

## Inervación Sensitiva y Crecimiento Mandibular: Propuesta de Modelo Experimental para Acceso Quirúrgico al Nervio Alveolar Inferior Preservando Estructuras Musculoesqueléticas en Conejo New Zealand White Pos-Destetados

Sensitive Inervation and Mandibular Growth: A Novel Proposal for a Surgical Access to Inferior Alveolar Nerve Preserving Musculoskeletal Health in Post-Weaned New Zealand White Rabbit

\*Iván Valdivia Gandur; \*\*Vicente Lozano de Luaces & \*\*\*María Cristina Manzanares

---

VALDIVIA, G. I.; LOZANO, L. V. & MANZANARES, M. C. Inervación sensitiva y crecimiento mandibular: Propuesta de modelo experimental para acceso quirúrgico al nervio alveolar inferior preservando estructuras musculoesqueléticas en Conejo New Zealand White pos-destetados. *Int. J. Morphol.*, 28(3):861-868, 2010.

**RESUMEN:** Numerosos estudios reflejan vínculos entre la inervación sensitiva y el desarrollo de la estructura ósea mandibular. Con la finalidad de obtener un modelo in vivo para estudiar el efecto de la alteración de la inervación sensitiva sobre el crecimiento mandibular, se propone un acceso quirúrgico al nervio alveolar inferior que evita dañar las estructuras músculo-esqueléticas consideradas esenciales en el crecimiento craneofacial. El modelo utilizado fue el conejo New Zealand White post-destetado. Primera etapa: se realizó un estudio mediante disección anatómica para elegir una vía de acceso quirúrgico. Se eligió el acceso por la región submandibular. Desde esta zona, se accede al nervio en su punto de ingreso al canal mandibular, entre la rama mandibular y el músculo pterigoideo medial. Segunda etapa: Se utilizaron 12 especímenes a los cuales se aplicó el procedimiento quirúrgico diseñado con ayuda y supervisión veterinaria. Posteriormente, los animales fueron controlados bajo condiciones estandarizadas durante 90 días. Se evaluaron los siguientes aspectos: 1. Progreso de curación de herida quirúrgica; 2. Se utilizó un protocolo de valoración de aplicabilidad del diseño quirúrgico basado en las directrices generales de Morton y Griffitt para detección de dolor y discomfort en animales de experimentación y las directrices específicas del Southwestern Medical Center para evaluación de dolor y discomfort en conejos. Según los parámetros analizados, no se observaron valores indicadores de inaplicabilidad del protocolo propuesto. El progreso de la herida quirúrgica se consideró normal. Estudios que analizan la participación de la inervación sensitiva en aspectos fisiológicos mandibulares muestran vías quirúrgicas para modificar la estructura nerviosa que implican alteraciones musculoesqueléticas. El procedimiento aquí presentado preserva estas estructuras y es bien tolerado por este animal en etapas tempranas de crecimiento. En consecuencia resulta una alternativa viable para estudiar la participación de la inervación sensitiva en el crecimiento mandibular.

**PALABRAS CLAVE:** Morfología; Nervio; Mandíbula; Crecimiento craneofacial.

---

### INTRODUCTION

Numerosos trabajos reflejan un vínculo entre el nervio alveolar inferior y aspectos del desarrollo de la estructura ósea mandibular. Así, morfológicamente, se ha detectado un patrón de inervación específico para cada grupo dentario en mandíbulas humanas y esto se ha relacionado con aspectos biológicos de la formación alveolo-dentaria incluyendo los fenómenos de maduración y erupción dentaria (Andersen

*et al.*, 2004; Chiego 1995; Parner *et al.*, 2002). Además, se ha observado anquilosis entre diente y hueso tras el corte y la remoción de un segmento del nervio alveolar inferior (Fujiyama *et al.*, 2004). En el aspecto molecular, se ha descrito la expresión de neurotrofinas en líneas celulares osteoblásticas de ratones (Nakanishi *et al.*, 1994). De esta neurotrofinas, el Factor de Crecimiento Neural (NGF) y el

\* Unidad de Anatomía, Departamento Biomédico, Universidad de Antofagasta, Chile.

\*\* Departamento de Odontostomatología, Universidad de Barcelona, España.

\*\*\* Unidad de Anatomía, Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Universidad de Barcelona, España.

Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) se han asociado a actividad mitogénica sobre componentes celulares de la mandíbula (Tsuboi *et al.*, 2001). También se ha relacionado a las neurotrofinas con la reparación de fracturas óseas y regeneración de tejidos duros periodontales (Kurihara *et al.*, 2003). La expresión de estas neurotrofinas se modifica cuando la estructura nerviosa relacionada es dañada (Obata *et al.*, 2002; Fukuoka *et al.*, 2001). Por otra parte, se ha observado una contribución relevante de la inervación sensitiva en las reacciones hemodinámicas de la vascularización mandibular (Olgart, 1992). Finalmente, se ha establecido una relación de retroalimentación entre la acción masticatoria y la sensibilidad propioceptiva del ligamento periodontal, la cual es conducida por el nervio alveolar inferior (Lavigne *et al.*, 1987; Willis & DiCosimo, 1979; Van Steenberghe, 1979). Este dato relaciona la sensibilidad mandibular con la función masticatoria. Considerando la importancia del factor funcional en el crecimiento mandibular, se puede establecer una relación indirecta entre la inervación sensitiva propioceptiva y el crecimiento y desarrollo mandibular.

Son numerosos y variados los elementos que participan en el crecimiento y desarrollo de la estructura ósea mandibular. De estos, los factores funcionales, determinan el desarrollo del hueso hacia su madurez (Enlow & Hans, 1998). Al respecto, existen numerosas pruebas que nos permiten reconocer la influencia de la función sobre el crecimiento craneofacial, algunas observadas clínicamente y otras derivadas de estudios experimentales. De la observación clínica podemos nombrar los hábitos de succión digital (Sánchez-Molins *et al.*, 1997), respiración bucal (Oulis *et al.*, 1994; Gola *et al.*, 2000) y deglución anormal (Almeida & Ursi, 1990), los cuales modifican la estructura ósea debido a la función alterada. Experimentalmente, se ha demostrado que una modificación de la acción neuromuscular juega un rol importante en el crecimiento y desarrollo craneofacial. Por ejemplo, Sinsel *et al.* (2002) demostraron que la afección unilateral del nervio facial en conejos, modifica la posición mandibular. De lo anterior, se desprende que la conservación del componente neuromuscular tiene un rol crítico en el diseño de un protocolo experimental cuyo objetivo sea determinar la influencia de algún elemento sobre el crecimiento óseo.

El objetivo de este trabajo es presentar un modelo in vivo para estudiar la influencia de la alteración quirúrgica de la inervación sensitiva sobre la morfología ósea de mandíbulas en crecimiento. Para ello se ha diseñado un protocolo quirúrgico conservador que no daña las estructuras músculo-esqueléticas, mediante estudio por disección anatómica. Posteriormente se ha aplicado este procedimiento a especímenes en una etapa temprana de crecimiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

El modelo animal seleccionado para esta investigación fue el conejo New Zealand White una semana después del destete. Se ha elegido este animal por que ha sido utilizado en numerosos trabajos como modelo de estudio de crecimiento mandibular (Sarnat & Shanedling, 1965; Babler *et al.*, 1982; Sinsel *et al.*; de Abreu *et al.*, 2006). En una primera etapa y debido a la necesidad de acceder a la inervación sensitiva de la mandíbula de conejo sin provocar ruptura de tejidos que puedan incidir en el crecimiento óseo, se estudió un acceso quirúrgico mediante ensayo por disección anatómica con colaboración veterinaria, en el estabulario de animales de experimentación del Campus Bellvitge de la Universidad de Barcelona. En el modelo animal seleccionado, el nervio y vasos alveolares inferiores ingresan al hueso por medio de un conducto que comienza en la cara interna mandibular, en el límite entre rama y cuerpo mandibular. En este punto, el nervio está cubierto por el músculo pterigoideo medial. Esta zona, entre hueso y músculo, se puede denominar espacio pterigomandibular (Fig. 1). Como muestra la Figura 2, el punto de acceso elegido fue extraoral, región submandibular, en una zona adyacente al borde inferior de la mandíbula. Para llegar al espacio pterigomandibular por esta vía, primero se debe encontrar un área pequeña del borde inferior de la mandíbula que está libre de inserciones musculares. Esta zona pertenece a la región molar mandibular y se encuentra a lateral del vientre anterior del músculo digástrico y a ventral de la arteria y vena facial (Fig. 2) en el punto que estas pasan por el borde inferior del hueso hacia la cara. Luego, realizando una incisión en piel y fascia de recubrimiento, se debe acceder a través del espacio ubicado entre el cuerpo de la mandíbula y el vientre anterior del músculo digástrico, con una dirección de aproximadamente 45° de inclinación posterior respecto al borde inferior del cuerpo de la mandíbula. El inicio del canal mandibular estará aproximadamente a 2 cm de profundidad en el espacio pterigomandibular (Fig. 1). Colocar en el hocico del animal una torunda de algodón, o algún elemento que separe la mandíbula del maxilar, contribuye a desplazar el músculo pterigoideo medial hacia posterior. En este punto el nervio puede ser separado del componente vascular, tal y como se muestra en la Figura 2, sin daño a las estructuras musculares ni óseas. Los nervios motores de los músculos de la zona intervenida no se ven afectados por que estos no se describen en la zona de acceso seleccionada. Para realizar el procedimiento descrito fue necesario utilizar instrumental de microdisección y quirúrgico convencional. También se diseñaron separadores con acero quirúrgico de un tamaño lo suficientemente pequeño y manipulable como para permitir el acceso adecuado hacia al nervio alveolar inferior. Además, fue necesaria la creación de un

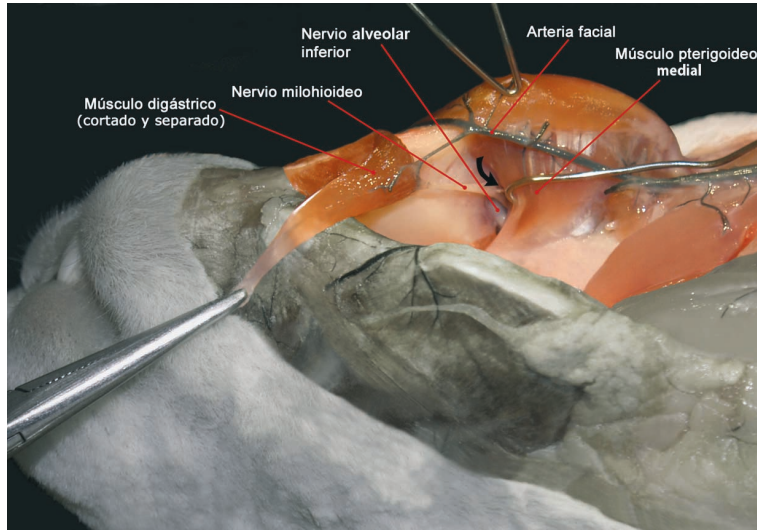


Fig. 1. Visión de la región pterigomandibular de conejo New Zealand White. En color zona de interés. Los vasos arteriales han sido inyectados con látex negro. Se observan las estructuras vasculares y nerviosas de la región, implicadas en el protocolo quirúrgico descrito en el texto. La flecha negra indica la zona de acceso al nervio dentario inferior, cercano a su entrada al conducto mandibular.

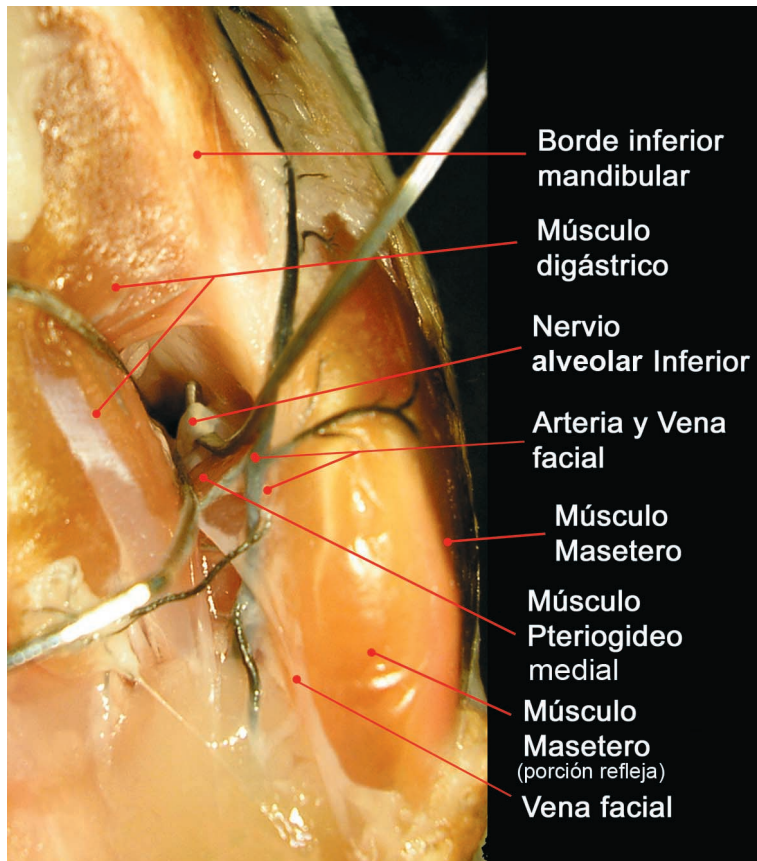


Fig. 2. Visión inferior de la zona de acceso al nervio dentario inferior. Los vasos arteriales han sido inyectados con látex negro. En la imagen se observa como se ha alcanzado el nervio mediante un instrumento diseñado para este fin y sin dañar estructuras músculo-esqueléticas.

gancho especial para lograr acceder al nervio, cogerlo y separarlo del resto de las estructuras como muestra la Figura 2.

En una segunda etapa, una vez aprobado por el Comité de Ética en experimentación animal de la Universidad de Barcelona y la Generalitat de Catalunya (España), el procedimiento fue aplicado bajo supervisión veterinaria a 12 conejos New Zealand White post-destetados de aproximadamente 7 semanas de vida (6 machos y 6 hembras). Todos los animales fueron pesados en una balanza digital inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico. La región submandibular fue depilada y desinfectada con alcohol 70°. Para el procedimiento quirúrgico, los animales fueron sometidos a anestesia general, primero mediante una mezcla de Ketolar® (40mg/Kg) y Xilacina® (5mg/Kg) por vía intramuscular. Posteriormente se realizó un acceso intravenoso con una cánula de teflón 22G en la vena marginal de la oreja la cual se conectó a un suero Ringer Lactato y a una jeringa con 5 ml de Ketolar®. El rango de dosis anestésica utilizada por esta vía varió desde una aplicación inicial de 2,5 ml hasta un máximo de 5ml por animal. Se aplicó analgesia intraoperatoria. Para ello se utilizó una dosis de 0,2ml de Buprex® (0,005mg/kg) por vía subcutánea.

Siguiendo el diseño quirúrgico, se realizó una incisión de aproximadamente 2 cm en sentido antero-posterior en la zona cutánea sobre el borde inferior de la mandíbula por delante de un surco que delimita el cuerpo mandibular de la rama. Luego de la separación del plano cutáneo, la incisión se extendió 0,5 cm más hacia al plano posterior sobre los vasos faciales con ayuda de tijeras de disección. Posteriormente, mediante incisión de la fascia de recubrimiento y con ayuda de instrumental diseñado para tal efecto, se accedió al nervio alveolar inferior en la zona de entrada al conducto mandibular en el espacio pterigomandibular ya descrito. Con ayuda de instrumental de microdisección se pinzó el nervio y se le realizaron dos cortes transversales de forma que se extrajo aproximadamente 5mm del nervio. Finalmente se realizaron dos suturas: una profunda de tipo continuo para la fascia de recubrimiento inmediatamente sobre el plano muscular y una cutánea discontinuo, ambas con material reabsorbible 3-



Tabla I: Valoración de Morton y Griffiths para reconocer dolor, estrés y disconfort en animales de experimentación.

PARÁMETROS EVALUADOS			
Puntuación	ASPECTO DEL ANIMAL	COMPORTAMIENTO NO PROVOCADO	COMPORTAMIENTO EN RESPUESTA A LA MANIPULACIÓN
0	Normal	Normal	Normal
1	Piel o pelo en mal estado respecto a los animales no intervenidos	Pequeños cambios, respecto a animales no intervenidos.	Pequeños cambios, respecto a animales no intervenidos
2	Piel o pelo en mal estado y presencia de secreciones nasales y/o oculares	Inactividad.	Cambios moderados respecto a animales no intervenidos.
3	Postura anormal	Animal muy inquieto o inmóvil.	Animal agresivo o comatoso.

0 (Vicryl®). Terminado el procedimiento quirúrgico, a cada animal se le administró 0,2ml de Metacam® 5mg/ml por vía subcutánea como medida de analgesia y 0,5ml de Enrofloxacin® por vía intramuscular como antibioterapia. Esta medicación se repitió cada 24 horas durante los 3 días posteriores a la cirugía. Los especímenes sometidos al procedimiento quirúrgico descrito fueron mantenidos durante 90 días a partir del día de la intervención bajo supervisión veterinaria en el estabulario (bioterio) del Campus de Bellvitge de la Universidad de Barcelona en el cual se mantienen estandarizadas las condiciones de espacio, alimentación, luz y temperatura. Además, como medida cautelar, los animales fueron alimentados durante los primeros 3 días con pienso reblandecido con agua. Los especímenes fueron visitados diariamente durante los primeros 10 días para revisión y desinfección local de la sutura y control de peso. Para fines descriptivos, durante el periodo de observación de la herida se analizaron los siguientes parámetros:

**Sensibilidad a la palpación:** a partir del décimo día se realizó una suave manipulación del área intervenida para evaluar la sensibilidad a la palpación. Esta exploración se repitió cada dos días y se reiteró hasta que no se detectó reacción adversa en el espécimen, momento que fue registrado. Este animal es bastante colaborador y permite una manipulación óptima para medir este parámetro. La palpación se realizó de delante hacia atrás, desde el cuerpo de la mandíbula hacia el ángulo mandibular en dos ocasiones sucesivas. El registro positivo de molestia es rápidamente detectable por que el animal reacciona con un movimiento brusco tipo sacudida.

**Caída de sutura cutánea.** Se registró el momento en el que el animal ya no mostraba evidencia de sutura superficial.

Para evaluar la aplicabilidad del procedimiento, se evaluaron dos aspectos. En primer lugar, durante el periodo de observación los animales fueron analizados de acuerdo a

una modificación del protocolo propuesto por Morton & Griffiths (1985), desarrollado para reconocer dolor, estrés y disconfort en animales de experimentación y que implica el control del estado general del animal de acuerdo a los parámetros indicados en la Tabla I. De este análisis deriva una puntuación la cual se obtiene de la suma de los 3 parámetros observados. Los criterios aplicados según este protocolo son los siguientes: Cualquier animal con una puntuación igual o superior a 4 durante los días de observación es eliminado del procedimiento y sacrificado mediante sobredosis de anestesia con Pentothal sódico® intravenoso, siempre utilizando previamente anestesia con Ketolar® (40mg/Kg) y Xilacina® (5mg/Kg) por vía intramuscular. Los animales con puntuación mayor de 0 y menor a 4 son colocados bajo cuidado veterinario, quien toma la decisión de reincorporación del animal al grupo experimental. El segundo parámetro analizado fue el peso. Este aspecto fue evaluado previamente a la intervención quirúrgica experimental y luego fue controlado diariamente hasta el décimo día postquirúrgico y posteriormente una vez a la semana hasta el cumplimiento de los 90 días. El criterio establecido para controlar este aspecto está basado en las directrices para identificación y manejo de dolor en conejos de experimentación recomendadas por el Southwestern Medical Center IACUC (Guidelines for the quantitative assessment of pain or distress in rabbits, 2007), citado también por el American College of Laboratory Animal Medicine (ACLAM Task Force Members *et al.*, 2007) y es el siguiente:

a. Si se observaba una pérdida de peso inferior al 10% el animal se mantiene en observación y se aplican las medidas correctivas necesarias: Supervisión veterinaria, revisión de la cantidad de alimento ingerido diariamente y observación de las heces.

b. Si el animal tiene una pérdida entre el 10 y el 20% del peso, se mantiene en observación y se aplican las medidas correctivas necesarias: Supervisión veterinaria, revisión de la cantidad de alimento ingerido diariamente y observación

de las heces. Aplicación de protocolos de antibioterapia, corticoterapia y/o analgesia en caso necesario.

c. Si el animal presenta una pérdida de peso superior al 20% es eliminado del experimento y sacrificado mediante protocolo de eutanasia utilizando el protocolo de sobredosis anestésica indicado anteriormente.

Finalmente, los pesos de estos especímenes fueron comparados con el obtenido de 7 animales sanos sin intervenir y mantenidos bajo condiciones similares en el mismo laboratorio. Para ello se utilizó el programa estadístico Statgraphic Plus 5.1® Estos datos también fueron comparados con una curva de peso orientativa para este espécimen obtenida de Harlan Laboratories, empresa internacional relacionada con la crianza y mantención de animales de experimentación (RMS Reserch Models , 2009).

## RESULTADOS

En relación al progreso de la curación superficial de la zona intervenida, todos los animales tuvieron una reacción adversa a la palpación el décimo día. Estas reacciones fueron desapareciendo progresivamente hasta que se dejaron de observar el día 22. En relación a la caída de la sutura, éstas se dejaron de observar entre la 4a y 6a semana. La reaparición del pelaje no fue problema para realizar esta visualización. Un animal mostró una puntuación 3 de acuerdo al protocolo de Morton y Griffiths debido a una infección en el oído medio y fue descartado del grupo experimental. El res-

to de los animales fueron puntuados con "0". En relación al control de alimentación y peso, no se observaron eventos que implicaran la suspensión del protocolo. La media de aumento de peso obtenida por los animales experimentales desde el día del procedimiento fue de 2,78 kilos con un peso promedio inicial de 1,93 kilos. Los animales controles aumentaron en promedio 2,72 kilos, con un peso promedio inicial de 1,85 kilos. La comparación de los pesos finales entre grupos experimentales y controles no mostraron diferencias estadísticamente significativas (p-value: 0,622979). La comparación entre la distribución del peso entre estos dos grupos tampoco mostró diferencias significativas (p-value: 0,935072). La Fig. 3 grafica la distribución de esta información.

## DISCUSIÓN

Para estudiar los efectos provocados por la alteración de la inervación sensitiva sobre aspectos fisiológicos mandibulares en ratas, autores como Atsumi *et al.* (1999) y Fujiyama *et al.*, utilizan un acceso quirúrgico extraoral para llegar al nervio alveolar mediante sección del plano cutáneo y muscular con creación de una ventana ósea en la rama mandibular. Este procedimiento es utilizado por varios otros autores en estudios con objetivos similares (Atsumi *et al.*, 2000a, 2000b; Yamashiro *et al.*, 2000; Fristad *et al.*, 1995). Por otro parte, Berggreen *et al.* (2001), para estudiar el efecto de la denervación sobre la reimplantación de dientes, utiliza la vía intraoral con perforación ósea utilizando fresas qui-

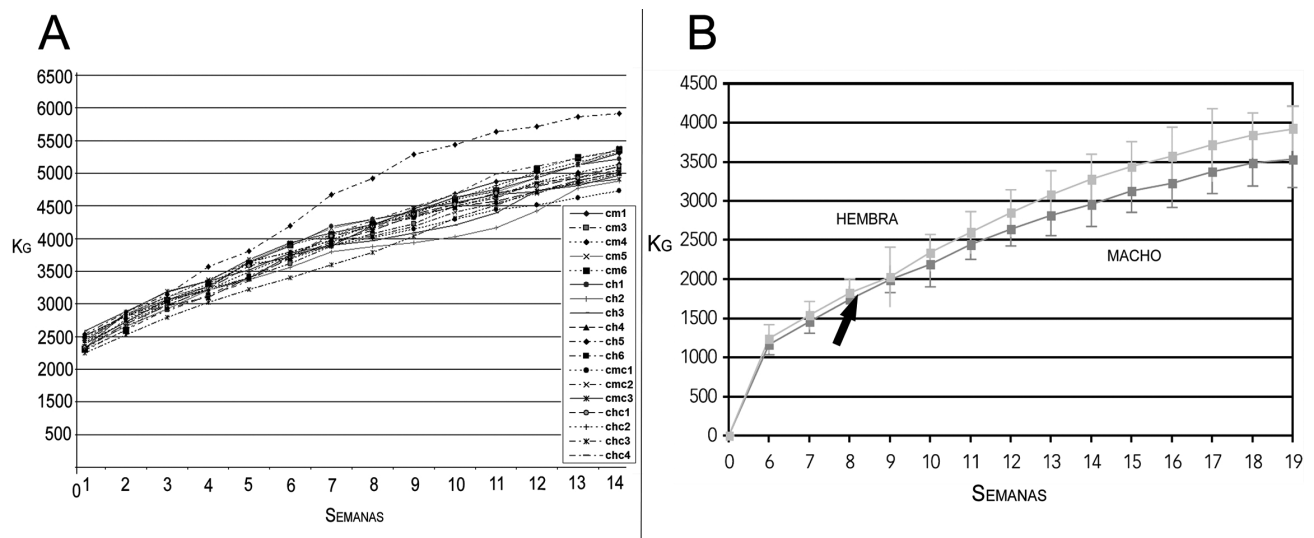


Fig. 3. En A, gráfica de pesos de conejos experimentales y controles registradas semana a semana durante el periodo de observación. En B, curva de pesos obtenida de la Web de Harlan Laboratories (RMS Reserch Models) del mismo animal. La flecha negra indica el momento aproximado en el que fueron intervenidos los animales distribuidos en la imagen A. Como se puede observar, las diferencias entre ambos gráficos no son significativas. cm: conejo macho; ch: conejo hembra; cmc: conejo macho control; chc: conejo hembra control.

rúrgicas para alcanzar el nervio alveolar. Como se puede observar, el protocolo aplicado por estos autores implica la ruptura de elementos considerados claves para el crecimiento y desarrollo máxilofacial tanto muscular como óseo (Moss 1968, Enlow & Hans). El trabajo aquí presentado propone un acceso quirúrgico que evita el daño a las estructuras tanto musculares como esqueléticas permitiendo aislar el posible efecto de la sección quirúrgica de la inervación sensitiva sobre el crecimiento mandibular. De esta forma, se puede determinar si las diversas consecuencias que provoca la alteración de la inervación sensitiva sobre el hueso descritas en la literatura (Olgart; Fristad *et al.*; Parner *et al.*; Andersen *et al.*, Kurihara *et al.*) son fenómenos que pueden inducir modificaciones importantes en el crecimiento o son compensados de alguna forma.

El análisis de los resultados obtenidos de los protocolos de evolución postquirúrgico aplicados revela que el procedimiento diseñado fue bien tolerado por este animal en el periodo post-destete. No se observaron alteraciones en otras ramas del nervio trigémino como la documentada por Tsuboi *et al.* (2004) quienes describieron hiperalgesia del nervio maxilar posterior a la transección del nervio alveolar

inferior en ratas. En cuanto a la aparición de una afección en el oído medio en uno de los animales, no se ha encontrado posible relación entre este fenómeno y el procedimiento aplicado. En conclusión, el modelo animal y el acceso quirúrgico aquí propuesto son una alternativa viable para realizar estudios de crecimiento y desarrollo mandibular cuando el objetivo es estudiar el efecto de la alteración de la principal inervación sensitiva sobre la estructura mandibular y sus anexos sin comprometer elementos musculares y esqueléticos relevantes.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Alvaro Gimeno Sandig, veterinario encargado del estabulario del Campus del Bellvitge de la Universidad de Barcelona y el apoyo financiero y organizativo de la Universidad de Antofagasta (Chile), la Unidad de Anatomía y Embriología Humana del Campus Bellvitge de la Universidad de Barcelona (España) y la Acción COST B23 "Oral Development and Regeneration" (Unión Europea).

---

VALDIVIA, G. I.; LOZANO, L. V. & MANZANARES, M. C. Sensitive innervation and mandibular growth: A novel proposal for a surgical access to inferior alveolar nerve preserving musculoskeletal health in post-weaned New Zealand White Rabbit. *Int. J. Morphol.*, 28(3):861-868, 2010.

**SUMMARY:** Numerous studies have shown links between sensory innervation and mandibular bone development. In order to obtain an *in vivo* model to study the effect of altered sensory innervation on mandibular growth, a surgical approach for the inferior alveolar nerve transection is proposed. This procedure avoids damage to muscular or skeletal structures that are considered essential in craniofacial growth. New Zealand White rabbits post-weaning were used. First stage: morphological study by anatomical dissection for choosing a surgical portal. The access chosen for the intervention was the submandibular region. From this area, it is possible to access the point where the nerve is entering into the mandibular canal, between the Ramus Mandibular and the Medial Pterygoid Muscle. Second stage: 12 specimens were submitted to the proposed surgical procedure under veterinary supervision. Subsequently, the animals were monitored under standard conditions for 90 days. The following aspects were evaluated: 1. Surgical wound healing; 2. A double protocol for assessing applicability of surgical design was used. The first was based on Morton and Griffith general guidelines to detect pain and discomfort in experimental animals and the second was based on the Southwestern Medical Center guidelines for evaluation of pain and discomfort in rabbits. The progress of the surgical wound was considered normal. According to the parameters analyzed, the values obtained indicate that the protocol is applicable to the surgical procedure. Studies examining the contribution of sensory innervation concerning physiological aspects of the mandibular bone employ surgical methods to modify the nervous structure, thus provoking musculoskeletal disorders. The procedure presented here preserves these structures and is well tolerated by the animal in early stages of growth. For that reason, this method is a feasible alternative for studying the participation of sensory innervation in mandibular growth.

**KEY WORDS:** Morphology; Nerve; Mandible; Craniofacial growth.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACLAM Task Force Members; Kohn, D. F.; Martin, T. E.; Foley, P. L.; Morris, T. H.; Swindle, M. M.; Vogler, G. A. & Wixson, S. K. Public statement: guidelines for the assessment and management of pain in rodents and rabbits. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 46:97-108, 2007.
- Almeida, R. R. & Ursi, W. J. Anterior open bite. Aetiology and treatment. *Oral Health*, 80:27-31, 1990.
- Andersen, E.; Skovgaard, L. T.; Poulsen, S. & Kjaer, I. The influence of jaw innervation on the dental maturation

- pattern in the mandible. *Orthod. Craniofac. Res.*, 7:211-5, 2004.
- Atsumi, Y.; Matsumoto, K.; Sakuda, M.; Maeda, T.; Kurisu, K. & Wakisaka, S. Altered distribution of Schwann cells in the periodontal ligament of the rat incisor following resection of the inferior alveolar nerve: an immunohistochemical study on S-100 proteins. *Brain Res.*, 849:187-95, 1999.
- Atsumi, Y.; Imai, T.; Matsumoto, K.; Sakuda, M.; Kurisu, K. & Wakisaka, S. Effects of neonatal injury of the inferior alveolar nerve on the development and regeneration of periodontal nerve fibers in the rat incisor. *Brain Res.*, 871:201-9, 2000a.
- Atsumi, Y.; Imai, T.; Matsumoto, K.; Sakuda, M.; Maeda, T.; Kurisu, K. & Wakisaka, S. Effects of different types of injury to the inferior alveolar nerve on the behavior of Schwann cells during the regeneration of periodontal nerve fibers of rat incisor. *Arch. Histol. Cytol.*, 63:43-54, 2000b.
- Babler, W. J.; Persing, J. A.; Winn, H. R.; Jane, J. A. & Rodeheaver, G. T. Compensatory growth following premature closure of the coronal suture in rabbits. *J. Neurosurg.*, 57:535-42, 1982.
- Berggreen, E.; Sae-Lim, V.; Bletsa, A. & Heyeraas, K. J. Effect of denervation on healing after tooth replantation in the ferret. *Acta Odontol. Scand.*, 59:379-85, 2001.
- Chiego, D. J. Jr. The early distribution and possible role of nerves during odontogenesis. *Int. J. Dev. Biol.*, 39:191-4, 1995.
- de Abreu, A. T.; Veeck, E. B. & da Costa, N. P. Morphometric methods to evaluate craniofacial growth: study in rabbits. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 35:83-7, 2006.
- Enlow, D. & Hans, M. *Crecimiento Facial*. México, McGraw-Hill Interamericana, 1998. pp.1-25.
- Fristad, I.; Heyeraas, K. J.; Jonsson, R. & Kvinnsland, I. H. Effect of inferior alveolar nerve axotomy on immune cells and nerve fibres in young rat molars. *Arch. Oral Biol.*, 40:1053-62, 1995.
- Fujiyama, K.; Yamashiro, T.; Fukunaga, T.; Balam, T. A.; Zheng, L. & Takano-Yamamoto, T. Denervation resulting in dento-alveolar ankylosis associated with decreased Malassez epithelium. *J. Dent. Res.*, 83:625-9, 2004.
- Fukuoka, T.; Kondo, E.; Dai, Y.; Hashimoto, N. & Noguchi, K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J. Neurosci.*, 21:4891-900, 2001.
- Gola, R.; Cheynet, F.; Guyot, L.; Richard, O. & Sauvart, J. Complications of nasal obstruction in children. *Orthod. Fr.*, 71:219-31, 2000.
- Guidelines for the quantitative assessment of pain or distress in rabbits. Southwestern Medical Center IACUC, 2007. Disponible en: <http://www8.utsouthwestern.edu/utsw/cda/dept238828/files/353196.html>
- Kurihara, H.; Shinohara, H.; Yoshino, H.; Takeda, K. & Shiba, H. Neurotrophins in cultured cells from periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 74:76-84, 2003.
- Lavigne, G.; Kim, J. S.; Valiquette, C. & Lund, J. P. Evidence that periodontal pressoreceptors provide positive feedback to jaw closing muscles during mastication. *J. Neurophysiol.*, 58:342-58, 1987.
- Morton, D. B. & Griffiths, P. H. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet. Rec.*, 116:431-6, 1985.
- Moss, M. L. A theoretical analysis of the functional matrix. *Acta Biotheor.*, 18:195-202, 1968.
- Nakanishi, T.; Takahashi, K.; Aoki, C.; Nishikawa, K.; Hattori, T. & Taniguchi, S. Expression of nerve growth factor family neurotrophins in a mouse osteoblastic cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198:891-7, 1994.
- Obata, K.; Tsujino, H.; Yamanaka, H.; Yi, D.; Fukuoka, T.; Hashimoto, N.; Yonenobu, K.; Yoshikawa, H. & Noguchi, K. Expression of neurotrophic factors in the dorsal root ganglion in a rat model of lumbar disc herniation. *Pain*, 99:121-32, 2002.
- Olgart, L. M. Involvement of sensory nerves in hemodynamic reactions. *Proc. Finn. Dent. Soc.*, 88:403-10, 1992.
- Oulis, C. J.; Vadiakas, G. P.; Ekonomides, J. & Dratsa, J. The effect of hypertrophic adenoids and tonsils on the development of posterior crossbite and oral habits. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, 18:197-201, 1994.
- Parner, E. T.; Heidmann, J. M.; Kjaer, I.; Vaeth, M. & Poulsen, S. Biological interpretation of the correlation

of emergence times of permanent teeth. *J. Dent. Res.*, 81:451-4, 2002.

RMS Research Models. En la web de Harlan Laboratories, 2009. Disponible en: [http://www.harlan.com/online\\_literature/rms\\_\\_animal\\_models.hl](http://www.harlan.com/online_literature/rms__animal_models.hl).

Sánchez-Molins, M.; Miravé, F. M. & Ustrell, J. M. Hábito de succión del chupete. Estudio realizado a una población infantil de 3 a 5 años e edad. *Arch. Odontostomatol.*, 13:489-98, 1997.

Sarnat, B. G. & Shanedling, P. D. Postnatal growth of the orbit and upper face in rabbit after exoneration of the orbit. *Arch. Ophthalmol.*, 73:829-37, 1965.

Sinsel, N. K.; Opdebeeck, H. & Guelinckx, P. J. Mandibular condylar growth alterations after unilateral partial facial paralysis: an experimental study in the rabbit. *Plast. Reconstr. Surg.*, 109:181-9, 2002.

Tsuboi, Y.; Nakanishi, T.; Takano-Yamamoto, T.; Miyamoto, M.; Yamashiro, T. & Takigawa, M. Mitogenic effects of neutrophins on a periodontal ligament cell line. *J. Dent. Res.*, 80:881-6, 2001.

Tsuboi, Y.; Takeda, M.; Tanimoto, T.; Ikeda, M.; Matsumoto, S.; Kitagawa, J.; Teramoto, K.; Simizu, K.; Yamazaki, Y.; Shima, A.; Ren, K. & Iwata, K. Alteration of the second branch of the trigeminal nerve activity following inferior alveolar nerve transection in rats. *Pain*, 111:323-34, 2004.

Van Steenberghe, D. The structure and function of periodontal innervation. A review of the literature. *J. Periodontal Res.*, 14:185-203, 1979.

Willis, R. D. & DiCosimo, C. J. The absence of proprioceptive nerve endings in the human periodontal ligament: the role of periodontal mechanoreceptors in the reflex control of mastication. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 48:108-15, 1979.

Yamashiro, T.; Fujiyama, K.; Fujiyoshi, Y.; Inaguma, N. & Takano-Yamamoto, T. Inferior alveolar nerve transection inhibits increase in osteoclast appearance during experimental tooth movement. *Bone*, 26:663-9, 2000.

Dirección para correspondencia:  
Iván Valdivia Gandur  
Unidad de Anatomía  
Departamento Biomédico  
Universidad de Antofagasta  
CHILE

Email: [ivaldivia@uantof.cl](mailto:ivaldivia@uantof.cl)

Recibido : 21-2-1010  
Aceptado: 22-04-2010