencia de espermatozoides en la vagina se consideró como día 1 de preñez. Se registró la fecha del parto y en cada caja se dejaron con la madre 6 crías hembras y un macho.

MUESTRA 4 grupos de 6 ratas hembras.

- Grupo testigo absoluto
- Grupo al cual se les inyectó intraperitonealmente (i.p.) entre las 9:00 y las 10:00 hrs. de los días 13, 15, 17 y 20 días de preñez con GTD (20 mg/kg).
- Grupo al cual se le administró subcutáneamente 50 mg/kg de capsaicina neonatal
- Grupo al cual se les administró guanetidina y capsaicina en la forma antes descrita

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

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN En los cortes histológicos se excluyeron las laminillas en las cuales no se encontró el primer molar inferior y donde se encontraba el primer molar inferior se fue tomando una cada cinco.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN Animales machos. Y laminillas de corte histológico en las cuales se perdió el tejido durante su elaboración.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	CATEGORÍA
EDAD	Quando los animales presentaron canalización vaginal (parámetro que marca el inicio de la pubertad en la rata)	CUALITATIVA	PUBERTAD
GÉNERO	Características de ratas hembras. Ratas con características al sexo femenino	CUALITATIVA	HEMBRAS
DOSIS DE GUANETIDINA	Las ratas preñadas fueron inyectadas intraperitonealmente (i.p.) entre las 9:00 y las 10:00 hrs. de los días 13, 15, 17 y 20 días de preñez con GTD (20 mg/kg).	CUANTITATIVA	RATAS PREÑADAS
DOSIS DE CAPSAICINA	Crías hembras recién nacidas se les administró subcutáneamente 50 mg/kg de capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida)	CUANTITATIVA	RATAS NEONATAS
DOSIS DE CAPSAICINA Y GUANETIDINA	Las ratas preñadas fueron inyectadas intraperitonealmente (i.p.) entre las 9:00 y las 10:00 hrs. de los días 13, 15, 17 y 20 días de preñez con GTD (20 mg/kg). Las crías hembras recién nacidas se les administró subcutáneamente 50 mg/kg de capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida)	CUANTITATIVA	RATAS PREÑADAS Y RECIÉN NACIDAS
TESTIGO ABSOLUTO	No recibieron ningún tratamiento		

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	CATEGORÍA
LONGITUD DE LOS ODONTOBLASTOS	Se midió la longitud de los odontoblastos del primer molar inferior derecho en la cara mesial y cara distal con el analizador de imágenes Motic Advance	CUANTITATIVA	OCLUSAL MEDIO CERVICAL
GROSOR DE DENTINA	Se midió el grosor de la dentina del primer molar inferior derecho en la cara mesial y cara distal a nivel oclusal, medio y cervical con el analizador de imágenes Motic Advance	CUANTITATIVA	OCLUSAL MEDIO CERVICAL
ÁREA DE DENTINA	Se midió el área de la dentina del primer molar inferior derecho en la cara mesial y cara distal con el analizador de imágenes Motic Advance	CUANTITATIVA	ÁREA DE LA CARA MESIAL O DISTAL DEL MOLAR

METODOLOGÍA GENERAL

Se utilizaron ratas hembras vírgenes de la cepa CII ZV de tres meses de edad, mantenidas en condiciones convencionales de bioterio, 14 hrs de luz (5:00 a 19:00) y 10 hrs de oscuridad, agua y alimento *ad libitum*. En el día del proestro se colocaron con un macho de fertilidad comprobada y la presencia de espermatozoides en la vagina se consideró como día 1 de preñez. Las ratas preñadas fueron inyectadas intraperitonealmente (i.p.) entre las 9:00 y las 10:00 hrs. de los días 13, 15, 17 y 20 días de preñez con GTD (20 mg/kg). Se registró la fecha del parto y en cada caja se dejaron con la madre 6 crías hembras y un macho hasta el destete (día 21) o hasta el día de su sacrificio, según sea el caso. A las crías hembras recién nacidas se les administró subcutáneamente 50 mg/kg de capsaicina (8-metil-N-vainillil-6-nonenamida; grupo: GTD + Caps) o su vehículo (grupo: GTD + Vh). La capsaicina fue disuelta en un vehículo compuesto por 10% de etanol, 10% de Tween 80 y 80% de solución salina (0.9%), en 0.01 ml. A un grupo de hembras intactas recién nacidas sólo se les administró capsaicina (50 mg/kg; grupo: Caps). Una vez inyectados los animales se integraron a su camada. Finalmente un grupo más de animales no recibieron ningún tratamiento y sirvieron como grupo testigo absoluto (TA).

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

Para el análisis morfométrico las mandíbulas izquierdas de cada grupo experimental se fijaron en solución Bouin, se incluyeron en parafina (Laboratorio Del Río S.A.), se realizaron cortes seriados a 20 μm y se tiñeron con hematoxilina-eosina. Con ayuda de un analizador de imágenes (Motic images Group Co., LTD) se midió la altura promedio de la capa odontoblástica de la región distal del primer molar inferior. También se midió el área de la dentina.

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Fijación y descalcificación del tejido

- 1) Se fijaron el material en formol al 10%, por 24 horas.
- 2) Se lavó con agua corriente, por 10 minutos.
- 3) Se colocaron en solución de ácido clorhídrico al 10% y se dejaron por 48 horas, a la temperatura ambiente.

- 4) Se lavó abundantemente con agua corriente por 10 minutos.
- 5) Se colocaron en alcohol de 100% (absoluto)
- 6) Se repitió el paso anterior
- 7) Se colocaron en alcohol 96%
- 8) Se colocaron en alcohol 60%
- 9) Se incluyó en parafina

Se realizaron cortes histológicos con un grosor de 20 μm y la tinción fue con la siguiente técnica.

TINCIÓN CON TÉCNICA EOSINA-HEMATOXILINA

1. Se dejaron secar los cortes (24 horas mínimo)
2. Se colocaron en xilol durante 30 minutos.
3. Se cambio la solución xilol y se dejaron por espacio de 10 minutos.
4. Se lavaron con alcohol 96°.
5. Se colocaron en agua destilada por 5 minutos.
6. Se escurrió el excedente de agua.
7. Se colocaron en una solución de hematoxilina de Mayer por 10 minutos.
8. Se escurrió el excedente de hematoxilina.
9. Se colocaron en agua corriente por 10 minutos.
10. Se repitió el paso anterior.
11. Se escurrió el excedente de agua.
12. Se tiñeron con eosina con duración de 1 a 2 minutos.
13. Se lavaron con alcohol 96°.
14. Se colocaron en carboxilol por 5 minutos.
15. Se cambiaron al xilol.
16. Se montaron los cortes con bálsamo de Canadá.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados del peso corporal y de las mandíbulas las áreas histológicas medidas se analizarán por análisis de varianza múltiple (ANDEVA), seguida por la prueba de Tukey. En los casos donde se comparen dos grupos se realizó la prueba "t" de Student. Se aceptaron aquellas diferencias en las que la probabilidad fue = 0.05.



RECURSOS

RECURSOS BIOLÓGICOS

Ratas

RECURSOS INMOBILIARIOS

Laboratorio de Biología de la Reproducción C II

Bioterio

Interlaboratorio de Histología C I

RECURSOS FARMACOLÓGICOS

Guanetidina

Capsaicina

RECURSOS QUÍMICOS

Solución salina

Etanol

Agua corriente

Formol al 10%

Ácido clorhídrico al 10%

Alcohol de 100% (absoluto)

Alcohol 96%

Alcohol 60%

Parafina

Xilol

Agua destilada

Hematoxilina de Mayer

Eosina

Carboxilo

Bálsamo de Canadá.

Solución Bouin

RECURSOS MATERIALES

Mechero

Frascos

Microtomo

Analizador de imágenes (Motic images Group Co., LTD)

Computadora

Hojas

Plumas

Diskettes 3.5"

Compact Disc

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

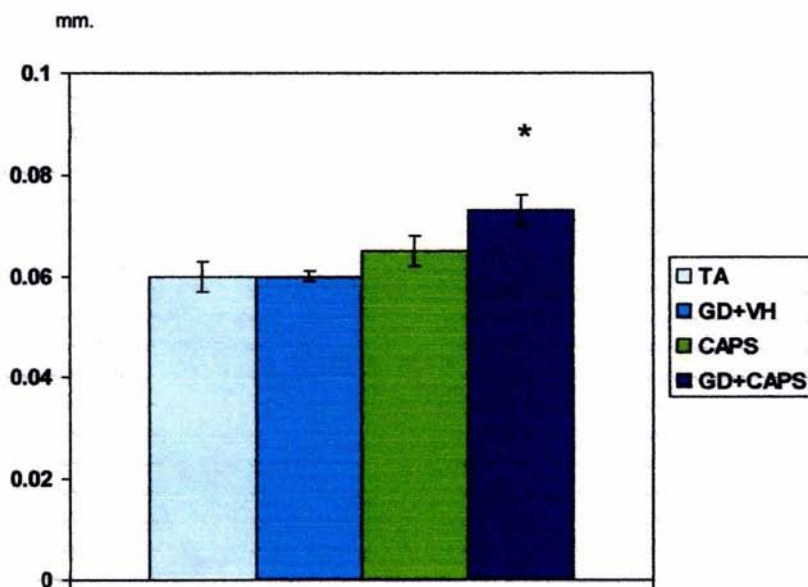
ACTIVIDAD	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS	X	X									
SACRIFICAR ANIMALES			X	X							
PROCESAMIENTO DE CORTES HISTOLÓGICOS				X	X						
MEDICIÓN DE HORMONAS						X					
MEDICIÓN DE DENTINA Y ODONTOBLASTOS							X	X			
ANÁLISIS DE RESULTADOS								X	X		
PRESENTACIÓN EN CONGRESOS										X	X



RESULTADOS

En la literatura existen evidencias que muestran una relación entre las terminales nerviosas sensoriales y simpáticas con los odontoblastos por lo que se decidió estudiar los efectos de la denervación de ambas en los odontoblastos. Nuestros resultados muestran que la denervación simpática y sensorial modifican significativamente el tamaño de los odontoblastos de la cara mesial del primer molar inferior (Gráfica1). Cuando se realizaron las denervaciones de forma independiente no se presentaron diferencias. Sin embargo, al observar la morfología de los odontoblastos se puede apreciar diferencias en tamaño y forma. Se observa un mayor tamaño en los odontoblastos con denervación tanto sensorial, simpática y ambas. También se encontró un cambio de polaridad del núcleo en el odontoblasto (Figura 1).

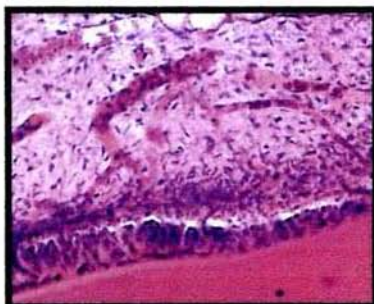
Gráfica 1. Media \pm eem de la longitud de los odontoblastos de la pared mesial del primer molar inferior de ratas hembras testigo absoluto (TA), tratadas con guanetidina en etapa fetal (GD+VH), al nacimiento con capsaicina (CAPS) o ambas (GD+CAPS) y sacrificadas al primer estro vaginal.



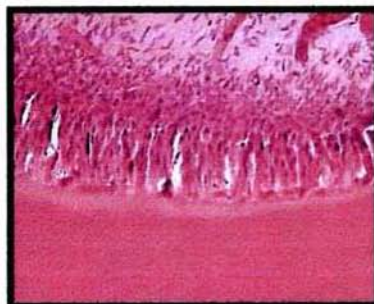
* $P < 0.05$ CAPS Vs TA Prueba "t" de Student

FIGURA 3. 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).

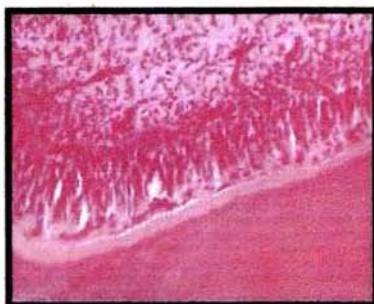
TESTIGO ABSOLUTO



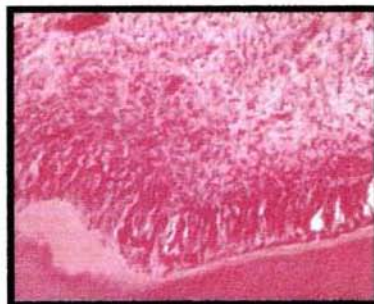
CAPSAICINA



GUANETIDINA

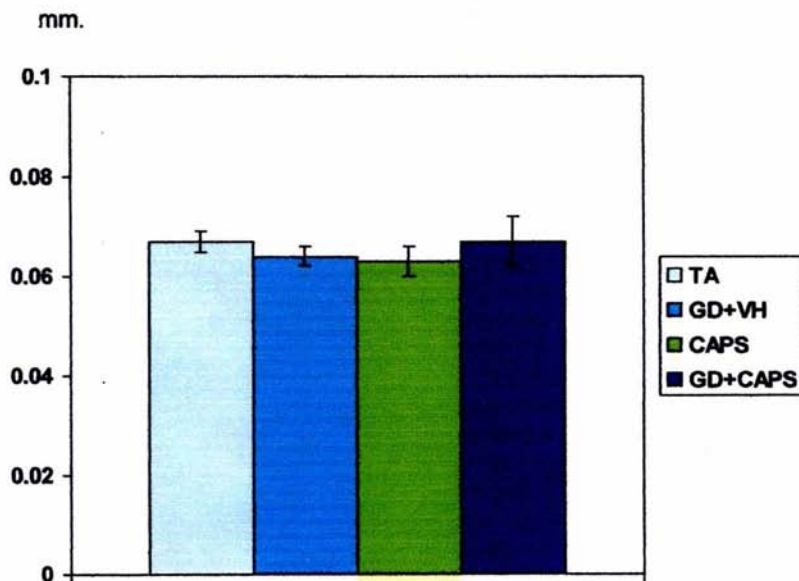


GUANETIDINA CON CAPSAICINA



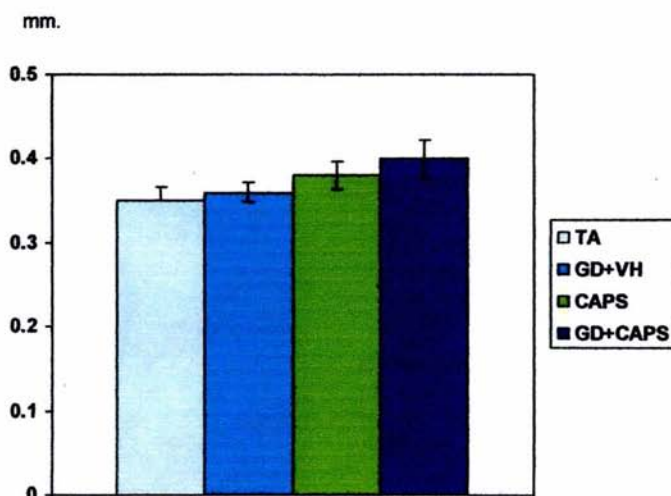
Como podemos observar en la gráfica 2 no hay cambios significativos en el tamaño de los odontoblastos en ninguno de los tratamientos.

Gráfica 2. Media \pm eem de la longitud de los odontoblastos de la pared distal 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.

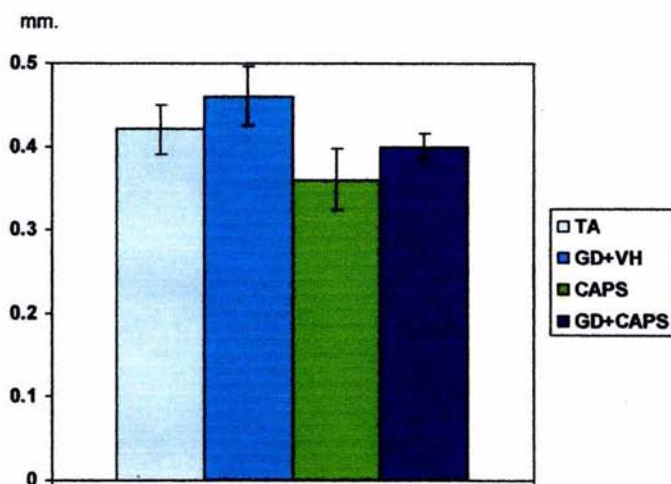


Al analizar el grosor de la dentina tanto en mesial como en distal no hubo modificaciones significativas como podemos apreciar en las graficas 3 y 4.

Gráfica 3. Media \pm eem del grosor de dentina de la pared distal 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.

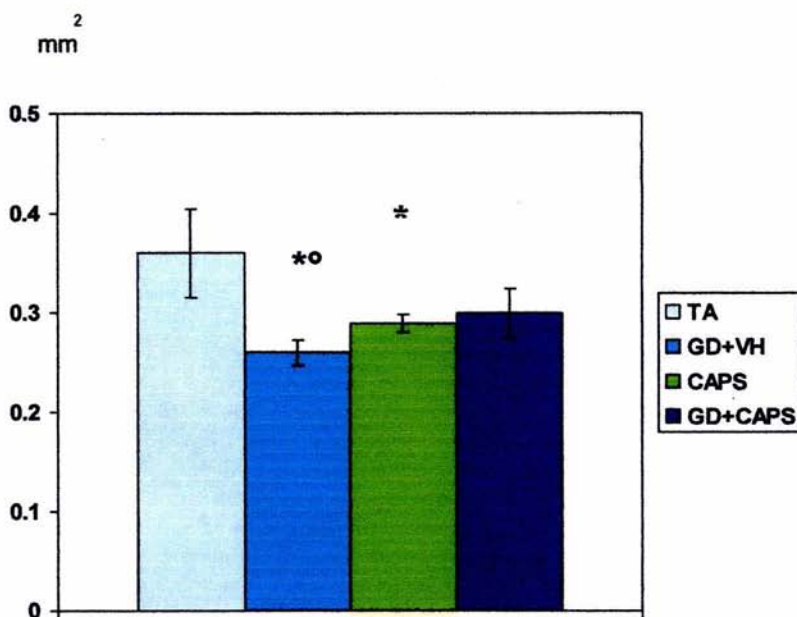


Gráfica 4. Media \pm eem del grosor de dentina de la pared mesial del primer molar inferior de ratas hembras testigo absoluto (TA), tratadas con guanetidina en etapa fetal (GD+VH), al nacimiento con capsaicina (CAPS) o ambas (GD+CAPS) y sacrificadas al primer estro vaginal.



En la gráfica 5 podemos apreciar que al evaluar la dentina mesial por área se observó que la formación de dentina fue menor que en los animales con denervación simpática (GD+Vh) y con denervación sensorial (CAPS), pero no con la combinación de ambos tratamientos (GD+CAPS).

Gráfica 5. Media \pm eem del 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.

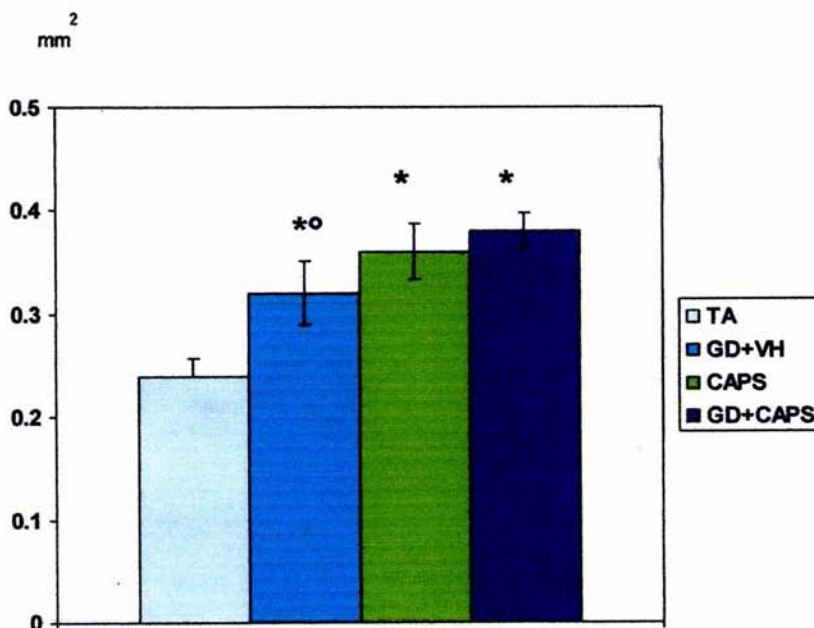


* $P < 0.05$ Vs TA (ANDEVA seguida por Tukey)

° $P < 0.05$ Vs CAPS (ANDEVA seguida por Tukey)

La formación de dentina, evaluada por área, se incrementó en la pared distal del primer molar inferior de las ratas tratadas con guanetidina o con capsaicina o ambas con respecto al grupo TA (Gráfica 6).

Gráfica 6. Media \pm eem de 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.



* $P < 0.05$ Vs TA (ANDEVA seguida por Tukey)

° $P < 0.05$ Vs GD+CAPS (ANDEVA seguida por Tukey)



DISCUSIÓN

La inervación pulpar proviene del trigémino y del ganglio cervical superior, la naturaleza de estas fibras es sensorial y simpática, respectivamente. Las terminaciones nerviosas que inervan a los dientes secretan una variedad de agentes que afectan a vasos sanguíneos, al flujo sanguíneo, a la función inmunocelular e inflamación.^{7, 24, 25, 26}

Se ha mostrado en el humano la presencia de fibras nerviosas en la papila dental de incisivos deciduos mandibulares a las 18 semanas de vida fetal.²⁶ La localización de receptores a neuropéptidos CGRP, sustancia P y a noradrenalina durante el desarrollo dental sugiere un papel regulatorio en la formación del diente.² En nuestro estudio la denervación simpática y sensorial se realizó antes de la odontogénesis y no se vió afectado este proceso. Nuestros resultados apoyan lo reportado por Lumsden y Buchanan (1986)²⁷ quienes sugieren que la inervación no es fundamental para el desarrollo temprano del diente.

Mediante estudios de inmunohistoquímica se ha mostrado que la denervación sensorial causa una reducción del número de fibras inmunoreactivas a sustancia P y CGRP.^{12, 19} El tratamiento neonatal de ratas con capsaicina destruye de forma selectiva a terminales nerviosas sensoriales sin dañar a las fibras nerviosas simpáticas y viceversa.⁸

La privación de inervación sensorial para diente en gato y rata afecta a la formación de dentina y es un indicativo de un posible papel de CGRP y SP también en la regulación de la dentinogénesis.² El grupo de Jacobsen (1996) ha mostrado que en la rata adulta la denervación sensorial provoca una disminución en la cantidad de dentina formada en la parte mesial. En nuestro estudio mostramos que tanto la denervación simpática realizada en la etapa fetal como la denervación sensorial inducida al nacimiento provocó una disminución en la cantidad de dentina mesial.¹² Es probable que la administración de capsaicina no haya destruido a todas las fibras sensoriales

que inervan a la pulpa ² ya que se ha mostrado que es necesario que las fibras sensoriales presenten el receptor VR1 por esta razón sólo se observó una disminución discreta en la formación de dentina.

En las ratas hembras tratadas con capsaicina el área de la dentina de la pared distal, del primer molar inferior, fue mayor que la del testigo absoluto, por lo tanto la inervación sensorial también juega un papel inhibitorio en la formación de dentina de la rata. Estos resultados apoyan la idea de que la inervación sensorial participa en la regulación de la dentinogénesis desde etapas tempranas.

La noradrenalina es un agente vasoconstrictor liberado por la estimulación de la inervación simpática de la pulpa dental.²⁵ El tratamiento con guanetidina a ratas neonatas ha mostrado que induce una selectiva destrucción de fibras nerviosas simpáticas ^{8,9}. La pulpa presenta fibras simpáticas en relación con la capa odontoblástica ²². En este trabajo las ratas hembras simpatectomizadas con guanetidina presentaron un aumento en la formación de dentina de la pared distal del primer molar inferior. Lo que nos permite sugerir que la inervación simpática en la rata prepúber juega un papel inhibitorio en la regulación de la formación de dentina distal.

La presencia de receptores a CGRP durante la odontogénesis sugiere un rol temprano de la inervación en la formación de los tejidos duros entre ellos la dentina ². La eliminación de la inervación sensorial ya sea por métodos quirúrgicos o farmacológicos provocan una disminución en la formación de la dentina ¹². Nosotros encontramos que en las ratas hembras con denervación sensorial inducida con capsaicina al nacimiento, un aumento en la formación de dentina. Estos resultados apoyan la idea de que la inervación sensorial participa de manera inhibitoria en la formación de dentina en la pared distal del primer molar inferior de la rata.

El hecho de que en el grupo de animales con denervación simpática y sensorial presentaron también un incremento en la formación de dentina de la pared distal confirman el rol inhibitorio que ejercen ambos tipos de información neural, simpática y sensorial, sobre la formación de dentina de la pared distal. Este control no es sumatorio, lo que nos permite sugerir que ambos tipos de inervación comparten una vía en común en la regulación inhibitoria de la formación de la dentina.

Jacobsen y Heyeraas (1996) mostraron que en la rata adulta la denervación inducida con capsaicina provoca una reducción en la formación de dentina mesial del primer molar. En nuestro estudio encontramos que en la rata recién nacida la administración de capsaicina provocó una disminución en la formación de la dentina mesial al primer estro vaginal. Lo que nos permite sugerir que la inervación sensorial ejerce desde el nacimiento una regulación estimuladora en la formación de la dentina mesial. Aunado a lo anterior,

también mostramos que la denervación simpática ejerce una regulación estimuladora en la formación de la dentina mesial. Sin embargo cuando realizamos ambas denervaciones tanto simpática como sensorial no encontramos cambios significativos en la formación de la dentina. Podemos especular que este efecto puede ser explicado por la existencia de mecanismos compensatorios como es una hipersensibilidad de receptores o bien por la participación de otro tipo de información neural como es el caso de la inervación parasimpática ya que se ha mostrado la presencia de este tipo de fibras en la pulpa.²⁴

En los animales con denervación simpática y sensorial se incrementó el tamaño de los odontoblastos de la región mesial. Efecto que se correlaciona con una disminución en la formación de la dentina.

En base a nuestros resultados podemos sugerir que la inervación simpática y sensorial juegan un papel dual en la regulación de la formación de la dentina, en la parte mesial participa de manera estimuladora mientras que en la parte distal regula de manera inhibitoria.



CONCLUSIONES

La pulpa dental es ricamente innervada con fibras nerviosas que producen CGRP, Sustancia P y noradrenalina. La modulación farmacológica de las neurosecreciones pulpares pueden proveer una terapéutica encaminada al desarrollo de nuevos agentes de mayor efectividad para el control del dolor.

La innervación sensorial y simpática no solo participa en la regulación del flujo sanguíneo pulpar sino también en la formación de dentina.

En la rata púber la innervación sensorial y simpática participa de manera inhibitoria en la pared distal para la formación de dentina en el primer molar inferior.

En la rata púber la innervación sensorial y simpática participa de manera estimuladora la formación de dentina en la pared mesial en el primer molar inferior.

Los odontoblastos de la pared mesial sufren una hipertrofia probablemente correlacionada con una disminución en la producción de la dentina.



PROPUESTAS

Los resultados de esta tesis nos dan la pauta para continuar la investigación de la inervación sensorial y simpática de la pulpa dental para correlacionar los resultados a nivel clínico-experimental para una futura aplicación en la práctica odontológica.

Realizar una investigación para la modulación farmacológica de las neurosecreciones pulpares para proveer una terapéutica encaminada al desarrollo de nuevos agentes de mayor efectividad para el control del dolor, inflamación y formación de dentina.

Realización de estudios de inmunohistoquímica para receptores a sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y noradrenalina en la pulpa dentaria.

Realización de un análisis de los componentes de la dentina para saber si la denervación simpática y/o sensorial modifica su composición química.

Fomentar en los alumnos de la Carrera de Cirujano Dentista la elaboración de actividades y trabajos en investigación básica como parte fundamental en su formación académica y práctica.

Buscar alternativas para la formación de alumnos en investigación básica desde los primeros años de la carrera.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Heyeraas KJ, Kvinnsland I, Byers MR, Jacobsen EB. Nerve fibers immunoreactive to protein gene product 9.5, calcitonin gene-related peptide, substance P, and neuropeptide Y in the dental pulp, periodontal ligament, and gingiva in cats. *Acta Odontol Scand.* 1993;51(4):207-21
- 2) Vandevska-Radunovic V, Fristad I, Wimalawansa S J, Hals Kvinnsland I. CGRP1 and NK1 receptors in postnatal, developing rat dental tissues. *Eur. Jour. Oral Scien.* 2003;111 (6): 497-502
- 3) Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland IH. Neuropeptide Y expression in the trigeminal ganglion and mandibular division of the trigeminal nerve after inferior alveolar nerve axotomy in young rats. *Exp Neurol.* 1996; 142(2):276-86.
- 4) Fawcett D W, *Tratado de Histología*, Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1989; 606-620
- 5) Junqueira L C, Carneiro J. *Histología Básica*. Editorial Masson, S. A. 4ª Ed. 1996: 271-276.
- 6) Ross M, Reith E, Romrell L J. *Histología*. Ed. Panamericana 1992.
- 7) Gómez de Ferraris M E, Campos M A. *Histología y Embriología Bucodental*. Ed. Médica Panamericana. 2002
- 8) Hill E L, Turner R, Elde R, Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodeling in rats. *Neuroscience* 1991, 44 (3): 747-755.
- 9) Komorowsk R C, Torneck C D, Hu J W. Neurogenic inflammation and tooth pulp innervation pattern in sympathectomized rats. *Jour. of Endo.* 1996; 22 (8): 414 - 417
- 10) Quiróz U (1999). Participación de la inervación catecolaminérgica, presente en la gónada fetal de la rata, sobre el crecimiento y diferenciación del folículo ovárico (*Tesis de Maestría*). Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
- 11) Holje L C, 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): 133-136.

- 12) Jacobsen E B y Heyeraas K J. Effect of capsaicin treatment or inferior alveolar nerve resection on dentine formation and calcitonin gene-related peptide and substance p-immunoreactive nerve fibres in rat molar pulp. *Archives Oral Biology* 1996, 41 (12): 1121-1131.
- 13) Ramachandran N P N. Neural elements in dental pulp and dentin, *Endodontics, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1995, 80: 710:718
- 14) Wilson-Pauwels L, Akesson E J, Sewart P A, Spacey S D, Nervios Craneales, en la salud y la enfermedad. Ed. Panamericana, 2003: 79-104.
- 15) Testud L, Latarget A, Anatomía Humana. Tomo Tercero. Salvat Editores, 1974: 80-119
- 16) Nagy JI, Iversen LL, Goedert M, Chapman D y Hunt SP. Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *Journal of Neuroscience*, 1983; 3 (2): 399-406.
- 17) 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: 1099-1105.
- 18) Byers MR, Swift ML, Wheeler EF. Reactions of sensory nerves to dental restorative procedures. *Proc Finn Dent Soc.* 1992; 88 (1):73-82.
- 19) Verdickt G M, Abbott P V. Blood flow changes in human dental pulps when capsaicin is applied to the adjacent gingival mucosa. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 2001, 92:561-565.
- 20) Kempainen P, Avellan N L, Handwerker H O, Foster C. Differences Between tooth stimulation and capsaicin-induced neurogenic vasodilatation in human gingiva. *Journal Dental Research* 2003, 82(4):303-307
- 21) Paniagua R. *Biología Celular*. Mc Graw Hill, Interamericana, 2003; pp. 10
- 22) Fristad I, Heyeraas K J, Kvinnsland I, Nerve fibres and cells immunoreactive to neurochemical markers in developing rat molars and supporting tissue. *Arch Oral Biol* 1994; 39 (8): 633 - 646
- 23) Fristad I, Heyeraas K J, Kvinnsland I H, Jonsson R, Recruitment or immunocompetent cells after dentinal injuries in innervated and denervated young rat molars. An immunohistochemical study. *The Journal of histochemistry and Cytochemistry*. 1995; 43 (9): 871 - 879
- 24) Byers M R, Suzuki H, Maeda T. Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. *Microscopy Research and Technique*. 2003; (60): 503-515
- 25) Edwall B, Gazelius B, Fazekas A, Theodorsson-norheim E, Lundberg J M. Neuropeptide Y and sympathetic control of blood flow in oral mucosa and dental pulp in the cat., *Acta Phy. Scand*, 1985; 125 (2) 253 - 264
- 26) Zmijewska C, Surdyk-Zasada J, Zabel M. Development of innervation in primary incisors in the foetal period. *Arch Oral Biol*. 2003; 48 (11): 745 - 752
- 27) Lumsden S G, Buchanan J A. An experimental study of timing and topography of early tooth development in the mouse embryo with an analysis of the role of innervation. *Arch Oral Biol*. 1986;31(5):301-11.